

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hasil Penelitian Sebelumnya

2.1.2 Atenolol pada *Cell Lines* Kanker MCF-7

Pada β -bloker mempunyai kemampuan potensi anti-proliferasi poten yang terklasifikasi (carvedilol dan nebivolol) yang kuat, menengah (propranolol dan labetalol) dan lemah (atenolol, metoprolol dan butoxamine) (Page *et al.*,2010). Pada bukti klinis penggunaan beta-bloker, sebelum diagnosis atau bersamaan dengan kemoterapi, dapat meningkatkan kelangsungan hidup, dan menurunkan tingkat metastasis pada pasien kanker (Barron *et al*, 2011;. London & McGlynn, 2012;. Powe., *et al* 2010). Atenolol pada sel MCF-7 mempunyai IC_{50} sebesar $579,0 \pm 38,9 \mu M$ dengan waktu 24jam $237,5 \pm 8,9 \mu M$ pada waktu 48jam dan $277,2 \pm 41,9 \mu M$ pada waktu 72jam (İşeri *et al.*2014).

2.1.2 5-Flourouracil (5-FU) Pada Sel Kanker Payudara MCF-7 dan T47D

Pada penelitian 5-flourouracil memiliki efek sitotoksik yang dievaluasi dengan metode MTT *assay* pada *cell lines* T47D nilai untuk konsentrasi penghambatan pada 50% (IC_{50}) untuk 5-fluorouracil sebesar $213 \mu g/mL$ (Widiandani dan Hardjono, 2017). Penelitian Akbari dan Javar (2013) menyatakan 5-fluorouracil efektif pada *cell lines* MCF-7 dengan konsentrasi 5-FU $1,3 mg/mL$ dan konsentrasi $0,38 \mu g/mL$ yang mengakibatkan penurunan viabilitas sel sebesar 50%. Berdasarkan hasil penelitian uji *doubling time* senyawa 5-FU terhadap sel MCF-7 dengan metode MTT menunjukkan IC_{50} sebesar $4216,32 \pm 800,28 \mu M$ (Wijayanti *et al.*, 2015).

2.2 Landasan Teori

2.2.1 Kanker Payudara

Kanker payudara adalah pertumbuhan sel yang abnormal pada jaringan payudara seseorang. Payudara wanita terdiri dari lobulus (kelenjar susu), duktus (saluran susu), lemak dan jaringan ikat, pembuluh darah dan limfe. Sebagian besar kanker payudara bermula pada sel-sel yang melapisi duktus (kanker duktal), beberapa bermula di lobulus (kanker lobular), serta sebagian kecil bermula di jaringan lain (Ellis *et al.*,2003). Menurut Tapan (2005) kanker payudara adalah sekelompok sel tidak normal pada payudara yang terus tumbuh berlipat ganda.

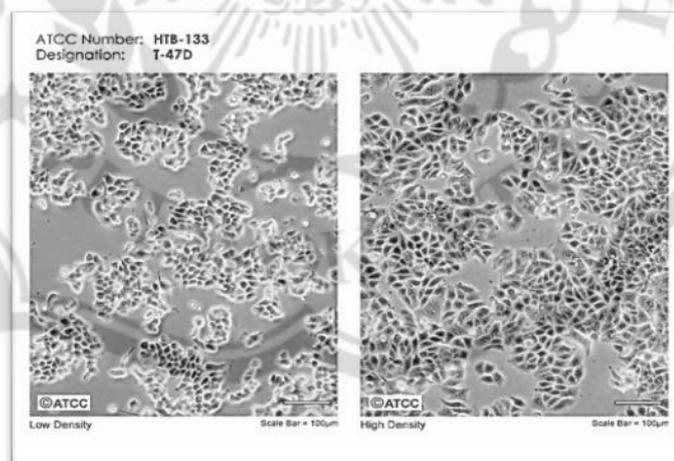
Pada akhirnya sel-sel ini menjadi bentuk benjolan di payudara. Jika benjolan kanker itu tidak dibuang atau tidak dikontrol, sel-sel kanker bisa menyebar pada bagian-bagian tubuh lain dan nantinya dapat mengakibatkan kematian.

Faktor resiko yang berpengaruh terhadap kanker payudara antara lain lamanya paparan hormon (menstruasi pada usia dini dan terlambatnya menopause), faktor reproduksi (tidak punya anak dan kehamilan pertama pada usia lanjut), faktor diet dan kurangnya aktivitas fisik (obesitas, diet lemak), radiasi selama perkembangan payudara, terapi pengganti hormone pada pemakaian kronis, serta faktor genetik bawaan yang terkait dengan kanker payudara seperti adanya mutasi gen. Deteksi dini kanker payudara adalah kunci untuk meningkatkan harapan hidup pasien kanker payudara. Skrining mamografi untuk mendeteksi tumor pada payudara perlu dilakukan karena tumor membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk membesar sehingga dapat dirasakan oleh pasien, namun dapat terdeteksi oleh *mammogram* (Ruddon, 2007).

Karsinogenesis merupakan proses yang berlangsung sangat lama. Hal ini sebagian disebabkan karena dibutuhkan sejumlah pembelahan sel untuk menjadikan suatu tumor yang manifes klinis dari suatu sel yang mengalami transformasi, tergantung pada frekuensi pembelahannya. Hal ini dapat berlangsung 5-10 tahun (van de Velde *et al.*, 1999). Menurut Tannock dan Hill (1998) keseluruhan periode laten dari tahap inisiasi suatu karsinogenesis hingga kanker tersebut dapat dideteksi secara klinis sekitar 10-20 tahun. Karsinogenesis berlangsung lama dan dibagi tiga tahap yakni inisiasi, promosi, dan perkembangan (progression). Tahap inisiasi merupakan tahapan yang berlangsung cepat. Dalam keadaan normal, replikasi asam deoksiribonukleat (DNA) terjadi dengan tingkat presisi yang sangat tinggi. Hal ini terjadi karena adanya enzim-enzim pengoreksi 7 yang meneliti untai DNA untuk mencari adanya kesalahan transkripsi. Apabila ditemukan suatu kesalahan, maka basa-basa DNA yang terlibat akan dipotong dan diperbaiki. Namun, terkadang kesalahan transkripsi tersebut tidak terdeteksi oleh enzim-enzim pengoreksi tersebut. Kesalahan tersebut menjadi mutasi permanen dan akan bertahan di semua sel keturunannya (Corwin, 2000). Sel yang telah terinisiasi adalah sel yang telah mengalami mutasi. Sel yang terinisiasi bukan sel kanker, harus berlangsung proses-proses promosi

selama bertahun-tahun sebelum sel tersebut menjadi sel kanker (Corwin, 2000). Menurut Tannock dan Hill (1998) sel terinisiasi dapat tetap tenang bila tidak dihidupkan oleh zat yang disebut promotor. Promotor sendiri tidak dapat menginduksi perubahan kearah neoplasma sebelum bekerja pada sel terinisiasi. Promotor merangsang proliferasi sel dengan mengubah fungsi gen regulator, mengubah bagaimana suatu sel berespons terhadap berbagai stimulator kimiawi atau inhibitor pertumbuhan atau mengubah bagaimana suatu sel berespons terhadap komunikasi antar sel. Contoh promotor antara lain hormon endogen (dihasilkan oleh tubuh) misalnya esterogen, zat-zat tambahan tertentu untuk makanan, serta komponen asap rokok dan alkohol. Tahap yang terakhir adalah tahap perkembangan (progression). Tahap ini berlangsung berbulan-bulan. Pada awal tahap ini, sel preneoplasma dalam stadium metaplasia berkembang menjadi stadium displasia sebelum menjadi neoplasma. Terjadi ekspansi populasi sel-sel ini secara spontan dan ireversibel. Sel-sel menjadi kurang responsif terhadap sistem imunitas tubuh dan regulasi sel. Pada akhir fase ini gambaran histologis dan klinis menunjukkan keganasan (Tannock & Hill 1998).

2.2.2 Sel T47D

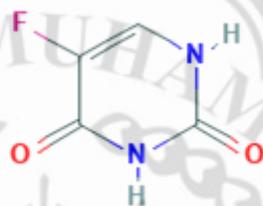


Gambar 2.1 Sel T47D dalam media kultur (American Type Culture Collection, 2012)

Sel T47D merupakan *continous cell line* yang diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara berusia 54 tahun (Burdall *et al.*, 2003). Sel T47D memiliki morfologi seperti sel epitel. Continous cell line sering dipakai dalam penelitian kanker secara *in vitro* karena mudah penangannya, memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitas yang tinggi serta mudah diganti dengan frozen

stock jika terjadi kontaminasi (Burdall *et al.*, 2003). Sel ini dikulturkan dalam media DMEM + 10% FBS + 2 mM L-Glutamin, diinkubasi dalam CO₂ inkubator 5% dan suhu 37°C (Abcam, 2007). 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; Junedi, *et al.*, 2010).

2.2.3 Agen 5-FU



Gambar 2.2 Struktur 5-fluorouracil (PubChem, 2019)

5-FU merupakan metabolit yang bekerja antagonis dengan timin terhadap aktivitas enzim *thymidylate sintase* (TS). 5-FU merupakan prodrug yang akan menghasilkan fluoridin-5'-trifosfat (FUTP) yang bergabung ke dalam RNA dan mempengaruhi fungsinya dan menghasilkan fluorodeoksiuridilat (FdUMP) yang menghambat replikasi DNA (Longley dan Johnston, 2007).

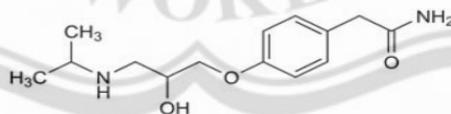
Mekanisme utama aktivasi 5-FU adalah konversi menjadi *fluorouridine monophosphate* (FUMP) juga secara langsung oleh *orotate phosphoribosyl transferase* (OPRT), atau secara tidak langsung melalui *fluorouridine* (FUR) melalui aksi berurutan dari *uridine phosphorylase* (UP) dan *uridine kinase* (UK). 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 difosforilasi 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. Presentase perusakan yang dihasilkan oleh 5-FU pada sel normal dan sel kanker mencapai 80% (Longley dan Johnston, 2007). Hal ini akan mengakibatkan induksi apoptosis karena penghambatan sintesis DNA yang disebabkan sel kekurangan *deoksitimidin trifosfat* (dTTP). Peningkatan ekspresi TS pada sel kanker merupakan respon sel yang dapat mengakibatkan resistensi terhadap 5-FU (Giovanetti *et al.*, 2007).

Pada siklus sel, 5-FU tidak dapat bekerja pada sel yang berada di luar daur sel (G0). 5-FU hanya bekerja pada sel yang aktif menjalankan siklus sel yang memerlukan aktivitas TS untuk sintesis basa penyusun DNA. TS diekspresikan tinggi pada fase G1 melalui perantara aktivitas transkripsi dari E2F. Setelah diekspresikan, TS sendiri langsung mensintesis prekursor dUMP yang diperlukan dalam fase sintesis. Perlakuan dengan 5-FU pada sel kanker dapat menyebabkan akumulasi sel pada fase G1 dan awal fase sintesis (G1/S arrest) (Liu *et al.*, 2006).

Efek samping dari 5-FU yang ditemukan pada pasien antara lain neutropenia, stomatitis, diare, dan *hand-food syndrome*. Masing-masing efek ini terkait dengan metode pemberian yang diterapkan pada pasien (Meyerhardt dan Mayer, 2005).

2.2.4 Atenolol



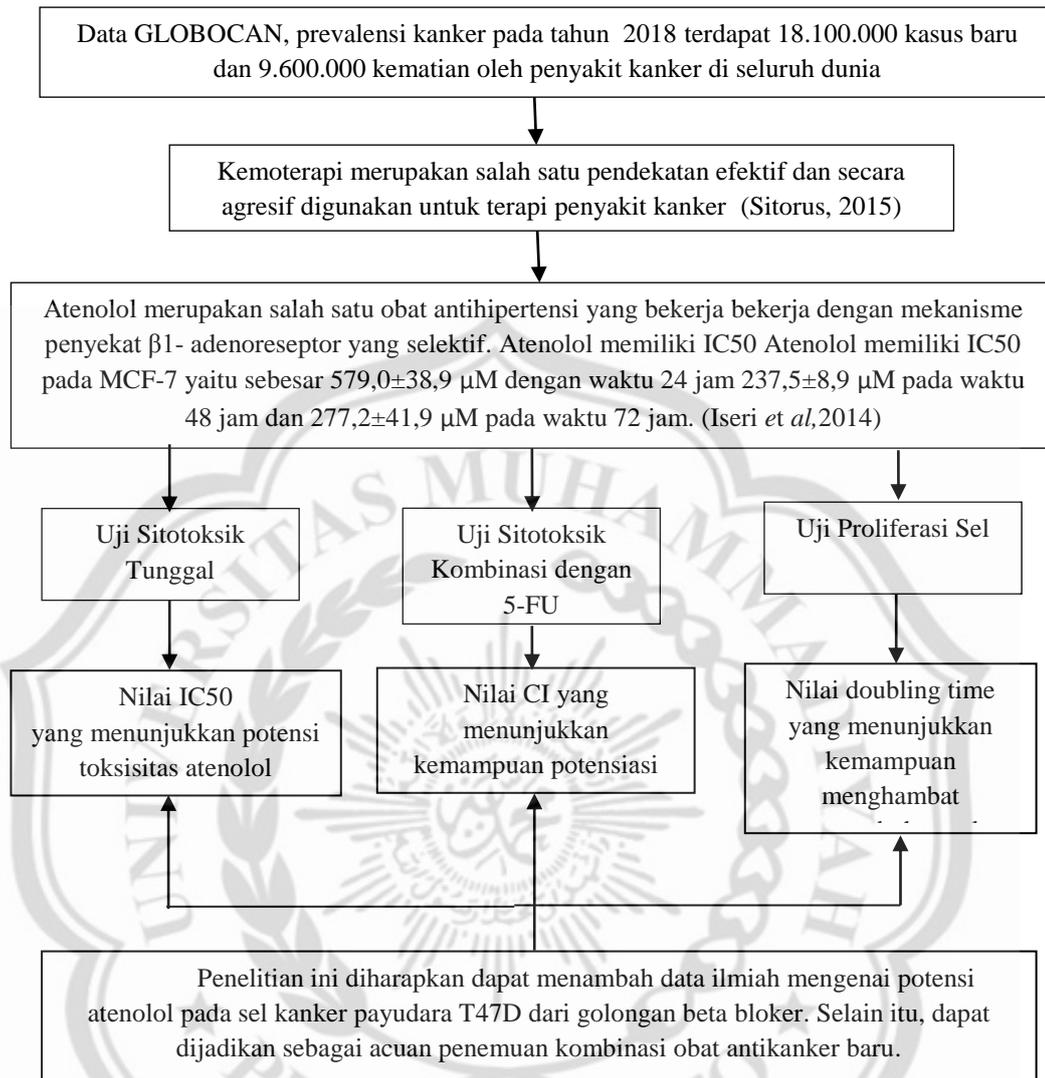
Gambar 2.3 struktur atenolol (Moffat *et al.*, 2011)

Atenolol, atau dikenal juga sebagai 4- [2-*hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy*] *benzeneacetamide*, merupakan obat golongan β -bloker yang digunakan secara tunggal atau pun kombinasi untuk pengobatan hipertensi, angina pectoris, aritmia, dan infark miokard. Obat ini bekerja dengan

mekanisme penyekat β_1 - adeno reseptor yang selektif bekerja pada reseptor β_1 di jantung. Waktu paruh eliminasinya dari tubuh sekitar 6 jam, dengan dosis yang lazim diberikan yaitu 25-100 mg perhari (McAinsh J, 1977). Atenolol pada sel MCF-7 mempunyai IC_{50} sebesar $579,0 \pm 38,9 \mu\text{M}$ dengan waktu 24jam $237,5 \pm 8,9 \mu\text{M}$ pada waktu 48jam dan $277,2 \pm 41,9 \mu\text{M}$ pada waktu 72jam (İşeri *et al.*, 2014).



2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka konsep

2.4 Hipotesis

Maka dalam penelitian ini dapat ditarik hipotesis bahwa:

1. Atenolol memiliki potensi sebagai antikanker pada sel kanker payudara T47D.
2. Kombinasi atenolol dan 5-FU memiliki kemampuan dalam meningkatkan sensitivitas sel kanker payudara T47D.
3. Kombinasi atenolol dalam tablet dan 5-FU dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D.

