

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker serviks masih menjadi salah satu penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia, khususnya di negara berkembang dengan keterbatasan akses terhadap layanan kesehatan. Kanker serviks menduduki urutan ke-14 di antara seluruh kanker dan menempati posisi ke-4 sebagai kanker yang paling sering dialami oleh wanita secara global, dengan lebih dari 500.000 kasus baru dan sekitar 250.000 kematian setiap tahunnya, di mana 80% kasus terjadi di negara-negara berkembang (Fowler *et al.*, 2025). Di Indonesia, kanker serviks menempati peringkat kedua setelah kanker payudara sebagai penyebab kematian akibat kanker pada wanita. Secara biologis, kanker serviks berkembang akibat ketidakseimbangan antara aktivasi onkogen dan inaktivasi gen penekan tumor (tumor suppressor genes), terutama yang dipicu oleh infeksi persisten Human Papillomavirus (HPV) tipe risiko tinggi seperti HPV-16 dan HPV-18, sehingga mengganggu regulasi siklus sel dan mekanisme apoptosis (Bhattacharjee *et al.*, 2022).

Penatalaksanaan kanker serviks bergantung pada stadium penyakit dan meliputi pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi (Prihantono & Faruk, 2021). Berdasarkan pedoman klinis internasional, kemoradiasi merupakan standar terapi pada kanker serviks invasif stadium lanjut karena memberikan kontrol tumor lokal dan peningkatan kelangsungan hidup yang lebih baik dibandingkan terapi tunggal (Chuang *et al.*, 2016). Pedoman nasional Indonesia juga mengadopsi pendekatan serupa dalam tata laksana klinis kanker serviks sebagai acuan praktik pelayanan kesehatan (PNPK Tata Laksana Kanker Serviks, 2018). Namun demikian, meskipun efektif secara klinis, keberhasilan kemoterapi dalam regimen tersebut masih dibatasi oleh toksisitas sistemik dan munculnya resistensi sel kanker, sehingga diperlukan pendekatan tambahan yang mampu meningkatkan efektivitas terapi dengan tetap meminimalkan dampak terhadap sel normal (Crafton & Salani, 2016).

Pada tingkat seluler, kemoterapi bekerja dengan menginduksi kematian sel kanker melalui berbagai mekanisme, termasuk kerusakan DNA dan gangguan regulasi siklus sel, sehingga sering digunakan sebagai model untuk mengevaluasi respon sel kanker terhadap stres genotoksik dalam penelitian *in vitro*. Salah satu agen kemoterapi yang banyak digunakan dalam berbagai jenis kanker adalah doxorubicin, yang bekerja melalui interkalasi DNA, penghambatan topoisomerase II, serta pembentukan radikal bebas yang memicu kerusakan DNA sehingga berujung pada kematian sel kanker. Namun, penggunaan doxorubicin masih menghadapi keterbatasan berupa toksisitas tinggi terhadap sel normal dan potensi resistensi sel kanker, sehingga diperlukan strategi untuk meningkatkan selektivitas dan efektivitas sitotoksiknya (Yang *et al.*, 2022).

Respon sel kanker terhadap kerusakan DNA sangat dipengaruhi oleh mekanisme perbaikan DNA, salah satunya melalui protein poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1). PARP1 berperan penting dalam mendeteksi dan memperbaiki kerusakan DNA, sehingga memungkinkan sel kanker bertahan hidup meskipun mengalami stres genotoksik akibat kemoterapi. Aktivitas PARP1 yang berlebihan pada sel kanker dapat menghambat terjadinya apoptosis, sehingga penghambatan jalur ini berpotensi meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap agen kemoterapi melalui akumulasi kerusakan DNA yang berujung pada kematian sel terprogram dan relevan untuk dikaji dalam strategi terapi kombinasi berbasis peningkatan apoptosis (Prasad *et al.*, 2017; Mann *et al.*, 2023).

Sejalan dengan kebutuhan akan terapi yang lebih selektif, pemanfaatan bahan alam yang mengandung senyawa bioaktif dengan aktivitas antikanker menjadi salah satu pendekatan yang banyak diteliti. Bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) mengandung senyawa bioaktif seperti antosianin poli-asilasi, terutama kelompok ternatin, serta flavonol-glikosida seperti quercetin, kaempferol, dan myricetin yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan sitotoksik (Gamage *et al.*, 2021; Jeyaraj *et al.*, 2021). Beberapa penelitian *in vitro* melaporkan bahwa ekstrak etanol bunga telang mampu menginduksi

apoptosis dan menghambat proliferasi sel kanker melalui peningkatan ekspresi caspase-3 dan modulasi gen pro-apoptotik serta anti-apoptotik (ALshamrani *et al.*, 2022). Selain itu, pendekatan *in silico* juga menunjukkan hasil sejalan, di mana analisis *molecular docking* memperlihatkan bahwa flavonoid utama dalam bunga telang, seperti quercetin, kaempferol, dan myricetin, memiliki afinitas tinggi terhadap protein pengatur siklus sel, termasuk CDK-2 dan CDK-6 (Ullah *et al.*, 2019; Zian *et al.*, 2022). Temuan tersebut mengindikasikan keterlibatan senyawa aktif bunga telang dalam pengaturan jalur apoptosis pada sel kanker.

Potensi antikanker ekstrak bunga telang membuka peluang pengembangannya dalam meningkatkan efektivitas kemoterapi. Pendekatan penambahan senyawa bioaktif dari tumbuhan pada obat kemoterapi dilaporkan mampu menghasilkan efek sinergis, yaitu meningkatkan apoptosis pada sel kanker sekaligus menurunkan dosis obat kemoterapi yang diperlukan, sehingga berpotensi mengurangi toksisitas terhadap sel normal (Abdel-Sattar *et al.*, 2023; Kciuk *et al.*, 2023; Rollando *et al.*, 2023). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menilai dan menganalisis persentase viabilitas sel, efek sitotoksik, serta efek peningkatan apoptosis pada sel kanker serviks (HeLa) setelah diberikan perlakuan dengan penambahan ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) pada doxorubicin, dengan pendekatan *in vitro* yang didukung oleh analisis *in silico*, sebagai dasar pengembangan strategi terapi kombinasi berbasis peningkatan efektivitas dan selektivitas kemoterapi.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) dan doxorubicin dengan konsentrasi tertentu terhadap viabilitas sel kanker serviks HeLa?
2. Apakah penambahan ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) pada doxorubicin menunjukkan efek sinergis dalam menurunkan viabilitas sel kanker serviks HeLa?
3. Apakah penambahan ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) pada doxorubicin mampu meningkatkan apoptosis sel kanker serviks HeLa melalui ekspresi protein apoptosis PARP1?

4. Apa saja target protein dan bagaimana potensi interaksi senyawa aktif bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) dengan protein yang berperan dalam proses apoptosis sel kanker serviks berdasarkan analisis *in silico*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui aktivitas antikanker dan mekanisme kematian sel dari penambahan ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) pada doxorubicin sel kanker serviks HeLa.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis nilai viabilitas dari sel kanker serviks HeLa dengan pemberian ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) dan doxorubicin.
2. Menganalisis efek sinergis penambahan ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) pada doxorubicin dalam menurunkan viabilitas sel kanker serviks HeLa.
3. Menganalisis efek peningkatan apoptosis sel kanker serviks HeLa dengan penambahan ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) pada doxorubicin melalui ekspresi protein apoptosis PARP1.
4. Mengidentifikasi jalur molekuler dan target protein yang berpotensi terlibat dalam aktivitas apoptosis sel kanker serviks HeLa akibat perlakuan ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) berdasarkan analisis *in silico*.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti**

Dapat menerapkan kemampuan dalam melakukan penelitian, berpikir kritis, menganalisis data, dan memperoleh ilmu pengetahuan sehingga dapat menghasilkan tulisan ilmiah dalam bidang Ilmu Biomedis.

#### **1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Dapat menambah mengenai potensi terapi berbasis bahan alam dengan obat konvensional sebagai agen antikanker. Serta menjadi bahan informasi baru bagi tenaga medis lainnya tentang pemanfaatan penambahan ekstrak bunga

telang (*Clitoria ternatea L.*) pada doxorubicin sebagai obat antikanker terutama untuk kanker serviks.

#### **1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti Lain**

Dapat menambah referensi ilmiah terkait potensi sinergis penambahan ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) pada doxorubicin sebagai antikanker sehingga memperluas penelitian di tingkat lebih lanjut.

#### **1.4.4 Manfaat Bagi Institusi**

Dapat memperkuat kontribusi institusi dalam penelitian inovatif terkait terapi kombinasi berbasis bahan alam dan kemoterapi. Serta dapat mempublikasikan artikel ilmiah ke jurnal nasional maupun internasional yang berdampak pada reputasi institusi.

#### **1.4.5 Manfaat Bagi Masyarakat**

Dapat menambah pengetahuan masyarakat tentang manfaat penambahan ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) pada obat kemoterapi dapat berpotensi meningkatkan efektivitas terapi kanker serviks serta berpeluang mengurangi efek samping kemoterapi tunggal.

