

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia. Kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara adalah penyebab terbesar kematian (Kemenkes RI, 2015). Berdasarkan data GLOBOCAN, IARC, prevalensi kanker pada tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru dan 9,5 juta kematian akibat kanker di seluruh dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN, prevalensi kanker payudara pada tahun 2018 mencapai 2.088.849 kasus baru dengan persentase (11.6%) dan 626.679 kematian dengan persentase (6.6%), sedangkan di Indonesia terdapat 58.256 kasus baru (16.7%) dan diagnosis tertinggi pada perempuan dengan 188.231 kasus baru. Penderita kanker payudara di Indonesia mencapai 42,1 juta per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk (Kemenkes RI, 2018).

Pengobatan utama penyakit kanker meliputi empat macam yaitu pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Kemoterapi dilakukan untuk membunuh sel kanker dengan menggunakan obat antikanker (Lutfa, 2008). Salah satu agen kemoterapi yang paling banyak digunakan dalam pengobatan kanker payudara adalah doxorubicin (Smith *et al.*, 2006). Penggunaan doxorubicin menimbulkan efek samping seperti hepatotoksitas (El-Sayyad *et al.*, 2009) dan kardiotoxikitas (Minotti *et al.*, 2004) dan resiko resistensi. Peningkatan respon klinis dan pengurangan efek samping cenderung lebih baik pada penggunaan kombinasi dengan agen lain dibandingkan penggunaan doxorubicin tunggal (Bruton *et al.*, 2005). Salah satu strategi yang digunakan untuk mengatasi resistensi, meminimalkan efek samping dan meningkatkan potensi agen kemoterapi adalah ko-kemoterapi (Setiawati *et al.*, 2011). Oleh karena itu perlu adanya penelitian tentang penggunaan agen ko-kemoterapi (agen kombinasi kemoterapi) yang dapat menurunkan efek samping doxorubicin dan meningkatkan sensitivitas sel kanker T47D masih perlu dikembangkan.

β -bloker memiliki peran sebagai agen terapi baru dalam mengurangi metastasis tumor, mencegah kekambuhan dan kematian kanker (Entschladen *et al.*, 2011). Studi klinis tentang penggunaan β -bloker yaitu propranolol sebagai obat off-label pada pengobatan pasien melanoma mendapatkan hasil bahwa dapat mengurangi resiko kekambuhan sebesar 80% (Giorgi *et al.*, 2017). Pada penelitian yang dilakukan oleh Barron *et al.*, (2012) menyimpulkan bahwa pengguna propranolol menunjukkan secara signifikan mengurangi mortalitas spesifik kumulatif sebesar 8,9% kematian pengguna β -bloker dibandingkan dengan 22,2% kematian non-pengguna.

Bisoprolol merupakan golongan obat β -bloker yang selektif pada reseptor β_1 . Aktivasi reseptor β_1 dapat meningkatkan denyut jantung dan tekanan darah karena meningkatkan kebutuhan oksigen miokard. Reseptor β -adrenergik terdapat sebagian sel mamalia yang berhubungan dengan respon stress. 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 (Barron *et al.*, 2012). Efektivitas β_1 -selektif bloker *betaxolol* sebagai antiproliferasi pada dua *cell lines* kanker paru-paru yaitu diperoleh nilai EC_{50} sebesar 251.3 μ M pada sel A549 dan 252.2 μ M pada sel H1299 (Sidorova and Petrikaite, 2019).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek bisoprolol dalam peningkatan sensitivitas sel kanker T47D sebagai agen ko-kemoterapi doxorubicin. Serangkaian uji dilakukan untuk membandingkan efek sitotoksik doxorubicin baik secara tunggal maupun kombinasi dengan bisoprolol serta mengamati proliferasi (penghambatan pembelahan) sel kanker payudara T47D.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka didapatkan rumusan permasalahan dalam penelitian ini sebagai berikut:

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

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan potensi sitotoksik bisoprolol pada sel kanker payudara T47D.
2. Menentukan kemampuan bisoprolol dalam meningkatkan sensitivitas sel kanker payudara T47D terhadap doxorubicin.
3. Menentukan kemampuan penghambatan proliferasi kombinasi doxorubicin dan bisoprolol pada sel kanker payudara T47D.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk menambah data ilmiah mengenai aktivitas bisoprolol sebagai agen ko-kemoterapi doxorubicin pada sel kanker payudara T47D. Selain itu, dapat dijadikan sebagai acuan penemuan kombinasi obat antikanker baru.