

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker salah satu masalah kesehatan global yang semakin meningkat, dengan diperkirakan mencapai sekitar 20 juta kasus baru dan 9,7 juta kematian pada tahun 2022 (Siegel et al., 2022). Data *Global Cancer Observatory* (Globocan), terdapat lebih dari 408.661 kasus baru dan hampir 242.099 penyebab kematian di Indonesia pada tahun 2022 (Ferlay et al., 2021). Dalam pengobatan kanker, kemoterapi masih menjadi salah satu modalitas utama dalam pengobatan kanker. Salah satu obat kemoterapi yang paling umum digunakan adalah doxorubicin (DOX) yang dapat mengobati berbagai jenis kanker (Varela-López et al., 2019).

DOX merupakan agen kemoterapi golongan antrasiklin yang sering digunakan dalam pengobatan neuroblastoma. Obat ini bekerja dengan menghambat topoisomerase II, merusak DNA, dan menghasilkan radikal bebas (ROS) yang memicu stres oksidatif dan kematian sel kanker (Micallef & Baron, 2020). Efektivitas DOX dibatasi oleh efek samping neurotoksik yang dapat berkontribusi pada perkembangan neuropati perifer (Gabal, 2024). Kondisi ini menyebabkan penurunan kualitas hidup dan penghentian terapi secara dini yang menjadikannya tantangan besar dalam terapi kanker jangka panjang (Pachman et al., 2015).

Efektivitas DOX dalam pengobatan tidak hanya ditentukan oleh mekanisme kerjanya, namun juga pada kemampuannya untuk mempertahankan akumulasi obat di dalam sel dalam jangka waktu tertentu atau dikenal sebagai retensi obat (Hayward et al., 2013). Penelitian Gonçalves et al. (2015) menunjukkan bahwa beberapa sel kanker membutuhkan dosis lebih optimal untuk memicu kematian sel. Tingkat retensi ini sangat mempengaruhi jalur kematian sel, kondisi kelangsungan hidup sel tergantung pada seberapa besar tingkat kerusakan yang diinduksi oleh DOX. Tingkat kerusakan yang tidak parah, sel masih dapat memperbaiki kerusakan DNA melalui mekanisme perbaikan DNA. Jika kerusakan cukup signifikan dan sel tidak mampu memperbaiki sepenuhnya, maka sel akan memulai jalur apoptosis. Jalur ini diperlukan sel bertujuan untuk menghindari transformasi menjadi sel yang lebih berbahaya (D'Arcy, 2019; Ghosh & Ghosh, 2021). Jalur ini lebih diinginkan

dalam terapi kanker dibandingkan nekrosis karena menghindari inflamasi dan lebih aman bagi sel sehat di sekitarnya. Proses yang terjadi merupakan bagian dari respons sel terhadap kerusakan yang disebabkan oleh obat kemoterapi.

Strategi untuk mengkombinasikan agen kemoterapi dengan bahan alami sangat diperlukan dalam meningkatkan efektivitas terapi kanker. Terapi kombinasi terbukti efektif dibandingkan terapi terpisah karena dapat meningkatkan potensi sitotoksik, menurunkan dosis obat, dan mengurangi toksisitas tanpa mengurangi efektivitas terapi (Mokhtari et al., 2017). Strategi pemberian DOX bersama resveratrol (RSV) dapat mencegah resistensi terhadap kemoterapi, berpotensi menginduksi apoptosis, penghentian siklus sel pada sel kanker dan memperbaiki efek samping yang disebabkan DOX pada sel normal. Hal ini didukung oleh kemampuan RSV sebagai *sensitizer* yang dapat meningkatkan sensitivitas kanker terhadap agen kemoterapi, meminimalkan pertumbuhan dan perkembangan kanker (Mirzaei et al., 2022). Selain itu, telah terbukti bahwa RSV tidak hanya bertindak sebagai agen *chemosensitizer*, tetapi juga memiliki sifat antiproliferatif, antioksidan, antiapoptosis, dan anti-inflamasi (Hu et al., 2021). Maka diperlukan deteksi kematian sel secara apoptosis dan nekrosis untuk mengevaluasi efek kombinasi RSV dan DOX.

Analisis Annexin V/PI untuk menganalisis kematian sel baik secara apoptosis maupun nekrosis bahkan dapat mengidentifikasi apoptosis awal dan apoptosis lanjut. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme perbedaan antara apoptosis dan nekrosis sangat penting dalam mengevaluasi efektivitas terapi antikanker. Metode Annexin V/Propidium Iodide (PI) memungkinkan identifikasi fase-fase kematian sel secara akurat, di mana Annexin V mendeteksi ekspresi fosfatidilserin pada permukaan sel saat apoptosis awal, sedangkan PI hanya masuk ke dalam sel dengan membran yang rusak, seperti pada apoptosis lanjut dan nekrosis. Kombinasi kedua penanda ini, dapat membedakan antara sel hidup, apoptosis awal, apoptosis lanjut, dan nekrosis menjadikan metode ini ideal untuk mengevaluasi efek terapi yang memicu kematian sel (Gielecińska et al., 2023).

Evaluasi mekanisme kematian sel yang dipicu oleh terapi tersebut secara lebih tepat, model *in vitro* menggunakan neuroblastoma SH-SY5Y *cell line* sering digunakan untuk mempelajari sitotoksik obat (Çelik Turgut, 2023). Beberapa efek

biologis RSV dan DOX secara terpisah pada sel neuroblastoma telah terbukti pada sel SH-SY5Y, termasuk neuroproteksi dan antikanker (González-Sarrías et al., 2017; Namkaew et al., 2018). Namun, belum banyak studi yang secara spesifik mengkaji efek kombinasi RSV dan DOX terhadap apoptosis dan nekrosis dalam model sel SH-SY5Y. Oleh karena itu, penelitian ini penting untuk mengetahui kombinasi RSV dengan DOX dapat meningkatkan efektivitas kemoterapi dan menjaga keseimbangan antara apoptosis dan nekrosis, sehingga dapat menekan kerusakan jaringan sehat dan mengurangi efek samping sitotoksik yang berlebih.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, beberapa permasalahan yang dapat dirumuskan adalah:

1. Bagaimanakah perbedaan kepadatan sel SH-SY5Y setelah pemberian resveratrol dan doxorubicin?
2. Apakah terdapat perbedaan persentase apoptosis dan nekrosis pada sel SH-SY5Y yang diberi resveratrol dan doxorubicin?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui kepadatan sel SH-SY5Y setelah pemberian resveratrol dan doxorubicin
2. Menganalisis perbedaan persentase apoptosis dan nekrosis pada sel SH-SY5Y yang diberi resveratrol dan doxorubicin.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat untuk memberikan pemahaman tentang kemampuan resveratrol dalam meningkatkan apoptosis dan menekan nekrosis pada sel neuroblastoma yang disebabkan oleh doxorubicin. Penemuan ini dapat mendorong pengembangan terapi neuroblastoma yang lebih aman dengan mengurangi efek samping kemoterapi dan menambahkan resveratrol sebagai senyawa pelengkap dalam pengobatan kanker.