

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab kematian kedua di dunia setelah kardiovaskuler dan diperkirakan mencapai 9,6 juta kematian pada tahun 2018. Bahkan, diperkirakan pada tahun 2030 kejadian tersebut dapat mencapai hingga 26 juta orang dan 17 juta di antaranya meninggal akibat kanker (WHO, 2018). Kanker payudara yang terjadi di Indonesia masih memiliki prevalensi tertinggi yaitu 18,6% pada tahun 2010 dan meningkat menjadi 21,4% atau 48.998 dari 60.000 total kasus kanker yang terjadi pada wanita (WHO, 2014). Kanker payudara terus mengalami peningkatan, pada tahun 2018 kematian akibat kanker payudara mencapai 627.000 jiwa (Yayasan Kanker Payudara Indonesia, 2018)

Tatalaksana yang biasa dilakukan pada kanker payudara adalah kemoterapi, radioterapi dan pembedahan (Kemenkes, 2010). Masalah pada terapi dengan menggunakan agen kemoterapi adalah adanya hubungan antara kekambuhan dengan faktor pemberian terapi agen kemoterapi sebagai adjuvant kemoterapi dapat menurunkan risiko kambuh sebesar 0,45 kali pada kekambuhan lokal dan 0,42 pada kekambuhan regional (Aaleders., *et al* 2016). Penggunaan doxorubicin dalam waktu lama dan dosis besar berpotensi menimbulkan efek samping dan resistensi (Genovese *et al.*, 2017). DOX memiliki beberapa efek samping diantaranya kerusakan jaringan sehat dan timbulnya resistensi sel kanker terhadap agen kemoterapi. DOX dapat mengakibatkan efek samping yang parah, terutama termasuk kardiotoxicitas, penekanan sumsum tulang, serta toksisitas hematologis dan testis (Gazzano *et al.*, 2016).

Selain adanya efek samping penggunaan doxorubicin juga menunjukkan turunnya efikasinya pada terapi kanker karena adanya fenomena resistensi obat. Perubahan biokimiawi lain pada sel yang resisten doxorubicin antara lain peningkatan aktivitas glutathione peroxidase, peningkatan aktivitas maupun mutasi topoisomerase II, serta peningkatan kemampuan sel untuk memperbaiki kerusakan DNA. Oleh karena itu diperlukan suatu agen yang mampu mengatasi masalah resistensi doxorubicin serta menurunkan efek samping penggunaan doxorubicin (CRCC UGM, 2014).

Oleh karena itu perlu adanya agen ko-kemoterapi yang berpotensi sebagai agen pendamping kemoterapi pada tata laksana kanker payudara. Agen ko-kemoterapi yang dimaksud disini umumnya memiliki aktivitas menghambat pertumbuhan tumor melalui mekanisme *cell cycle arrest*, pemacuan apoptosis ataupun menghambat ekspresi protein yang berperan dalam *Multi Drug Resistance*. Tujuannya adalah untuk meningkatkan sensitifitas sel kanker payudara dan menurunkan efek samping dari doxorubicin.

Sel kanker payudara memiliki reseptor β_1 dan β_2 adrenergik yang berperan dalam timbulnya efek anti apoptosis, migrasi, adhesi dan metastasis (Tang *et al.*, 2013), sehingga memungkinkan penggunaan beta bloker memiliki potensi untuk membunuh sel kanker payudara. β -blocker memiliki kemampuan poten yang terklasifikasi (carvedilol dan nebivolol) yang kuat, menengah (propranolol dan labetalol) dan lemah (atenolol, metoprolol dan butoxamine) memiliki potensi anti-proliferasi (Page *et al.*, 2018; Pasquier *et al.*, 2013). Propranolol, atenolol, carvedilol dapat menghambat invasi dan migrasi sel kanker pada sel MCF7 dan HT-29 (Coelho *et al.*, 2015; Pasquier *et al.*, 2013). Hasil analisis secara klinis yang ditemukan pada propranolol setelah diberikan selama 3,5 tahun saat dibandingkan dengan kontrol, propranolol mampu mengurangi ukuran tumor/metastatis secara signifikan (Ganz and Cole, 2019). Berdasarkan penelitian tersebut ditunjukkan bahwa beta bloker memiliki potensi sebagai agen ko-kemoterapi. Atenolol merupakan golongan β -blocker selektif B1 yang berpotensi mengurangi tingkat perkembangan atau peningkatan kelangsungan hidup pasien karena dapat menghambat aksi epinefrin yang terdapat pada sisi pertumbuhan sel kanker payudara. Atenolol memiliki IC_{50} pada MCF-7 yaitu sebesar $579,0 \pm 38,9 \mu M$, $52,9 \mu M$ pada HT-29 (Coelho *et al.*, 2015; İseri *et al.*, 2014).

Pada penelitian ini dilakukan uji untuk mengetahui pengaruh atenolol terhadap sel kanker payudara T47D baik secara tunggal maupun kombinasi dengan agen kemoterapi dan kemampuan atenolol untuk mengurangi efek samping doxorubicin yang ditentukan dengan uji sitotoksik menggunakan metode MTT (*3-[4,5-dimetilthiazol-2yl]-2,5-difeniltetrazolium bromide*)

secara in vitro sehingga diketahui bagaimana aktivitas sitotoksik dan kinetika proliferasi antara atenolol dan doxorubicin terhadap sel kanker payudara T47D.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan tersebut maka dalam penelitian ini didapatkan rumusan masalah yaitu :

1. Apakah atenolol memiliki potensi sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D?
2. Apakah pemberian atenolol dengan kombinasi doxorubicin dapat meningkatkan sensitivitas pada sel kanker payudara T47D?
3. Apakah atenolol dengan kombinasi doxorubicin mampu menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan perumusan masalah, maka penelitian ini bertujuan untuk, yaitu :

1. Menentukan potensi sitotoksik atenolol dengan kombinasi doxorubicin terhadap sel kanker payudara T47D.
2. Menentukan kemampuan atenolol dengan kombinasi doxorubicin dapat meningkatkan sensitivitas pada sel kanker payudara T47D
3. Menentukan kemampuan atenolol dengan kombinasi doxorubicin terhadap proliferasi sel kanker payudara T47D.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi baru mengenai potensi atenolol dari golongan beta bloker sebagai agen ko-kemoterapi terhadap sel kanker payudara T47D, sehingga apabila atenolol memiliki potensi yang cukup baik dapat dijadikan sebagai pertimbangan terapi tambahan yang dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker payudara T47D dan mengurangi efek samping doxorubicin. Selain itu dapat digunakan sebagai rujukan untuk penemuan terkait terapi adjuvant agen kemoterapi pada tatalaksana kanker payudara.