

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

β_1 -Selektif Bloker Pada *Cell Lines* Kanker Paru-paru A549 dan H1299

Bukti klinis terbaru menunjukkan bahwa penggunaan β -blokera dapat meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan pada pasien kanker payudara (Pasquier et al., 2011). Dalam beberapa tahun terakhir, bukti baru menunjukkan bahwa kelangsungan hidup pasien secara keseluruhan, yang menerima beta adrenobloker dikombinasikan dengan radioterapi, meningkat sebesar 22% (Sidorova and Petrikaite, 2019). Pada kombinasinya dengan agen kemoterapi, β -blokera terbukti dapat meningkatkan efektivitas dari agen kemoterapi baik melalui efek langsung pada tumor angiogenesis dan/atau dengan mempotensiasi efek angiogenik dan anti-tumor pada agen kemoterapi (Pasquier et al., 2011).

Bisoprolol merupakan salah satu antihipertensi golongan β -bloker yang selektif terhadap reseptor β_1 adrenergik. Sebagai selektif β -bloker, bisoprolol memiliki mekanisme kerja berupa penurunan curah jantung melalui hambatan terhadap reseptor β_1 di jantung, menghambat pelepasan renin oleh ginjal serta mengurangi aliran tonus simpatis dari pusat vasomotor pada otak (Hidayah, 2016). Menurut penelitian terbaru, β -bloker juga memiliki aktivitas antikanker pada kanker pankreas, payudara, kolorektal, prostat dan ovarium (Sidorova and Petrikaite, 2019). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, efek proliferasi dari sel adenokarsinoma kolon manusia dapat diblokir oleh β_1 -selektif bloker dan β_2 -selektif bloker (Wong *et al.*, 2011). Efektivitas β_1 -selektif bloker yaitu betaxolol sebagai antiproliferasi pada dua *cell lines* kanker paru-paru yaitu sel A549 dan sel H1299 diperoleh nilai EC_{50} sebesar $251,3 \pm 14,6 \mu\text{M}$ pada sel A549 dan $252,2 \pm 7,6 \mu\text{M}$ pada sel H1299 (Sidorova and Petrikaite, 2019).

5-Fluorouracil (5FU)

5-fluorouracil merupakan salah satu agen kemoterapi pada kanker payudara (Wijayanti *et al.*, 2015). Penelitian menunjukkan efek sitotoksik 5-fluorouracil yang dievaluasi dengan metode MTT assay pada *cell lines* T47D nilai untuk konsentrasi penghambatan pada 50% (IC₅₀) untuk 5-fluorouracil sebesar 213 µg/mL (Widiandani dan Hardjono, 2017). Penelitian Akbari dan Javar (2013) menyatakan bahwa 5-fluorouracil efektif pada *cell lines* MCF-7 dengan konsentrasi 5-FU 1,3 mg/mL dan konsentrasi 0,38 µg/mL mengakibatkan penurunan viabilitas sel sebesar 50%. Berdasarkan hasil penelitian uji *doubling time* senyawa 5-FU terhadap sel MCF-7 dengan metode MTT menunjukkan IC₅₀ sebesar 4216 µM (Wijayanti *et al.*, 2015).

2.2 Landasan Teori

Kanker Payudara

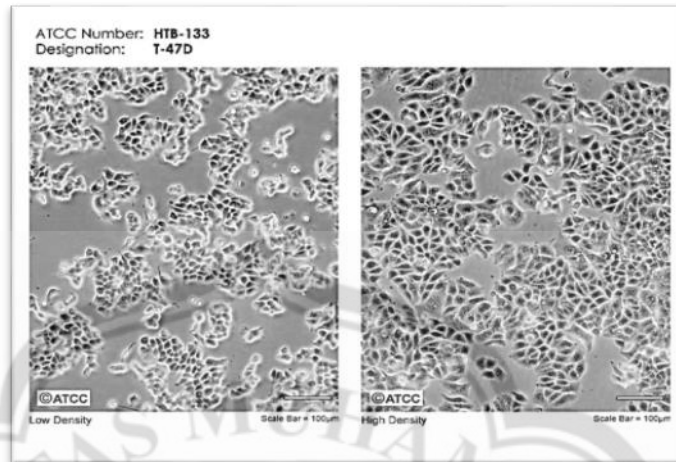
Kanker adalah segolongan penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali dan kemampuan sel-sel tersebut untuk menyerang jaringan lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ketempat yang jauh (metastasis). Menurut Corwin (2009), kanker adalah pertumbuhan sel abnormal yang cenderung menyerang jaringan di sekitarnya dan menyebar ke organ tubuh lain yang terjadi karena proliferasi sel yang tidak terkontrol.

Tanda fisik yang paling umum adalah benjolan tanpa rasa sakit. Terkadang kanker payudara bisa menyebar ke kelenjar getah bening ketiak dan menyebabkan benjolan atau pembengkakan, bahkan sebelum tumor payudara asli cukup besar untuk bisa dirasakan. Tanda dan gejala yang kurang umum adalah nyeri payudara; perubahan terus-menerus pada payudara, seperti pembengkakan, penebalan, atau kemerahan pada kulit payudara; dan kelainan puting susu seperti tanpa menyusui payudara mengeluarkan darah atau cairan yang lain, erosi, inversi, atau nyeri tekan (*American Cancer Society*, 2015).

Pada umumnya, paparan terhadap suatu karsinogen (substansi yang menyebabkan kanker atau meningkatkan resiko timbulnya kanker) secara berulang dan aditif pada dosis tertentu dapat menyebabkan timbulnya kanker. Proses pertumbuhan kanker dibagi menjadi 3 fase, yaitu fase inisiasi, fase promosi dan fase progresi. Fase inisiasi merupakan perubahan spesifik pada DNA sel target yang memicu proliferasi abnormal sebuah sel yang berlangsung secara cepat. Fase promosi merupakan tingkat lanjutan dari tahap inisiasi, merupakan proses yang menyebabkan sel terinisiasi berproliferasi menjadi sel preneoplasma oleh stimulus zat lain (promotor). Tahap perkembangan (*progression*) fase ini berlangsung selama berbulan-bulan yang menyebabkan perubahan-perubahan mutagenik dan epigenetik. Awal fase ini, sel preneoplasma dalam stadium metaplasia berkembang secara progresif menjadi stadium displasia sebelum menjadi neoplasma. Perkembangan dan pertumbuhan sel-sel ini secara spontan dan *irreversibel*. Sel-sel menjadi kurang responsif terhadap sistem imunitas tubuh dan regulasi sel. Proses ini akan menghasilkan klon baru sel-sel tumor yang memiliki aktivitas proliferasi, bersifat invasif (menyerang) dan potensi metastatiknya meningkat (Kartawiguna, 2001).

Sel-sel kanker yang bersifat non invasif atau *in situ* berkembang hanya di sekitar bagian lobus dan tidak menyebar ke jaringan lain yang normal sedangkan sel-sel kanker yang bersifat invasif atau infiltratif akan menyerang jaringan lain atau metastasis melalui darah dan getah bening, hal ini diakibatkan oleh ketidakmampuan tubuh dalam mengendalikan pertumbuhan sel. Kanker payudara seringkali bermula pada sel penyusun duktus yang disebut Duktal Karsinoma In Situ (DCIS), dan juga ada yang bermula pada sel penyusun lobulus yang disebut Lobular Karsinoma In Situ (LCIS) dan jaringan lainnya (*American Cancer Society*, 2010).

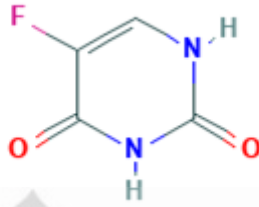
Sel Kanker Payudara T47D



Gambar 2.1 Sel T47D dalam media kultur (American Type Culture Collection, 2012)

Sel T47D merupakan *continous cell line* yang diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara seorang wanita berusia 54 tahun. Sel T47D merupakan sel kanker yang mengekspresikan reseptor estrogen atau yang biasa disebut ER positif serta mengekspresikan P53 yang telah termutasi sehingga resisten terhadap mekanisme apoptosis (Ruddon, 2007). Sel T47D (Gambar 2.1) memiliki morfologi seperti sel epitel. Sel ini dikulturkan dalam media DMEM + 10% FBS, diinkubasi dalam CO₂ inkubator 5% dan suhu 37°C (Abcam, 2007; CCRC Farmasi UGM, 2015). Sel T47D digunakan dalam aspek penelitian laboratorium terutama sebagai model *in vitro* dalam penelitian kanker. Sel T47D memiliki kelebihan yaitu: mereka mudah ditangani dan mempunyai kemampuan replikasi yang dapat tumbuh dalam jumlah yang hampir tak terbatas, menunjukkan tingkat homogenitas yang relatif tinggi dan dapat digantikan dari stok beku (*Frozen Stock*) jika terjadi kontaminasi (Burdall *et al.*, 2003).

Agen Kemoterapi 5-Fluorouracil (5FU)



Gambar 2.2 Struktur 2D 5-Fluorouracil (PubChem, 2019)

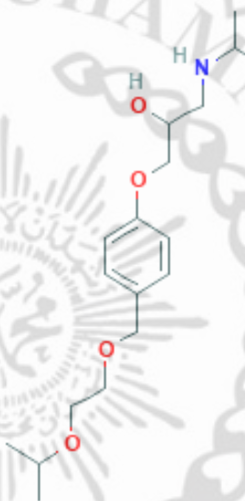
5-fluorouracil (5-FU) adalah obat antikanker yang digunakan secara luas. 5-FU banyak digunakan untuk pengobatan berbagai jenis kanker, seperti kanker kolon dan kanker payudara. 5-FU adalah senyawa organik aromatik heterosiklik dengan struktur yang mirip dengan molekul pirimidin dari DNA dan RNA dan merupakan analog urasil dengan atom fluor pada posisi C-5 menggantikan hidrogen.

Dalam sel mamalia, 5-FU dikonversi menjadi *fluorodeoksiuridin monofosfat* (FdUMP), yang membentuk kompleks yang stabil dengan *timidilat sintase* (TS), dan dengan demikian menghambat produksi *deoksi timidin monofosfat* (dTMP). dTMP merupakan komponen yang sangat penting dalam replikasi dan perbaikan DNA dan pengurangan jumlahnya dapat menyebabkan toksisitas (Zhang et al., 2008).

Mekanisme utama aktivasi 5-FU adalah konversi menjadi *fluorouridine monophosphate* (FUMP) juga secara langsung oleh *orotate phosphoribosyl transferase* (OPRT), atau secara tidak langsung melalui *fluorouridine* (FUR) melalui aksi berurutan dari *uridine phosphorylase* (UP) dan *uridine kinase* (UK). FUMP kemudian difosforilasi menjadi *fluorouridine diphosphate* (FUDP), yang dapat juga difosforilasi lebih lanjut menjadi metabolit aktif *fluorouridine triphosphate* (FUTP), atau dikonversi menjadi *fluorodeoxyuridine diphosphate* (FdUDP) oleh *ribonucleotide reductase* (RR). Selain itu, FdUDP dapat pula di fosforilasi atau didefosforilasi menjadi metabolit aktif masing-masing FdUTP dan FdUMP. Jalur aktivasi alternatif

lainnya melibatkan *thymidine phosphorylase* yang mengkatalisis konversi 5-FU menjadi *fluorodeoxyuridine* (FUDR), kemudian difosforilasi oleh *thymidine kinase* (TK) dan menjadi *thymidylate synthase* (TS) inhibitor, FdUMP. Ada pula enzim *dihydropyrimidine dehydrogenase* (DPD) yang mengkonversi 5-FU menjadi *dihydrofluorouracil* yang tidak aktif. *Dihydrofluorouracil* adalah *rate-limiting step* katabolisme.

Bisoprolol



Gambar 2.3 Struktur Bisoprolol (PubChem, 2019)

β -adrenergik reseptor (β -ARs) merupakan bagian dari *G-protein coupled receptors* (GPCRs) yang menjadi target dari katekolamin yaitu epinefrin dan norepinefrin. Stimulasi reseptor ini dapat menginduksi respon sistem saraf simpatik, yaitu dengan reaksi *fight-or-flight* (Montoya, 2018). Tiga subtype dari reseptor β -adrenergik yaitu β_1 -, β_2 - dan β_3 yang terdapat di berbagai sisi pertumbuhan tumor dan metastasis, salah satunya di payudara. Beberapa studi tentang pengaruh β -adrenergik pada tumor telah didukung oleh asosiasi pengamatan epidemiologi, salah satunya yaitu studi yang

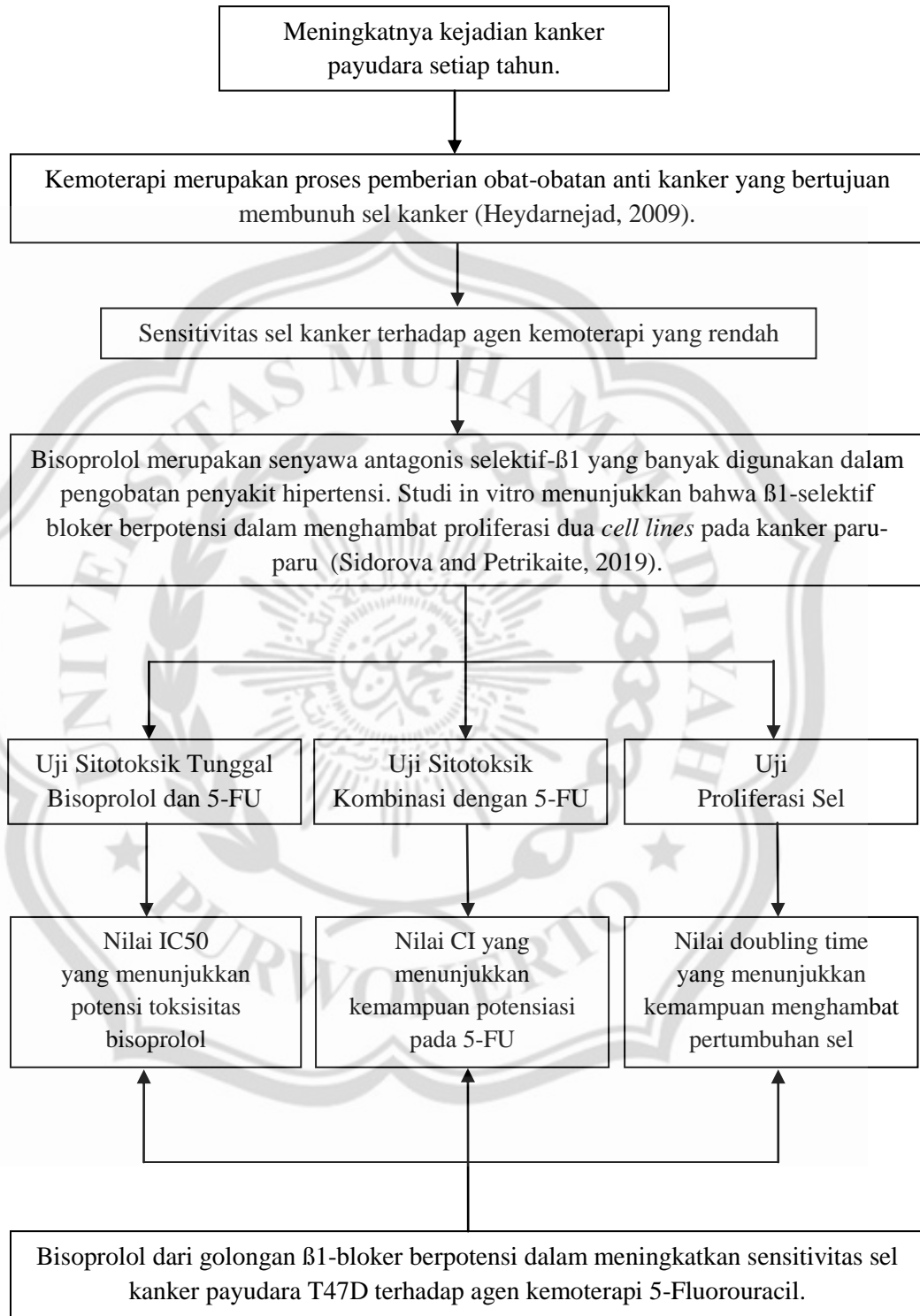
menghubungkan penggunaan β -adrenergik antagonist (β -blokera) dengan pengurangan perkembangan penyakit (Cole and Sood, 2012).

Bisoprolol merupakan senyawa antagonis selektif- β_1 yang mempunyai karakteristik utama yaitu substituen terletak pada posisi para. Substitusi isopropil pada gugus amin sekunder diperlukan untuk berinteraksi dengan adrenoreseptor β . Substitusi pada cincin aromatik menentukan kardioselektivitasnya, sedangkan gugus hidroksi alifatik diperlukan untuk aktivitasnya (Setiawati dan Gan, 2009).

Bisoprolol digunakan dalam pengobatan pasien dengan penyakit arteri koroner (CAD), terutama bila mereka memiliki infark miokard. β -bloker sendiri dipakai pada hipertensi ringan atau sedang, atau dalam kombinasi dengan obat lain. Beta bloker dipakai untuk mengobati keluhan, seperti aritmia, angina pectoris, neurosis ansietas dan migrain (Charoo et al., 2014).

Bisoprolol merupakan salah satu antihipertensi golongan β -bloker yang selektif terhadap reseptor β_1 adrenergik. Sebagai selektif β -bloker, bisoprolol memiliki mekanisme kerja berupa penurunan curah jantung melalui hambatan terhadap reseptor β_1 di jantung, menghambat pelepasan renin oleh ginjal serta mengurangi aliran tonus simpatis dari pusat vasomotor pada otak (Hidayah, 2016). Menurut penelitian terbaru, β -bloker juga memiliki aktivitas antikanker pada kanker pankreas, payudara, kolorektal, prostat dan ovarium (Sidorova and Petrikaite, 2019). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, efek proliferasi dari sel adenokarsinoma kolon manusia dapat diblokir oleh β_1 -selektif bloker dan β_2 -selektif bloker (Wong *et al.*, 2011). Efektivitas β_1 -selektif bloker yaitu betaxolol sebagai antiproliferasi pada dua *cell lines* kanker paru-paru yaitu sel A549 dan sel H1299 diperoleh nilai EC_{50} sebesar $251,3 \pm 14,6 \mu\text{M}$ pada sel A549 dan $252,2 \pm 7,6 \mu\text{M}$ pada sel H1299 (Sidorova and Petrikaite, 2019).

2.3 Kerangka Konsep



2.4 Hipotesis

Dalam penelitian ini dapat ditarik hipotesis bahwa :

1. Bisoprolol dalam tablet memiliki efek sitotoksik pada sel kanker payudara T47D.
2. Kombinasi bisoprolol dalam tablet dan 5-FU memiliki kemampuan dalam meningkatkan sensitivitas sel kanker payudara T47D.
3. Kombinasi bisoprolol dalam tablet dan 5-FU dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D.

