

## INTISARI

Kanker serviks merupakan jenis kanker penyebab kematian tertinggi kedua pada wanita di Indonesia dengan kemoterapi sebagai salah satu pengobatan. Pengembangan agen kemoterapi kanker dengan ekstrak tanaman dinilai lebih aman dan minim efek samping. Ekstrak tanaman yang dikombinasi berpotensi memiliki efektivitas lebih tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh dari kombinasi ekstrak kunyit dan bekatul beras hitam sebagai antikanker menggunakan sel HeLa. Ekstraksi kunyit dan bekatul beras hitam dengan maserasi menggunakan etanol 96%. Kedua ekstrak tersebut dianalisis menggunakan LC-HRMS lalu diuji pengaruhnya terhadap sel HeLa melalui uji sitotoksitas tunggal maupun kombinasi dan anti-proliferasi menggunakan MTT Assay, siklus sel dan apoptosis dengan analisis *flowcytometri*, migrasi sel melalui *scratch wound healing assay*, dan prediksi mekanisme penghambatan senyawa pada ekstrak terhadap protein target EGFR, Bcl-2, dan DR-4 secara *in silico*. Hasil ekstraksi didapatkan rendemen ekstrak kunyit dan bekatul beras hitam sebesar 23,29% dan 7,57%. Berdasarkan analisis LC-HRMS ekstrak kunyit mengandung ar-turmerone dengan kelimpahan paling besar (10,4%) dan ekstrak BBH banyak mengandung senyawa turunan asam lemak. Ekstrak kunyit diketahui memiliki nilai IC50 terhadap sel HeLa sebesar 54 µg/mL, sedangkan ekstrak bekatul beras hitam sebesar 446 µg/mL. Kedua ekstrak tersebut dikombinasikan dan terpilih tiga ekstrak untuk diuji lanjut yaitu kombinasi  $\frac{1}{2}$  IC50 kunyit +  $\frac{1}{2}$  IC50 BBH (kombinasi 1),  $\frac{1}{2}$  IC50 kunyit +  $\frac{1}{4}$  IC50 BBH (kombinasi 2), dan  $\frac{1}{2}$  IC50 kunyit +  $\frac{1}{16}$  IC50 BBH (kombinasi 3). Ketiga ekstrak kombinasi mampu menghambat proliferasi sel HeLa pada jam ke-24 dan menyebabkan *cell cycle arrest* di fase G2M. Namun, hanya ekstrak kombinasi 1 yang mampu menginduksi apoptosis sel HeLa sebesar 40,4%. Berdasarkan hasil *in silico*, senyawa bisdemethoxycurcumin dari ekstrak kunyit memiliki *binding* afinitas paling tinggi terhadap protein EGFR maupun Bcl-2, sedangkan *binding* afinitas paling tinggi pada ekstrak bekatul beras hitam yaitu senyawa (+)-ar-Turmerone dengan protein EGFR dan senyawa 5-OxoETE dengan protein Bcl-2.

Kata Kunci: Kunyit, Bekatul Beras Hitam, Sel HeLa, Antikanker, *In silico*

## ***ABSTRACT***

Cervical cancer is the second-highest cause of death in women's Indonesia with chemotherapy as one of the treatments. The development of cancer chemotherapy agents using plant extracts is considered safer and has minimal side effects. The combination of extracts is also potentially to have higher effectiveness. This research evaluates the impact of combining turmeric and black rice bran (BBH) extract as an anticancer agent using HeLa cells. Turmeric and black rice bran extract were made by a maceration method using 96% ethanol. Both extracts were analyzed using LC-HRMS and then tested for their cytotoxic effects on HeLa cells, either single or combination extract and anti-proliferation tests through MTT Assay, cell cycle and apoptosis by flowcytometry analysis, cell migration using the scratch wound healing assay, and the prediction of the inhibitory mechanism of compounds from both extracts toward proteins targets EGFR, Bcl-2, and DR-4 *in silico*. The yield of turmeric and black rice bran extracts of 23.29% and 7.57%, respectively. According to LC-HRMS analysis, turmeric extract contains ar-turmerone with highest abundance of 10,4% and black rice bran extracts contains many fatty acid derivative compounds. Turmeric extract is known to have an IC50 value against HeLa cells of 54 µg/mL, while black rice bran extract is 446 µg /mL. Both extracts were combined and three combination extracts were selected for further testing, namely the combination of ½ IC50 turmeric + ½ IC50 BBH (combination 1), ½ IC50 turmeric + ¼ IC50 BBH (combination 2), and ½ IC50 turmeric + 1/16 IC50 BBH (combination 3). The three combined extracts inhibited HeLa cell proliferation at 24 hours and cause cell cycle arrest in the G2M phase. However, only combination 1 induced apoptosis in HeLa cells until 40.4%. *In silico* tests showed that the bisdemethoxycurcumin compound of turmeric extract has the highest binding affinity for either the EGFR or Bcl-2 protein. In contrast, the highest binding affinity for black rice bran extract is the compound (+)-ar-Turmerone with the EGFR protein and the 5-OxoETE compound with the Bcl-2 protein.

**Keywords:** Turmeric, Black Rice Bran, HeLa Cell Line, Anticancer, *In silico*