

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

#### 2.1.1 Doxorubicin

Salah satu agen kemoterapi yang paling banyak digunakan dalam pengobatan kanker payudara adalah doxorubicin. (Setiawati *et al.*, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Syarifah *et al.*, (2019) diperoleh hasil uji sitotoksik doxorubicin pada sel T47D dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 0,108 µg/ml. Penelitian lain yang dilakukan oleh Angriawan, (2014) diperoleh nilai IC<sub>50</sub> sebesar 0,147 µg/ml pada sel kanker payudara T47D

#### 2.1.2 Penggunaan β-bloker pada Sel Kanker Payudara

Pada penelitian Barron *et al.*, menyimpulkan bahwa pengguna propanolol tidak untuk tumor tingkat tinggi tetapi berperan pada penyebaran metastasis. Pengguna propanolol menunjukkan secara signifikan mengurangi mortalitas spesifik kumulatif dengan hanya 8,9% kematian di antara pengguna β-bloker dibandingkan dengan 22,2% kematian di antara non-pengguna, dan 81% lebih rendah risiko kematian akibat kanker dibandingkan dengan bukan pengguna.

Studi klinis tentang penggunaan β-bloker yaitu propanolol sebagai obat off-label pada pengobatan pasien melanoma mendapatkan hasil bahwa dapat mengurangi resiko kekambuhan sebesar 80% (Giorgi *et al.*, 2017). Sebuah studi retrospektif oleh Powe *et al.*, (2011), melaporkan pada studi 466 wanita dengan kanker payudara yang dirawat karena hipertensi, dengan atau tanpa obat β-bloker. Wanita menerima β-bloker menunjukkan pengurangan metastasis dan kekambuhan tumor serta pengurangan 71% pada kematian kanker. Penelitian ini yang pertama kali dilakukan pada manusia untuk mengetahui efek perlindungan dari β-bloker dalam perawatan kanker payudara.

### 2.1.3 $\beta_1$ -selektif Blocker pada Cell Lines Kanker Paru-Paru A549 dan H1299

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa penggunaan  $\beta$ -bloker dapat meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan pada pasien kanker payudara (Pasquier et al., 2013).  $\beta$ -bloker juga memiliki aktivitas antikanker pada kanker pankreas, payudara, kolorektal, prostat dan ovarium (Sidorova and Petrikaite, 2019). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, efek proliferasi dari sel adenokarsinoma kolon manusia dapat diblokir oleh  $\beta_1$ -selektif bloker dan  $\beta_2$ -selektif bloker (Wong et al., 2011). Efektivitas  $\beta_1$ -selektif bloker sebagai antiproliferasi pada dua *cell lines* kanker paru-paru yaitu sel A549 dan sel H1299 diperoleh nilai  $EC_{50}$  sebesar 251.3  $\mu$ M pada sel A549 dan 252.2  $\mu$ M pada sel H1299 (Sidorova and Petrikaite, 2019).

## 2.2 Landasan Teori

### 2.2.1 Kanker Payudara

Kanker payudara adalah tumor ganas yang menyerang sel-sel payudara. Tumor ganas adalah sekelompok sel-sel kanker yang dapat tumbuh dan menyerang jaringan sekitarnya atau menyebar ke daerah lain pada tubuh. Penyakit ini terjadi hampir seluruhnya pada wanita, tetapi dapat juga terjadi pada pria (American Cancer Society, 2011).

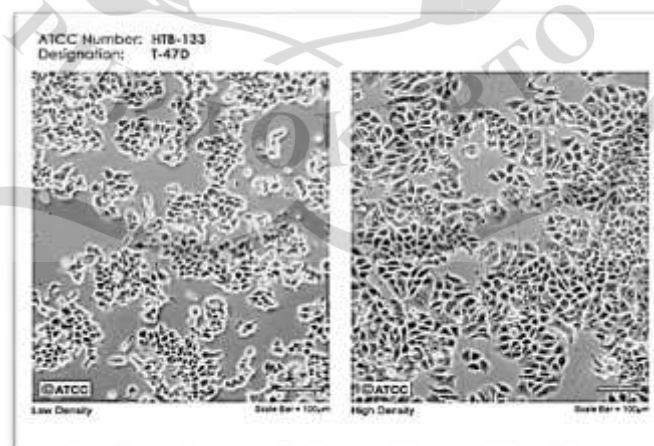
Menurut data *International Agency for Research of Cancer* (IARC) Regional Asia, faktor risiko yang sering terjadi pada pasien kanker payudara di negara-negara Asia yaitu, konsumsi alkohol, keterpaparan radiasi, pola diet dan nutrisi, obesitas, aktivitas fisik, faktor genetik, serta faktor reproduksi dan hormon (usia menarche, usia menopause, penggunaan kontrasepsi oral, terapi hormon) (IARC, 2016). Untuk wanita usia menopause, risiko kanker payudara dikaitkan dengan peningkatan paparan estrogen seumur hidup. Adanya hubungan usia menopause dengan kanker payudara menunjukkan bahwa meningkatnya estrogen, berperan penting dalam etiologi kanker payudara (Liu et al., 2011).

Pertumbuhan kanker dapat dibagi dalam tiga fase utama yaitu fase inisiasi, promosi dan progresi. Fase inisiasi merupakan fase awal dan

berlangsung cepat, sel normal berubah menjadi premaligna. Pada akhir fase ini belum terlihat perubahan histologi dan biokimiawi hanya terlihat nekrosis sel dengan meningkatnya proliferasi. Fase promosi adalah lanjutan dari fase inisiasi, sel yang telah terinisiasi akan diaktifkan oleh adanya promotor mengakibatkan sel berproliferasi menjadi preneoplasma. Fase progresi berlangsung selama berbulan-bulan yaitu terjadi aktivasi, mutasi, dan hilangnya gen. Pada awal fase ini sel preneoplasma dalam stadium metaplasia berkembang secara progresif menjadi stadium dysplasia sebelum menjadi neoplasma. Terjadi ekspansi populasi sel-sel ini secara spontan dan ireversibel. Sel-sel menjadi kurang responsif terhadap sistem imunitas tubuh dan regulasi sel (Kartawiguna, 2001).

### 2.2.2 Sel T47D

Sel T47D merupakan *continous cell line* diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara seorang wanita berusia 54 tahun. *Continous cell line* sering digunakan dalam penelitian kanker secara *in vitro* karena mudah penanganannya, memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitas yang tinggi serta mudah diganti dengan *frozen stock* jika terjadi kontaminasi (Burdall *et al.*, 2003). Morfologi sel ini seperti sel epitel, dikultur dalam media DMEM + 10 % FBS + 2 mM L-Glutamin, diinkubasi dalam CO<sub>2</sub> inkubator 5% dan suhu 37°C (Abcam, 2007).

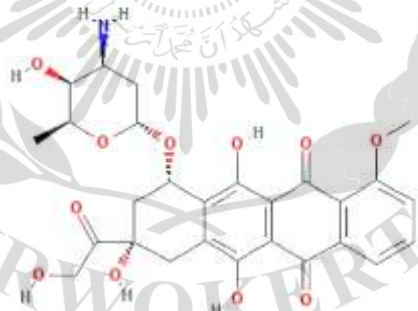


**Gambar 2.1. Morfologi sel T47D**

(sumber: [www.atcc.org](http://www.atcc.org))

### 2.2.3 Agen Kemoterapi Doxorubicin

Doxorubicin merupakan antibiotik golongan antrasiklin yang banyak digunakan untuk terapi berbagai macam jenis kanker seperti leukemia akut, kanker payudara, kanker tulang dan ovarium (Childs *et al.*, 2002). Senyawa ini diisolasi dari *Streptomyces peucetius var caesius* pada tahun 1960-an dan digunakan secara luas (Minotti *et al.*, 2004). 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 kardiomiopati dan *congestive heart failure* (Han *et al.*, 2008). 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.



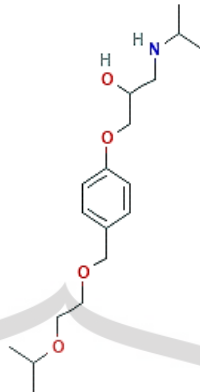
Gambar 2.2 Struktur Doxorubicin. (Sumber: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Antibiotik antrasiklin seperti doxorubicin memiliki mekanisme aksi sitotoksik melalui empat mekanisme yaitu:

- a. Penghambatan topoisomerase II
- b. Interkalasi DNA sehingga mengakibatkan penghambatan sintesis DNA dan RNA.
- c. Pengikatan membran sel yang menyebabkan aliran dan transport ion
- d. 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 kardiotoxicitas akibat antibiotik antrasiklin (Bruton *et al.*, 2005).

Doxorubicin dapat berinterkalasi dengan DNA, secara langsung akan mempengaruhi transkripsi dan replikasi. Doxorubicin mampu membentuk kompleks tripartit dengan topoisomerase II dan DNA. Topoisomerase II adalah suatu enzim tergantung ATP yang bekerja mengikat DNA dan menyebabkan *double-strand break* pada ujung 3'fosfat sehingga memungkinkan penukaran strand dan pelurusan DNA superkoil. Pelurusan strand ini diikuti dengan penyambungan strand DNA oleh topoisomerase II. Topoisomerase ini sangat penting fungsinya dalam replikasi dan perbaikan DNA. Pembentukan kompleks tripartit tersebut akan menghambat penyambungan kembali strand DNA, menyebabkan penghambatan daur sel terhenti di fase G1 dan G2 serta memacu terjadinya apoptosis (Gewirtz, 1999; Minotti *et al.*, 2004). Adanya gangguan pada sistem perbaikan DNA *double-strand* akan memicu kerusakan sel, sedangkan overekspresi transkripsi untuk perbaikan DNA mungkin terlibat dalam fenomena resistensi obat. Doxorubicin dengan adanya gugus quinon yang dimilikinya juga mampu menghasilkan radikal bebas baik pada sel normal maupun sel kanker (Gewirtz, 1999). Doxorubicin dapat membentuk intermediate radikal semiquinon, yang dapat bereaksi dengan oksigen menghasilkan radikal anion superoksida, yang selanjutnya akan menghasilkan hidrogen peroksida dan radikal hidroksil yang menyerang DNA dan mengoksidasi basa pada DNA. Pembentukan radikal bebas ini secara signifikan distimulasi oleh interaksi antara doxorubicin dengan besi. Pertahanan enzimatis dalam sel seperti superoksid dismutase dan katalase merupakan hal penting untuk menjaga sel dari toksisitas doxorubicin (Bruton *et al.*, 2005).

## 2.2.4 Bisoprolol



Gambar 2.3 Struktur Bisoprolol.

Sumber : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>

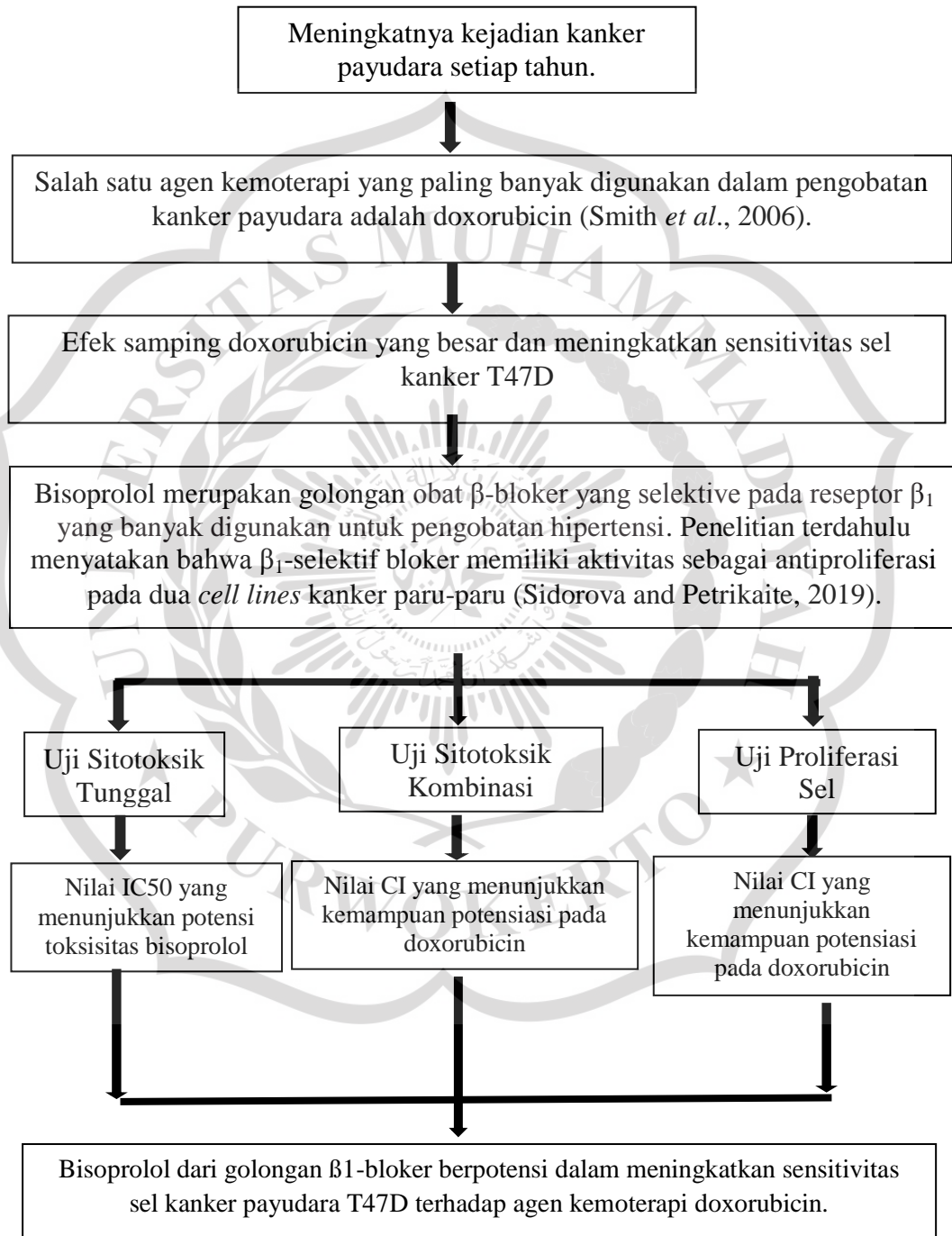
Bisoprolol digunakan dalam pengobatan pasien dengan penyakit arteri koroner, terutama bila mereka memiliki infark miokard.  $\beta$ -bloker sendiri dipakai pada hipertensi ringan atau sedang, atau dalam kombinasi dengan obat lain.  $\beta$ -bloker dipakai untuk mengobati keluhan, seperti aritmia, angina pektoris, neurosis ansietas dan migrain (Charoo *et al.*, 2014)

Bisoprolol adalah antagonis  $\beta_1$ -adrenoseptor kardioselektif yang kompetitif. Aktivasi reseptor  $\beta_1$  (terletak di jantung) oleh epinefrin dapat meningkatkan denyut jantung dan tekanan darah, sehingga jantung mengkonsumsi lebih banyak oksigen. Bisoprolol mengikat reseptor beta sehingga menghalangi pengikatan norepinefrin dan epinefrin yang beredar di darah dan jantung, dan dilepas oleh saraf simpatik adrenergik. Hal tersebut menurunkan denyut jantung dan tekanan darah, dan dapat mengurangi kontraktilitas miokard, sehingga mengurangi kebutuhan oksigen (Klabunde, 2016).

Reseptor  $\beta$ -adrenergik diekspresikan di sebagian sel mamalia yang berhubungan dengan respon stress. Reseptor adrenergik terdiri dari reseptor  $\alpha$ - dan  $\beta$ -adrenergik (Tang *et al.*, 2013).  $\beta$ -adrenergik terdiri tiga sub tipe  $\beta$ -AR, yaitu,  $\beta_1$ -AR,  $\beta_2$ -AR, dan  $\beta_3$ -AR, dan masing-masing reseptor baik sendiri atau bersama-sama dapat merespon rangsangan yang menghasilkan efek farmakologis dan fisiologis yang dapat diamati pada suatu sel (Al-Wadei *et*

*al.*, 2012). Beberapa studi tentang pengaruh  $\beta$ -adrenergik pada tumor telah didukung oleh asosiasi pengamatan epidemiologi, salah satunya yaitu studi yang menghubungkan penggunaan  $\beta$ -adrenergik antagonis ( $\beta$ -bloker) dengan pengurangan perkembangan penyakit. (Cole and Sood, 2012).

### 2.3 Kerangka Konsep



**Gambar 2.4 Kerangka Konsep**

## 2.4 Hipotesis

Penelitian ini dapat ditarik hipotesis bahwa:

1. Bisoprolol dalam tablet dan doxorubicin memiliki efek antikanker pada sel kanker payudara T47D.
2. Kombinasi bisoprolol dalam tablet dan doxorubicin memiliki efek sinergis pada sel kanker payudara T47D.
3. Kombinasi bisoprolol dalam tablet dan doxorubicin dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D.

