

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

#### 2.1.1 Doxorubicin

Doxorubicin (DOX) adalah agen kemoterapi yang paling banyak digunakan karena memiliki toksisitas yang tinggi dan masih menjadi salah satu agen kemoterapi utama yang dipilih untuk kanker payudara metastasis (Kamontip chaikomon *et al.*, 2018). 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. Doxorubicin dapat merusak jaringan sehat karena cara kerjanya yang menginterkalasi DNA, mengganggu kinerja topoisomerase II, dan merusak membran sel (Smith *et al.*, 2006; Thorn *et al.*, 2011). DOX dapat mengakibatkan efek samping yang parah, terutama termasuk kardiotoxikitas, 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).

Terapi kombinasi (ko-kemoterapi) doxorubicin dengan agen kemopreventif merupakan alternatif untuk mengatasi resistensi, meningkatkan efikasi dan mengurangi efek toksik (Sarkar & Li, 2006). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Chaikomon *et al.*, (2018) DOX telah resisten pada MCF-7 sehingga diperlukan derivat turunan. Selain

itu, menurut penelitian Li *et al.*, (2005) T47D yang mengalami aktivasi jalur PI3K/Akt akan resisten terhadap doxorubicin. Sel tersebut mengekspresikan protein p53 yang termutasi, sehingga menyebabkan prognosis dan respon buruk pada kemoterapi (Lacroix *et al.*, 2006). Multidrug resistance (MDR) merupakan penyebab utama resistensi pada obat kanker salah satunya DOX. MDR mengkode P-glikoprotein (P-gp), yang merupakan pompa pengikat ATP dimana pompa tersebut memiliki peran atas pengeluaran DOX dari sel (Kamontip chaikomom *et al.*, 2018; Zheng *et al.*, 2018)

### 2.1.2 Atenolol

$\beta$ -Blocker telah menunjukkan efek sitotoksik, anti-tumor dan anti-angiogenik yang cukup besar.  $\beta$ -blocker memiliki kemampuan poten yang terklasifikasi (carvedilol dan nebivolol) yang kuat, menengah (propranolol dan labetalol) dan lemah (atenolol, metoprolol dan butoxamine) potensi anti-proliferasi (Page *et al.*, 2018). Atenolol merupakan salah satu golongan  $\beta$ -blocker selektif B1. Atenolol memiliki IC50 pada MCF-7 yaitu 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) epinefrin dan norepinefrin di  $\beta$ 1-adrenergik reseptor (AR).

★ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Barron *et al* (2014) dengan membuat perbandingan *classical case-control* wanita penderita kanker payudara yang menerima propranolol (antagonis B1/B2, n = 70) dan atenolol (antagonis B1 =525) pada tahun sebelum dan setelah diagnosis, dan dibandingkan dengan 1: 2 dengan wanita yang tidak memakai BB (n = 4,738). Pemberian propranolol & kontrol diberikan selama 3,5 tahun dan pemberian atenolol & control diberikan 2,7 sampai 3 tahun. Hasil analisis yang ditemukan propranolol dapat mengurangi ukuran tumor/metastatis secara signifikan, tetapi tidak signifikan pada penderita yang diberikan atenolol. Berdasarkan perbandingan diantara pengguna BB non selektif dan B1 selektif, B1 memiliki efek terapi pada kanker yang lebih rendah dibandingkan BB non selektif (Ganz and Cole,

2019). Berdasarkan hal tersebut atenolol dimungkinkan dapat selektif membunuh sel kanker tanpa membunuh sel normal lainnya sehingga berpotensi sebagai agen kemoterapi.

## 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. Gejala kanker payudara umumnya juga tampak dari adanya pembengkakan di salah satu payudara, tarikan pada puting susu atau puting susu terasa gatal, serta nyeri. Pada kanker payudara stadium lanjut, dapat timbul nyeri tulang, pembengkakan lengan, ulserasi kulit, atau penurunan berat badan (Suryaningsih dan Sukaca, 2009).

Proses terjadinya hiperekspresi protein yang menyebabkan kanker tersebut terdiri dari 3 tahap, yaitu sebagai berikut (Panis *et al.*, 2012) :

a. Inisiasi

Tahap permulaan dimana sel normal berubah menjadi premaligna. Karsinogen harus merupakan mutagen yaitu zat yang dapat menimbulkan mutasi gen. Pada tahap inisiasi karsinogen bereaksi dengan DNA menyebabkan amplifikasi gen dan produksi copy multipel gen.

b. Promosi

Promotor adalah zat non mutagen tetapi menaikkan reaksi karsinogen dan dapat menimbulkan amplifikasi gen. Sifat-sifat promotor adalah mengikuti kerja inisiator, perlu paparan berkali-kali, keadaan dapat mengubah ekspresi gen seperti hiperplasi, induksi enzim, induksi differensiasi.

c. Progresi

Pada progresi ini terjadi aktivasi, mutasi, atau hilangnya gen. Pada progresi ini timbul perubahan benigna menjadi premaligna dan maligna.

Stadium dalam kanker merupakan deskripsi kondisi kanker agar dapat ditentukan cara pengobatan yang tepat (Suryaningsih dan Sukaca, 2009).

Stadium kanker payudara berdasarkan Sistem Klasifikasi *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 2010 Edisi 7, untuk Kanker Payudara:

a. Stage I

Tumor lebih kecil dari 2 cm (1 inci). Tidak ada kanker yang ditemukan di kelenjar getah bening di ketiak, atau di luar payudara.

b. Stage II

Tumor antara 2 dan 5 cm (1 dan 2 inci). Kanker dapat secara mungkin atau mungkin tidak ditemukan di kelenjar getah bening di ketiak atau tumor lebih besar dari 5 cm (2 inchi). Kanker tidak ditemukan di kelenjar getah bening di ketiak.

c. Stage III

Tumor lebih kecil dari 5 cm (2 inci) dengan kanker juga di kelenjar getah bening yang saling menempel atau tumor lebih besar dari 5 cm. (2 inci), atau kanker melekat pada bagian lain dari area payudara termasuk dinding dada, tulang rusuk, dan otot,

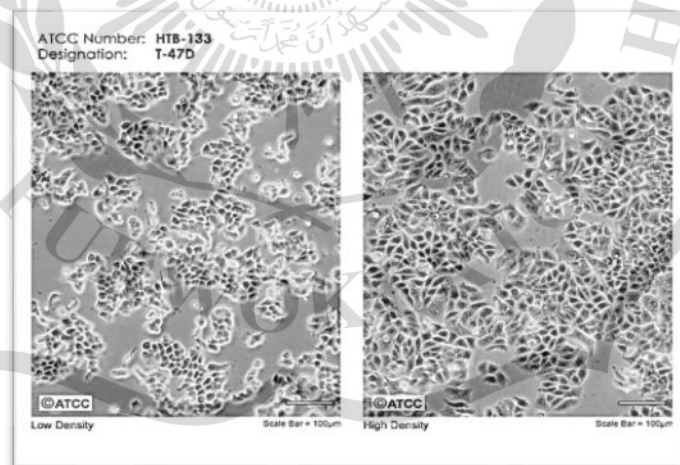
d. Stage IV

Tumor telah menyebar ke bagian lain dari tubuh, seperti tulang, paru-paru, hati, atau otak.

Tingkat kelangsungan hidup saat kanker dideteksi sejak dini, tingkat ketahanan hidup lima tahun sangat tinggi. Tingkat ketahanan hidup lima tahun setinggi 95% ketika kanker di Tahap I lebih kecil dari satu sentimeter. Bahkan ketika kanker jatuh ke dalam kategori Tahap II, tingkat ketahanan hidup lima tahun mendekati 70% (American Cancer Society, 2016).

### 2.2.2 Sel T47D

Sel kanker payudara T47D (*Human Ductal Breast Epithelial Tumor Cell Line*) merupakan *continous cell line* yang diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara seorang wanita berusia 54 tahun. Sel T47D sering digunakan dalam penelitian kanker secara *in vitro* karena mudah penanganannya, memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas atau cepat pertumbuhannya, memiliki homogenitas yang tinggi dan mudah diganti dengan *frozen stock* jika terjadi kontaminasi (Burdall *et al.*, 2003). Sel T47D memiliki morfologi seperti sel epitel. Sel ini dikulturkan dalam media DMEM + 10% FBS + 2 mM L-Glutamin, diinkubasi dalam CO<sub>2</sub> inkubator 5% dan suhu 37°C. Sel T47D memiliki mekanisme antiapoptosis dan karsinogenesis lebih kuat daripada sel MCF-7. Beberapa protein yang terlibat dalam stimulasi pertumbuhan sel ini termasuk caspase-3 subunit p12, protein nuklir Hcc-1, G1/S-*specific cyclin-D3*, cathepsin B, protein CDV3 homolog, N (G), N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2, dan prohibitin (Aka *et al.*, 2012).



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

### 2.2.3 Kemoterapi pada kanker payudara

Kemoterapi adalah proses pemberian obat – obatan anti kanker dalam bentuk pil cair atau kapsul atau melalui infus yang bertujuan membunuh sel kanker, salah satunya adalah sel kanker pada payudara,

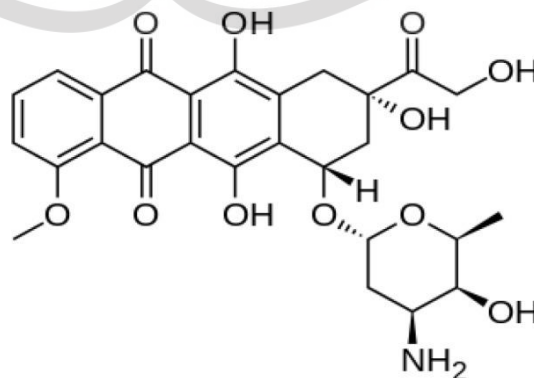
tetapi penggunaan kemoterapi tidak selektif dan sangat toksik bagi jaringan lain yang normal (Dharma S., 2015 ; Baqutayan S.M., 2012).

Ada 3 jenis kemoterapi yaitu :

1. Adjuvant kemoterapi adalah terapi tambahan setelah pembedahan, yang bertujuan untuk mendapatkan penyembuhan yang sempurna dan memperlama timbulnya metastasis.
2. Neoadjuvant adalah pemberian kemoterapi pada penderita kanker yang belum pernah melakukan pembedahan atau radiasi (stadium III), yang bertujuan untuk memperkecil ukuran tumor dan kontrol mikrometastasi.
3. Kemoterapi primer (paliatif) adalah terapi yang diberikan pada stadium lanjut (IV), yang bertujuan untuk mempertahankan kualitas hidup yang baik, kontrol progresi tumor, dan memperlama harapan hidup.

Efek samping dari kemoterapi timbul karena obat-obatan kemoterapi sangat kuat dan tidak hanya membunuh sel-sel kanker, tetapi juga menyerang sel-sel sehat, terutama sel yang membelah dengan cepat, misalnya sel rambut, sumsum tulang belakang, kulit, mulut dan tenggorokan serta saluran pencernaan. Akibatnya adalah rambut rontok, hemoglobin, trombosit, dan sel darah putih berkurang, tubuh lemah, merasa lelah, sesak napas, mudah mengalami perdarahan, mudah terinfeksi, kulit membiru/menghitam, kering, serta gatal, mual, muntah, nyeri pada perut, menurunkan nafsu seks dan kesuburan karena perubahan hormon (Dharma S., 2015 ; Baqutayan S.M., 2012).

#### 2.2.4 Doxorubicin



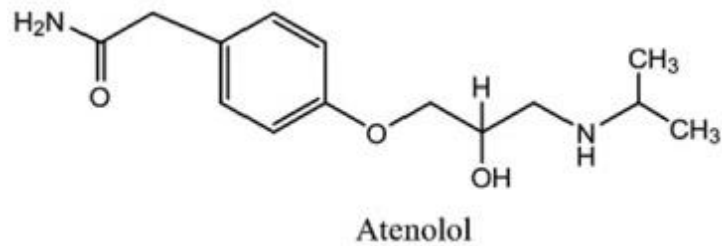
**Gambar 2.3 Struktur DOX (sumber Abdullahi S., et al 2013)**

Doxorubicin adalah agen yang merupakan lini pertama dan digunakan secara luas untuk kemoterapi kanker, termasuk kanker payudara. Doxorubicin masih menjadi salah satu agen kemoterapi utama yang dipilih untuk kanker payudara metastasis (Bapsy & Sahoo, 2004). Doxorubicin termasuk antibiotik golongan anthrasiklin generasi pertama yang bekerja melalui interkalasi dengan DNA sehingga menghambat replikasi dan transkripsi DNA menjadi RNA (Siu & Moore, 2005). Doxorubicin dapat menyebabkan kardi toksisitas pada penggunaan jangka panjang, hal itu menyebabkan penggunaannya secara klinis menjadi terbatas. Efek samping pada pemakaian kronisnya bersifat ireversibel, termasuk terbentuknya *cardiomyopathy* dan *congestive heart failure* (Han et al., 2008). Umumnya doxorubicin digunakan dalam bentuk kombinasi dengan agen antikanker lainnya seperti siklofosamid, cisplatin dan 5-FU. Peningkatan respon klinis dan pengurangan efek samping cenderung lebih baik pada penggunaan kombinasi dengan agen lain dibandingkan penggunaan doxorubicin tunggal (Bruton et al., 2005). Oleh karena itu pengembangan agen antikanker dengan efek samping yang rendah maupun agen kombinasi yang dapat menurunkan efek samping doxorubicin masih perlu terus diupayakan (CRCC UGM, 2014)

Berbagai penelitian mengenai mekanisme kerja doxorubicin telah dilakukan. Antibiotik antrasiklin seperti doxorubicin memiliki mekanisme aksi sitotoksik melalui empat mekanisme yaitu:

- (1) Penghambatan topoisomerase II
- (2) Interkalasi DNA sehingga mengakibatkan penghambatan sintesis DNA dan RNA
- (3) Pengikatan membran sel yang menyebabkan aliran dan transport ion
- (4) Pembentukan radikal bebas semiquinon dan radikal bebas oksigen melalui proses yang tergantung besi dan proses reduktif yang diperantarai enzim. Mekanisme radikal bebas ini telah diketahui bertanggungjawab pada kardi toksisitas akibat antibiotik antrasiklin (Bruton et al, 2005)

### 2.2.5 Atenolol



**Gambar 2.4. Struktur atenolol (Wander *et al.*, 2009)**

Atenolol memiliki struktur  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  dengan berat molekul 266,3. Nama lain dari atenolol adalah atenololum, 4-(Hidroksi-3-isopropolamino propoksi) fenilasetamida. Atenolol mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Atenolol mudah larut pada metanol, agak sukar larut dalam air dan isopropanolol (Farmakope Indonesia V., 2014).

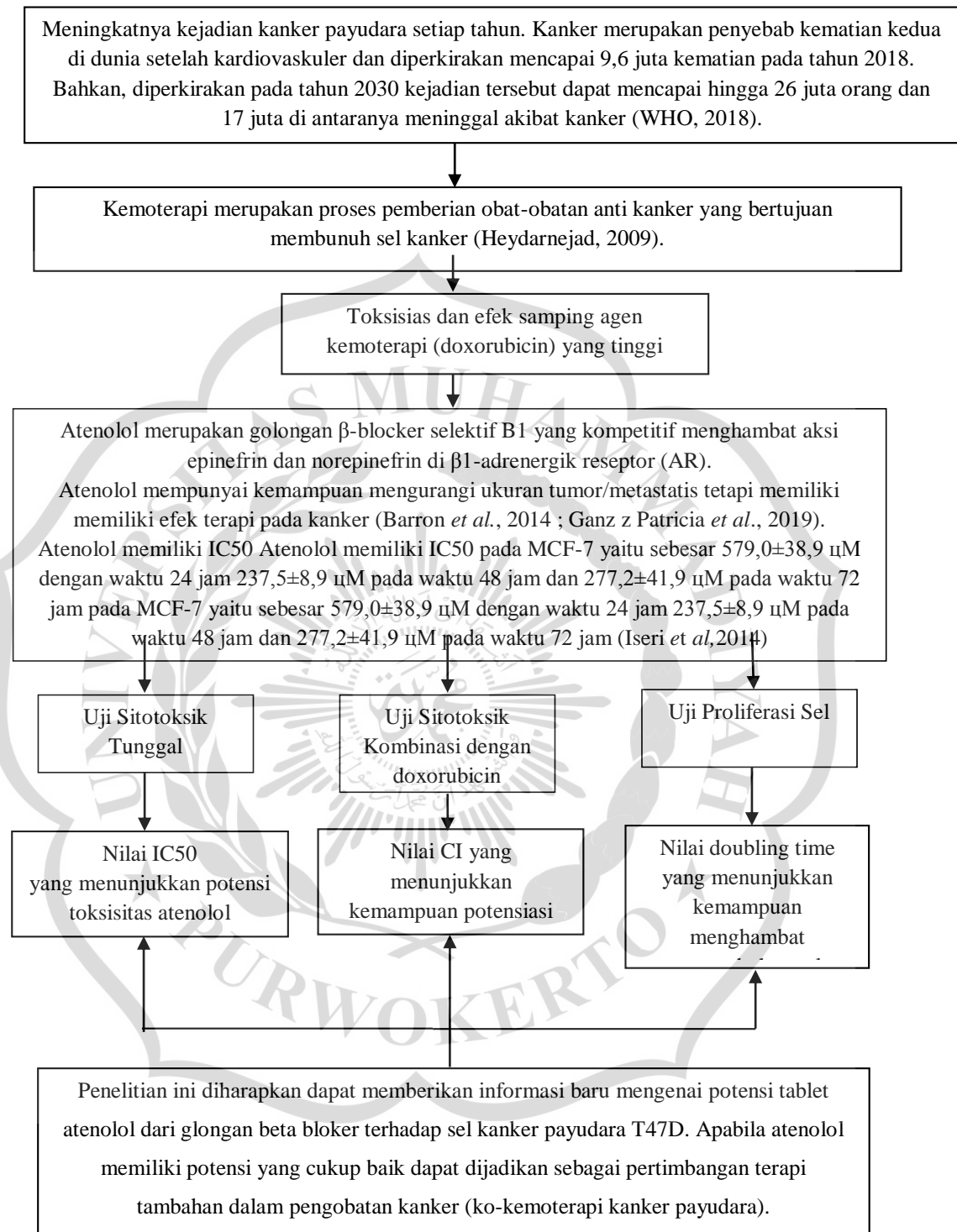
Atenolol memiliki indikasi untuk obat hipertensi, angina, infark miokard (ISO, 2019). Atenolol merupakan salah satu beta bloker yang mudah larut dalam air, karenanya sukar masuk ke dalam otak, sehingga kurang menimbulkan gangguan tidur dan mimpi buruk. Atenolol merupakan beta bloker selektif B<sub>1</sub> yang masa kerjanya panjang sehingga dapat diberikan hanya sekali sehari. Beta bloker memperlambat denyut jantung dan dapat menyebabkan depresi miokard; beta bloker dikontra indikasikan pada pasien termasuk anak-anak dengan blok AV derajat dua atau tiga. Beta bloker harus juga dihindari pada pasien gagal jantung tidak stabil yang memburuk. Diperlukan kehati-hatian dalam memulai pemberian beta bloker pada pasien gagal jantung stabil.

Mekanisme atenolol yaitu secara kompetitif dengan neurotransmitter seperti ketokalamine untuk mengikat reseptor beta 1 adenergik di jantung dan otot polos vaskular, menghambat simpatis. Hal ini menyebabkan penurunan denyut jantung istirahat, curah jantung, tekanan darah sistolik dan diastolik (Rampengan, 2014). Efek samping atenolol yaitu pusing, lemah brakikardi, gangguan penglihatan, bronkopasme pada penderita asma (ISO, 2019). Selain itu beta bloker dapat menyebabkan efek lelah,

rasa dingin di kaki dan tangan (lebih jarang terjadi pada beta bloker yang memiliki aktivitas simpatomimetik intrinsik), dan gangguan tidur dengan mimpi buruk (jarang terjadi pada beta bloker yang larut dalam air). Pada pengobatan rutin hipertensi tanpa komplikasi, pemberian beta bloker sebaiknya dihindarkan pada pasien dengan diabetes atau pada pasien dengan risiko tinggi diabetes, terutama jika dikombinasi dengan diuretika tiazid (BPOM, 2019)



## 2.3 Kerangka Konsep



## 2.4 Hipotesis

Pada penelitian ini didapat hipotesis berupa :

1. Tablet atenolol memiliki aktivitas sitotoksik pada sel kanker payudara T47D
2. Kombinasi atenolol dan DOX memiliki efek sinergis pada sel kanker payudara T47D
3. Kombinasi atenolol dan DOX dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D.

