

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker menjadi salah satu penyebab utama kematian di dunia karena karakteristiknya berupa proliferasi sel yang tidak terkendali dan kemampuannya dalam bermetastasis (Tilsed et al., 2022). Salah satu pendekatan utama pengobatan kanker adalah dengan kemoterapi, yaitu penggunaan senyawa sitotoksik yang menyerang sel kanker secara sistemik. Mekanisme dasar kemoterapi adalah menargetkan dan menghancurkan sel yang sedang aktif membelah, sehingga mendorong pada kematian sel (Strasser & Vaux, 2020).

Doxorubicin telah menjadi obat kemoterapi utama kanker sejak lama. Doxorubicin termasuk dalam kategori obat kemoterapi kelompok antrasiklin. Obat golongan ini bekerja sebagai agen pro-oksidan yang meningkatkan stres oksidatif di dalam sel kanker (Marioli-Sapsakou & Kourti, 2021). Peningkatan ROS ini menyebabkan kerusakan pada DNA, protein, dan membran sel, yang akhirnya memicu kematian sel kanker (Pilco-Ferreto & Calaf, 2016).

Efek samping secara terus-menerus dari pemberian obat kemoterapi doxorubicin antara lain mual, muntah, diare, rambut rontok (alopesia), ruam kemerahan pada kulit, anemia, leukopenia, trombositopenia, konstipasi, serta peningkatan kadar asam urat dalam darah (van der Zanden et al., 2021). Selain mengalami efek samping tersebut, doxorubicin memiliki potensi terkena efek samping seperti neurotoksisitas melalui stress oksidatif pada sel normal dan neuropati dikarenakan kematian selnya tidak 100% terprogram (El-Agamy et al., 2019).

Salah satu solusi efek samping tersebut adalah mengkombinasikan doxorubicin dengan senyawa antikanker berkadar toksik rendah terhadap sel normal seperti resveratrol. Resveratrol merupakan senyawa polifenol yang ditemukan dalam anggur, kedelai, kacang tanah, dan berbagai berry-berryan telah menunjukkan potensi sebagai antioksidan dan anti inflamasi (Bhadra, 2022). Hasil penelitian Leis et al., 2020 menunjukkan bahwa resveratrol menghambat hingga 80% pertumbuhan

tumor neuroblastoma, meningkatkan apoptosis (kematian sel terprogram) (Bhadra, 2022), dan menekan siklus sel kanker (Leis et al., 2020).

Resveratrol memiliki efek antioksidan yang menurunkan ROS dan melindungi sel normal dari kerusakan oksidatif akibat doxorubicin, tetapi dalam konteks sel kanker, kombinasi resveratrol dan doxorubicin dapat meningkatkan efek kemoterapi dengan cara resveratrol memperkuat apoptosis dan menghambat proliferasi sel kanker, sekaligus mengatur ekspresi gen yang mengendalikan ROS dan mekanisme pertahanan sel kanker, sehingga ROS yang dihasilkan doxorubicin lebih efektif dalam memicu kematian sel kanker (Rai et al., 2016).

Oleh karena itu, untuk mengetahui bagaimana peran resveratrol dan sinergitasnya dengan doxorubicin terhadap sitotoksisitas, respon sferoid dan migrasi sel maka dilakukan penelitian menggunakan sel kultur SH-SY5Y. Penggunaan model sel kultur dapat diketahui peran sinergisitas kerja resveratrol dan doxorubicin, melalui model migrasi sel dan model sferoid. Pengujian model migrasi sel dilakukan untuk menguji viabilitas dan pergerakan sel yang mengarah terhadap kemampuan sel, terutama sel kanker, dalam berpindah atau bermigrasi setelah perlakuan dengan senyawa tertentu. Hal ini penting karena migrasi sel berkaitan erat dengan proses metastasis, yaitu penyebaran sel kanker ke jaringan atau organ lain (Namkaew et al., 2018). Pengujian model sferoid digunakan untuk menguji respon toksisitas sel yang sesungguhnya di dalam tubuh (Barbosa et al., 2022). Hal ini memungkinkan respon terhadap sitotoksisitas zat lebih mendekati kondisi nyata sel dalam tubuh.

B. Rumusan Masalah

1. Berapakah dosis IC_{50} senyawa resveratrol dan doxorubicin?
2. Bagaimanakah sitotoksisitas dari kombinasi doxorubicin dan resveratrol terhadap sel SH-SY5Y?
3. Bagaimanakah sinergisitas kinerja dari kombinasi doxorubicin dan resveratrol terhadap sel SH-SY5Y?
4. Bagaimanakah respon sferoid 3D dan migrasi sel pada sel SH-SY5Y setelah pemberian doxorubicin dan resveratrol?

C. Tujuan

1. Menghitung dosis IC_{50} senyawa resveratrol dan doxorubicin.
2. Menganalisis sitotoksisitas dari kombinasi doxorubicin dan resveratrol terhadap sel SH-SY5Y.
3. Menganalisis sinergisitas kinerja dari kombinasi doxorubicin dan resveratrol terhadap sel SH-SY5Y.
4. Menganalisis respon spheroid 3D dan migrasi sel pada sel SH-SY5Y setelah pemberian doxorubicin dan resveratrol.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat sebagai studi awal terkait bagaimana efektivitas resveratrol dalam menghambat pertumbuhan hingga menyebabkan kematian sel SH-SY5Y tanpa meningkatkan dosis obat kemoterapi dengan efek samping cukup serius seperti doxorubicin. Penelitian ini juga menggunakan model spheroid 3D yang lebih mirip dengan kondisi agregat sel kanker sebenarnya dalam tubuh, sehingga hasilnya lebih relevan untuk pengembangan terapi kanker. Hasilnya juga dapat menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut atau pengembangan terapi kombinasi yang lebih aman dan efektif, khususnya untuk kanker neuroblastoma.

UNIVERSITAS NEGERI JAKARTA