

**AKTIVITAS PENINGKATAN SENSITIVITAS SEL KANKER
PAYUDARA T47D DENGAN BISOPROLOL YANG DIBERI
PERLAKUAN AGEN KEMOTERAPI DOXORUBICIN**



SKRIPSI

**MUTIARA HARDIYANTI KHASANAH
1608010012**

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

**AKTIVITAS PENINGKATAN SENSITIVITAS SEL KANKER
PAYUDARA T47D DENGAN BISOPROLOL YANG DIBERI
PERLAKUAN AGEN KEMOTERAPI DOXORUBICIN**



SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**MUTIARA HARDIYANTI KHASANAH
1608010012**

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

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mutiara Hardiyanti Khasanah

NIM : 1608010012

Program Studi : Farmasi S1

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 yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar serta bukan hasil 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, Januari 2020

Yang membuat pernyataan



Mutiara Hardiyanti Khasanah

1608010012

HALAMAN PENGESAHAN

**AKTIVITAS PENINGKATAN SENSITIVITAS SEL KANKER
PAYUDARA T47D DENGAN BISOPROLOL YANG DIBERI PELAKUAN
AGEN KEMOTERAPI DOXORUBICIN**

**MUTIARA HARDIYANTI KHASANAH
1608010012**

**Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Skripsi
Pada hari Sabtu tanggal 01 Februari 2020**

SUSUNAN PANITIA

Ketua	Sekretaris
 Binar Asrining Ibhiani, Ph.D., Apt NIK. 2160392	 Dina Ratna Juwita, M.Farm.Klin., Apt NIK. 2160746
 Penguji	
 Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt NIK. 2160217	

Mengetahui
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Purwokerto

	 Didik Setiawan, Ph.D., Apt NIK. 2160393
---	--

MOTTO

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan”. (QS. Al-Insyirah: 5-6)

“Ketika mendapatkan suatu masalah atau kesulitan maka dibalik itu akan ada jalan untuk memudahkan kita mencapai kesuksesan”



KATA PENGANTAR

Bismillaahirrahmaanirrahiim, puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah dan inayah-Nya kepada penulis sehingga skripsi dengan judul “Aktivitas Peningkatan Sensitivitas Sel Kanker Payudara T47d dengan Bisoprolol yang diberi Perlakuan Agen Kemoterapi Doxorubicin” telah terselesaikan dengan lancar. Sebagaimana diketahui penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

Penulis menyadari bahwa atas bimbingan dan bantuan dari semua pihak tidak dapat terselesaikan penulisan skripsi ini dengan mudah dan menyadari dalam penulisan skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Atas segala bantuan dan bimbingan berbagai pihak yang terkait dalam penyusunan skripsi ini, sehingga dapat terselesaikannya skripsi ini yang tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada yang terhormat:

1. Dr. Anjar Nugroho, M.Si, M.H.I, selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Purwokerto
2. Didik Setiawan, Ph.D., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah memimpin keseluruhan proses mengajar ditempat penulis menuntut ilmu.
3. Dr. Retno Wahyuningrum, M.Si., Apt., selaku Ketua Progam Studi Sarjana Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah memberikan arah, informasi dan bimbingan tentang tata laksana penyusunan skripsi
4. Dr. Nunuk Aries Nurulita, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing saya yang telah memberikan arahan, masukan dan inspirasi kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini
5. Binar Asrining Dhiani, Ph.D., Apt., yang telah memberikan berbagai pertanyaan untuk menguji kelayakan sebagai sarjana Farmasi

6. Dina Ratna Juwita, M.Farm.Klin., Apt., yang telah memberikan berbagai pertanyaan untuk menguji kelayakan sebagai sarjana Farmasi
7. Bapak dan ibu serta saudara tercinta yang telah memberikan bantuan dan dukungan baik material maupun moral
8. Segenap staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang telah memberikan ilmu dan pengarahan selama proses perkuliahan
9. Staf Administrasi dan pembantu pelaksana Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto yang turut mendukung terselesaikannya skripsi; serta
10. Semua pihak yang mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mohon maaf atas segala kesalahan dan kekurangan. Semoga Allah SWT memberikan balasan atas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu dan semoga skripsi ini bermanfaat bagi kita semua. Amiiin.

Purwokerto, 27 Januari 2020

Penulis,

Mutiara Hardiyanti Khasanah

1608010012

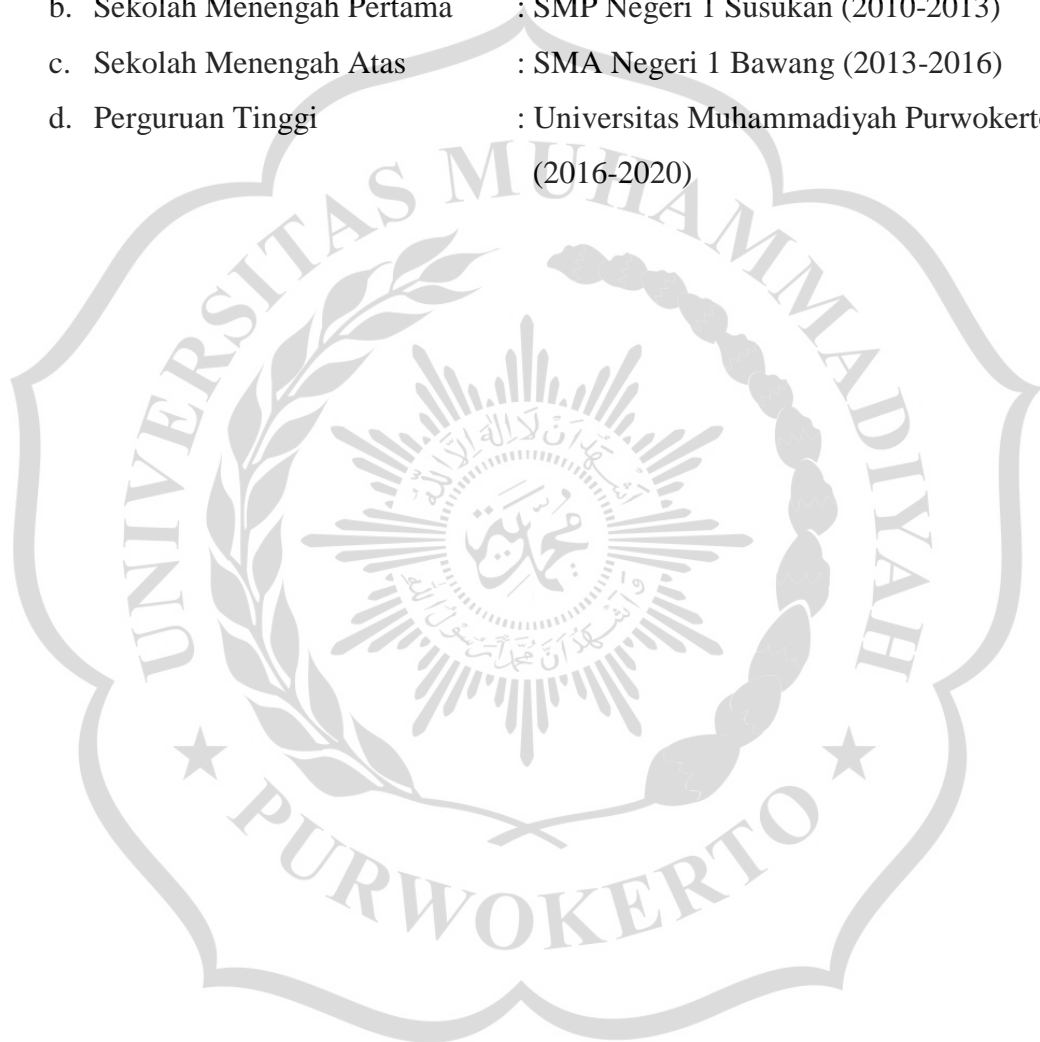
PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirabbil'alamin, atas berkat dan rahmat Allah SWT skripsi ini saya persembahkan kepada:

- Orang tua saya Bunda dan Ayah serta untuk Papah yang selalu memberikan dukungan, semangat, kasih sayang serta doa terbaik sehingga saya dapat menyelesaikan hasil karya berupa skripsi ini.
- Tim β -Bloker (ayudya, cindy, kintan dan annisa) yang telah berjuang bersama menjadi patner penelitian yang saling bekerja sama dan membantu satu sama lain, serta memberi dukungan semangat.
- Sahabat terbaik sepanjang masa afifah dan dian yang selama ini selalu memberi semangat dan selalu ada untuk memotivasi.
- Sahabat perkuliahan (ida, anggi, anin) yang telah menemani ketika saya berproses diperkuliahan, terimakasih selalu ada untuk saya dan selalu memberi semangat.
- Teman-teman Farmasi 2016 UMP khususnya kelas B yang telah berjuang bersama sejak awal masuk hingga akhir untuk mendapatkan gelar sarjana S1 Farmasi.

RIWAYAT HIDUP

Nama : Mutiara Hardiyanti Khasanah
Tempat, Tanggal Lahir : Banjarnegara, 28 April 1998
Nama Orang Tua : Muharto (Bapak), Eti Nofsi S.H (Ibu)
Riwayat Pendidikan
a. Sekolah Dasar : SD N 1 Brengkok (2004-2010)
b. Sekolah Menengah Pertama : SMP Negeri 1 Susukan (2010-2013)
c. Sekolah Menengah Atas : SMA Negeri 1 Bawang (2013-2016)
d. Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Purwokerto
(2016-2020)



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN
PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Mutiara Hardiyanti Khasanah
NIM : 1608010012
Program Studi : S1-Farmasi
Fakultas : Farmasi
Perguruan Tinggi : Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Jenis Karya : Skripsi

menyetujui untuk memberikan Hak Bebas Royalty Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) kepada Universitas Muhammadiyah Purwokerto atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**Aktivitas Peningkatan Sensitivitas Sel Kanker Payudara T47D Dengan
Bisoprolol Yang Diberi Perlakuan Agen Kemoterapi Doxorubicin**

Dengan Hak Bebas Royalty Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Purwokerto berhak menyimpan, mengalih media/ mengalih formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan skripsi saya dengan tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Purwokerto

Pada tanggal: 27 Januari 2020

Yang menyatakan,



Mutiara Hardiyanti Khasanah

1608010012

AKTIVITAS PENINGKATAN SENSITIVITAS SEL KANKER PAYUDARA T47D DENGAN BISOPROLOL YANG DIBERI PERLAKUAN AGEN KEMOTERAPI DOXORUBICIN

Mutiara Hardiyanti Khasanah¹, Nunuk Aries Nurulita²

ABSTRAK

Bisoprolol merupakan golongan obat β -bloker yang selektif pada reseptor β_1 . β -bloker memiliki peran sebagai agen terapi baru dalam mengurangi metastasis tumor, mencegah kekambuhan dan kematian kanker. Studi yang telah dilakukan, melibatkan reseptor β -adrenergik sebagai mediator penting pertumbuhan dan invasif beberapa kanker, termasuk paru-paru, prostat, usus besar, perut, payudara, dan ovarium. Studi praklinis menyatakan bahwa reseptor β -adrenergik yang diblok oleh β -bloker dapat menghambat berbagai proses seluler yang terlibat dalam perkembangan kanker payudara, termasuk proliferasi sel tumor, pengembangan metastasis dan apoptosis. Doxorubicin salah satu agen kemoterapi yang paling banyak digunakan dalam pengobatan kanker payudara namun dapat menimbulkan efek samping seperti hepatotoksisitas, kardiotoxikitas dan resiko resistensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek bisoprolol dalam peningkatan sensitivitas sel kanker T47D sebagai agen ko-kemoterapi doxorubicin. Uji sitotoksik dilakukan untuk mendapatkan nilai IC_{50} dan penghambatan proliferasi sel (uji *doubling time*) dengan menggunakan metode *MTT assay*. Uji sitotoksik bisoprolol diperoleh IC_{50} sebesar 349.25 μ M yang bersifat sitotoksik moderat. Kombinasi bisoprolol dan doxorubicin pada konsentrasi tinggi memberikan efek sinergis kuat (CI 0,1-0,3), sedangkan pada konsentrasi rendah menimbulkan efek antagonis ringan-sedang (CI>1). Efek antiproliferasi pada kombinasi bisoprolol dan doxorubicin tidak terlihat kuat dibandingkan dengan doxorubicin tunggal. Namun kombinasi bisoprolol dan doxorubicin memiliki potensi sebagai antiproliferasi, dapat dilihat bahwa dengan konsentrasi $\frac{1}{2}$ dosis mampu menghambat pertumbuhan sel mendekati konsentrasi tunggal doxorubicin (*full dose*). Berdasarkan uji yang telah dilakukan kombinasi bisoprolol dan doxorubicin berpotensi sebagai ko-kemoterapi kanker payudara.

Kata kunci: Bisoprolol, β -bloker, β -adrenergik, Doxorubicin, Sel T47D

THE IMPROVEMENT ACTIVITY OF T47D BREAST CANCER CELL SENSITIVITY WITH BISOPROLOL WHICH IS TREATED BY DOXORUBICIN CHEMOTHERAPY AGENT

Mutiara Hardiyanti Khasanah¹, Nunuk Aries Nurulita²

ABSTRACT

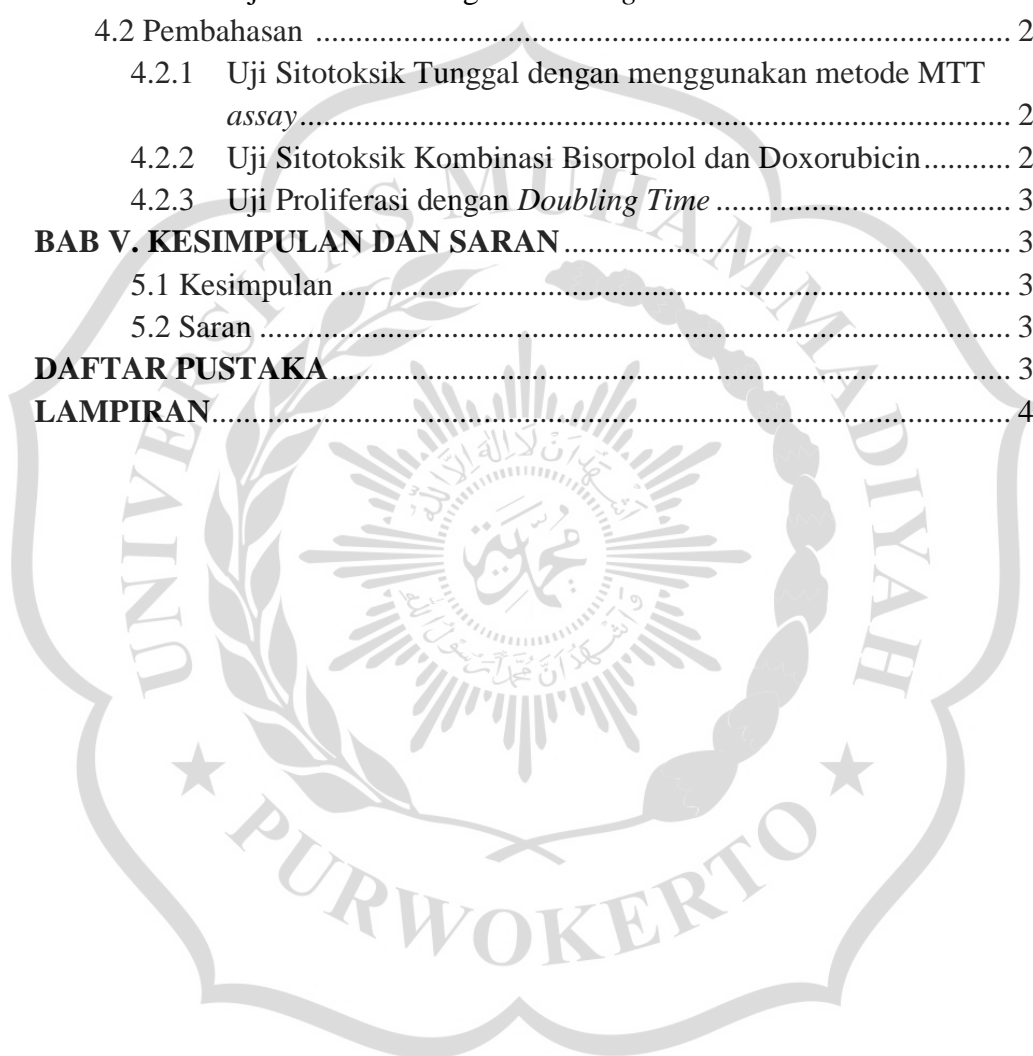
Bisoprolol is a class of β -blocker drugs which are selective on β_1 receptors. β -blocker has a role as a new therapeutic agent to reduce tumor metastases, to prevent recurrence and death which caused by cancer. The study which has been conducted, involving β -adrenergic receptors as an important mediator for growth and invasive of several cancers, including lung, prostate, colon, stomach, breast, and ovarian cancer. Preclinical study stated that β -adrenergic receptors which were blocked by β -blockers could inhibit various cellular processes which involved in the breast cancer progress, including tumor cell proliferation, metastasis, and apoptosis progresses. Doxorubicin was one of the most widely used chemotherapy agents in the breast cancer treatment, but it caused side effects such as hepatotoxicity, cardiotoxicity and resistance risk. This study aims to determine the effect of bisoprolol in increasing the sensitivity of T47D cancer cells as doxorubicin co-chemotherapy agents. The cytotoxic test was conducted to obtain IC_{50} scores and the cell proliferation blocking (doubling time test) by using the MTT assay method. Based on bisoprolol cytotoxic test, there obtained IC_{50} of 349.25 μ M which was moderate cytotoxic. The combination of bisoprolol and doxorubicin at high concentration has a synergistic potential effect (CI 0.1-0.3), whereas at low concentrations, it caused a mild-moderate antagonist effect (CI > 1). The anti-proliferation effect on the combination of bisoprolol and doxorubicin was not as strong as the single doxorubicin. However, the combination of bisoprolol and doxorubicin has anti-proliferation potency, it could be seen that with a $\frac{1}{2}$ dose concentration, it could block the cell growth which was approaching the full dosage concentration. Based on the tests, the combination of bisoprolol and doxorubicin potential as a co-chemotherapy for breast cancer.

Keywords: Bisoprolol, β -blocker, β -adrenergic, Doxorubicin, T47D Cell

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
MOTTO	iv
KATA PENGANTAR	v
PERSEMBAHAN.....	vii
RIWAYAT HIDUP	viii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	ix
ABSTRAK.....	x
<i>ABSTRACT</i>	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Hasil Penelitian Terdahulu.....	4
2.2 Landasan Teori.....	5
2.2.1 Kanker Payudara.....	5
2.2.2 Sel T47D	6
2.2.3 Agen Kemoterapi Doxorubicin.....	7
2.2.4 Bisoprolol.....	9
2.3 Kerangka Konsep.....	10
2.4 Hipotesis	11
BAB III. METODE PENELITIAN	12
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	12
3.2 Variabel Penelitian	12
3.3 Definisi Variabel Operasional	12
3.4 Waktu dan Tempat Penelitian	13
3.5 Alat dan Bahan	13

3.6 Tahap Penelitian	14
3.7 Analisis Hasil.....	16
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	18
4.1 Hasil Penelitian.....	18
4.1.1 Uji Sitotoksik Tunggal dengan menggunakan metode MTT <i>assay</i>	18
4.1.2 Uji Sitotoksik Kombinasi Bisorpolol dan Doxorubicin.....	21
4.1.3 Uji Proliferasi dengan <i>Doubling Time</i>	23
4.2 Pembahasan	24
4.2.1 Uji Sitotoksik Tunggal dengan menggunakan metode MTT <i>assay</i>	24
4.2.2 Uji Sitotoksik Kombinasi Bisorpolol dan Doxorubicin.....	28
4.2.3 Uji Proliferasi dengan <i>Doubling Time</i>	30
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	35
5.1 Kesimpulan	35
5.2 Saran	35
DAFTAR PUSTAKA.....	36
LAMPIRAN.....	41



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1	Tabel Interpretasi Nilai CI..... 17
Tabel 4.1	% Viabilitas Sel Kombinasi Bisoprolol dan Doxorubicin..... 21
Tabel 4.2	Nilai CI kombinasi Bisoprolol dan Doxorubicin..... 21



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Morfologi Sel T47D	6
Gambar 2.2 Struktur Doxorubicin	7
Gambar 2.3 Struktur Bisoprolol	9
Gambar 2.4 Kerangka Konsep.....	10
Gambar 4.1 Efek perlakuan bisoprolol dan doxorubicin terhadap pertumbuhan sel T47D.....	18
Gambar 4.2 Efek pemberian MTT terhadap sel T47D.....	19
Gambar 4.3 Efek perlakuan bisoprolol (A) dan doxorubicin (B) terhadap viabilitas sel kanker payudara T47D.....	20
Gambar 4.4 Efek perlakuan kombinasi bisoprolol dengan doxorubicin berdasarkan % viabilitas sel.....	21
Gambar 4.5 Efek perlakuan kombinasi bisoprolol dengan doxorubicin berdasarkan nilai CI.....	22
Gambar 4.6 Kurva uji proliferasi dengan <i>doubling time</i>	23
Gambar 5.1 Jalur persinyalan reseptor β -adrenergik.....	32

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Preparasi Sampel dan Uji Sitotoksik	41
Lampiran 2. Perhitungan Seri Konsentrasi Sampel Bisoprolol untuk Uji Stotoksik pada sel T47D	42
Lampiran 3. Perhitungan Seri Konsentrasi Doxorubicin untuk Uji Sitotoksik pada sel T47D.....	44
Lampiran 4. Perhitungan Seri Konsentrasi Sampel Bisoprolol untuk Uji Sitotoksik Kombinasi	46
Lampiran 5. Perhitungan Seri Konsentrasi Doxorubicin untuk Uji Sitotoksik Kombinasi	48
Lampiran 6. Pemetaan Uji Sitotoksik Tunggal, Sitotoksik Kombinasi dan Proliferasi	50
Lampiran 7. Hasil Uji Sitotoksik Tunggal	51
Lampiran 8. Hasil Uji Sitotoksik Kombinasi Bisoprolol dan Doxorubicin..	53
Lampiran 9. Hasil Uji Proliferasi dengan <i>Doubling Time</i>	55

DAFTAR SINGKATAN

β -AR (*Beta-Adenergetic*)
AC (*Adenylyl Cyclase*)
AMP (*Adenosine Monophosphat*)
APK (*Activated Protein Kinase*)
cAMP (*cyclic AMP*)
CREB (*cAMP Response Element-Binding Protein*)
CI (*Combination Index*)
IC₅₀ (*Inhibition Concentration 50*)
EC₅₀ (*Effective Concentration 50*)
DNA (*Deoxyribo Nucleid Acid*)
DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*)
DMSO (*Dimetil Sulfoksida*)
DOX (*Doxorubicin*)
FAK (*Focal Adhesion Kinase*)
FBS (*Fetal Bovine Serum*)
GPCR (*G protein-coupled receptors*)
HIF-1 α (*Hypoxia Inducible Factors*)
MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*)
MK (*Media Kultur*)
mTOR (*Mammalian Target Of Rapamycin*)
MTT (*Methylthiacol Tetrazolium*)
p53 (*Protein 53*)
PKA (*Protein Kinase A*)
PI3K (*Phosphoinositide 3-Kinases*)
RNA (*Ribonucleic Acid*)
STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*)
SDS (*Sodium Dodecyl Sulphate*)
VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)