

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

2.1.1 Carvedilol

Terdapat bukti klinis bahwa β -bloker dapat mengurangi perkembangan tumor, metastatis, kematian dan meningkatnya kelangsungan hidup akibat kanker. *Follow up* terapi selama 4 tahun pada 79 pasien melanoma dengan hipertensi menunjukkan penggunaan β -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 merupakan α -1 dan β -bloker non selektif yang tidak hanya dapat menghambat sistem syaraf simpatis tetapi juga memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi. Studi *in vitro* menunjukkan carvedilol mampu menghambat proliferasi sel kanker darah selama 24jam dengan nilai IC_{50} 88,85 μ g/ml pada sel Molt-4 dan 129,17 μ g/ml pada sel U937 (Gaeini and Hajighasemi, 2019). Carvedilol dapat menurunkan % viabilitas sel kanker kolon HT-29 yang diinduksi adrenalin hingga 28%-56%. Nilai IC_{50} carvedilol pada sel kanker kolon HT-29 adalah 8 μ M (Coelho *et al.*, 2015). Pasquier *et al* (2013) meneliti kombinasi carvedilol dengan vinkristin pada sel BE(2)-C menghasilkan efek sinergis kuat jika dibandingkan dengan perlakuan tunggal.

2.1.2.5-Fluorouracil (5-FU)

5-Fluorouracil merupakan salah satu agen kemoterapi yang digunakan untuk pengobatan kanker payudara (Dipiro *et al.*, 2008). Senyawa 5-Fluorouracil adalah analog pirimidin dan merupakan antimetabolit antineoplastik yang memblok timidilat sintase yang mengkonversi asam deoksiuridilat menjadi asam timidilat sehingga sintesis DNA terganggu (Pubchem, 2005). Berdasarkan hasil uji sitotoksik terhadap sel MCF-7 5-FU memiliki nilai IC_{50} sebesar 2.517,268 μ M (Puspaningtyas, 2011). Dibandingkan dengan agen kemoterapi yang lain, 5-FU memiliki selektivitas yang tinggi pada aktivitas TS dan efek samping yang ditimbulkan relatif lebih ringan. Meskipun demikian, efektivitas 5-

FU sebagai agen kemoterapi tunggal masih rendah karena adanya resistensi sehingga diperlukan senyawa lain yang memiliki efek anti kanker dan juga diharapkan jika dikombinasi akan memiliki efek yang sinergis.

2.2 Landasan Teori

2.2.1 Kanker Payudara

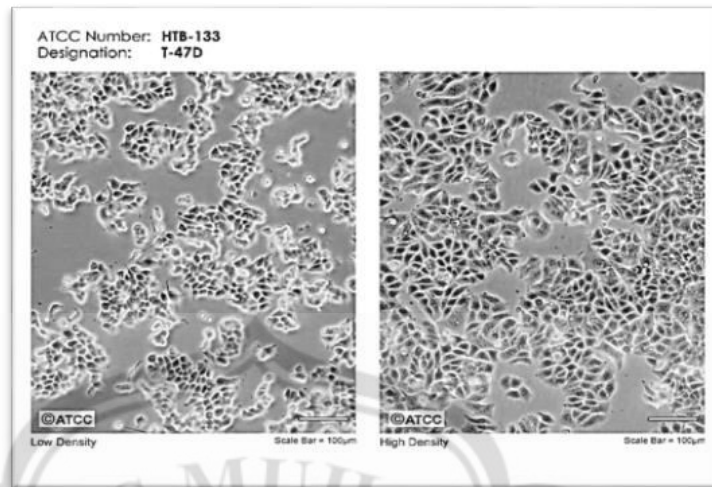
Kanker payudara merupakan tumor ganas yang terbentuk dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang tanpa terkendali sehingga dapat menyebar di antara jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian tubuh lainnya (Kemenkes RI, 2016). Metastasis sel kanker bisa ke viseral seperti paru, hati, otak dan non viseral seperti tulang dan jaringan lunak. Metastasis kanker payudara seringkali muncul beberapa tahun setelah diagnosis dan terapi awal (Kosir, 2013). Gejala kanker payudara adalah adanya benjolan pada payudara yang dapat diraba serta terkadang menimbulkan nyeri, perubahan bentuk dan ukuran, kerutan pada kulit payudara, adanya cairan tidak normal berupa nanah, darah, cairan encer, atau air susu pada ibu tidak hamil atau tidak sedang menyusui yang keluar dari puting susu. Pada kanker payudara stadium lanjut, dapat timbul nyeri tulang, pembengkakan lengan, ulserasi kulit, atau penurunan berat badan (Suryaningsih dan Sukaca, 2009).

Faktor resiko kanker payudara adalah jenis kelamin yaitu wanita, usia >50 tahun, riwayat keluarga, dan genetik (Pembawa gen BRCA1, BRCA2, ATM atau p53). Wanita memiliki resiko yang lebih tinggi untuk terkena kanker payudara dibandingkan laki-laki dikarenakan wanita lebih terpajan terhadap hormon estrogen. Resiko kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia dan cenderung menetap setelah menopause (Fujin *et al.*, 2013). Kanker payudara kebanyakan terjadi pada wanita setengah baya dan lansia. Kanker payudara jarang terjadi pada wanita berusia kurang dari 30 tahun kecuali pada beberapa kasus yang berhubungan dengan faktor genetik. Mutasi yang paling banyak terjadi pada kanker payudara adalah gen BRCA 1 dan BRCA 2. Pada sel normal gen ini membantu mencegah terjadinya kanker dengan jalan menghasilkan

protein yang dapat mencegah pertumbuhan abnormal. Wanita dengan mutasi pada gen BRCA 1 dan BRCA 2 mempunyai peluang 80% untuk berkembang menjadi kanker payudara selama hidupnya (Kumar *et al.*, 2012). Faktor hormonal termasuk salah satu faktor resiko penting terhadap kejadian kanker payudara. Peningkatan *exposure* terhadap hormon estrogen akan meningkatkan resiko terjadinya kanker payudara. Faktor lain adalah usia menarche, status menopause, usia melahirkan anak pertama, jumlah paritas, menyusui, penggunaan kontrasepsi oral, obesitas, konsumsi alkohol dan terapi hormon pengganti (Sjamsuhidajat R, dan Wim DJ, 2005).

Tahap-tahap mekanisme kanker yaitu tahap inisiasi, promosi, dan progresi. Tahap inisiasi diawali dengan kegagalan mekanisme DNA *repair* sehingga paparan inisiator seperti hormon, radiasi, mutasi spontan, dan bahan kimia mutagenik pada sel yang terinisiasi menyebabkan terjadinya perubahan urutan nukleotida DNA proto-onkogen sehingga ekspresi gen berubah meskipun jaringan masih terlihat normal. Tahap inisiasi akan berlanjut menjadi tahap promosi apabila sel yang terinisiasi tadi terpapar oleh promotor seperti faktor pertumbuhan dan infeksi virus sehingga sel akan berkembang menjadi preneoplasia. Pada tahap promosi dipicu oleh promotor seperti tumor promotor, faktor pertumbuhan, virus sehingga terbentuk sel-sel yang polimorfis dan anplastik. Pada tahap progresi ditandai dengan adanya invasi sel ganas ke membran basal atau kapsul. Sel tumor *in situ* jika kembali mendapat paparan akan berkembang menjadi sel tumor infiltratif yang merupakan tahap akhir karsinogenesis. Proses perkembangan menjadi sel tumor infiltratif dihambat oleh mekanisme apoptosis, faktor diferensiasi, penghambatan angiogenesis, dan sistem imun tubuh (Yusni, 2008).

2.2.2 Sel T47D



Gambar 2.1 Sel T47D dalam media kultur(ATCC, 2012)

Sel T47D merupakan *continous cell line* yang diisolasi dari jaringan tumor duktal payudara seorang wanita berusia 54 tahun. Sel T47D merupakan sel kanker yang mengekspresikan reseptor estrogen atau yang biasa disebut ER positif serta mengekspresikan p53 yang telah termutasi sehingga resisten terhadap mekanisme apoptosis (Ruddon, 2007). Sel T47D memiliki morfologi seperti sel epitel. Sel ini dikulturkan dalam media DMEM + 10% FBS, diinkubasi dalam CO₂ inkubator 5% dan suhu 37°C (Abcam, 2007; CCRC Farmasi UGM, 2013). Sel T47D digunakan dalam aspek penelitian laboratorium terutama sebagai model *in vitro* dalam penelitian kanker. Sel T47D memiliki kelebihan yaitu: mereka mudah ditangani dan mempunyai kemampuan replikasi yang dapat tumbuh dalam jumlah yang hampir tak terbatas, menunjukkan tingkat homogenitas yang relatif tinggi dan dapat digantikan dari stok beku (*frozen Stock*) jika terjadi kontaminasi.

2.2.3 Agen Kemoterapi 5-Fluorouracil (5-FU)



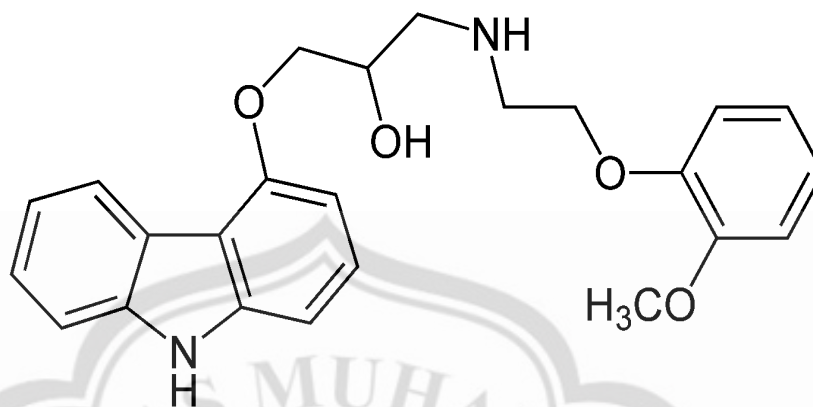
Gambar 2.2 Struktur 5-Fluorouracil (Pubchem, 2005)

5-FU merupakan antimetabolit yang bekerja secara antagonis dengan timin terhadap aktivitas enzim timidilat sintetase (TS). 5-FU merupakan prodrug yang akan menghasilkan fluoridin-5'-trifosfat (FUTP) yang bergabung ke dalam RNA dan mempengaruhi fungsinya, dan menghasilkan *fluorodeoksiuridilate* (FdUMP) yang menghambat replikasi DNA.

Metabolisme 5-FU menghasilkan tiga metabolit aktif utama yaitu: *fluorodeoksiuridine monofosfat* (FdUMP), *fluorodeoksiuridine trifosfat* (FdUTP), dan *fluorouridine trifosfat* (FUTP). Mekanisme utama aktivasi 5-FU adalah konversi menjadi *fluorouridine monophosphate* (FUMP) baik secara langsung oleh *orotate phosphoribosyl transferase* (OPRT), atau secara tidak langsung via *fluorouridine* (FUR) melalui aksi berurutan dari *uridine phosphorylase* (UP) dan *uridin kinase* (UK). FUMP kemudian difosforilasi menjadi *fluorouridine difosfat* (FUDP), yang dapat juga difosforilasi lebih lanjut menjadi metabolit aktif *fluorouridine trifosfat* (FUTP), atau dikonversi menjadi FdUDP oleh *ribonukleotida reduktase*. Disisi lain, FdUDP dapat pula difosforilasi atau didefosforilasi menjadi metabolit aktif masing-masing FdUTP dan FdUMP. Jalur aktivasi alternatif lainnya melibatkan *thymidine phosphorylase* yang mengkatalisis konversi 5-FU menjadi *fluorodeoksiuridine* (FUDR), kemudian difosforilasi oleh thymidine kinase dan menjadi FdUMP. Ada pula enzim dihidropiridin dehidrogenase yang mengkonversi 5-FU menjadi *dihydro-fluorouracil* (DHFU) yang tidak aktif. DHFU adalah *rate limiting step* katabolisme 5-FU pada sel normal dan sel tumor, proporsi dari

memiliki efek anti kanker dan juga di harapkan jika dikombinasi akan memiliki efek yang sinergis.

2.2.4 Carvedilol



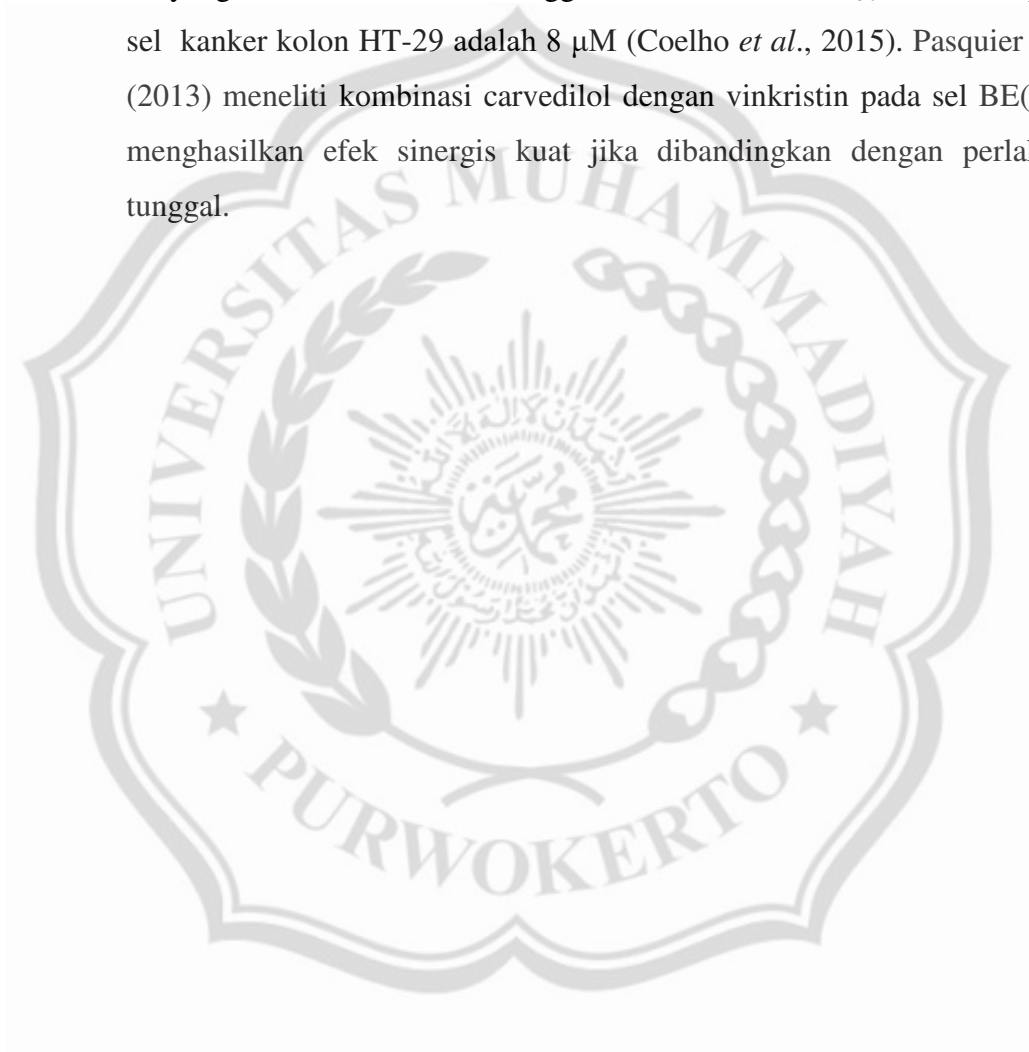
Gambar 2.4 Struktur kimia carvedilol (Singh *et al.*, 2015)

β -bloker adalah obat yang secara kompetitif menghambat aksi epinefrin dan norepinefrin di adrenergik reseptor. Berdasarkan afinitasnya beta blocker dibagi menjadi dua yaitu β -bloker selektif (atenolol, bisoprolol, celiprolol dan metoprolol) dan non selektif (carvedilol, labetalol, propanolol dan sotalol). Carvedilol ($C_{24}H_{26}N_2O_4$) merupakan obat golongan α -1 dan β bloker non selektif yang digunakan dalam pengobatan penyakit hipertensi, jantung koroner, dan gagal jantung kongestif (Huang *et al.*, 2019). Pemerian carvedilol yaitu serbuk hablur putih. Berat molekul carvedilol 406,5 gram/mol. Carvedilol mudah larut dalam dimetilsulfoksida larut dalam metilen klorida dan metanol, sedikit larut dalam etanol dan isopropanol 95%, larut dalam etil eter, praktis tidak larut dalam air, cairan lambung pH 1,1 dan cairan usus tanpa pancreatin pH 7,5 (Glaxo, 2005).

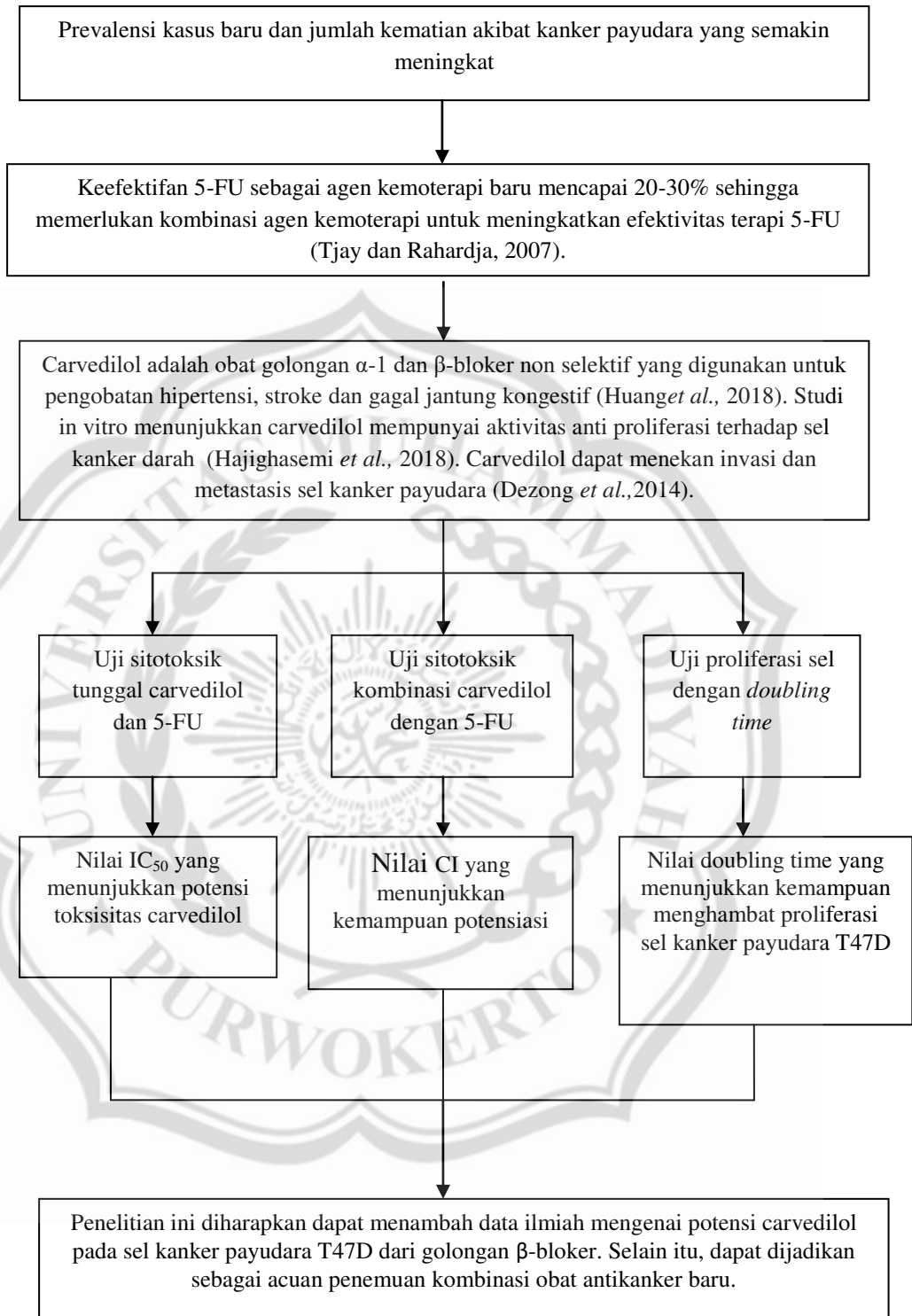
β adrenergik reseptor merupakan kelas *G-protein coupled receptor* (GPCRs) yang mempunyai target pada katekolamin yaitu epinefrin dan norepinefrin (Montoya *et al.*, 2019). Faktor psikologis dan stress dapat meningkatkan kadar norepinefrin sehingga memicu aktivasi sistem syaraf simpatis (Qinye *et al.*, 2014). Neurotransmitter katekolamin berperan penting dalam pertumbuhan berbagai jenis sel kanker. Norepinefrin dapat meningkatkan proliferasi, invasi dan metastasis sel kanker payudara melalui signaling p38 MAPK dan P13K/AKT (Ouyang *et al.*, 2019). Sel

kanker payudara mengekspresikan reseptor α dan β adrenergik yang menyebabkan proliferasi dan metastasis sel kanker (Qinye *et al.*, 2014).

Studi *in vitro* menunjukkan carvedilol mampu menghambat proliferasi 2 sel kanker darah selama 24jam dengan nilai IC_{50} 88,85 μ g/ml pada sel Molt-4 dan 129,17 μ g/ml pada sel U937 (Gaeini and Hajighasemi, 2019). Carvedilol dapat menurunkan % viabilitas sel sel kanker kolon HT-29 yang diinduksi adrenalin hingga 28%-56%. Nilai IC_{50} carvedilol pada sel kanker kolon HT-29 adalah 8 μ M (Coelho *et al.*, 2015). Pasquier *et al* (2013) meneliti kombinasi carvedilol dengan vinkristin pada sel BE(2)-C menghasilkan efek sinergis kuat jika dibandingkan dengan perlakuan tunggal.



2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka konsep

2.4 Hipotesis

Maka dalam penelitian ini dapat ditarik hipotesis berupa :

1. Carvedilol memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D
2. Kombinasi carvedilol dengan 5-FU memiliki kemampuan dalam meningkatkan sensitivitas sel kanker payudara T47D
3. Kombinasi carvedilol dengan 5-FU dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D.

