

**EFEK KO-KEMOTERAPI ROSUVASTATIN DALAM TABLET
TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA T47D DENGAN
PERLAKUAN 5-FLUOROURACIL**



SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

YOGA DWI UFANTORO

1508010025

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO
2019**

HALAMAN PERSETUJUAN

**EFEK KO-KEMOTERAPI ROSUVASTATIN DALAM TABLET
TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA T47D DENGAN PERLAKUAN
5-FLUOROURACIL**

Yoga Dwi Ufanoro

1508010025

Telah Disetujui dan diperiksa oleh pembimbing
Yang bertanda tangan dibawah ini :

Pembimbing



Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt

NIK 2160347

HALAMAN PENGESAHAN


**EFEK KO-KEMOTERAPI ROSUVASTATIN DALAM TABLET
TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA T47D DENGAN
PERLAKUAN 5-FLUOROURACIL**

**YOGA DWI UFANTORO
1508010025**

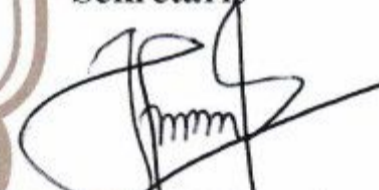
Telah Dipertimbangkan didepan Panitia Ujian Skripsi
Pada hari Kamis 25 Juli 2019

SUSUNAN PANITIA


Ketua


Elza Sundhani, M.Sc., Apt.
NIK. 2160494

Sekretaris


Ika Nurziah, M.Sc., Apt.
NIK. 2106747

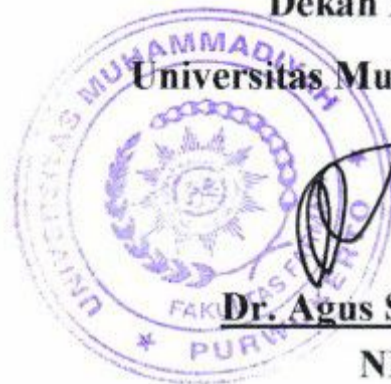
Penguji I

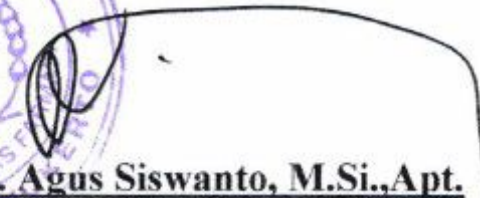

Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt.
NIK. 2160347

Mengetahui

Dekan Fakultas Farmasi

Universitas Muhammaditah Purwokerto




Dr. Agus Siswanto, M.Si., Apt.
NIK. 2160309

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Yoga Dwi Ufanoro
NIM : 1508010025
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Farmasi
Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Purwokerto

menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan benar serta bukan hasil penjiplakan dari karya orang lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dan apabila kelak dikemudian hari terbukti ada unsur penjiplakan, saya bersedia mempertanggungjawabkan sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Purwokerto, 25... Juli 2019

Yang membuat pernyataan


Yoga Dwi Ufanoro

MOTTO

*“Success represents the 1% of your work which result from the 99% of failure.” –
Soichiro Honda.*



HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

1. Kedua orang tua saya yaitu Bapak Asripan dan Ibu Ummi Yulianti Alfiah yang tiada hentinya memberikan do'a, semangat serta dukungan terbaik untuk saya dalam menyelesaikan skripsi ini dengan tepat waktu dan optimal.
2. Kakak perempuan saya tercinta Hanura Duta Pertiwi Ilmawan, S. H., serta kakak ipar saya tersayang Reno Bayu Wicaksono, yang tak henti pula memberikan support dan motivasi untuk saya dalam menyelesaikan skripsi.
3. Untuk teman perempuan terdekat saya saat ini, Aulia Mutiara Insani, S. H., yang telah memberikan semangat tiada henti, dukungan, do'a dan bantuan dalam penelitian hingga akhir penyelesaian skripsi ini.
4. Untuk anggota tim kultur, Imas, Rahayu, Egy, Intan, Maya dan Nisya yang selalu berbagi suka duka dengan tulus selama penelitian.
5. Untuk teman-teman Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto Angkatan 2015 khususnya ULALA AND FRIENDS, Ardi, Fahmi, Misgi, Rifki, Yogi, Dede, Iwangga, Januar, Ikhwan Agung, Yuda Anzas, Fitra Yudha, Fathir dan Reza, serta teman-teman satu perjuangan saya yang telah berjuang bersama-sama meraih hasil yang diinginkan.
6. Untuk sahabat satu kelompok Dosen Pembimbing Ibu Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt., yang telah berjuang bersama, saling berbagi dan saling support untuk menyelesaikan skripsi ini.
7. Untuk Mandiri Putra *Photo Copy*, terima kasih telah membantu saya dalam menyelesaikan tugas-tugas sejak awal kuliah sampai dengan terselesaikannya skripsi ini.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul Efek Ko-Kemoterapi Rosuvastatin Dalam Tablet Terhadap Sel Kanker Payudara T47D Dengan Perlakuan 5-Fluorouracil. Penulisan ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat :

1. Dr. Anjar Nugroho, M.S.I., M.H.I., selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
2. Dr. Agus Siswanto, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Hukum Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
3. Dr. Retno Wahyuningrum, M.Si., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi yang telah memberi berbagai informasi dan bimbingan tentang tata laksana penyusunan skripsi.
4. Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt., selaku Dosen Pembimbing skripsi yang telah memberikan berbagai informasi dan bimbingan tentang tata laksana penyusunan skripsi dan telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan dalam penyusunan skripsi ini.
5. Elza Sundhani, M.Sc., Apt., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan masukan dan arahan dalam penyempurnaan skripsi ini.
6. Ika Nurzilah, M.Sc., Apt., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan masukan dan arahan dalam penyempurnaan skripsi ini.
7. Bapak dan ibu serta saudara tercinta yang telah memberikan bantuan dan dukungan baik material maupun moral; serta

Akhir kata, semoga Allah SWT memberikan balasan atas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu. Aamiin.

Purwokerto, 25 Juli 2019



YOGA DWI UFANTORO

1508010025

RIWAYAT HIDUP

- Nama : Yoga Dwi Ufantoro
- Tempat, Tanggal Lahir : Banyumas, 22 April 1997
- Nama Orang Tua : Asripan (Ayah), Ummi Yulianti Alfiah (Ibu)
- Riwayat Pendidikan :
- a. Sekolah Dasar : SD N 3 Kranji (2003-2009)
 - b. Sekolah Menengah Pertama : SMP Negeri 8 Purwokerto (2009-2012)
 - c. Sekolah Menengah Atas : SMA Negeri 5 Purwokerto (2012-2015)
 - d. Perguruan Tinggi : Fakultas Farmasi UMP (2015-2019)
- Pengalaman :
1. Asisten Praktikum Kimia Organik (2017/2018)
 2. Asisten Praktikum Semi Solid (2017/2018)
 3. Asisten Praktikum Kimia Farmasi Dasar (2018/2019)
 4. Asisten Praktikum Ilmu Resep Dasar (2018/2019)
 5. Asisten Praktikum Kimia Analisis (2018/2019)



HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

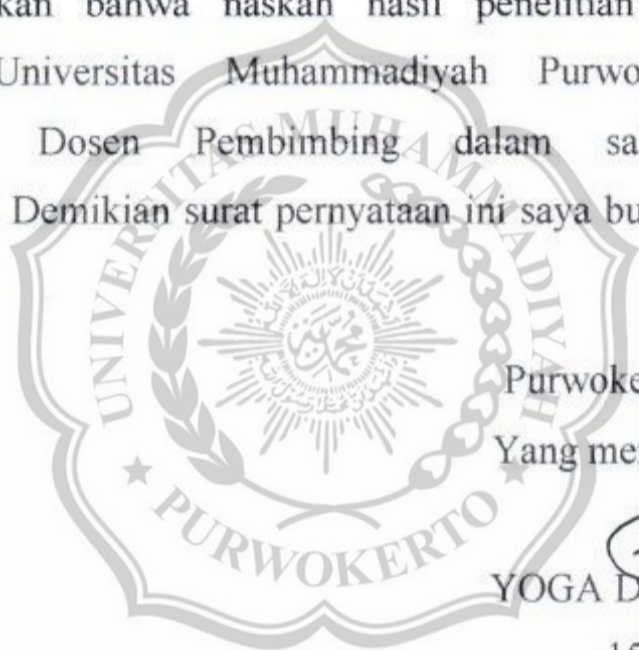
Nama : Yoga Dwi Ufanto

NIM : 1508010025

Fakultas : Farmasi

Judul Skripsi : EFEK KO-KEMOTERAPI ROSUVASTATIN DALAM
TABLET TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA T47D DENGAN
PERLAKUAN 5-FLUOROURACIL

Dengan ini menyatakan bahwa naskah hasil penelitian saya tidak akan dipublikasikan di Universitas Muhammadiyah Purwokerto dan akan dipublikasikan oleh Dosen Pembimbing dalam salah satu Jurnal Nasional/Internasional. Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk digunakan sebagaimana mestinya.



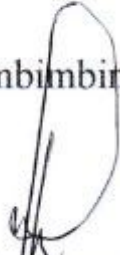
Purwokerto, 25 Juli 2019

Yang membuat pernyataan


YOGA DWI UFANTORO

1508010025

Pembimbing I


Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt

NIK. 2160347

Mengetahui

Ketua Program Studi S1 Farmasi


Dr. Retno Wahyuningrum, M.Si., Apt

NIK. 2160387

EFEK KO-KEMOTERAPI ROSUVASTATIN DALAM TABLET TERHADAP SEL KANKER PAYUDARA T47D DENGAN PERLAKUAN 5-FLUOROURACIL

Yoga Dwi Ufanoro¹, Nunuk Aries Nurulita²

ABSTRAK

Kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian utama di dunia. Salah satu terapi kanker adalah 5-FU, namun efektivitas 5-FU sebagai agen kemoterapi masih rendah sehingga dibutuhkan agen kombinasi untuk meningkatkan efektivitasnya. Tablet Rosuvastatin telah diteliti dapat mengurangi viabilitas sel melanoma. Selain itu rosuvastatin juga telah dilaporkan dapat mengurangi proliferasi sel, pembentukan koloni dan potensi invasive pada sel kanker prostat. Penelitian ini bertujuan menentukan efek sitotoksik kombinasi rosuvastatin dan 5-FU terhadap sel kanker payudara T47D, menentukan efektivitas kombinasi rosuvastatin dan 5-FU pada penghambatan kinetika proliferasi terhadap sel kanker payudara T47D. Uji sitotoksik dilakukan dengan menggunakan metode MTT assay dengan waktu inkubasi selama 24 jam. Uji sitotoksik rosuvastatin menunjukkan potensi sitotoksitas dengan IC_{50} sebesar 26,26943 $\mu\text{g/mL}$. Kombinasi rosuvastatin dan 5FU dengan berbagai variasi konsentrasi menimbulkan efek sinergis kuat ($CI < 0,3$) hingga efek antagonis ($CI > 1,1$). Sel T47D mengalami penurunan jumlah sel pada jam ke-24 hingga 72 pada sel yang diberi perlakuan dibandingkan dengan kontrol sel, kombinasi rosuvastatin dan 5-Fluorouracil dapat meningkatkan sensitifitas 5-Fluorouracil sehingga dapat menghambat proliferasi sel T47D yang lebih besar dibandingkan perlakuan tablet rosuvastatin dan 5-Fluorouracil tunggal.

Kata kunci: Tablet Rosuvastatin, sel T47D, 5FU, kombinasi.

**CO-CHEMOTHERAPY EFFECTS OF ROSUVASTATIN TABLET ON T47D
BREAST CANCER CELLS WITH TREATMENT OF 5-FLUOROURACIL**

Yoga Dwi Ufantor¹, Nunuk Aries Nurulita²

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death in the world. One of the therapies for cancer is 5-FU, but the effectiveness of 5-FU as a chemotherapy agent is still low so combination agents are needed to increase its effectiveness. Rosuvastatin tablets have been studied to reduce the viability of melanoma cells. Besides that rosuvastatin has also been reported to reduce cell proliferation, colony formation and invasive potential in prostate cancer cells. This study aims to determine the combination cytotoxic effect of rosuvastatin and 5-FU on T47D breast cancer cells, determine the effectiveness of the combination of rosuvastatin and 5-FU on inhibition of proliferative kinetics of T47D breast cancer cells. Cytotoxic tests were carried out using the MTT assay method with an incubation time of 24 hours. The rosuvastatin cytotoxic test showed potential cytotoxicity with IC50 of 26.26943 $\mu\text{g} / \text{mL}$. The combination of rosuvastatin and 5FU with various variations of concentration gave a strong synergistic effect ($CI < 0.3$) to the antagonistic effect ($CI > 1.1$). T47D cells decreased the number of cells at 24 to 72 hours in treated cells compared with cell control, the combination of rosuvastatin and 5-Fluorouracil can increase 5-Fluorouracil sensitivity so that it can inhibit greater T47D cell proliferation compared to rosuvastatin tablet treatment and 5 Single fluorouracil.

Keywords: Rosuvastatin tablets, T47D cells, 5FU, combinations

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--------------------------------------|----------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| LEMBAR PERSETUJUAN..... | ii |
| LEMBAR PENGESAHAN | iii |
| KATA PERNYATAAN ORISINALITAS | iv |
| MOTTO | v |
| PERSEMBAHAN..... | vi |
| KATA PENGANTAR | vii |
| RIWAYAT HIDUP..... | ix |
| LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI..... | x |
| ABSTRAK..... | xi |
| <i>ABSTRACT</i> | xii |
| DAFTAR ISI..... | xiii |
| DAFTAR TABEL..... | xv |
| DAFTAR GAMBAR | xvi |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xvii |
| DAFTAR SINGKATAN | xviii |
| | |
| BAB I. PENDAHULUAN..... | 1 |
| A. Latar Belakang | 1 |
| B. Rumusan Masalah | 2 |
| C. Tujuan Penelitian..... | 3 |
| D. Manfaat Penelitian..... | 3 |
| | |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA..... | 4 |
| A. Hasil Penelitian Terdahulu | 4 |
| 1. 5-Fluorouracil | 4 |
| 2. Rosuvastatin | 4 |
| B. Landasan Teori..... | 5 |
| 1. Kanker Payudara | 5 |
| 2. Sel Kanker T47D..... | 7 |

| | |
|---|-----------|
| 3. 5-Fluorouracil..... | 8 |
| 4. Rosuvastatin | 9 |
| C. Kerangka Konsep..... | 11 |
| D. Hipotesis..... | 12 |
| BAB III. METODE PENELITIAN | 13 |
| A. Jenis dan Rancangan Penelitian | 13 |
| B. Variabel Penelitian | 13 |
| C. Definisi Variabel Operasional..... | 14 |
| D. Waktu dan Tempat Penelitian | 14 |
| E. Alat dan Bahan..... | 15 |
| F. Tahap Penelitian..... | 16 |
| G. Analisis Hasil..... | 18 |
| BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN | 20 |
| A. Uji Sitotoksik Tunggal Tablet Rosuvastatin dan 5-Fluorouracil terhadap Sel Kanker Payudara T47D | 20 |
| B. Uji Sitotoksik Kombinasi Tablet Rosuvastatin dan 5-Fluorouracil terhadap Sel Kanker Payudara T47D | 25 |
| C. Uji Proliferasi dengan <i>Doubling Time</i> | 27 |
| BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN | 30 |
| A. Kesimpulan | 30 |
| B. Saran..... | 30 |
| DAFTAR PUSTAKA | 31 |
| LAMPIRAN..... | 34 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 3.1 Tabel Interpretasi Nilai CI | 19 |
| Tabel 4.4 Nilai <i>Combination Index</i> (CI) Kombinasi Tablet Rosuvastatin dan 5-Fluorouracil | 26 |



DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 2.1. Morfologi sel T47D | 7 |
| Gambar 2.2 Mekanisme utama 5-FU | 8 |
| Gambar 2.3 Struktur kimia Rosuvastatin Kalsium..... | 10 |
| Gambar 4.1 Morfologi sel T47D setelah perlakuan uji sitotoksik tunggal dengan perlakuan tablet rosuvastatin (A). Morfologi sel T47D setelah perlakuan uji sitotoksik tunggal dengan perlakuan 5-Fluorouracil (B) | 22 |
| Gambar 4.2 Viabilitas sel T47D setelah perlakuan 5-Fluorouracil (A). Viabilitas sel setelah perlakuan tablet rosuvastatin (B). Viabilitas sel setelah perlakuan zat tambahan (C) | 24 |
| Gambar 4.3 Persen Viabilitas Sel kombinasi Tablet Rosuvastatin dan 5-FU setelah diinkubasi selama 24 jam | 26 |
| Gambar 4.4 Grafik Proliferasi 1 Perbandingan viabilitas vs waktu | 28 |
| Gambar 4.5 Grafik Proliferasi 2 Perbandingan viabilitas vs waktu | 28 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|--|---------|
| Lampiran 1. Perhitungan Seri Konsentrasi Tablet arosuvastatin untuk Uji Sitotoksik Sel T47D..... | 34 |
| Lampiran 2. Perhitungan Seri Konsentrasi 5-Fu untuk Uji Sitotoksik Sel T47D | 36 |
| Lampiran 3. Perhitungan Seri Konsentrasi Eksipien untuk Uji Sitotoksik Sel T47D | 37 |
| Lampiran 4. Perhitungan Seri Konsentrasi Tablet Rosuvastatin untuk Uji Sitotoksik Kombinasi..... | 39 |
| Lampiran 5. Perhitungan Seri Konsentrasi 5-Fu untuk Uji Sitotoksik Kombinasi | 41 |
| Lampiran 6. Perhitungan Seri Konsentrasi untuk Uji Proliferasi Rosuvastatin | 43 |
| Lampiran 7. Pemetaan Uji Sitotoksik Tunggal, Sitotoksik Kombinasi, dan Proliferasi | 46 |
| Lampiran 8. Hasil Uji Sitotoksik Tunggal..... | 47 |
| Lampiran 9. Hasil Uji Sitotoksik Kombinasi Tablet Rosuvastatin dan 5-FU | 51 |
| Lampiran 10. Hasil Uji Proliferasi dengan <i>Doubling Time</i> | 53 |

DAFTAR SINGKATAN

5-FU (*5-Fluorouracil*)
ATP (*Adenosine Triphosphate*)
BRCA (*Breast Cancer*)
CI (*Combination Index*)
DMEM (*Dulbecco`sI Modified Ecgle Medium*)
DMSO (*Dimetil Sulfoksida*)
DNA (*Deoxyribo Nucleid acid*)
ELISA (*Enzym-linked Immunosorbent Assay*)
ER (*Estrogen Reseptor*)
FBS (*Fetal Bovine Serum*)
FdUDP (*Fluoro-Deoxyuridine Diphosphate*)
FdUMP (*Fluoro-Deoxyuridine Monophosphate*)
FdUTP (*Fluoro-Deoxyuridine Tryphosphate*)
FUDP (*Fluoro-Uridine Diphosphate*)
FUDR (*Fluoro-Deoxyuridine*)
FUTP (*Fluoridin-5`-Trifosfat*)
IC₅₀ (*Inhibition Concentration 50*)
MK (*Media kultur*)
MTT (*Methylthiacol Tetrazolium*)
OD (*Optical Density*)
PKS (*Polyketide synthase*)
RNA (*Ribo Nucleid Acid*)
RR (*Ribonucleaotide Reductase*)
SDS (*Sodium Dodecyl Sulphate*)
TK (*Thymidine Kinase*)
TNFR (*Tumor Necrosis Factor Recepto*)