

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker serviks merupakan salah satu jenis kanker yang paling umum menyerang perempuan di seluruh dunia (Wu *et al.*, 2025). Berdasarkan laporan GLOBOCAN tahun 2022, kanker serviks menempati urutan keempat kanker yang paling sering terjadi pada perempuan di dunia, dengan 662.301 kasus baru dan 348.874 kematian (Bray *et al.*, 2024). Angka kejadian penyakit ini sebesar 14,12 per 100.000 perempuan dan tingkat mortalitas sebesar 7,08 per 100.000 perempuan. Kanker serviks merupakan penyebab kematian kedua tertinggi akibat kanker pada perempuan di Indonesia, dengan estimasi 36.964 kasus baru dan 20.708 kematian pada tahun yang sama (Bray *et al.*, 2024). Data tersebut menunjukkan bahwa kanker serviks tetap menjadi beban signifikan, terutama di negara-negara berkembang di mana akses terhadap skrining, vaksinasi, dan pengobatan masih terbatas (Srinath *et al.*, 2023).

Kanker serviks secara epidemiologis tidak hanya menjadi ancaman kesehatan individu tetapi juga memengaruhi stabilitas sosial ekonomi. Penyakit ini sering kali menyerang perempuan usia produktif yang pada akhirnya berdampak pada keluarga dan masyarakat luas. Peningkatan kasus kanker serviks terjadi di beberapa wilayah terutama di negara berkembang. Peningkatan insidensi kanker serviks di negara berkembang dipengaruhi oleh faktor lingkungan, gaya hidup, serta keterbatasan akses terhadap layanan kesehatan (Sung *et al.*, 2021).

Tatalaksana kanker serviks saat ini mencakup berbagai modalitas yang dipilih berdasarkan stadium penyakit, meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, imunoterapi, serta kombinasi terapi pada kasus dengan faktor risiko tinggi (Mora-Soto *et al.*, 2025). Tingkat kelangsungan hidup lima tahun pada stadium awal mencapai 85-90%, namun angka ini turun drastis menjadi kurang dari 20% pada stadium lanjut (Wright *et al.*, 2019). Kondisi ini menekankan bahwa penanganan kanker serviks stadium lanjut masih menjadi tantangan klinis yang belum sepenuhnya teratasi.

Setiap modalitas terapi kanker serviks saat ini masih memiliki keterbatasan, baik dari segi efektivitas maupun dampak toksisitas terhadap kualitas hidup pasien. Pembedahan radikal sering dikaitkan dengan disfungsi kandung kemih, limfedema ekstremitas bawah, serta risiko fistula ureter dan limfokel (Mora-Soto *et al.*, 2025). Kemoterapi kerap menimbulkan toksisitas akut seperti mual, muntah, kelelahan, penurunan sel darah, serta risiko infeksi dan kerusakan saraf panjang (Lustberg *et al.*, 2023). Efektivitas kemoterapi pada kanker serviks juga dibatasi oleh munculnya resistensi obat (Marima *et al.*, 2024). Imunoterapi berbasis penghambatan jalur PD-1/PD-L1 seperti pembrolizumab menunjukkan peningkatan respons klinis yang signifikan pada kanker serviks, namun aksesibilitasnya masih terbatas akibat tingginya biaya terapi (Courtney *et al.*, 2025).

Keterbatasan terapi kanker serviks mendesak adanya pendekatan terapeutik baru yang lebih selektif, aman, dan minim efek samping. Senyawa bioaktif dari tumbuhan terbukti menjadi kandidat yang kuat dengan toksisitas rendah terhadap sel normal dan kemampuan menargetkan sel kanker secara spesifik (Mazumder *et al.*, 2022).

Penyebab utama kanker serviks adalah infeksi persisten oleh virus *Human Papillomavirus* (HPV). Mayoritas kasus kanker serviks dikaitkan dengan infeksi HPV risiko tinggi, terutama tipe HPV-16 dan HPV-18 yang berkontribusi terhadap sekitar 70% dari seluruh kasus kanker serviks (Okunade, 2020). Infeksi HPV ditularkan terutama melalui kontak seksual, dan meskipun sebagian besar infeksi bersifat transien dan dieliminasi oleh sistem imun dalam 1-2 tahun, infeksi persisten pada 10-20% kasus dapat berkembang menjadi kanker invasif setelah 10-20 tahun (Schiffman *et al.*, 2016).

Mekanisme karsinogenesis HPV melibatkan integrasi genom virus ke dalam DNA inang, kemudian terjadi peningkatan ekspresi onkogen E6 dan E7 (Ranasinghe & McMillan, 2025). Gen E6 dari HPV berfungsi sebagai onkogen utama yang menghambat apoptosis dan mempromosikan proliferasi sel kanker. Protein E6 berikatan dengan protein *E6-associated protein* (E6AP), membentuk kompleks yang mendegradasi protein p53, sehingga mencegah aktivasi jalur apoptosis dan memungkinkan sel kanker bertahan hidup di bawah stres

(Ranasinghe & McMillan, 2025). Protein E6 juga mengganggu siklus sel dengan mengaktivasi telomerase dan menginduksi instabilitas genom, yang semakin memperburuk perkembangan tumor (Hao *et al.*, 2024). Temuan ini menegaskan overekspresi E6 sebagai faktor utama dalam mempertahankan keganasan sel kanker serviks, menjadikannya sebagai target terapeutik yang strategis dan menjanjikan (Ranasinghe & McMillan, 2025).

Flavonoid sebagai salah satu kelompok senyawa polifenol tumbuhan banyak diteliti karena aktivitas antikankernya, termasuk kemampuan menghambat proliferasi sel dan menginduksi apoptosis, dengan toksisitas yang relatif rendah terhadap sel normal (Panche *et al.*, 2016; Mazumder *et al.*, 2022). Flavonoid bekerja dengan memodulasi jalur sinyal seperti PI3K/Akt/mTOR, NF- κ B, dan MAPK, menginduksi apoptosis, menghentikan siklus sel, dan menghambat angiogenesis (Obaid *et al.*, 2024). Luteolin merupakan salah satu flavonoid yang banyak ditemukan dalam berbagai tanaman seperti seledri, bunga krisan, paprika, wortel, daun bawang, brokoli, kulit kacang tanah, dan peterseli (Raina *et al.*, 2021).

Penelitian sebelumnya telah mengeksplorasi efek luteolin pada sel HeLa dan sel kanker serviks terkait HPV. Penelitian oleh Ham *et al.* (2014) menunjukkan bahwa luteolin dapat menginduksi apoptosis pada sel HeLa melalui inhibisi ekspresi E6/E7 (Ham *et al.*, 2014). Penelitian oleh Raina *et al.* (2021) melaporkan bahwa luteolin menghambat proliferasi sel HeLa dengan memodulasi jalur Akt/mTOR dan MAPK (Raina *et al.*, 2021). Penelitian oleh Cao *et al.* (2018) menunjukkan bahwa luteolin dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker serviks terhadap kemoterapi cisplatin melalui inhibisi jalur PI3K/AKT dan modulasi ekspresi protein *multidrug resistance*. Sebagian besar penelitian tersebut menggunakan rentang konsentrasi yang relatif terbatas, umumnya berkisar antara 10–40 μ M, sehingga pemahaman komprehensif tentang potensi penuh luteolin pada rentang dosis yang lebih luas masih belum tergali secara optimal. Keterkaitan antara konsentrasi efektif luteolin dengan perubahan ekspresi gen E6 juga belum dieksplorasi secara spesifik (Cao *et al.*, 2018).

Sel HeLa, galur sel kanker serviks yang berasal dari tumor Henrietta Lacks pada tahun 1951, menjadi model *in vitro* utama untuk mempelajari karsinogenesis terkait HPV-18. Sel HeLa mengekspresikan E6 dan E7 dan merepresentasikan karakteristik kanker serviks manusia seperti resistensi apoptosis, proliferasi tinggi, dan integrasi genom virus (Wang *et al.*, 2024). Keuntungan HeLa sebagai model meliputi kemudahan kultur, stabilitas genetik relatif untuk studi jangka panjang, dan representasi infeksi HPV persisten (Zuñiga Martinez *et al.*, 2022).

Studi sebelumnya menunjukkan potensi luteolin dalam menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada sel kanker serviks terkait HPV, serta menurunkan ekspresi onkogen E6. Penelitian yang mengevaluasi perubahan ekspresi gen E6 menggunakan konsentrasi luteolin yang ditetapkan berdasarkan nilai IC_{50} pada masing-masing waktu inkubasi masih terbatas. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh luteolin terhadap ekspresi gen E6 menggunakan konsentrasi perlakuan yang ditetapkan berdasarkan nilai IC_{50} pada masing-masing waktu inkubasi.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana sitotoksitas luteolin terhadap viabilitas sel kanker serviks HeLa?
- 1.2.2 Bagaimana pengaruh pemberian luteolin terhadap ekspresi gen E6 pada sel kanker serviks HeLa?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian senyawa aktif luteolin terhadap ekspresi gen E6 HPV pada sel HeLa.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1. Mengetahui sitotoksitas luteolin terhadap viabilitas sel kanker serviks HeLa
- 2. Mengetahui pengaruh pemberian luteolin terhadap ekspresi gen E6 pada sel kanker serviks HeLa

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sarana bagi peneliti untuk meningkatkan kemampuan dalam memahami dan mengaplikasikan bidang keilmuan yang telah dipelajari, terutama mengenai infeksi HPV yang merupakan penyebab terbanyak terjadinya kanker serviks serta efek senyawa bioaktif alami luteolin dalam memodulasi ekspresi gen onkogenik HPV.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan ilmu kedokteran berkaitan dengan potensi senyawa aktif luteolin sebagai kandidat agen anti-HPV, khususnya dalam hal karakterisasi hubungan dosis-respon terhadap ekspresi gen E6 yang dapat menginformasikan desain studi praklinis dan translasi klinis lebih lanjut.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Peneliti mengharapkan hasil dari penelitian ini dapat menambah pengetahuan masyarakat bahwa luteolin, salah satu senyawa flavonoid yang terdapat dalam berbagai sayuran, memiliki potensi sebagai agen alami yang dapat menghambat ekspresi gen onkogenik HPV dan berkontribusi dalam upaya pengobatan serta pengendalian kanker serviks.