

**PENGARUH ATENOLOL SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI
DOXORUBICIN UNTUK MENINGKATKAN SENSITIVITAS SEL
KANKER PAYUDARA T47D**



SKRIPSI

**KINTAN NUR ROMADHONA
1608010078**

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

**PENGARUH ATENOLOL SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI
DOXORUBICIN UNTUK MENINGKATKAN SENSITIVITAS SEL
KANKER PAYUDARA T47D**



SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**KINTAN NUR ROMADHONA
1608010078**

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

HALAMAN PERSETUJUAN

**PENGARUH ATENOLOL SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI
DOXORUBICIN UNTUK MENINGKATKAN SENSITIVITAS SEL
KANKER PAYUDARA T47D**

**KINTAN NUR ROMADHONA
1608010078**

Telah disetujui dan diperiksa oleh Pembimbing
Yang bertandatangan dibawah ini

Pembimbing

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

HALAMAN PENGESAHAN

**PENGARUH ATENOLOL SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI
DOXORUBICIN UNTUK MENINGKATKAN SENSITIVITAS SEL
KANKER PAYUDARA T47D**

**KINTAN NUR ROMADHONA
1608010078**

**Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi
Pada hari Sabtu, tanggal 1 Februari 2020**

SUSUNAN PANITIA

Ketua 
apt. Binar Asrining Dhiya, Ph.D
NIK. 2160392

Sekretaris 
apt. Zainur Rahman, M.Farm
NIK. 2160664

Penguji 
Dr. apt. Nunuk Aries Nurulita, M.Si
NIK. 2160347

Mengetahui
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Purwokerto


apt. Didik Setiawan, Ph.D
NIK. 2160393



HALAMAN PERNYATAAN ORISINILITAS

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Kintan Nur Romadhona
NIM : 1608010078
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 pernyataan ini saya buat dan apabila kelak dikemudian hari terbukti ada unsur penjiplakan, saya bersedia mempertanggungjawabkan sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Purwokerto, 28 Januari 2020

Yang membuat pernyataan



KINTAN NUR ROMADHONA

1608010078

MOTTO

Dan mohonlah pertolongan kepada Allah dengan sabar dan shalat
(QS Al Baqarah ayat 45). Dan rahasiakanlah perkataanmu atau nyatakanlah.

Sungguh Dia Maha Mengetahui segala isi hati

(QS Surah Al-Mulk Ayat 13).



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

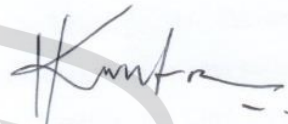
Alhamdulillahil'alamin segala puji bagi Allah S.W.T yang telah melimpahkan rahmat, hidayah serta karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul "PENGARUH ATENOLOL SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI DOXORUBICIN UNTUK MENINGKATKAN SENSITIVITAS SEL KANKER PAYUDARA T47D". Skripsi ini disusun untuk meraih gelar sarjana farmasi di Universitas Muhammadiyah Purwokerto. Dalam penyusunan skripsi ini, penulis mendapat banyak bantuan, masukan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu, melalui kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Dr. Anjar Nugroho, S.H.,M.H.I, selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Purwokerto
2. Dr. Agus Siswanto, M.Si.,Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah memberi berbagai informasi dan bimbingan tentang tata laksana penyusunan skripsi;
3. Dr. Retno Wahyuningrum, M.Si.,Apt., selaku Ketua Progam Studi Sarjana Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah memberi berbagai informasi tentang tata laksana penyusunan skripsi;
4. Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si.,Apt. selaku dosen pembimbing saya yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan dalam penyusunan skripsi ini;
5. Binar Asrining Dhiani, Ph.D.,Apt dan Zainur Rahman Hakim, M.Farm.,Apt yang telah memberikan berbagai pertanyaan untuk menguji kelayakan sebagai sarjana Farmasi;
6. Segenap staf pengajar dan starf administrasi serta pembantu pelaksana Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah memberikan ilmu dan pengarahan selama proses perkuliahan
7. Semua pihak yang yang mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mohon maaf dan terimakasih. Semoga Allah Subhanauata'ala memberikan balasan atas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu dan semoga skripsi ini bermanfaat.

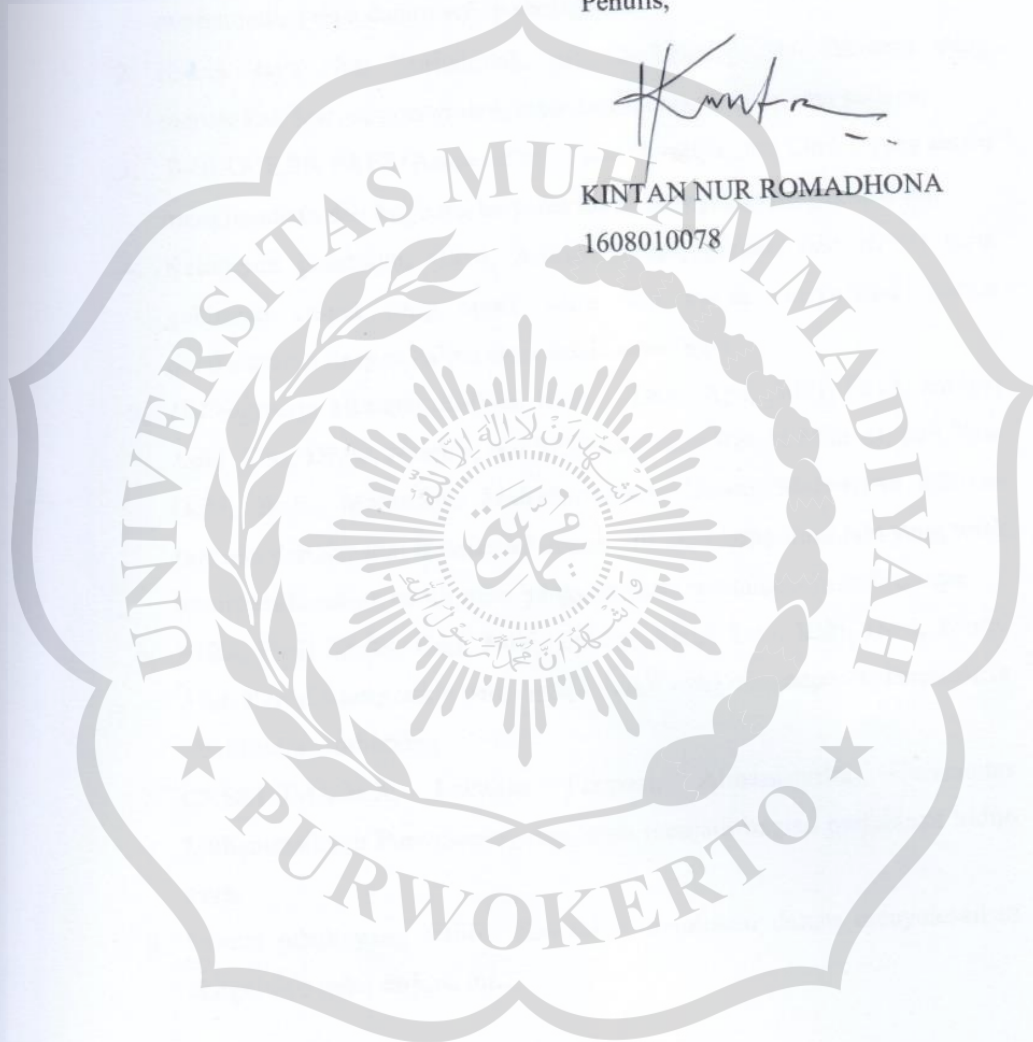
Purwokerto, 23 Januari 2020

Penulis,



KINTAN NUR ROMADHONA

1608010078



HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirahim, atas berkat rahmat dan nikmat Allah yang tiada henti-hentinya, skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Orangtua saya bapak Rosid dan ibu Yudiyanti yang selalu memberikan support secara moril dan materil tanpa henti, dan yang senantiasa memanjatkan do'a dalam setiap sholatnya.
2. Kakak saya Neti Nurhalimah, seluruh keluarga dan kerabat yang merupakan *best support system* saya dalam berkuliah selama sarjana.
3. β -BLOCKER TAPS (Anisa Azhar, Tiara, Ayudya, dan Cindy) yang selalu mengingatkan dan berjuang bersama untuk menyelesaikan skripsi ini.
4. Kelompok praktikum (Desi, Ardhistia, Efni, Dimas, dan Nizar) serta golongan empat yang super solid dan kocak, InsyaAllah semua pembelajaran dengan kalian akan selalu saya ingat.
5. *D-Progressor* (Rahma, Sofyan, Husein, Desi, Ayu, Adits, Fuad, Almas) Anin, Elsa, Diyas, Nenden, tim 3PLECK (Mba Retno, Mba Ai, dan Mba Ochi), Ikatan Mahasiswa Muhammadiyah, Dewan Mahasiswa fakultas farmasi, dan Sahabat Beasiswa Purwokerto serta komunitas lain yang telah berproses bersama untuk suatu progress yang terasa kebermanfaatannya.
6. Rifka, Fitri, Shelly, Umi, Novi, Zuleha, Rizky Dwi, Kiki, Devi, Linda, Anis, Rantika sang sohib para *good listener* yang dimanapun keberadaanya selalu saling terhubung.
7. GRESTOMADEX, Fakultas Farmasi, Almamaterku Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah menjadi bagian perjalanan hidup saya.
8. Semua pihak yang terlibat dan telah membantu dalam menyelesaikan skripsi dan gelar sarjana ini.

RIWAYAT HIDUP

Nama : Kintan Nur Romadhona
Tempat, Tanggal Lahir : Cilacap, 10 Januari 1999
Nama Orang Tua : Rosid (Bapak), Yudiyanti (Ibu)
Alamat : Jl Cikondang No. 15 RT 002 RW 002 Desa
Cijari, Kec. Cimanggu, Kab. Cilacap
No. Hp : 083 863 945 375
Alamat Email : kintanromadhona35@gmail.com

Riwayat Pendidikan

- a. Sekolah Dasar : SD Negeri 1 Cijati (2006-2012)
- b. Sekolah Menengah Pertama : SMP Negeri 1 Majenang (2012-2014)
- c. Sekolah Menengah Atas : SMA Negeri 1 Majenang (2014-2016)
- d. Perguruan Tinggi : Fakultas Farmasi UMP (2016-2020)

Penghargaan akademik dan non akademik

1. Mahasiswa berprestasi nasional 2019
2. Finalis Pekan Ilmiah Mahasiswa Nasional 2018 di UNUD Bali
3. Juara 1 LKTI Nasional *Pharmaflos* Banjarmasin 2019
4. Oral Presentation *International Conference on Medical and Bioscience Singapore 2018*
5. Oral presenter di *International Conference on "Medical, Medicine and Health Sciences" MMHS-2019.*
6. Oral Presentation di *Paper Competition 18th Indonesian Student International Convention* sebagai *30 Best Paper 2018*, United Kingdom
7. Delegasi di Global Goals MUN (*Young Generations For Realization Of 17 Global Goals*) Kuala Lumpur Malaysia- 2018
8. Finalis *National University Debate Championship* tingkat Kopertis, Semarang 2018
9. Lolos Pendanaan Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) didanai oleh DIKTI 2018
10. Lolos Pendanaan Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) didanai oleh DIKTI 2019
11. Finalis Pekan Ilmiah Mahasiswa Nasional 2018 di UNY Yogyakarta
12. Mahasiswa berprestasi utama Universitas Muhammadiyah Purwokerto 2019
13. Juara 2 Mahasiswa Berprestasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto 2017

14. Delegasi di *Youth Asean Actioners! Social Innovation Talk on JogjaSDGs Workshop 2017*
15. Cultural night terbaik *Java Summer Camp 2017*

Beasiswa

1. Penerima beasiswa PPA DIKTI 2019

Keanggotaan dalam organisasi dan komunitas

1. Pengurus Sahabat Beasiswa Chapter Purwokerto 2019
2. Ikatan Mahasiswa Muhammadiyah 2017- 2018
3. Dewan Mahasiswa Universitas Muhammadiyah Purwokerto 2017
4. Sahabat Mimpi Purwokerto 2017
5. Indonesia Madani School 2016



HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN
PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Kintan Nur Romadhona
NIM : 1608010078
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 ATENOLOL SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI DOXORUBICIN UNTUK
MENINGKATKAN SENSITIVITAS SEL KANKER PAYUDARA T47D**

Berserta 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,



KINTAN NUR ROMADHONA
1608010078

PENGARUH ATENOLOL SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI
DOXORUBICIN UNTUK MENINGKATKAN SENSITIVITAS SEL KANKER
PAYUDARA T47D

Kintan Nur Romadhona¹ Nunuk Aries Nurulita²

Penggunaan doxorubicin dalam waktu lama dan dosis besar menimbulkan efek samping kardi toksisitas, hepatotoksik penekanan sumsum tulang, dan toksisitas hematologis serta menimbulkan resistensi. Oleh karena itu perlu adanya agen ko-kemoterapi yang berpotensi sebagai agen pendamping kemoterapi pada tata laksana kanker payudara. Atenolol merupakan golongan β -blocker selektif B1 berpotensi mengurangi tingkat perkembangan sel kanker payudara yang memiliki reseptor β 1 dan β 2 adrenergik yang berperan dalam timbulnya efek proliferasi, migrasi, adhesi dan metastasis. Penelitian ini bertujuan mengetahui potensi atenolol untuk meningkatkan sensitifitas sel kanker payudara dan menurunkan efek samping dari doxorubicin dengan mengetahui nilai IC₅₀ (*Inhibition Concentration*), CI (*Combination Index*), dan kemampuannya untuk menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D. Uji sitotoksik atenolol tunggal menunjukkan potensi sitotoksitas yang moderat dengan IC₅₀ sebesar 285,51 μ g/mL. Kombinasi atenolol dengan doxorubicin dengan berbagai variasi konsentrasi menimbulkan efek antagonis ringan pada konsentrasi atenolol rendah dan sinergis kuat pada konsentrasi atenolol. Kombinasi atenolol dengan DOX setengah dosis dapat menghambat meningkatkan efek antiproliferasi lebih baik dikarenakan dapat menurunkan jumlah pemakaian dosis DOX sehingga dimungkinkan dapat menurunkan efek samping terhadap sel normal.

Kata Kunci : Atenolol, doxorubicin, ko-kemoterapi, kanker payudara.

THE EFFECT OF ATENOLOL AS A DOXORUBICIN CO-CHEMOTHERAPY AGENT TO IMPROVE SENSITIVITY OF T47D BREAST CANCER CELLS

Kintan Nur Romadhona¹ Nunuk Aries Nurulita²

The usage of doxorubicin for a long time and large doses cause side effects of cardiotoxicity, hepatotoxic of bone marrow suppression, toxicity of hematology and resistance. Therefore, it needs a co-chemotherapy agent which is potential to be the companion agents of chemotherapy on the step of breast cancer treatment. Atenolol is a member of β -blockers (B1) selective group. It may reduce the rate of breast cancer cells progress which β_1 and β_2 adrenergic receptors play the roles in proliferation, migration, adhesion and metastasis effects. This study aims to determine the potential of atenolol to increase the sensitivity of breast cancer cells and reduce the side effects of doxorubicin by knowing the scores of IC_{50} (Inhibition Concentration), CI (Combination Index), and its ability to inhibit the proliferation of T47D breast cancer cells. A single dose of atenolol test showed the moderate cytotoxicity potential with IC_{50} 285.51 μ g / mL. The combination of atenolol with doxorubicin and various concentrations cause a mild antagonistic effect at the low dose and synergistically strong atenolol concentration. The combination of atenolol with half of DOX dose can inhibit increasing anti-proliferation effects better since it reduces the doses of DOX. So, it is possible to reduce the cytotoxic effects toward the normal cells.

Keywords : Atenolol, doxorubicin, co-chemotherapy, breast cancer.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
MOTTO	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
RIWAYAT HIDUP	ix
HALAMAN PERSUTUJUAN PUBLIKASI	xi
ABSTRAK	xii
ABSTRACT	xiii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Hasil Penelitian Terdahulu	4
2.1.1 Doxorubicin	4
2.1.2 Doxorubicin	5
2.2 Landasan Teori	6
2.2.1 Kanker Payudara	7
2.2.2 Sel T47D	8

2.2.3 Kemoterapi pada kanker payudara	8
2.2.4 Doxorubicin	9
2.2.4 Atenolol	11
2.3 Kerangka Konsep	13
2.4 Hipotesis	14
BAB III METODE PENELITIAN	15
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	15
3.2 Variabel Penelitian	15
3.3 Definisi Variabel Operasional	15
3.4 Waktu dan Tempat Penelitian	16
3.5 Alat dan Bahan	17
3.6 Tahapan Penelitian	18
3.7 Analisis Hasil	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	22
4.1 Hasil Penelitian	22
4.1.1 Uji Sitotoksik Tunggal Atenolol dan DOX terhadap Sel Kanker Payudara T47D	22
4.1.2 Uji Sitotoksik Kombinasi atenolol dengan DOX terhadap Sel Kanker Payudara T47D	23
4.1.3 Uji Proliferasi dengan <i>Doubling Time</i>	25
4.2 Pembahasan	26
4.2.1 Uji Sitotoksik Tunggal atenolol dengan DOX terhadap Sel Kanker Payudara T47D	27
4.2.2 Uji Sitotoksik Kombinasi atenolol dengan DOX terhadap Sel Kanker Payudara T47D	31
4.2.3 Uji Proliferasi dengan <i>Doubling Time</i>	33
4.3 Keterbatasan Penelitian	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	36
5.1 Kesimpulan	36
5.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	40

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Interpretasi Nilai CI	21
Tabel 4.1 Nilai CI kombinasi atenolol dan sel T47D.....	24



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Sel T47D dalam media kultur	8
Gambar 2.2 Struktur Doxorubicin.....	9
Gambar 2.3 Struktur atenolol.....	11
Gambar 2.4 Kerangka konsep	13
Gambar 4.1 Efek perlakuan atenolol dan DOX tunggal terhadap pertumbuhan sel T47D.....	23
Gambar 4.2 Efek perlakuan atenolol (A), DOX (B) dan kombinasi atenolol dan DOX (C) terhadap viabilitas sel T47D	25
Gambar 4.2 Efek perlakuan atenolol (A), DOX (B) dan kombinasi atenolol dan DOX (C) terhadap CI sel T47D	25
Gambar 4.3 Kurva uji proliferasi dengan doubling time absorbansi vs waktu Dengan waktu 0 – 72 jam.....	25
Gambar 4.4 Efek perlakuan atenolol dan DOX terhadap morfologi sel T47D sebelum melakukan MTT	29
Gambar 4.5 Efek perlakuan atenolol dan DOX terhadap morfologi sel T47D setelah melakukan MTT.....	30

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Preparasi Sampel dan Uji Sitotoksik	40
Lampiran 2. Perhitungan seri konsentrasi atenolol untuk uji sitotoksik tunggal.....	41
Lampiran 3. Perhitungan seri konsentrasi DOX untuk uji sitotoksik tunggal.....	44
Lampiran 4. Perhitungan seri konsentrasi atenolol untuk uji sitotoksik kombinasi	45
Lampiran 5. Perhitungan seri konsentrasi doxorubicin untuk uji sitotoksik kombinasi.....	48
Lampiran 6. Perhitungan seri konsentrasi proliferasi	51
Lampiran 7. Pemetaan (<i>Mapping</i>) uji sitotoksik tunggal, kombinasi dan proliferasi	53
Lampiran 8. Hasil uji sitotoksik tunggal	56
Lampiran 9. Hasil uji sitotoksik kombinasi atenolol dengan doxorubicin	57
Lampiran 10. Hasil uji proliferasi <i>doubling time</i> 0 – 72 jam.....	63

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ATE	<i>Atenolol</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
BB	<i>Beta Bloker</i>
CI	<i>Combination Index</i>
CRC	<i>Colorectal Cancer</i>
CRS	<i>Chronic Resistent Stress</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DOX	<i>Doxorubicin</i>
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle's Medium</i>
DMSO	<i>Dimethyl sulfoxide</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FBS	<i>Fetal Bovine Serum</i>
IC ₅₀	<i>Inhibition Concentration 50</i>
LD ₅₀	<i>Letal Dose 50</i>
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MDR	<i>Multi Drug Resistence</i>
MTT	<i>3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida</i>
OPRT	<i>Orotate Phosporibosyl transferase</i>
p53	<i>Protein 53</i>
P-gp	<i>P-glikoprotein</i>
PBS	<i>Phospat Buffer Saline</i>
PKA	<i>Protein Kinase A</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
SDS	<i>Sodium Duodesil Sulfat</i>
STAT3	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
WHO	<i>World Health Organizatin</i>