

**PENGARUH BISOPROLOL SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI  
5-FLUOROURACIL UNTUK MENINGKATKAN SENSITIVITAS  
SEL KANKER PAYUDARA T47D**



**SKRIPSI**

**AYUDYA PUTRI RAMADHANTI  
1608010066**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO  
2020**

**PENGARUH BISOPROLOL SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI  
5-FLUOROURACIL UNTUK MENINGKATKAN SENSITIVITAS  
SEL KANKER PAYUDARA T47D**



**SKRIPSI**

Diajukan sebagai salah satu syarat  
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**AYUDYA PUTRI RAMADHANTI  
1608010066**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO  
2020**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**PENGARUH BISOPROLOL SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI  
5-FLUOROURACIL UNTUK MENINGKATKAN SENSITIVITAS  
SEL KANKER PAYUDARA T47D**

**AYUDYA PUTRI RAMADHANTI**

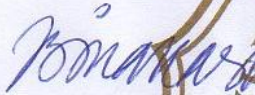
**1608010066**


**Telah Dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi  
Pada Hari Sabtu, 1 Februari 2020**

**SUSUNAN PANITIA**

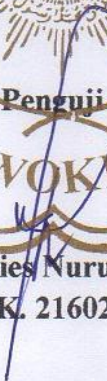
**Katua**

**Sekretaris**

  
**Binar Asrining Dhiani, Ph.D., Apt**  
**NIK. 2160392**

  
**Dina Ratna Juwita, M.Farm.Klin., Apt**  
**NIK. 2160746**

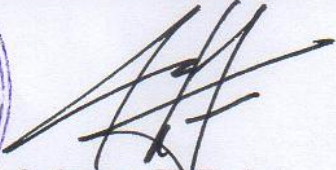
**Penguji**

  
**Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt**  
**NIK. 2160217**

**Mengetahui,**

**Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Muhammadiyah Purwokerto**



  
**Didik Setiawan, Ph.D., Apt**  
**NIK. 2160393**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINILITAS

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Ayudya Putri Ramadhanti  
NIM : 1608010066  
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 dengan benar serta bukan hasil penjiplakan dari karya orang lain.

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

Purwokerto, 23 Januari 2019

Yang membuat pernyataan



AYUDYA PUTRI RAMADHANTI

1608010066

## MOTTO

*”Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.” (Q.S. Al-Insyirah ayat 5 – 6)*



## HALAMAN PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Diri saya sendiri, Ayudya Putri Ramadhanti, yang telah berjuang selama 7 semester sebagai mahasiswa Fakultas Farmasi dan akhirnya bisa menyelesaikan skripsi ini untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi.
2. Kedua orang tua saya, Bapak Suharto,S.Pd. dan Ibu Ritaningsih,S.Pd., yang tidak pernah berhenti memberi doa dan semangat kepada anak perempuannya yang sangat suka mengeluh ini.
3. Kakak laki-laki saya, Arief Adityo Nugroho,S.ST., yang selalu mengingatkan saya untuk memiliki tujuan dan rencana yang matang pada setiap langkah yang saya tempuh.
4. Sahabat satu kost saya, Febian Widya Miranti,S.H., yang selalu setia mendengarkan sambatan dan keluhan saya; memberi semangat dan motivasi untuk tidak berhenti berjuang tetapi tetap dengan prinsip santai dan tidak tergesa-gesa; serta selamat untuk gelar Sarjana Hukum yang telah diraih.
5. Teman-teman GRESTOMADEx khususnya “Baby Sitter” Afifah Cherunnisa, Esti Anggita, dan Ida Dzikriyani, yang sama-sama sedang berproses dan berjuang untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi serta meraih mimpi-mimpi yang telah dibangun sejak lama. Tetaplah menjadi kalian yang aku kenal, ya. Semangat berproses, kawan.
6. Teman-teman satu bimbingan Ibu Dr. Nunuk Aries Nurulita,M.Si.,Apt., khususnya tim “Beta-Blockers” Annisa Azhar Jannah, Cindy Nur Fadhila, Kintan Nur Romadhona, dan Mutiara Hardiyanti Khasanah, yang sudah melewati suka dan duka bersama-sama dalam menyelesaikan skripsi ini. Sukses selalu, kawan.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada kehadiran Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul Pengaruh Bisoprolol sebagai Agen Ko-Kemoterapi 5-Fluorouracil untuk Meningkatkan Sensitivitas Sel Kanker Payudara T47D. 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 ilmu dan bimbingan tentang tata laksana penyusunan skripsi dan telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan dalam penyusunan skripsi ini.
5. Binar Asrining Dhiani,Ph.D.,Apt., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan masukan dan arahan dalam penyempurnaan skripsi ini.
6. Dina Ratna Juwita,M.Farm.Klin.,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.

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, 23 Januari 2019

Penulis,

AYUDYA PUTRI RAMADHANTI

1608010066



## RIWAYAT HIDUP

**Nama** : Ayudya Putri Ramadhanti  
**Tempat, Tanggal Lahir** : Tegal, 11 Januari 1998  
**Nama Orang Tua** : Suharto,S.Pd (Ayah), Ritaningsih,S,Pd (Ibu)  
**Alamat** : Jalan Sumbawa No. 35 Desa Tembok  
Luwung RT 43 RW 09, Kecamatan  
Adiwerna, Kabupaten Tegal  
**No. HP** : 085786313392  
**Alamat e-mail** : [ayudyaputri12@gmail.com](mailto:ayudyaputri12@gmail.com)  
**Riwayat Pendidikan** :  
a. Sekolah Dasar : SD N Pesayangan 02 (2004-2010)  
b. Sekolah Menengah Pertama : SMP N 1 Adiwerna (2010-2013)  
c. Sekolah Menengah Atas : SMA N 1 Slawi (2013-2016)  
d. Perguruan Tinggi : Fakultas Farmasi UMP (2016-2020)  
**Pengalaman Organisasi** :  
1. Staff Departemen Seni dan Olahraga Badan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Farmasi UMP Kabinet Galaxy  
2. Anggota Unit Kegiatan Mahasiswa Galeri Seni dan Budaya  
**Kegiatan Akademik** :  
1. Asisten Praktikum Biokimia (2018/2019)  
2. Asisten Praktikum Kimia Farmasi Dasar (2019/2020)  
**Prestasi** :  
2<sup>nd</sup> Runner-up Debate and Speech Competition 2018 by LDC UMP

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN

### PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Purwokerto dan demi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ayudya Putri Ramadhanti  
NIM : 1608010066  
Program Studi : S1-Farmasi  
Fakultas : Farmasi  
Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Purwokerto  
Jenis Karya : Skripsi

Menyetujui untuk memberikan Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Rights*) kepada Universitas Muhammadiyah Purwokerto atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**Pengaruh Bisoprolol Sebagai Agen Ko-Kemoterapi 5-Fluorouracil untuk Meningkatkan Sensitivitas Sel Kanker Payudara T47D**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Purwokerto berhak menyimpan, mengalihmedia/ mengalih formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya dengan tetap menggunakan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Purwokerto  
Pada tanggal : 9 Februari 2020  
Yang menyatakan,



AYUDYA PUTRI RAMADHANTI

1608010066

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINILITAS.....	iii
MOTTO.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
RIWAYAT HIDUP.....	viii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
ABSTRAK.....	xvi
<i>ABSTRACT</i> .....	xvii
<b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1. Hasil Penelitian Terdahulu.....	4
a. $\beta$ -Blockers.....	4
b. 5-Fluorouracil.....	5

2.2. Landasan Teori.....	5
a. Kanker Payudara.....	5
b. Sel Kanker Payudara T47D.....	7
c. Agen Kemoterapi 5-Fluorouracil.....	8
d. Bisoprolol.....	9
2.3. Kerangka Konsep.....	11
2.4. Hipotesis.....	12
<b>BAB III. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>13</b>
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	13
3.2. Variabel Penelitian.....	13
3.3. Definisi Variabel Operasional.....	13
3.4. Waktu dan Tempat Penelitian.....	14
3.5. Bahan dan Alat.....	14
3.6. Cara Penelitian.....	15
3.7. Analisis Hasil.....	18
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>20</b>
4.1. Hasil Penelitian.....	20
4.2. Pembahasan.....	26
4.3. Keunggulan dan keterbatasan Penelitian.....	35
<b>BAB V. PENUTUP.....</b>	<b>36</b>
5.1. Kesimpulan.....	36
5.2. Saran.....	36
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>37</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>40</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Interpretasi nilai CI.....	18
Tabel 4.1 Efek perlakuan kombinasi bisoprolol dan 5-FU terhadap % viabilitas sel kanker payudara T47D.....	21
Tabel 4.2 Nilai CI kombinasi bisoprolol dan 5-FU.....	22



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Sel T47D dalam media kultur.....	7
Gambar 2.2 Struktur 2D 5-Fluorouracil.....	8
Gambar 2.3 Struktur bisoprolol.....	9
Gambar 4.1 Efek perlakuan bisoprolol dan 5-Fluorouracil terhadap pertumbuhan sel kanker payudara T47D.....	20
Gambar 4.2 Grafik efek perlakuan bisoprolol (garis hitam) dan 5FU (garis biru) terhadap nilai % viabilitas sel kanker payudara T47D. Sel T47D diberi perlakuan bisoprolol dan 5-FU dengan konsentrasi yang sama yaitu 50 – 2000 $\mu\text{M}$ .....	20
Gambar 4.3 Grafik efek perlakuan kombinasi bisoprolol dan 5-Fluorouracil terhadap % viabilitas sel kanker payudara T47D.....	22
Gambar 4.4 Nilai CI kombinasi bisoprolol dan 5-Fluorouracil pada sel T47D....	23
Gambar 4.5 Kurva uji proliferasi dengan doubling time absorbansi vs waktu (jam) dengan konsentrasi bisoprolol (BISO) 300 $\mu\text{M}$ sedangkan konsentrasi 5-FU 1000 $\mu\text{M}$ dan 2000 $\mu\text{M}$ , serta dilakukan kombinasi antara bisoprolol dengan 5-FU.....	23
Gambar 4.6 Efek perlakuan bisoprolol dan 5-Fluorouracil terhadap pertumbuhan sel kanker payudara T47D.....	28

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Perhitungan Seri Konsentrasi Tablet Bisoprolol untuk Uji Sitotoksik Tunggal pada Sel T47D.....	39
Lampiran 2.	Perhitungan Seri Konsentrasi 5-FU untuk Uji Sitotoksik Tunggal pada Sel T47D.....	42
Lampiran 3.	Perhitungan Seri Konsentrasi Tablet Bisoprolol untuk Uji Sitotoksik Kombinasi pada Sel T47D.....	45
Lampiran 4.	Perhitungan Seri Konsentrasi 5-FU untuk Uji Sitotoksik Kombinasi pada Sel T47D.....	48
Lampiran 5.	Perhitungan Seri Konsentrasi untuk Uji Proliferasi Sel.....	50
Lampiran 6.	Pemetaan Uji Sitotoksik Stunggal, Uji Sitotoksik Kombinasi, dan Uji Proliferasi Sel.....	53
Lampiran 7.	Hasil Uji Sitotoksik Tunggal.....	55
Lampiran 8.	Hasil Uji Sitotoksik Kombinasi Tablet Bisoprolol dan 5-FU.....	58
Lampiran 9.	Hasil Uji Proliferasi.....	60

## DAFTAR SINGKATAN

5-FU (5-fluorouracil)  
IC<sub>50</sub> (*Inhibition Concentration 50*)  
CI (*Combination Index*)  
DCIS (Ductal Karsinoma In Situ)  
LCIS (Lobular Karsinoma In Situ)  
FdUMP (*fluorodeoksiuridin monofosfat*)  
TS (*timidilat sintase*)  
dTMP (*deoksi timidin monofosfat*)  
FUMP (*fluorouridine monophosphate*)  
OPRT (*orotate phosphoribosyl transferase*)  
FUR (*fluorouridine*)  
UP (*phosphorylase*)  
UK (*uridine kinase*)  
FUTP (*fluorouridine triphosphate*)  
FdUDP (*fluorodeoxyuridine diphosphate*)  
RR (*ribonucleotide reductase*)  
FUDR (*fluorodeoxyuridine*)  
TK (*thymidine kinase*)  
DPD (*dihydropyrimidine dehydrogenase*)  
GPCRs (*G-protein coupled receptors*)  
DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*)  
DMSO (*dimethyl sulfoxide*)  
FBS (*Fetal bovine serum*)  
PBS (*Phosphat Buffer Saline*)  
LAF (*Laminar Air Flow*)  
TCD (*tissue culture flask/disk*)

# PENGARUH BISOPROLOL SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI 5-FLUOROURACIL UNTUK MENINGKATKAN SENSITIVITAS SEL KANKER PAYUDARA T47D

Ayudya Putri Ramadhanti<sup>1</sup>, Nunuk Aries Nurulita<sup>2</sup>

## ABSTRAK

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian di dunia. Salah satu tata laksana terapi kanker adalah dengan kemoterapi yaitu 5FU. Namun efektivitas 5FU masih rendah sehingga dibutuhkan agen kombinasi kemoterapi untuk meningkatkan sensitivitas sel kanker agar efektivitas 5FU meningkat. Tablet bisoprolol dilaporkan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien kanker secara keseluruhan. Selain itu, golongan  $\beta_1$ -blocker juga telah diteliti dapat menghambat proliferasi pada dua *cell lines* kanker paru-paru. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antikanker dari kombinasi bisoprolol dan 5FU terhadap sel kanker payudara T47D. metode uji sitotoksik yang digunakan adalah MTT *Assay* dengan waktu inkubasi 0 jam, 24 jam, 48 jam, dan 72 jam pada suhu 37<sup>0</sup>C dan kadar CO<sub>2</sub> 5%. Hasil uji sitotoksik menunjukkan bisoprolol memiliki aktivitas sitotoksik moderat dengan IC<sub>50</sub> 104,62  $\mu$ g/mL. Kombinasi bisoprolol dan 5FU dengan variasi konsentrasi menunjukkan efek sinergis kuat (CI<0,3) dengan konsentrasi Bisoprolol 50  $\mu$ M+5FU 200  $\mu$ M dan Bisoprolol 50  $\mu$ M+5FU 500  $\mu$ M. Proliferasi sel T47D dapat dihambat dan mengalami penurunan pada sel yang diberi perlakuan kombinasi bisoprolol dan 5FU dibandingkan dengan kontrol sel. Kombinasi bisoprolol dan 5FU dapat meningkatkan sensitivitas 5FU sehingga dapat menghambat proliferasi sel T47D lebih besar dibandingkan dengan perlakuan tablet bisoprolol dan 5FU tunggal.

**Kata Kunci :** Tablet Bisoprolol, 5FU, sel T47D, kanker.

## ***THE EFFECT OF BISOPROLOL AS CO-CHEMOTHERAPY AGENT TO IMPROVE THE SENSITIVITY OF T47D BREAST CANCER CELLS***

Ayudya Putri Ramadhanti<sup>1</sup>, Nunuk Aries Nurulita<sup>2</sup>

### ***ABSTRACT***

Cancer is one of the causes of death in the world. One of the steps of cancer treatment is through chemotherapy (5FU). However, the effectiveness of 5FU is still bad, so, it needs such as agent of chemotherapy combination to increase the cancer cells sensitivity, so the effectiveness of 5FU increases. The bisoprolol tablets have been reported to improve the life quality of cancer patients. In addition, the  $\beta$ 1-blocker group has also been investigated to inhibit proliferation in two cell lines lung cancer. The purpose of this study was to determine the anticancer activity of bisoprolol and 5FU combination against T47D breast cancer cells. The cytotoxic test method which used was MTT Assay with 0 hours, 24 hours, 48 hours, and 72 hours of incubation time at 37<sup>0</sup>C and at level 5% of CO<sub>2</sub>. Cytotoxic test results showed that bisoprolol has moderate cytotoxic activity with 104.62  $\mu$ g/mL of IC<sub>50</sub>. The combination of bisoprolol and 5FU with various concentrations showed a strong synergistic effect (CI <0.3) with concentration bisoprolol 50  $\mu$ M + 5FU 200  $\mu$ M and bisoprolol 50  $\mu$ M + 5FU 500  $\mu$ M. T47D cell proliferation rather can be inhibited and decreased in cells which is treated with combination of bisoprolol and 5FU than the controlled cells. The combination of bisoprolol and 5FU can increase the sensitivity of 5FU, so, it can inhibit the proliferation of T47D cells greater than the treatment of a single bisoprolol and 5FU tablet.

***Keywords :*** *Bisoprolol, 5FU, T47D cells, Cancer*