

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

1. 5-Fluorouracil

Penelitian terkait uji sitotoksik 5-Fluorouracil sebagai agen kemoterapi yang dilakukan oleh Novitasari (2015) menyebutkan bahwa IC50 5-Fluorourasil terhadap sel kanker payudara T47D sebesar 2,975 $\mu\text{g/mL}$. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wijayanti (2015) terkait uji sitotoksisitas 5-Fluorouracil terhadap sel kanker payudara MCF-7 dengan metode MTT menunjukkan hasil IC50 sebesar $4216,32 \pm 800,28 \mu\text{M}$.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nakamura (2013) terkait sitotoksisitas dan resistensi 5-Fluorouracil pada kanker lambung, menunjukkan bahwa sel kanker pada lambung memiliki daya tahan terhadap 5-Fluorouracil dengan nilai IC50 3,8 hingga 11,6 kali lipat lebih tinggi dari pada cell line induk. Semua cell line yang memiliki daya tahan terhadap 5-Fluorouracil menunjukkan peningkatan mRNA ekspresi *thymidylate synthase* secara signifikan, mulai dari 1.9 hingga 3.5 kali lipat lebih tinggi dibandingkan cell lines induk. Pada uji sitotoksik 5-Fluorouracil yang dikombinasikan dengan leucovorin menunjukkan bahwa leucovorin mampu meningkatkan sitotoksisitas 5-Fluorourasil sebesar 2,2 hingga 12,3 kali lipat terhadap tiga dari empat cell lines induk, namun tidak pada sel MKN74.

2. Rosuvastatin

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Maj (2016) Rosuvastatin dapat mengurangi viabilitas sel melanoma A375 dan fibroblas. Setelah 72 jam perlakuan dengan rosuvastatin pada konsentrasi 5 μM , aktivitas metabolisme sel-sel kanker A375 berkurang 79,2% dan (IC 50) adalah 2,3 μM . Sel-sel melanoma WM1552C tidak sensitif terhadap rosuvastatin pada konsentrasi mulai dari 0,01 μM sampai 2,5 μM . Namun sedikit mengurangi aktivitas

metabolik ketika sel-sel kanker diinkubasi dengan obat diuji pada konsentrasi 5 μM .

Rosuvastatin secara signifikan dapat mengurangi kelangsungan hidup fibroblas BJ normal. Pada konsentrasi 5 μM , dapat mengurangi viabilitas sel lebih dari 60% dengan IC_{50} adalah 7,4 μM . Setelah perlakuan dengan meningkatkan konsentrasi rosuvastatin, fibroblas menjadi menyusut dan sebagian kehilangan fenotipenya. Rosuvastatin mengurangi ekspresi proliferasi Ki67 cell line melanoma, tetapi hanya pada konsentrasi 5 μM . Setelah 72 jam perlakuan, ekspresi Ki67 dalam sel A375 berkurang 29,6% dibandingkan dengan kontrol. Dalam kondisi yang sama, jumlah sel WM1552C Ki67-positif berkurang 14,2%. Penurunan yang signifikan juga dapat diamati pada ekspresi Ki67 dalam fibroblas BJ normal. Pada konsentrasi 0,1 μM , jumlah sel positif berkurang sebesar 20,1%, dan pada konsentrasi 5 μM lebih dari 88,2% pada sel-sel Ki67-negatif.

Uji sitotoksik formulasi nanoemulsi rosuvastatin terhadap sel kanker leukemia manusia K-562 menunjukkan IC_{50} pada R1 sebesar 30 $\mu\text{g/ml}$ dan pada R2 sebesar 18 $\mu\text{g/ml}$ (Bheemanapally *et al.*, 2017).

B. Landasan Teori

1. Kanker Payudara

Menurut Bambang (2012), kanker disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan yang tidak normal dalam tubuh manusia. Sel-sel kanker ini akan cepat berkembang secara tidak terkendali, bahkan dapat menyebar dan menyerang organ-organ penting lainnya. Dalam keadaan normal, sel dalam tubuh kita akan membelah diri jika ada pergantian sel-sel yang telah mati dan rusak. Namun, sel kanker ini justru akan membelah terus-menerus meskipun tubuh kita tidak membutuhkannya. Akibatnya, akan terjadi penumpukan sel-sel baru yang disebut tumor ganas atau kanker.

Kanker non-metastasis dapat berubah menjadi metastasis jika dibiarkan begitusaja. Tahap-tahap mekanisme kanker yaitu sebagai berikut (Brunicardi, *et al.*, 2010).:

a. Tahap inisiasi

Merupakan tahap pertama terjadinya karsinogenesis atau pembentukan tumor (*neoplasma*). Hal ini terjadi karena adanya mutasi DNA, sehingga pada saat replikasi, sifat ini diturunkan ke sel anaknya.

b. Tahap promosi

Sel yang memiliki DNA mutasi terjadi pengulangan siklus sel tanpa hambatan dan secara kontinu. Diteruskan dengan proses metastasis yang melibatkan interaksi kompleks yang menyebabkan *angiogenesis*

c. Tahap angiogenesis

Proses pembentukan pembuluh darah baru di dalam tubuh. Dalam mekanisme kanker, angiogenesis dapat menjadi patologi yang diawali dengan pada saat pembentukan pembuluh darah baru, sel-sel disekitar akan dihancurkan.

d. Tahap progresif

Pada tahap ini DNA yang termutasi akan mengaktifasi gen-gen pertumbuhan yang mengakibatkan pertumbuhan sel yang tidak normal. Metastasis kanker terjadi akibat sel kanker yang menyebar dan terjadi pembentukan tumor di tempat baru yang jauh dari sel kanker utama. Berbeda dengan kanker non-metastasis, kanker ini tidak menyebar ke jaringan lain namun tetap di sel kanker utama.

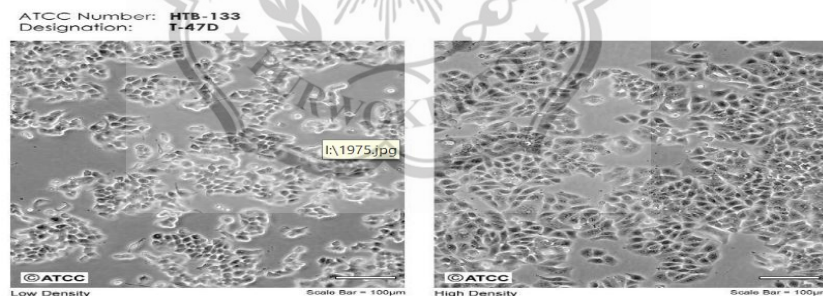
Salah satu jenis kanker yang sering terjadi saat ini adalah kanker payudara. Kanker payudara adalah kanker yang terjadi karena terganggunya sistem pertumbuhan sel di dalam jaringan payudara. Kanker payudara merupakan jenis kanker umum yang terjadi pada wanita. Hal ini berdasarkan penelitian di Amerika, yang menunjukkan bahwa hampir sepertiga kanker yang didiagnosa pada wanita adalah kanker payudara (Diananda, 2007).

Kanker payudara mempunyai banyak faktor yang terkait satu dengan yang lain. Beberapa faktor yang diperkirakan mempunyai pengaruh besar dalam terjadinya kanker payudara adalah reproduksi (nullipara, menarche dini, menopause lama, dan hamil pertama usia tua), hormonal, penyakit fibrokistik, obesitas, riwayat radiasi, riwayat keluarga, dan faktor lain yang

bersifat eksogen (Robbins et al, 2005). Sekitar 10% dari kanker payudara terjadi karena keturunan dan setengahnya dapat dideteksi dari mutasi sejumlah gen disebut *BRCA1* dan *BRCA2*. Gen ini bertanggung jawab akan timbulnya kanker payudara. Mutasi *BRCA1* dihubungkan dengan insiden tinggi pada perkembangan penyakit kanker payudara dengan resiko 82%. *BRCA1* mengalami mutasi 2,5% - 5% dari semua kanker payudara, 45% pada keluarga kanker payudara atau ovarium (Wright *et al*, 2008).

2. Sel Kanker T47D

Pada banyak penelitian, sel kanker yang sering digunakan untuk menguji suatu senyawa ataupun bahan alam yang diduga mempunyai fungsi antikanker yaitu menggunakan sel kanker payudara T47D dan sel murin leukemia P-388. Senyawa senyawa yang akan diuji akan dilihat keaktifannya melalui IC50. IC50 yaitu nilai konsentrasi suatu inhibitor yang dapat menekan pertumbuhan 50% populasi sel kanker (Pramushinta dan Ajiningrum, 2017).



Gambar 2.1. Morfologi sel T47D sumber ATCC (www.atcc.org)

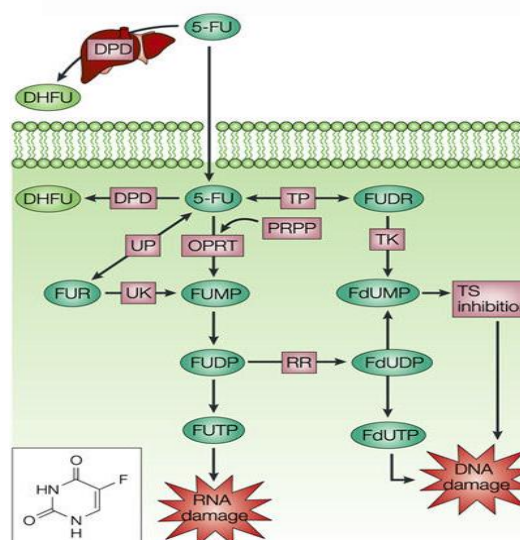
Sel T47D (Gambar 2.1) merupakan continuous cell line yang diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara seorang wanita berusia 54 tahun. Continuous cell line sering dipakai dalam penelitian kanker secara *in vitro* karena mudah penangannya, memiliki kemampuan replikasi yang tidak terbatas, homogenitas yang tinggi serta mudah diganti dengan frozen stock jika terjadi kontaminasi (Burdall *et al.*, 2003).

Sel T47D dapat mengekspresikan protein p53 yang termutasi dan merupakan sel kanker payudara dengan reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) positif (Dogan *et al.*, 2015).

3. 5-Fluorouracil (5-FU)

5-Fluorouracil merupakan salah satu obat kemoterapi tertua yang telah digunakan beberapa dekade. Obat ini digunakan untuk beberapa jenis kanker seperti kolon, payudara, lambung, pankreas, dan kulit. 5-FU berupa cairan jernih dan tidak berwarna dan diberikan secara intravena, dapat juga berupa krim yang digunakan pada kanker kulit (Yusni, 2008). Obat ini memiliki aktivitas molekuler yang kompleks, mengganggu sintesis DNA dan translasi mRNA. 5-FU menggunakan efek antikankernya melalui penghambatan timidilat sintase (TS) dan penggabungan metabolitnya ke dalam RNA dan DNA (Zhang *et al.*, 2008).

5FU merupakan metabolit yang bekerja antagonis dengan timin terhadap aktivitas enzim timidilat sintase (TS). 5FU merupakan prodrug yang akan menghasilkan fluoridin-5'-trifosfat (FUTP) yang bergabung ke dalam RNA dan mempengaruhi fungsinya, dan menghasilkan fluorodeoksiuridilat (FdUMP) yang menghambat replikasi DNA (Longley dan Johnston, 2007).



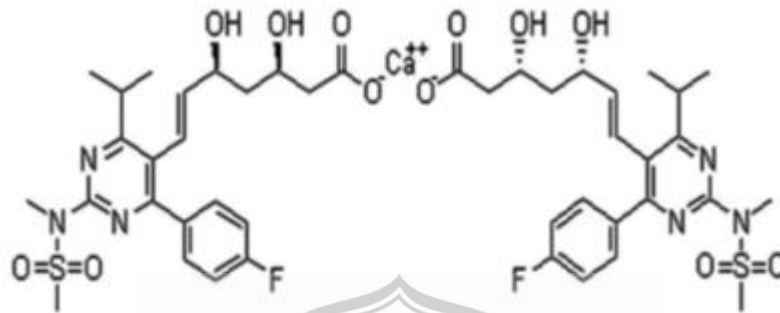
Gambar 2.2. Mekanisme utama 5-FU (Longley *et al.*, 2003)

5-FU diubah menjadi 3 metabolit aktif: *fluorodeoxyuridine monophosphate* (FdUMP), *fluorodeoxyuridine triphosphate* (FdUTP) dan *fluorouridine triphosphate* (FUTP). Mekanisme utama aktivasi 5-FU adalah konversi menjadi fluorouridine monophosphate (FUMP) (Gambar 2.3), baik secara langsung dengan mengangkut *orotate phosphoribosyl transferase* (OPRT) dengan fosforibosil pirofosfat (PRPP) sebagai kofaktor, atau secara tidak langsung melalui fluorouridine (FUR) melalui aksi sekuensial fosforilase uridine (UP) dan uridine kinase (UK). FUMP kemudian difosforilasi menjadi fluorouridine difosfat (FUDP), yang dapat difungsikan lebih lanjut ke fluorida terfosforilasi trifosfat aktif (FUTP), atau diubah menjadi fluorodeoksiuridin difosfat (FdUDP) oleh ribonukleotida reduktase (RR). Pada gilirannya, FdUDP dapat difosforilasi atau terdeposforilasi untuk menghasilkan metabolit aktif FdUTP dan FdUMP. Jalur aktivasi alternatif melibatkan konversi fosforilasi timin yang dikatalisis konversi 5-FU menjadi fluorodeoksiuridin (FUDR), yang kemudian diberi fosforilasi oleh timidin kinase (TK) ke FdUMP. *Dihydropyrimidine dehydrogenase* (DPD) mengkonversi 5-FU menjadi dihydrofluorouracil (DHFU) adalah langkah pembatasan tingkat katabolisme 5-FU pada sel normal dan tumor (Longley *et al.*, 2003).

4. Rosuvastatin

Rosuvastatin (Gambar 2.3) adalah inhibitor HMG-CoA reduktase yang sepenuhnya sintetis. Inhibitor HMG-CoA reduktase yang lainnya merupakan inhibitor alami, seperti turunan asam mevinic (lovastatin, simvastatin, pravastatin) atau sintetis, dan turunan asam heptenoic (atorvastatin, fluvastatin). Rosuvastatin termasuk generasi baru pirimidin metana-sulfonamid dan sulfanil-sulfat *N*-metana yang tersubstitusi 3, 5-dihidroksi-heptenoat. Meskipun karakteristik rosuvastatin yang khas tetap sama dengan statin lainnya, penambahan gugus metana-sulfonamida polar stabil memberikan lipofilisitas rendah dan meningkatkan interaksi ionik dengan enzim HMG-CoA reduktase sehingga meningkatkan afinitas

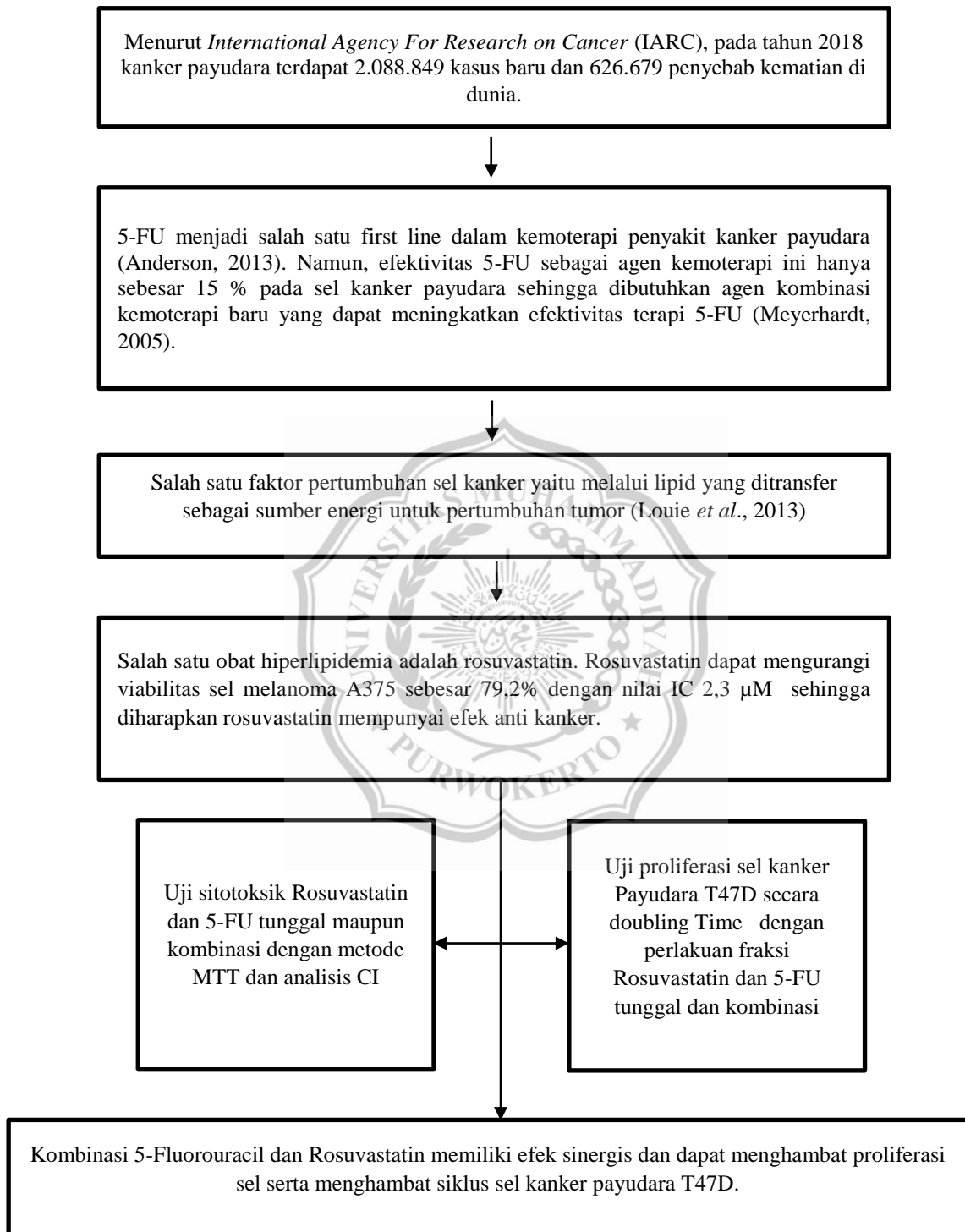
pengikatannya terhadap enzim ini (White, 2002; AstraZeneca, 2003; F McTaggart, 2003) Kehadiran gugus hidroksil dan gugus metana sulphonamide membuat Rosuvastatin menjadi lebih hidrofilik (Schachter, 2004).



Gambar 2.3. Struktur kimia Rosuvastatin (Schachter, 2004).

Nama kimia dari Rosuvastatin adalah bis{(E) -7- [4- (4-fluorophenyl) -6-isopropil-2- [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] (3 R, 5S) -3, asam 5-dihydroxyhept-6-enoic} garam kalsium, (C₂₂H₂₇FN₃O₆S) 2Ca. Rosuvastatin kalsium memiliki berat molekul 1001,14 (Anders *et al.*, 2002).

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Maj (2016) rosuvastatin dapat mengurangi viabilitas sel melanoma A375 sebesar 79,2% dengan nilai IC50 2,3 μM , oleh karena itu dapat ditarik hipotesis berupa rosuvastatin memiliki aktivitas anti kanker terhadap sel melanoma A375, yang diujikan pada sel kanker payudara T47D.

