

Rumpun Ilmu	: Ilmu Kedokteran Dasar & Biomedis
Bidang Keahlian	: Medical Sciences
Jenis Riset	: Dasar

PROPOSAL PENELITIAN  
SKEMA PENELITIAN DOSEN PEMULA



EFEK SINERGIS KURKUMIN DAN KUERSETIN SEBAGAI AGEN  
ANTIANKER PADA SEL HELA DAN VERO SECARA IN VITRO

TIM PENELITI :

Ketua : dr. Muhammad Agita Hutomo, MMR

Anggota : 1. dr. Widea Rossi Desvita, Sp. KJ

Mahasiswa Terlibat : 1. Melita Siti Muniroh (2000023130)  
2. Irna Irfiani (2000023157)  
3. Rahmatika Hul Haqqi (2000023166)  
4. Rizky Chendrakasih (2000023164)  
5. Nabila Amanda Putri (2000034030)

KEDOKTERAN  
KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN  
MARET 2024

HALAMAN PENGESAHAN  
PROPOSAL PENELITIAN DANA INTERNAL UAD  
TAHUN AKADEMIK 2023/2024

Judul Penelitian : EFEK SINERGIS KURKUMIN DAN KUERSETIN SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PADA SEL HELA DAN VERO SECARA IN VITRO  
Butir Renstra Prodi/Pusat : Kelompok Penelitian  
TSE Penelitian : 20.10-Medical and health sciences  
Jenis Riset : Dasar  
Skala TKT : 2

**Ketua Peneliti**

a. Nama Lengkap dan Gelar : dr. Muhammad Agita Hutomo MMR  
b. NIY/NIP : 60181127  
c. Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Kedokteran  
d. Pendidikan Terakhir : S2  
e. Jabatan Akademik : Belum Punya

**Anggota Peneliti**

Nama Lengkap dan Gelar : 1. Widea Rossi Desvita, dr. , Sp. KJ (Kedokteran)

**Anggota Peneliti Eksternal**

Nama Lengkap dan Gelar :

**Dosen Pembimbing**

Nama Lengkap dan Gelar : AKROM, Dr. dr., M.Kes.  
b. Fakultas/Program Studi : Farmasi / Farmasi

Jumlah mahasiswa terlibat : 5 orang  
Lama Penelitian : 8 bulan  
Biaya Total Penelitian : Rp. 9.000.000,00  
- Diusulkan ke UAD : Rp. 9.000.000,00  
- Sumber Dana Lain : Rp. 0,00

Mengetahui,  
Dosen Pembimbing,



AKROM, Dr. dr., M.Kes.  
NIP/NIY. 60990196

Yogyakarta, 12 Juli 2023  
Ketua Pengusul,



dr. Muhammad Agita Hutomo MMR  
NIP/NIY/60181127

Menyetujui,  
Kepala LPPM Universitas Ahmad Dahlan,



Anton Yudhana, S.T., M.T., Ph.D.  
NIP/NIY. 60010383

**COVER LETTER**  
**REVISI PROPOSAL PENELITIAN TA. 2023/2024**

Ketua Peneliti : Muhammad Agita Hutomo, dr., MMR  
Judul Penelitian : EFEK SINERGIS KURKUMIN DAN KUERSETIN SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PADA SEL HELA DAN VERO SECARA IN VITRO  
Hari, Tanggal Review : Senin, 31 Juli 2023

No.	Kriteria (Indikator Penilaian)	Komentar Reviewer	Isi Perbaikan
1.	<b>KELENGKAPAN RINGKASAN</b> Kelengkapan Ringkasan meliputi indikator : (i) latar belakang, (ii) tujuan penelitian, (iii) tahapan metode penelitian, (iv) luaran yang ditargetkan serta (v) uraian TKT penelitian yang diusulkan.	ada ketidak sesuaian keluaran penelitian antara di abstrak dg disistem	Terimakasih, sudah disesuaikan.
2.	<b>KEJELASAN RINGKASAN</b> Kejelasan Ringkasan yang meliputi indikator : (i) latar belakang, (ii) tujuan penelitian, (iii) tahapan metode penelitian, (iv) luaran yang ditargetkan serta (v) uraian TKT penelitian yang diusulkan.	perlu diperbaiki keuaran penelitian	Terimakasih, sudah disesuaikan.
3.	<b>KELENGKAPAN LATAR BELAKANG</b> Kelengkapan Latar Belakang meliputi indikator : (i) permasalahan yang akan diteliti, (ii) tujuan penelitian, (iii) urgensi penelitian, (iv) alasan mengenai pemilihan skema penelitian.	perlu ditambahkan alasan pemilihan skema penelitian	Terimakasih, sudah ditambahkan.
4.	<b>KEJELASAN LATAR BELAKANG</b> Kejelasan Latar Belakang yang meliputi indikator : (i) permasalahan yang akan diteliti, (ii) tujuan penelitian, (iii) urgensi penelitian, (iv) alasan mengenai pemilihan skema penelitian.	Perlu diperjelas yang dimaksud dengan istilah "indeks kombinasi" pada tujuan penelitian. Perlu dijelaskan tentang alasan pemilihan skema.	Terimakasih, sudah dijelaskan.
5.	<b>KELENGKAPAN TINJAUAN PUSTAKA</b> Kelengkapan Tinjauan Pustaka meliputi indikator : (i) state of the art dan peta jalan (road map) dalam bidang yang diteliti, (ii) sumber pustaka/referensi primer relevan dan mengutamakan hasil penelitian pada jurnal ilmiah dan/atau paten yang terkini, (iii) menggunakan sumber pustaka 10 tahun terakhir.	Belum ada roadmap penelitian.	Terimakasih, sudah ditambahkan roadmap.
6.	<b>KEJELASAN TINJAUAN PUSTAKA</b> Kejelasan Tinjauan Pustaka yang meliputi indikator : (i) state of the art dan peta jalan (road map) dalam bidang yang diteliti, (ii) penggunaan sumber pustaka/referensi primer relevan dan mengutamakan hasil penelitian pada jurnal ilmiah dan/atau paten yang terkini, (iii) menggunakan sumber pustaka 10 tahun terakhir.	Road map penelitian perlu ditambahkan dengan keterangan yang jelas. Perlu penjelasan secara eksplisit tentang state of the art penelitian	Terimakasih, sudah ditambahkan roadmap.

7.	<b>KELENGKAPAN METODE PENELITIAN</b> Kelengkapan Metode Penelitian meliputi indikator : (i) populasi, sampel dan teknik sampling, (ii) metode pengumpulan data, (iii) desain penelitian, (iv) prosedur penelitian, (v) analisis data yang dilengkapi dengan diagram alir penelitian yang menggambar apa yang sudah dilaksanakan dan yang akan dikerjakan selama waktu yang diusulkan. Bagan penelitian harus dibuat secara utuh dengan penahapan yang jelas, mulai dari awal bagaimana proses dan luarannya, dan indikator capaian yang ditargetkan.	bagan alir penelitian perlu ditambahkan	Terimakasih, sudah ditambahkan bagan alir.
8.	<b>KEJELASAN METODE PENELITIAN</b> Kejelasan Metode Penelitian meliputi indikator : (i) populasi, sampel dan teknik sampling, (ii) metode pengumpulan data, (iii) desain penelitian, (iv) prosedur penelitian, (v) analisis data yang dilengkapi dengan diagram alir penelitian yang menggambar apa yang sudah dilaksanakan dan yang akan dikerjakan selama waktu yang diusulkan. Bagan penelitian harus dibuat secara utuh dengan penahapan yang jelas, mulai dari awal bagaimana proses dan luarannya, dan indikator capaian yang ditargetkan.	bagan alir perlu ditambahkan disertai keterangan yang menjelaskan	Terimakasih, sudah ditambahkan bagan alir.
9.	<b>DAFTAR PUSTAKA</b> Daftar pustaka meliputi indikator : (i) penulisan daftar pustaka berdasarkan sistem nomor sesuai dengan urutan pengutipan, (ii) hanya pustaka yang disitasi pada usulan penelitian yang dicantumkan dalam daftar pustaka, (iii) minimal 15 referensi.	memenuhi	Terimakasih

#### Luaran Penelitian

No.	Luaran	Nama/Judul	Jenis
1.	Artikel di Jurnal Nasional Terakreditasi Sinta 5	ADMJ	Wajib

**PROPOSAL PENELITIAN DANA INTERNAL UAD  
TAHUN AKADEMIK 2023/2024**

**A. DATA PENELITIAN**

**1. Identitas Penelitian**

- a. NIY/NIP : 60181127
- b. Nama Lengkap : Muhammad Agita Hutomo, dr., MMR
- c. Judul : EFEK SINERGIS KURKUMIN DAN KUERSETIN SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PADA SEL HELA DAN VERO SECARA IN VITRO
- d. Lokasi Penelitian : Yogyakarta
- e. Lama Penelitian : 8 Bulan
- f. Tanggal Mulai : 01 Agustus 2023
- g. Tanggal Rencana Selesai : 30 Maret 2024

**2. Skema Penelitian**

- a. Skema Penelitian : Internal - Penelitian Dosen Pemula
- b. Jenis Riset : Dasar
- c. Tingkat Kesiapterapan Teknologi (TKT) : 2
- d. Tujuan Sosial Ekonomi (TSE) : 20.10-Medical and health sciences
- e. Bidang Kepakaran : Medical Sciences
- f. Bidang Fokus : Kesehatan, Obat, dan Pangan
- g. Tema Penelitian : Pengembangan OHT untuk terapi DM, Immunomodulator dan kanker berbasis Bitter substance
- h. Topik Penelitian : Uji mutu, khasiat dan keamanan Praklinis ekstrak anti cancer
- i. Renstra Penelitian : Kelompok Penelitian
- j. Rumpun Ilmu : Ilmu Kedokteran Dasar & Biomedis
- k. Pembimbing : AKROM, Dr. dr., M.Kes.

**B. SUBSTANSI PENELITIAN**

**Data Mitra**

- a. Nama Mitra : Tidak ada mitra
- b. Alamat Mitra : tidak ada mitra

**C. ANGGOTA PENELITIAN**

**1. Anggota Internal**

- Nama Anggota Internal : 1. dr. Widea Rossi Desvita, Sp. KJ

**2. Anggota Mahasiswa**

- Nama Anggota Mahasiswa : 1. Melita Siti Muniroh (2000023130)  
2. Irna Irfiani (2000023157)  
3. Rahmatika Hul Haqqi (2000023166)  
4. Rizky Chendrakasih (2000023164)  
5. Nabila Amanda Putri (2000034030)

**3. Anggota Eksternal**

- Nama Anggota Eksternal : -

**D. RINCIAN DANA PENELITIAN**

**1. Dana Penelitian**

- a. Usulan Dana : Rp. 9.000.000,00
- b. Pemberi Dana Lain :
- c. Jumlah Dana Lain : Rp. 0,00
- d. Total Usulan Dana Penelitian : Rp. 9.000.000,00
- e. Dana Disetujui (LPPM) : Rp. 7.600.000,00

**2. Komponen Biaya**

No.	Komponen Biaya	Item	Satuan	Volume	Biaya Satuan (Rp)	Total (Rp)
1.	Pembelian Barang	Kurkumin	Gram	100	10.000,00	1.000.000,00
2.	Pembelian Barang	Kuersetin	Gram	100	10.000,00	1.000.000,00
3.	Analisis Data	Pengujian sitotoksik	Per Penelitian	1	2.500.000,00	2.500.000,00
4.	Pengumpulan Data	ethical clereance	OK (Kali)	1	500.000,00	500.000,00
5.	Pelaporan dan Luaran	Biaya Publikasi	Buah	1	600.000,00	600.000,00
6.	Pelaporan dan Luaran	Biaya Seminar	Paket	1	400.000,00	400.000,00
7.	Analisis Data	Pengujian Index Kombinasi	Jam	1	3.000.000,00	3.000.000,00
					Total Dana	9.000.000,00

E. JENIS LUARAN PENELITIAN

Jenis Luaran : 1. Artikel di Jurnal Nasional Terakreditasi Sinta 5 (Wajib)

F. RENCANA TINDAK LANJUT PENELITIAN

No.	Rencana Tindak Lanjur	Deskripsi
1.	Penerapan dalam Program PkM	Penyuluhan penyakit kanker dan manfaat dari kurkumin dan kuersetin terhadap pencegahan kanker

## PROPOSAL PENELITIAN

Ringkasan penelitian tidak lebih dari 500 kata yang berisi: (i) latar belakang penelitian, (ii) tujuan penelitian, (iii) tahapan metode penelitian, (iv) luaran yang ditargetkan, serta (v) uraian TKT penelitian yang diusulkan.

### **EFEK SINERGIS KURKUMIN DAN KUERSETIN SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PADA SEL HELA DAN VERO SECARA IN VITRO**

#### **RINGKASAN (berisi point dalam kotak di atas dengan ada penomoran yang sesuai).**

(i) Latar belakang: Kanker serviks merupakan penyebab kematian akibat kanker yang terbesar pada wanita di negara-negara berkembang. Pada saat ini, berbagai cara penyembuhan belum memperoleh hasil yang memuaskan sehingga masyarakat cenderung untuk kembali ke alam. Pencarian sinergisme senyawa perlu dilakukan untuk meminimalisir efek samping dan resistensi kemoterapi. Kurkumin dan kuersetin diketahui memiliki efek sinergis terhadap sel kanker. (ii) Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek sinergis dari kombinasi kurkumin dan kuersetin terhadap sel kanker serviks. (iii) Metode Penelitian: Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan zat aktif kurkumin dan kuersetin kemudian ditelusuri efek sinergis aktivitas antikankernya dices terhadap sel kanker serviks dengan metode MTT. Parameter akhir dari penelitian ini adalah indeks kombinasi kurkumin dan kuersetin terhadap sitotoksitas sel HeLa. Kadar kurkumin dan kuersetin yang dilakukan untuk mencari index kombinasi adalah 5; 10; 20; 40; dan 80 mM. (iv) Luaran dari penelitian ini adalah publikasi di jurnal nasional terakreditasi sinta 5 (ADMJ). (v) Uraian TKT penelitian yang diusulkan= 2, yaitu data terkait nilai kombinasi antara kurkumin dengan kuersetin terhadap sel HeLa.

Kata kunci maksimal 5 kata

Kata\_kunci\_: HeLa; kuersetin; kurkumin; sinergis

Latar belakang penelitian tidak lebih dari 500 kata yang berisi: (i) permasalahan yang akan diteliti, (ii) tujuan penelitian, dan (iii) urgensi penelitian. Pada bagian ini perlu dijelaskan uraian tentang spesifikasi khusus terkait dengan skema penelitian.

#### **LATAR BELAKANG**

Indonesia mempunyai urutan kejadian kanker serviks nomor dua di Asia dan diestimasikan pada sepuluh tahun ke depan akan menjadi peringkat pertama [1]. Kultur sel kanker serviks adalah sel HeLa dengan gen utama yang berperan dalam kerusakan sel menjadi sel kanker serviks adalah COX-2, P-53, BCl-2, TNF- $\alpha$ , dan NFkB pada masing-masing pathway utamanya yaitu pada PI3K/AKT/mTOR signaling [2].

Kanker serviks atau kanker serviks merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia. Kanker serviks adalah kanker pembunuh ketiga pada wanita, dengan 529.000 kasus baru di dunia pada tahun 2008 [3]. Pengobatan untuk kanker serviks (sitostatika) merusak sel-sel berbagai jaringan tubuh. Jaringan yang paling banyak mengalami kerusakan tentu saja adalah organ-organ yang mempunyai

daya proliferasi tinggi, seperti sumsum tulang, mukosa saluran cerna, dan folikel rambut [4]. Karena itu, perlu usaha pencarian agen antikanker dari bahan alami yang mudah didapatkan dan murah dengan efek samping minimum.

Kurkumin merupakan polifenol yang merepresentasikan komponen aktif yang diekstraksi dari rimpang kunyit. Kurkumin memiliki efek terapeutik yang luas, termasuk anti-inflamasi, antioksidan, anti diabetes, neuro protektif, anti mikroba, anti fungi, dan aktivitas anti tumor [5]. Selama beberapa tahun terakhir, banyak penelitian telah menunjukkan bahwa kurkumin memberikan efek anti kanker pada berbagai jenis kanker dengan menekan proliferasi dan metastasis sel serta menyebabkan kematian sel [6].

Menurut Wilken (2011), efek antikanker curcumin melalui mekanisme sebagai berikut; pertama curcumin mensupresi aktivasi NF- $\kappa$ B melalui inhibisi aktivitas I $\kappa$ B sehingga mengakibatkan supresi gen yang berperan dalam tumorigenesis seperti TNF, COX-2, cyclin D1, c-myc, MMP-9 and interleukins.4 Kedua Curcumin berperan dalam pengontrolan siklus sel dan stimulasi apoptosis melalui regulasi p16 dan p53, dan ketiga curcumin merupakan modulator autophagy dan mempunyai efek inhibisi terhadap angiogenesis tumor dan inhibisi metastasis melalui supresi berbagai growth factor termasuk VEGF, COX-2, MMPs and ICAMs.

Kuersetin merupakan flavonoid polifenol yang dapat dijumpai pada buah-buahan seperti apel, anggur, bawang bombai, ceri, buah-buahan citrus serta sayuran hijau. Kuersetin memiliki banyak efek biologi di antaranya yaitu sebagai antioksidan, antikanker, antiviral, pemicu apoptosis, penghambat protein kinase C, memodulasi siklus sel dan menghambat angiogenesis [7]. Kuersetin memiliki potensi untuk meningkatkan bioavailabilitas serta akumulasi dan sensitivitas sel pada kemoterapi [8].

Oleh karena itu pengembangan pengobatan komplementer sangat banyak dilakukan. Kurkumin dan kuersetin merupakan kandungan fitokimia tumbuhan yang sering diuji aktivitas antikankernya. Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah berapa nilai indeks kombinasi dari kombinasi kurkumin dan kuersetin sebagai agen antikanker pada sel HeLa ?. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana nilai indeks kombinasi dari kombinasi kurkumin dan kuersetin sebagai agen antikanker pada sel HeLa.

Urgensi Penelitian ini adalah bahwa kombinasi kurkumin dengan kuersetin diharapkan dapat meningkatkan efektifitas dan keberterimaan penggunaan kemoterapi. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan senyawa kurkumin dan kuersetin sebagai Obat Herbal Terstandar yang digunakan sebagai pengobatan kanker serviks.

Spesifikasi khusus terkait skema penelitian ini adalah penelitian dasar, penelitian eksperimental. Data yang diperoleh adalah IC50 dan Combination index.

Tinjauan pustaka tidak lebih dari 1000 kata dengan mengemukakan <i>state of the art</i> dan peta jalan ( <i>road map</i> ) dalam bidang yang diteliti. Bagan dan <i>road map</i> dibuat dalam bentuk JPG/PNG yang kemudian disisipkan dalam isian ini. Sumber pustaka/referensi primer yang relevan dan dengan mengutamakan hasil penelitian pada jurnal ilmiah dan/atau paten yang terkini. Disarankan penggunaan sumber pustaka 10 tahun terakhir.
--



## TINJAUAN PUSTAKA

Kanker Serviks merupakan kanker terbesar kedua pada wanita. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa virus HPV (Human Papiloma Virus), sangat erat hubungannya dengan kejadian kanker serviks, terlepas dari faktor lainnya. Lebih dari 36 tipe HPV yang diketahui dapat menginfeksi saluran genital, dan 20 lebih jenis HPV yang berhubungan dengan kanker. HPV 16 merupakan HPV yang paling umum ditemukan pada wanita dengan kanker serviks [1].

Faktor resiko kanker serviks dapat meminimalisir dengan melakukan pap smear, tes HPV dan tes molecular. Pencegahan HPV telah berkembang dengan adanya vaksin HPV, namun vaksin HPV ketersediannya terbatas dan harganya mahal. Pengobatan pada kanker serviks dilakukan dengan pembedahan diikuti dengan pemberian obat-obatan tambahan yakni kemoterapi. Kemoterapi dapat menimbulkan efek samping berupa lemas, mual, muntah bahkan kulit keriput, terjadi kebotakan, menyerang sel-sel yang masih sehat (normal) dan terjadinya kemoresisten pada sel kanker serviks. Kegagalan terapi tersebut disebabkan karena target obat yang tidak spesifik dan meningkatkan *Multi Drug Resistance* (MDR). Hal tersebut menimbulkan kerusakan jaringan sel normal dan menimbulkan efek samping yang serius pada pasien. Oleh karena itu banyak dikembangkan penelitian untuk mencari senyawa antikanker lain yang bersifat alami guna meminimalisir efek samping dari obat anti kanker tersebut.

Bagian rimpang *Curcuma longa* adalah bagian yang banyak digunakan di Indonesia sebagai bahan masak, pewarna alami, maupun sebagai tanaman obat. Zat yang berperan dalam memberikan warna kuning ini lah yang disebut kurkumin. *Curcuma longa* atau biasa dikenal dengan kunyit memiliki aktivitas biologis yang luas antara lain sebagai antifungi, antidiabetes, antibakteri, anti-oksidan, anti-alergi, anti-kanker, anti-inflamasi, dan anti-protozoa. Kemampuan penyembuhan luka yang dimiliki kurkumin sangat baik [9].

Kurkumin memiliki hubungan dengan jalur PI3K/Akt di mana kurkumin menghambat PI3K/Akt/mTOR dengan meningkatkan regulasi miR-206 yang menyebabkan turunnya migrasi serta invasi dari sel tumor. Kurkumin juga meningkatkan aktivitas dari *galbanic acid* yang memiliki aktivitas antitumor yang tinggi [10]. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Ting, dkk. Kurkumin dapat menginduksi kerusakan pada DNA dan menghambat protein yang berhubungan dengan kerusakan DNA sehingga hal tersebut dapat menyebabkan kematian pada sel [14]. Kurkumin juga diketahui menekan pensinyalan NF- $\kappa$ B sel kanker termasuk gen targetnya yaitu, BCL-XL, BCL-2, COX, dan *cyclin D1* [11]

Kuersetin merupakan flavonoid polifenol yang dapat dijumpai pada buah-buahan seperti apel, anggur, bawang bombai, ceri, buah-buahan sitrus serta sayuran hijau. Kuersetin memiliki banyak efek biologi di antaranya yaitu sebagai antioksidan, antikanker, antiviral, pemicu apoptosis, penghambat protein kinase C, memodulasi siklus sel dan menghambat angiogenesis [7]. Kuersetin memiliki potensi untuk meningkatkan bioavailabilitas serta akumulasi dan sensitivitas sel pada kemoterapi [7].

Kuersetin dapat menurunkan viabilitas sel, menyebabkan apoptosis dan menghambat metastasis. Kuersetin diketahui memiliki efek antikanker dengan menginduksi aktivasi caspase-3, menurunkan stabilitas dari  $\beta$ -catenin dan HIF-1 $\alpha$ , dan menghambat Akt, mTOR, dan fosforilasi ERK [12].

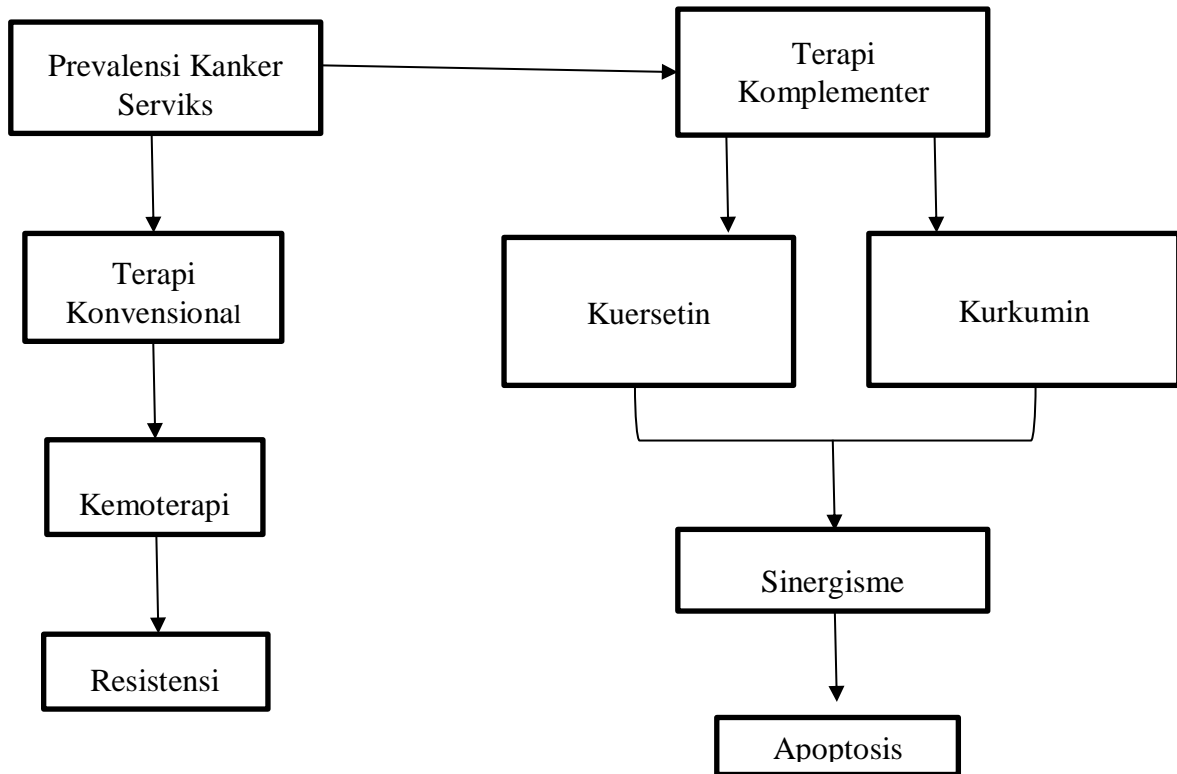
Uji MTT dilakukan berdasarkan konversi garam tetrazolium kuning, 3-(4,5 dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrasolium bromida (MTT) yang diubah menjadi produk formazan berwarna oleh enzim mitokondria dari sel. Konsentrasi dari produk yang berwarna ini dapat diukur secara spektrofotometri dan hasil yang diberikan serupa dengan banyak sel yang masih hidup. Salah satu hambatan dalam uji MTT adalah kelarutan formazan yang kurang baik. DMSO adalah pelarut yang paling efektif karena dapat melarutkan kristal dengan baik, bahkan dengan adanya sisa-sisa media [13].

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Kundur, dkk. yang dilakukan pada sel *triple-negative breast cancer* (TNBC) bahwa kombinasi dari kuersetin dan kurkumin memiliki efek sinergis meningkatkan efek sinergis antikanker terhadap sel TNBC dengan memodulasi gen penekan tumor [14].

Oleh karena itu pengembangan pengobatan komplementer sangat banyak dilakukan. Kurkumin dan kuersetin merupakan kandungan fitokimia tumbuhan yang sering diuji aktivitas antikankernya. Kurkumin dan kuersetin memiliki banyak jalur pensinyalan sebagai antikanker, salah satunya adalah meningkatkan aktivitas dari caspase-3 dan -9 serta menghambat jalur PI3K/Akt sehingga menyebabkan terjadinya apoptosis dan menurunkan invasi sel kanker. Berdasarkan rumusan masalah, maka dapat mengambil hipotesa bahwa kurkumin dan kuersetin mempunyai sinergi aktivitas antikanker yang kuat. Perlakuan dari kombinasi kuersetin dan kurkumin dapat menyebabkan apoptosis dan menghambat inavasi sel kanker serviks melalui jalur intrinsik.



Gambar 1. Roadmap Penelitian



Gambar 2. Kerangka Berpikir

Metode atau cara untuk mencapai tujuan yang telah ditetapkan ditulis tidak melebihi 600 kata, misal: (i) populasi, sampel, teknik sampling, (ii) metode pengumpulan data, (iii) desain penelitian, (iv) prosedur penelitian, dan (iv) analisis data. Bagian ini **dilengkapi dengan diagram alir penelitian** yang menggambarkan apa yang sudah dilaksanakan dan yang akan dikerjakan selama waktu yang diusulkan. Format diagram alir dapat berupa file JPG/PNG. **Bagan penelitian harus dibuat secara utuh** dengan penahapan yang jelas, mulai dari awal bagaimana proses dan luarannya, dan indikator capaian yang ditargetkan.

## METODE PENELITIAN

### i. Populasi dan Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah kurkumin dan kuersetin. Dalam penelitian ini digunakan kurkumin dengan merek *MERCK-Schuchardt* dengan kemurnian  $\geq 90\%$ . Sedangkan kuersetin yang akan digunakan dalam penelitian ini merupakan kuersetin dari

merek *Sigma-Aldrich* dengan kemurnian  $\geq 95\%$ . Kurkumin dan kuersetin didapatkan dari Laboratorium Fitokimia Universitas Ahmad Dahlan. Pengujian dilakukan terhadap sel HeLa.

## **ii. Metode Pengumpulan Data**

Data dikumpulkan dengan penelitian yang didesain menggunakan intervensi kurkumin, kuersetin, dan kombinasi kurkumin dengan kuersetin. Data awal yang diperoleh dalam uji sitotoksik adalah absorbansi sel hidup, data combination index diperoleh dari absorbansi sampel yang dikombinasikan dalam beberapa IC.

## **iii. Desain Penelitian**

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan zat aktif kurkumin dan kuersetin yang efek sinergis aktivitas antikankernya dites terhadap sel kanker serviks.

## **iv. Prosedur Penelitian**

### **a. Pembuatan Larutan Uji Tunggal**

Tiga miligram kuersetin dan 3,68 miligram kurkumin masing-masing dilarutkan dalam 1 mL DMSO, larutkan dengan bantuan vortex. Ambil 40  $\mu\text{L}$  masing-masing larutan induk yang telah dibuat dan tambahkan media kultur sebanyak 960  $\mu\text{L}$ . Seri kadar larutan uji dibuat dari larutan stok yaitu:

- 1) Konsentrasi kurkumin yaitu 25  $\mu\text{M}$ , 50  $\mu\text{M}$ , 100  $\mu\text{M}$ , 200  $\mu\text{M}$ , dan 400  $\mu\text{M}$ .
- 2) Konsentrasi kuersetin yaitu 25  $\mu\text{M}$ , 50  $\mu\text{M}$ , 100  $\mu\text{M}$ , 200  $\mu\text{M}$ , dan 400  $\mu\text{M}$ .

### **b. Pembuatan Larutan Uji Tunggal Kombinasi**

Kurkumin dan kuersetin ditimbang dengan perbandingan 1:1 dan 1:2 kemudian dilarutkan dengan DMSO 100  $\mu\text{L}$  dan dilarutkan dengan bantuan vortex. Kemudian diencerkan 2x

### **c. Uji Aktivitas Sitotoksik**

Sel yang telah dipersiapkan ditanaman pada 42 sumuran sebanyak  $1 \times 10^4$  sel/ml yang kemudian di inkubasi dalam satu malam pada suhu  $37^\circ\text{C}$  dalam kondisi yang sudah dilembabkan 5%  $\text{CO}_2/95\%$  udara atmosfer. Kemudian kurkumin dan kuersetin diencerkan dengan media kultur dengan konsentrasi yang berbeda. Ketika sel yang berada dalam 24 sumuran sudah mencapai 80% konfluen, buang medium pada tiap sumuran dan tambahkan ekstrak dengan konsentrasi yang berbeda dan simpan untuk diinkubasi dalam semalam. Media kultur diganti dengan media baru sebelum ditambahkan dengan 20  $\mu\text{L}$  larutan MTT (0,5 mg/ml). Sel hidup yang diberikan perlakuan akan menghasilkan warna biru tua formazan, sedangkan sel yang mati tidak memiliki warna. Selanjutnya tentukan konsentrasi  $\text{IC}_{50}$  [16].

## **v. Analisis Data**

### **a. Analisis $\text{IC}_{50}$ Kurkumin dan Kuersetin**

Setelah mendapatkan absorbansi dilakukan perhitungan viabilitas sel dengan rumus sebagai berikut [16]:

$$\text{Prosentase sel hidup} = \frac{(\text{Absorbansi perlakuan} - \text{Absorbansi kontrol media})}{(\text{Absorbansi kontrol pelarut} - \text{Absorbansi kontrol media})} \times 100\%$$

Rumus di atas digunakan karena absorbansi dari control pelarut (0,120) lebih kecil dari absorbansi kontrol sel (0,390). Setelah mendapatkan prosentase sel hidup kemudian membuat grafik log konsentrasi vs prosentase sel hidup dan dari grafik tersebut cari persamaan regresi linier. Lihat parameter r pada persamaan regresi linier. Jika nilai r lebih besar dari r tabel maka persamaan regresi linier memenuhi standar untuk mencari IC<sub>50</sub>. Selanjutnya masukkan nilai y adalah 50 % pada persamaan regresi linier dan cari x nya kemudian hitung antilog dari konsentrasi tersebut sehingga diperoleh IC<sub>50</sub> [16]. Apabila nilai IC<sub>50</sub> lebih dari sama dengan 50% hal tersebut menandakan adanya aktivitas sitotoksik [16]. Setelah mengetahui IC<sub>50</sub> dilanjutkan uji untuk mencari indeks kombinasi.

**b. Analisis Data Indeks Kombinasi**

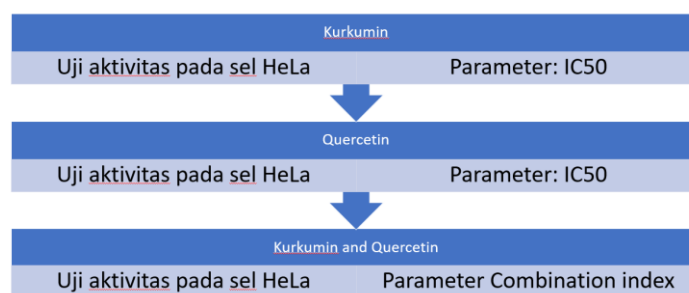
Setelah mendapatkan absorbansi dilakukan perhitungan viabilitas sel dengan rumus sebagai berikut [16]:

$$\text{Prosentase sel hidup} = \frac{(\text{Absorbansi perlakuan} - \text{Absorbansi kontrol media})}{(\text{Absorbansi kontrol pelarut} - \text{Absorbansi kontrol media})} \times 100\%$$

Setelah mendapatkan prosentase sel hidup kemudian membuat grafik log konsentrasi vs prosentase sel hidup dan dari grafik tersebut cari persamaan regresi linier. Selanjutnya masukkan nilai y adalah viabilitas sel pada perlakuan kombinasi pada persamaan regresi linier dan cari x nya kemudian hitung antilog dari konsentrasi tersebut sehingga diperoleh konsentrasi kombinasi yang memberikan efek yang setara dengan konsentrasi tunggal. Rumus yang digunakan untuk mencari indeks kombinasi, yaitu:

$$CI = \frac{(D)1}{(Dx)1} + \frac{(D)2}{(Dx)2}$$

Dimana Dx adalah konsentrasi IC<sub>50</sub> satu senyawa tunggal dan D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> adalah besar konsentrasi kombinasi yang memberikan efek yang setara dengan konsentrasi tunggal.



Gambar 4. Diagram Alir penelitian

Jadwal penelitian disusun dengan mengisi langsung tabel berikut dengan memperbolehkan penambahan baris sesuai banyaknya kegiatan.

## JADWAL PENELITIAN

Jadwal penelitian mengikuti tabel dibawah ini :

No	Kegiatan	Bulan 2022-2023												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1.	Tahap Persiapan Penelitian													
	Penyusunan Proposal													
	Perijinan Penelitian													
2.	Tahap Pelaksanaan													
3.	Analisis Hasil													
4.	Pembuatan Laporan													
5.	Publikasi di seminar dan artikel													

Daftar pustaka disusun dan ditulis berdasarkan **sistem nomor** sesuai dengan urutan pengutipan. **Hanya pustaka yang disitasi** pada usulan penelitian yang dicantumkan dalam Daftar Pustaka.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] C. Mattiuzzi and G. Lippi, "Current cancer epidemiology, "Journal of epidemiology and global health, vol. 9, no. 4, p. 217, 2019.
- [2] M. K. Ediriweera, K. H. Tennekoon, and S. R. Samarakoon, "Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance," in Seminars in cancer biology, 2019, vol. 59: Elsevier, pp. 147-160.
- [3] IARC, 2010, Cervical Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008, www.globocan.iarc.fr diunduh pada 1 Oktober 2010.
- [4] Reksodiputro, A. H., 2006, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid II, Edisi IV, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, hal 864, 865.
- [5] Doello, K., Ortiz, R., Alvarez, P. J., Melguizo, C., Cabeza, L., & Prados, J. (2018). Latest in Vitro and in Viva Assay, Clinical Trials and Patents in Cancer Treatment using Curcumin: A Literature Review. *Nutrition and Cancer*. doi:10.1080/01635581.2018.1464347
- [6] Liu, H. T., & Ho, Y. S. (2018). Anticancer effect of curcumin on breast cancer and stem cells. *Food Science and Human Wellness*. doi:10.1016/j.fshw.2018.06.001
- [7] Hashemzaei, M., Far, A. D., Yari, A., Heravi, R. A., Tabrizian, K., Taghdisi, S. M., . . . Anisimov, N. Y. (2017). Anticancer and apoptosis-inducing effect of quercetin in vitro and in vivo. *Oncology Reports*, 819-828.
- [8] Altundag, E. M., Yilmaz, A. M., Koçtürk, S., Taga, Y., & Yalçın, A. S. (2017). Synergistic Induction of Apoptosis by Quercetin and Curcumin in Chronic Myeloid Leukemia (K562) Cells. *Nutrition and Cancer*.

- [9] Bhat, S. V., Amin, T., & Nazir, S. (2015). Biological Activities of Turmeric (*Curcum longa* Linn.) - An Overview. *BMR Microbiology*, 2(1), 1-5.
- [10] Ashrafizadeh, M., Najafi, M., Makvandi, P., Zarrabi, A., Farkhondeh, T., & Smarghandian, S. (2020). Versatile role of curcumin and its derivatives in lung cancer therapy. *Journal of Cellular Physiology*, 235(12), 9241-9268.
- [11] Ye, M.-X., Li, Y., Yin, H., & Zhang, J. (2012). Curcumin: Updated Molecular Mechanisms and Intervention Targets in Human Lung Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 3959-3978.
- [12] Reyes-Farias, M., & Carrasco-Pozo, C. (2019). The Anti-Cancer Effect of Quercetin: Molecular Implications in Cancer Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3177.
- [13] Sladowski, D., Steer, S. J., Clothier, R. H., & Balls, M. (1993). An improved MTT assay. *Journal of Immunological Methods*, 203-207.
- [14] Kundur, S., Prayag, A., Selvakumar, P., Nguyen, H., McKee, L., Cruz, C., . . . Lakshmikuttyamma, A. (2018). Synergistic anticancer action of quercetin and curcumin against triple-negative breast cancer cell line. *Cellular Physiology*. doi:10.1002/jcp.27761
- [15] Ting, C.-Y., Wang, H.-E., Yu, C.-C., Liu, H.-C., Liu, Y.-C., & Chiang, I.-T. (2015). Curcumin Triggers DNA Damage and Inhibits Expression of DNA Repair Proteins in Human Lung Cancer. *Anticancer Research*, 3867-3874.
- [16] CCRC. (2017). *Protokol In Vitro*. (E. Meiyanto, R. I. Jenie, A. Hermawan, M. Ikawati, S. Handayani, H. Putri, & R. Y. Utomo, Penyunt.) Yogyakarta: Indonesian Society for Cancer Chemoprevention.

A. Identitas Diri Ketua

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	
2	Jabatan Fungsional	
3	NIP	
4	Tempat dan Tanggal Lahir	
5	Alamat Rumah	
6	Nomor Telepon / Fax	
7	Nomor HP	
8	Alamat Kantor	
9	Nomor Telepon / Fax	
10	Alamat e-mail	

B. Riwayat Pendidikan

1. Program	S1	S2	S3
2. Nama PT	UGM	UGM	UGM
3. Bidang Ilmu			
4. Tahun Masuk			
5. Tahun Lulus			
1. Judul Skripsi / Tesis			
7. Nama Pembimbing / Promotor			



C. Pengalaman Penelitian (bukan skripsi maupun tesis)

No.	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber	Jml (Juta Rp)
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				

D. Pengalaman Penulisan

No.	Judul Artikel Ilmiah	Penerbit/Jurnal
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

E. Pengalaman Penulisan Buku

No.	Tahun	Judul Buku	Jumlah Halaman	Penerbit
1				
2				

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum dan apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima resikoanya.

Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta,

Q

NIDN.

### A. Identitas Diri Anggota

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	
2	Jabatan Fungsional	
3	NIP	
4	Tempat dan Tanggal Lahir	
5	Alamat Rumah	
6	Nomor Telepon / Fax	
7	Nomor HP	
8	Alamat Kantor	
9	Nomor Telepon / Fax	
10	Alamat e-mail	

### B. Riwayat Pendidikan

1. Program	S1	S2	S3
2. Nama PT	UGM	UGM	UGM
3. Bidang Ilmu			
4. Tahun Masuk			
5. Tahun Lulus			
2. Judul Skripsi / Tesis			
7. Nama Pembimbing / Promotor			

C. Pengalaman Penelitian (bukan skripsi maupun tesis)

No.	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber	Jml (Juta Rp)
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

D. Pengalaman Penulisan

No.	Judul Artikel Ilmiah	Penerbit/Jurnal
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		

E. Pengalaman Penulisan Buku

No.	Tahun	Judul Buku	Jumlah Halaman	Penerbit
1				
2				

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum dan apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima resikoanya.

Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta,

Q

NIDN.

