

# BAB I. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Menurut data GLOBOCAN 2018 terdapat 18,7 juta kasus baru dan 9,6 juta kematian akibat kanker (WHO, 2018). Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi penyakit kanker di Indonesia mengalami peningkatan dari 1,4 per 1.000 penduduk pada tahun 2013 menjadi 1,8 per 1.000 penduduk pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018). Berdasarkan estimasi GLOBOCAN Indonesia 2018, kanker payudara menempati urutan pertamadengan kasus baru tertinggi yaitu 58.256 kasus (16,7%) dengan jumlah kematian 22.692 jiwa (11%) (WHO, 2018). Angka kejadian kanker payudara pada perempuan yaitu sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk (Kemenkes RI, 2018).

Pengobatan kanker yang umum dilakukan adalah pembedahan, radioterapi dan kemoterapi. Kemoterapi merupakan proses pemberian obat-obatan anti kanker yang bertujuan membunuh sel kanker (Heydarnejad, 2009). Menurut *Guidelines National Comprehensive Cancer Network* salah satu kemoterapi yang dapat digunakan dalam pengobatan kanker payudara yaitu 5-fluorouracil (5-FU). Namun keefektifan 5-FU baru mencapai 20-30% dalam bentuk tunggal, sehingga memerlukan kombinasi agen kemoterapi untuk meningkatkan efektivitas terapi 5-FU (Tjay dan Rahardja, 2007). Kegagalan kemoterapi disebabkan karena resistensi sel kanker terhadap agen kemoterapi. Fenomena resistensi membawa konsekuensi pada semakin meningkatnya dosis terapi. Hal tersebut dapat disebut sebagai fenomena *Multi Drug Resistance* (MDR) yang dapat meningkatkan tingkat toksisitas obat yang digunakan untuk terapi (Moitra, 2015). Oleh karena itu diperlukan adanya agen ko-kemoterapi untuk meningkatkan sensitivitas sel kanker payudara.

Sel kanker payudara mengekspresikan reseptor  $\alpha$ -1 dan  $\beta$  adrenergik yang menyebabkan proliferasi dan metastasis sel kanker. (Qinye *et al.*, 2014).  $\beta$ -bloker memiliki potensi kuat (carvedilol dan nebivolol), menengah (propranolol dan labetalol) dan lemah (atenolol,

metoprolol dan butoxamine) terhadap sel tumor (Pasquier *et al.*, 2013). Pada penelitian epidemiologi ditemukan bahwa pemberian terapi propranolol berhubungan dengan menurunnya progresivitas dan kematian penderita karena kanker payudara (Barron *et al.*, 2011). *Follow up* terapi selama 4 tahun pada 79 pasien melanoma dengan hipertensi menunjukkan penggunaan  $\beta$ -bloker dapat menurunkan resiko kematian sebanyak 38%. Efek perlindungan tersebut tidak diberikan oleh penggunaan obat anti hipertensi golongan lainnya (De Giorgi *et al.*, 2013).

Carvedilol adalah obat golongan  $\alpha$ -1 dan  $\beta$ -bloker non selektif dengan efek tambahan yaitu antioksidan yang digunakan untuk pengobatan hipertensi, stroke dan gagal jantung kongestif (Huang *et al.*, 2019). Carvedilol dapat menekan invasi dan metastasis sel kanker payudara melalui pengambatan signaling CAMP/PKA dan PKC (Qinye *et al.*, 2014). Nilai  $IC_{50}$  carvedilol pada sel kanker kolon HT-29 adalah 8  $\mu$ M (Coelho *et al.*, 2015). Studi *in vitro* menunjukkan carvedilol mampu menghambat proliferasi 2 sel kanker darah selama 24jam dengan nilai  $IC_{50}$  88,85  $\mu$ g/ml pada sel Molt-4 dan 129,17  $\mu$ g/ml pada sel U937 (Gaeini and Hajighasemi, 2019). Kombinasi carvedilol dengan vinkristin pada sel BE(2)-C menghasilkan efek sinergis kuat jika dibandingkan dengan perlakuan tunggal ( $p > 0,001$ ) (Pasquier *et al.*, 2013).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek carvedilol dalam peningkatan sensitivitas sel kanker payudara T47D. Dimana telah dilakukan penelitian sebelumnya terhadap sel leukimia dan sel HT-29. Pada penelitian ini akan dilakukan uji untuk mengetahui apakah carvedilol memiliki potensi sebagai agen ko-kemoterapi 5-FU dengan mengamati toksisitas dan kinetika proliferasi sel kanker payudara T47D. Kombinasi carvedilol dengan 5-FU diharapkan dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker payudara.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah carvedilol memiliki potensi sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D?
2. Apakah pemberian carvedilol dengan kombinasi 5-FU dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker payudara T47D ?
3. Apakah carvedilol dengan kombinasi 5-FU dapat menghambat kinetika proliferasi sel kanker payudara T47D ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk :

1. Menentukan potensi sitotoksik carvedilol terhadap sel kanker payudara T47D.
2. Menentukan kemampuan carvedilol dengan kombinasi 5-FU dalam meningkatkan sensitivitas sel kanker payudara T47D.
3. Menentukan kemampuan carvedilol dengan kombinasi 5-FU dalam menghambat kinetika proliferasi sel kanker payudara T47D.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah baru mengenai potensi carvedilol sebagai agen ko-kemoterapi 5-FU terhadap sel kanker payudara T47D untuk meningkatkan sensitivitas sel kanker payudara T47D. Selain itu dapat dijadikan sebagai acuan penemuan kombinasi obat antikanker baru.