



www.esaunggul.ac.id

Anti Kanker

Dr. Aprilita Rina Yanti Eff., M.Biomed., Apt
Prodi Farmasi

FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN

Kemampuan Akhir yang diharapkan

- Mahasiswa mampu menguraikan tentang Obat-obat antikanker: Cara kerja dan efek obat antikanker dan makrolida serta kegunaan dan cara penggunaannya secara klinis

Kanker

adalah suatu penyakit dengan ciri gangguan atau kegagalan mekanisme pengatur multiplikasi dan fungsi homeostasis lainnya pada organisme multiseluler

Sifat umum kanker

1. Pertumbuhan berlebihan , umumnya berbentuk tumor
2. Gangguan diferensiasi dari sel dan jaringan sehingga mirip jaringan mudigah
3. Bersifat invasif, mampu tumbuh di jaringan sekitarnya (perbedaan pokok dg jar normal)
4. Bersifat metastatik
5. Memiliki hereditas bawaan (turunan sel kanker juga dapat menimbulkan kanker)

Sel kanker mengganggu tuan rumah , karena menyebabkan:

- Desakan akibat pertumbuhan tumor
- Penghancuran jaringan tempat tumor berkembang atau bermetastasis
- Gangguan sistemik lain akibat sekunder dari pertumbuhan dari sel kanker

Karsinogenesis

INISIASI



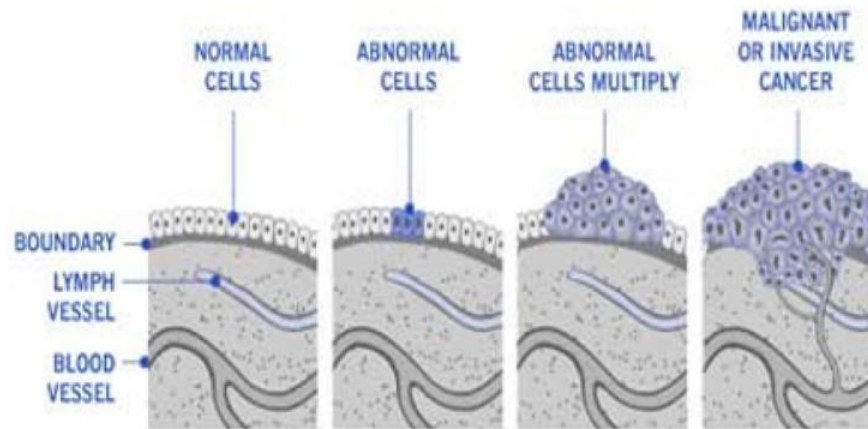
PROMOSI

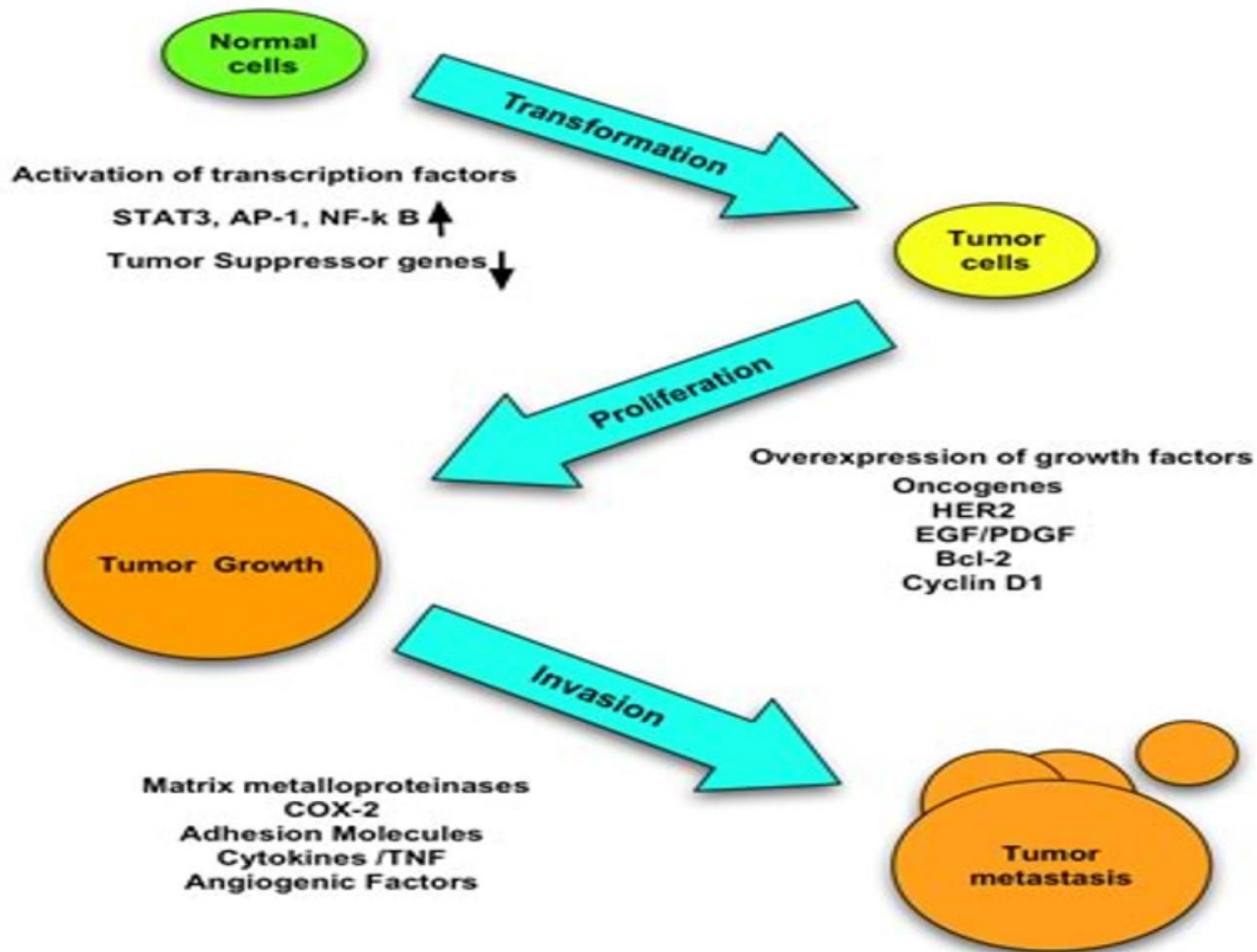


PROGRESI



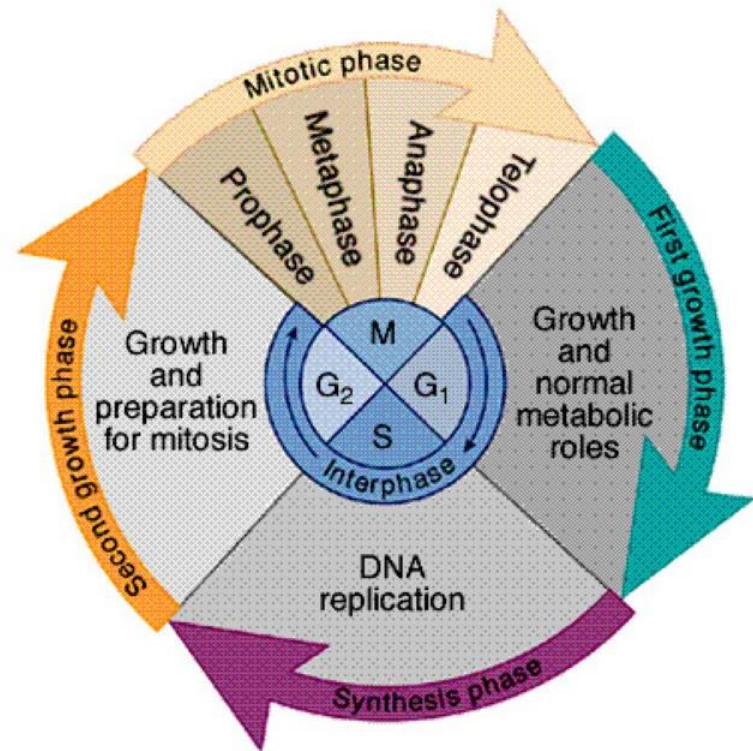
METASTASIS

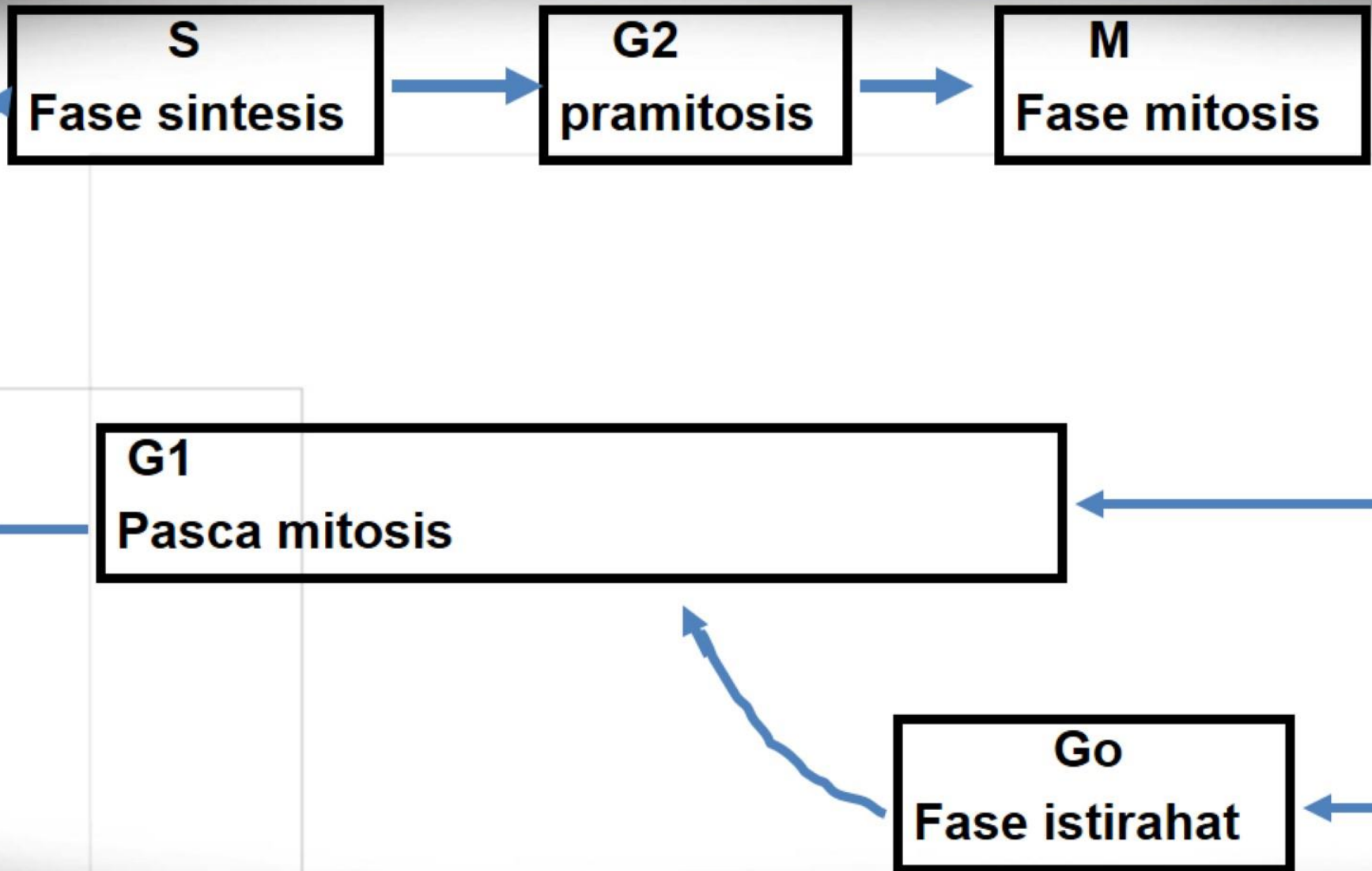




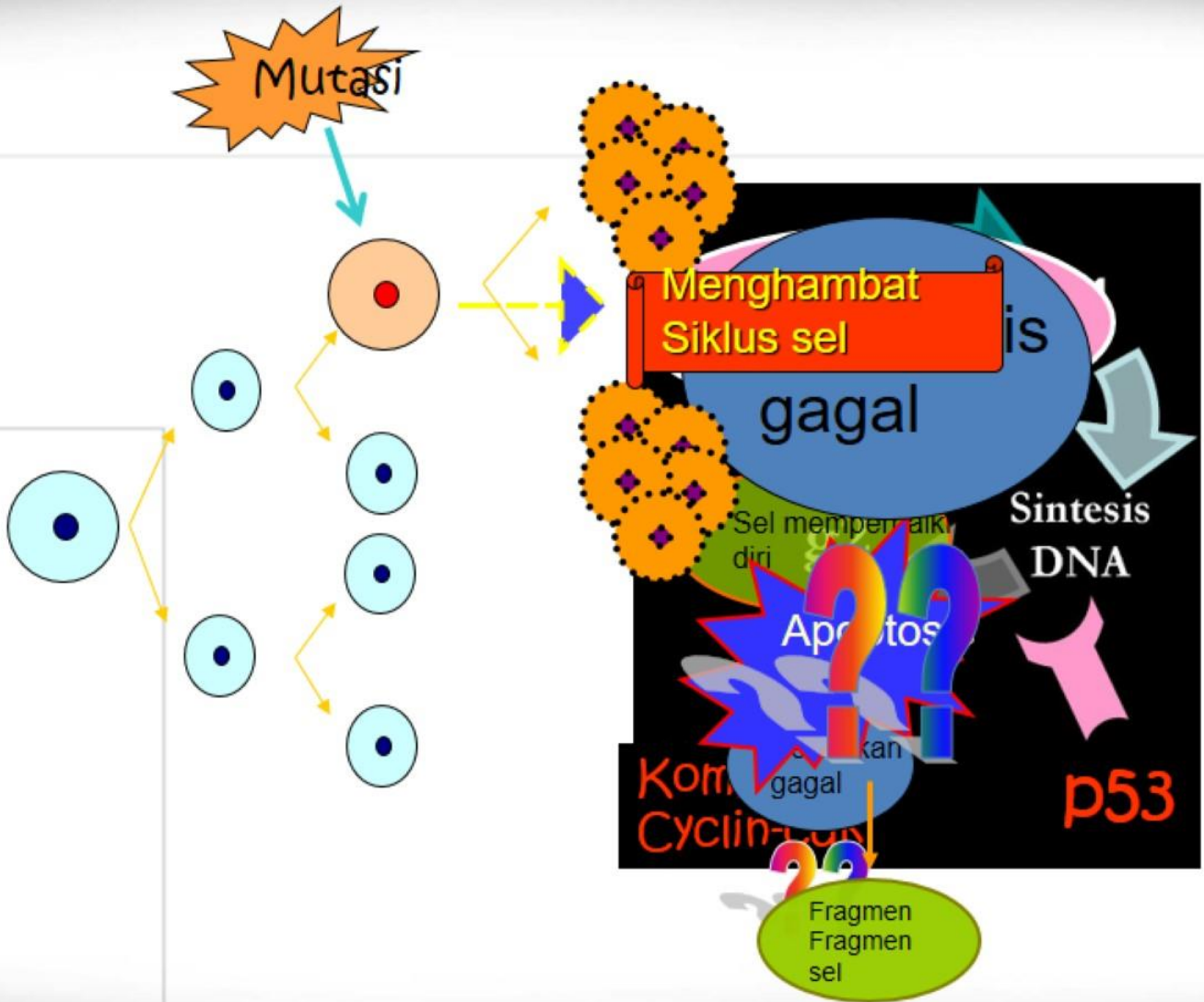
Sel tumor yang sedang membelah ada dalam beberapa fase :

- Fase mitosis (M)
- Fase Pasca mitosis (G1)
- Fase sintesis DNA (S)
- Fase pramitosis (G2)





Gb : fase siklus sel kanker



Antikanker

- Diharapkan memiliki toksisitas selektif :
Menghancurkan sel kanker tanpa merusak jaringan normal
- Merupakan obat spesialisatik
- Batas keamanannya sempit

- Obat antikanker adalah senyawa kemoterapeutik yang digunakan untuk pengobatan tumor / kanker.
- Tujuan utama kemoterapi kanker adalah merusak secara selektif sel tumor yang berbahaya tanpa mengganggu sel normal.
- Obat antikanker sering disebut juga sebagai sitotoksik, sitostatik atau antineoplasma.
- Obat antikanker dibagi menjadi : senyawa pengalkilasi, antimetabolit, antikanker produk alam, hormon, dan golongan lain-lain.

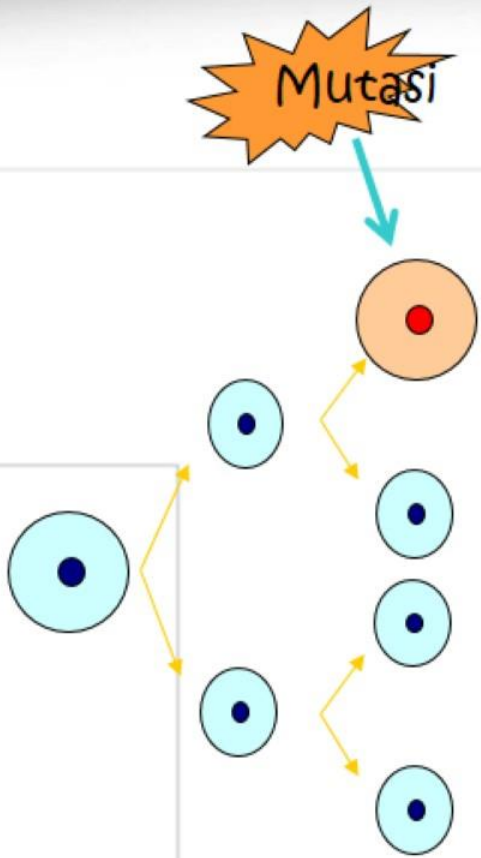


- **Neoplasma** : perubahan yang menyebabkan terjadinya pertumbuhan jaringan secara otonom dengan struktur gen yang abnormal. Neoplasma dapat dibagi dalam dua kelompok yaitu Maligna dan Benigna
- **Benigna** : Neoplasma yang terjadi pada jaringan tapi tidak menyebabkan metastasis
- **Maligna** : Neoplasma yang terjadi pada jaringan dengan menyebabkan metastasis
- **Metastasis** itu sendiri adalah : perkembangan dan penyebaran jaringan kanker ke seluruh tubuh dari kanker primer.

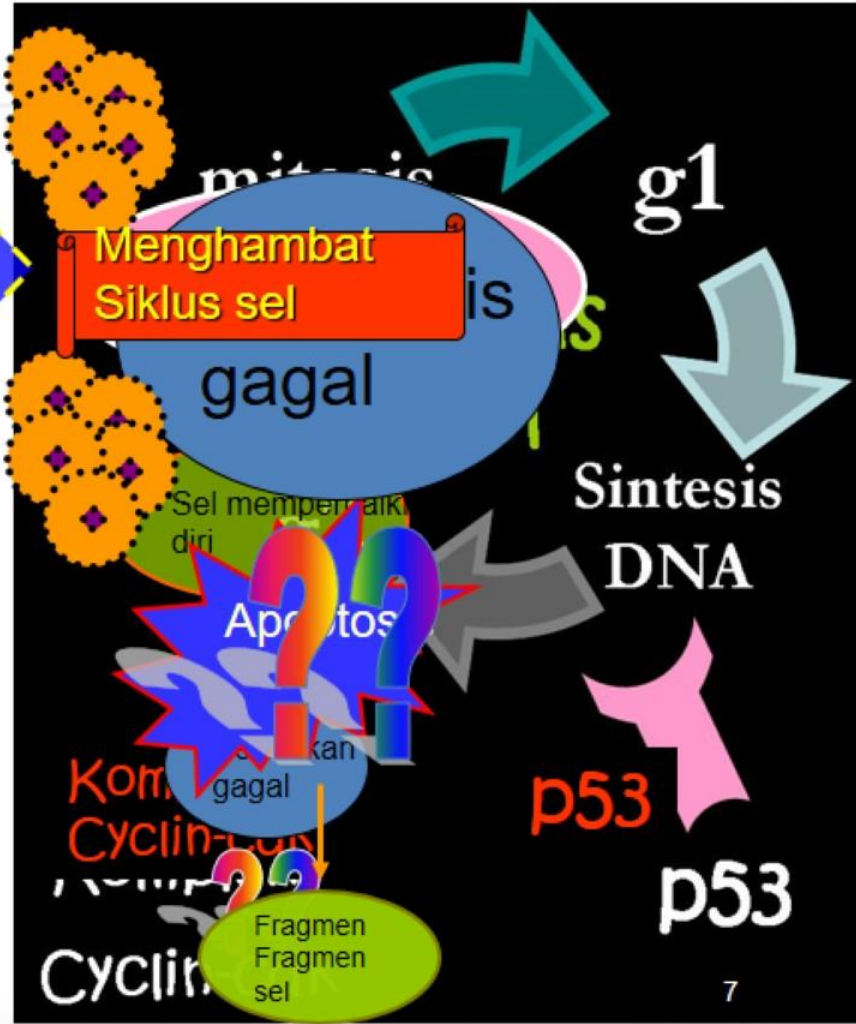
Terapi pengobatan kanker

- **Pembedahan**, terutama untuk tumor padat yang terlokalisasi. X = payudara & kolorektal
- **Radiasi**, pengobatan penunjang sesudah pembedahan.
- **Kemoterapi**, pengobatan tumor yang tidak terlokalisasi.
- **Endokrinoterapi**, penggunaan hormon tertentu untuk pengobatan tumor pada organ yang proliferasinya tergantung hormon.
- **Imunoterapi**, berperan penting dalam pencegahan mikrometastasis.

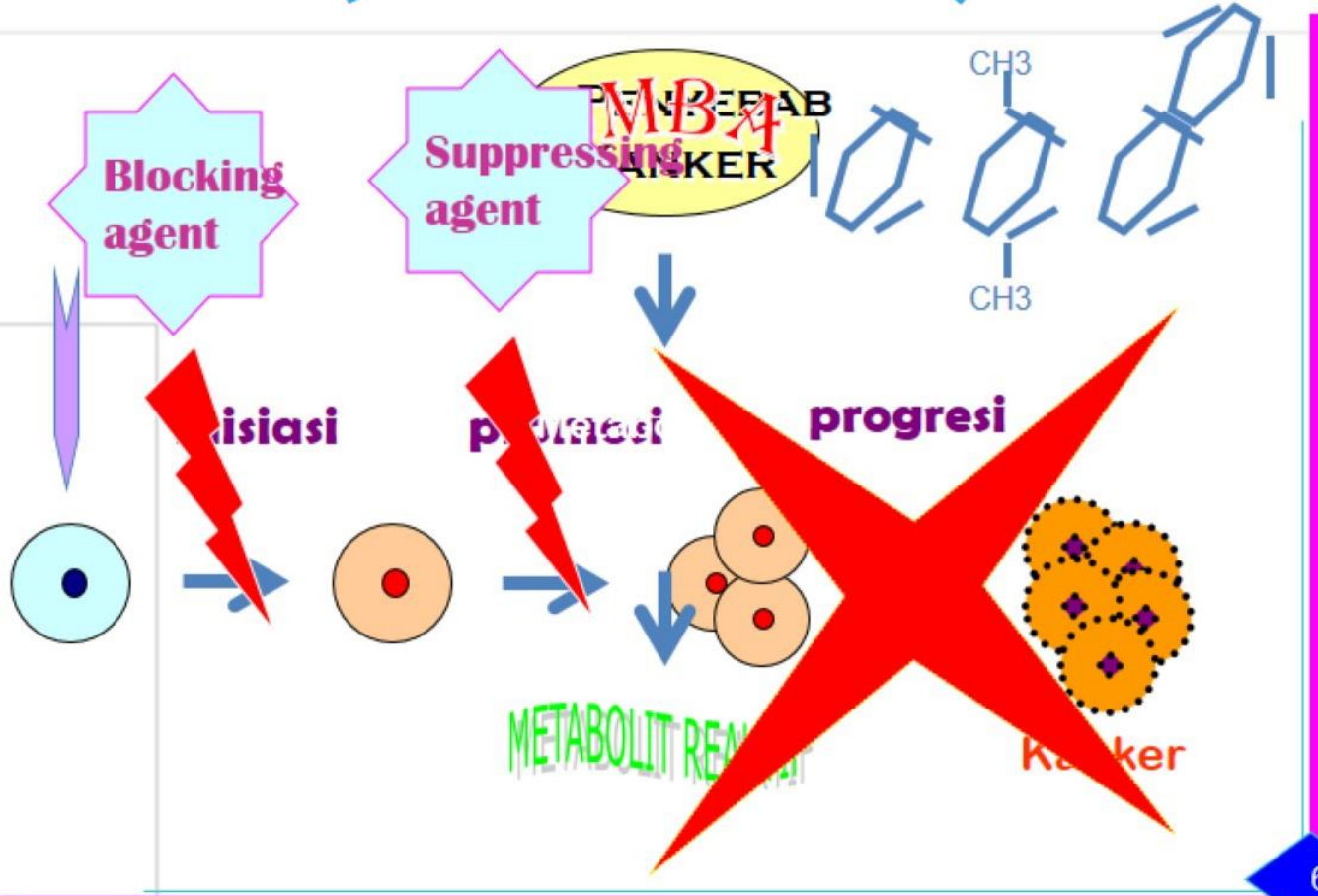




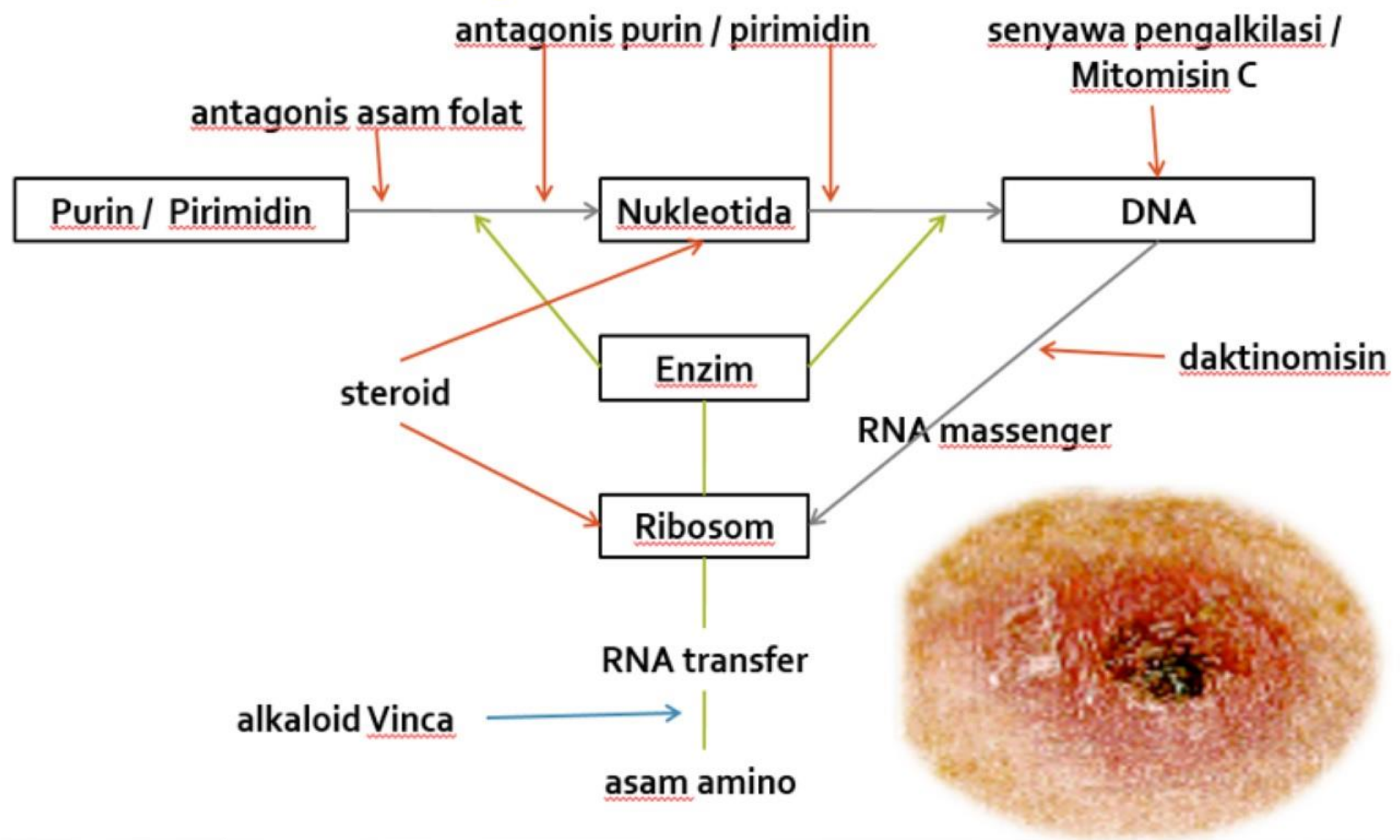
Mutasi



Kemopreventif



Mekanisme kerja obat antikanker



Mekanisme kerja obat antikanker

Obat anti-kanker terutama bekerja pada DNA yang merupakan komponen utama gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Cara kerjanya pada sel-sel kanker ada yang:

- 1) Menghambat atau mengganggu sintesa DNA dan atau RNA
- 2) Merusak replikasi DNA
- 3) Mengganggu transkripsi DNA oleh RNA
- 4) Mengganggu kerja gen.

Menurut mekanisme kerjanya, obat anti kanker dapat digolongkan menjadi:

Klasifikasi obat anti kanker

Golongan	Sub gol	Obat
1. Alkilator	Mustar nitrogen Etilenamin & metilenamin Metilhidrazin Alkilsulfonat Nitrosourea Platinum	Mekloretamin, siklofosfamid, ifosfamid, meflalan, kloarmbusil Trietilen melamin, thitepa Prokarbazin Busolfan Karmustin, lormustin, streptozotosin Sisplatin, karboplatin, oksiplatin
2. Anti metabolit	Analog pirimidin Analog purin Antagonis folat	5 fluorourasil, sitarabin, 6-azauridin, floksuridin, gemitabin 6 merkaptopurin, 6 tioguanid, fludarabin, pentostatin Metotreksat, pemetreksad

Klasifikasi obat anti kanker

Golongan	Sub gol	Obat
3. Produk alamiah	Alkaloid vinca Taksan Epipodofilotoksin Kamptotesin AntibiotikEnzim Enzim	Vinblastin (VLB), vincristin (VCR), vinorelbin Paklitaksel, doksetaksel Etoposid, teniposid Irinotekan, topotekan Daktinomisin(aktinomisin D): a. antrasiklin : daunorobisin, doksorubisin, mitramisin. b.antrasenedion :mitoksantron, mitomisin, bleomisin L-asparaginase

Klasifikasi obat anti kanker

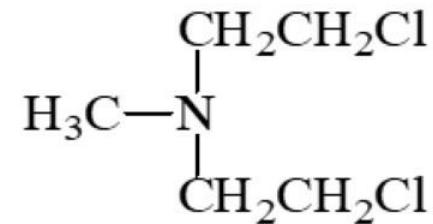
Golongan	Sub gol	Obat
4. Hormon & antagonis	Adrenokortikosteroid Progestin Estrogen Antiestrogen Androgen Antiandrogen Penghambat adrenokortikoid Analog GnRH Penghambat aromatase	Prednison, hidrokortison Hidroksiprogesteron kaproat Medroksiprogesteron asetat Dietilstilbestrol Tamoksifen, toramifen Testosteron propionat, fluoksimesteron Flutamid Mitotan, aminoglutetimid Leuprolid Anastrozol, letrozol, eksemestan

Klasifikasi obat anti kanker

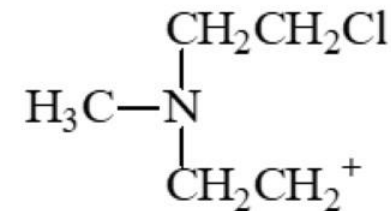
Golongan	Sub gol	Obat
4. Lain -lain	Substitusi urea Derivat metilhidrazin Difrentiating agent Penghambat tirosin kinase Penghambat preteosom Modulator respon biologik Antibodi monoklonal	Hidroksi urea Prokarbazin Tretinoin, arsen trioksid Imatinib, gefitinib Bortezumib Interferon alfa, interleukin 2 Ritukasimab, daklizumab, alemtuzumab

Senyawa pengalkilasi

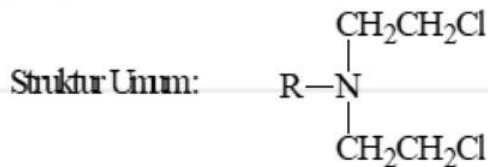
- Senyawa pengalkilasi merupakan senyawa reaktif yang dapat mengalkilasi DNA, RNA dan enzim-enzim tertentu.
- Senyawa pengalkilasi dapat membentuk senyawa kationik antara yang tidak stabil, diikuti pemecahan cincin membentuk ion karbonium reaktif yang kemudian mengadakan ikatan kovalen dengan DNA, RNA atau enzim sehingga menghambat mitosis sehingga menghambat pertumbuhan sel kanker.
- Contoh senyawa pengalkilasi : mekloretoamin, klorambusil, melfalen, siklofosfamid, ifosfamid, busulfan, karmustin, tiotepa, prokarbazin, dan mitomisin C.
- ES: merusak sumsum tulang, leukopenia, trombositopenia, menurunkan kekebalan

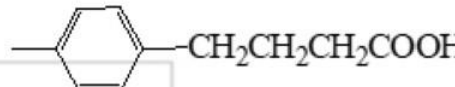
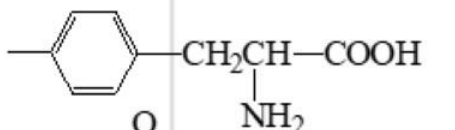
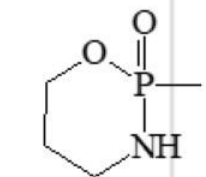


Mekloretoamin



Ion Karbonium reaktif

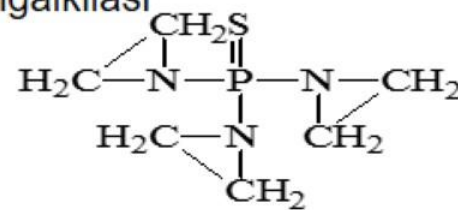


$\frac{\text{R}}{\text{CH}_3}$	Nama Obat
	Klorambusil
	Mefalen
	Siklofosfanid

Tiotepa mengandung tiga gugus etilenimin aktif yang dapat mengalkilasi guanin pada posisi N-7.

Klorambusil bekerja lebih lambat dengan efek samping yang rendah dibandingkan turunan nitrogen mustar.

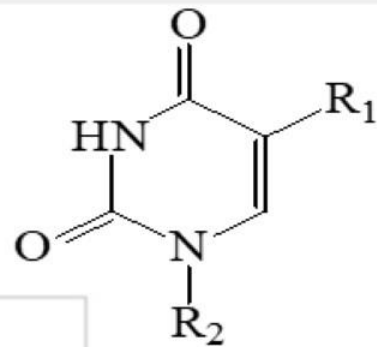
Siklofosfanid adalah suatu pro-drug yang dalam hati diubah menjadi 4-hidroksiklofosfanid dan kemudian menjadi bentuk rantai terbuka yang kemudian terdekomposisi menjadi fosforamid mustar dan kemudian menjadi ion aziridinium yang aktif sebagai pengalkilasi



Tiotepa

Antimetabolit

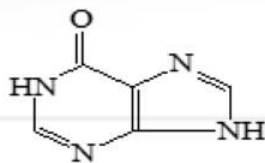
- Antimetabolit adalah senyawa yang dapat menghambat jalur metabolik yang penting untuk kehidupan dan reproduksi sel kanker, melalui penghambatan asam folat, purin, pirimidin, dan asam amino, serta jalur nukleosida pirimidin yang diperlukan pada sintesis DNA.
- Struktur antimetabolit berhubungan erat dengan struktur metabolit normal dan bersifat sebagai antagonis.
- Berdasarkan sifat antagonisnya, antimetabolit dibagi menjadi : antagonis pirimidin (5-fluorourasil, sitarabin, tegafur, floksuridin), ant. purin (6-merkaptopurin, azatioprin, tioguanin), ant. asam folat (aminopterin, metotreksat, ketotreksat), dan ant. asam amino (azaserin, 6-diazo-5-okso-L-norleusin / DON).



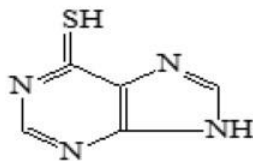
R_1	R_2	nama obat
H	H	urasil
CH_3	H	timin
F	H	5-fluorourasil
F		tegafur
F		floksuridin

Tegafur adalah pro-drug yang dimetabolisme secara perlahan-lahan menjadi 5-fluorourasil aktif sehingga masa kerja obat lebih panjang.

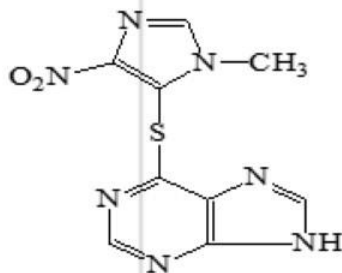
Floksuridin dan **5-fluorourasil** menjadi aktif setelah mengalami anabolisme menjadi 5-fluoro-2'deoksiuridin 5'-monofosfat yang menghambat timidilat sintetase sehingga menghambat metilasi asam deoksiuridilat menjadi asam timidilat sehingga mencegah sintesis DNA dan menyebabkan kematian sel kanker.



Hipoksantin



6-Merkaptopurin

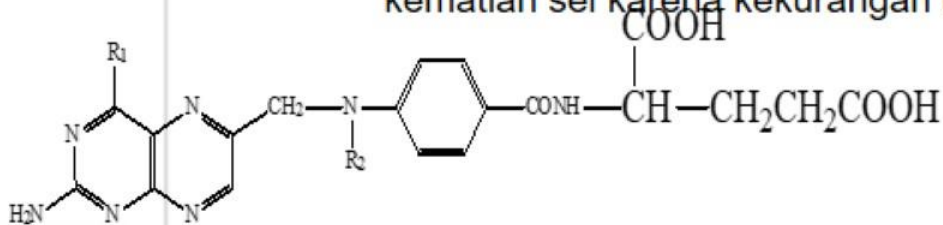


Azatioprin

Azatioprin adalah prodrug 6-merkaptopurin yang akan diubah menjadi senyawa induk aktif dan 1-metil-4-nitroimidazol.

6-merkaptopurin bekerja dengan menghambat tahap pertama biosintesis nukleotida purin, senyawa ini dapat menggantikan secara khas hipoxantin (senyawa antara pada sintesis DNA) dalam tubuh diubah menjadi ribonukleotida aktif, 6-tioinosinat yang dapat mempengaruhi sejumlah jalur metabolik penting untuk pertumbuhan dan mitosis sel.

Aminopterin dan **metotreksat** memiliki struktur mirip asam folat, bekerja dengan menghambat secara bersaing dihidrofolat reduktase sehingga sintesis DNA, RNA dan protein terhambat. antagonis asam folat juga menghambat enzim timidilat sintetase dan menyebabkan kematian sel karena kekurangan timidilat.

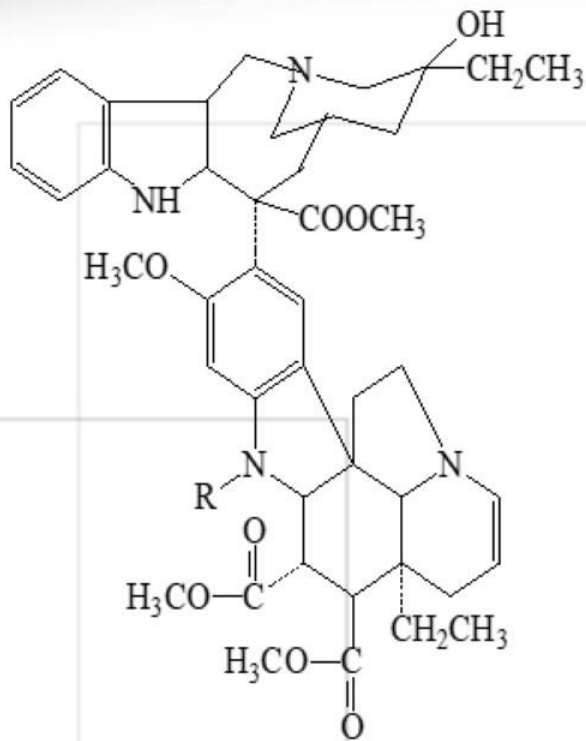


R ₁	R ₂	
OH	H	asam folat
NH ₂	H	aminopterin
NH ₂	CH ₃	metotreksat

Antikanker produk alam

- Antikanker produk alam adalah senyawa yang dihasilkan dari produk alam dan berkhasiat sebagai antikanker.
- Antikanker produk alam dibagi menjadi : antibiotika antikanker (mitomisin, daktinomisin, doksorubisin, bleomisin, mitramisin), antikanker produk tanaman (vinbalstin, vinkristin, etoposida), dan antikanker produk rekayasa genetika (antineoplaston, interferon a-2a, interferon a-2b, avaron).





<u>R</u>	
CH ₃	Vinblastin
CHO	Vincristin

Alkaloida vinca, seperti **vinblastin** dan **vinkristin** diisolasi dari tanaman *Vinca rosea* Linn.

Mekanisme kerjanya dengan mengikat tubuli dan menghambat pembentukan komponen mikrotubuli pada kumparan mitosis sehingga metafase berhenti.

Vinkristin memiliki aktivitas lebih besar dibandingkan vinblastin karena memiliki kemampuan penetrasi ke dalam sel kanker yang lebih baik.



Hormon dan antagonis

1. Hormon
2. Penghambat aromatase

Hormon

- Kortikosteroid (prednison, deksametason)
- Progestin (hidroksi progesteron kaproat, medroksi progesteron asetat)
- Estrogen : megestrol asetat, dietilstilbestrol, etinilestradiol
- Androgen : testosteron propionat, fluoksimesteron
- Hormon2 ini digunakan : tumor endometrium, payudara, prostar dan limfoma

Penghambat aromatase

- Aromatase ; enzim yg berperan pada konversi androstenedion menjadi estrogen
- Estrogen merangsang tumbuhnya karsinoma payudara

Penghambat aromatase

Aminoglutetimid

- Untuk karsinoma metastatik dan ca prostat
- Biasanya diberikan bersma hidrokortison utk mencegah insufisiensi adrenal

Anastrozol

- Inhibitor aromatase non steroid selektif
- Sbg lini pertama pada ca payudara metastatik yang Estrogen Reseptornya positif dan memburuk selama pengobatan dg tamoksifen
- Digunakan sbg terapi adjuvan pada stadium awal karsinoma mama yang homon sensitif

Penghambat aromatase

Letrozol

- Inhibitor aromatase non steroid selektif
- Indikasi = anastrozol

Eksemestan

- Indikasi : pengobatan karsinoma mammae lanjut pada wanita pasca menopause yg mengalami perburukan dg tamoksifen

Lain-lain

1. Hidroksiurea

- Analog urea
- Bekerja dg menghambat enzim ribonukleotida reduktasae → terhentinya sintesis DNA pada fase S
- Indikasi : leukimia

Lain-lain

2. Derivat asam retinoat (tretinoin)

- Digunakan pada leukemia promielositik akut
- ES : sakit kepala , dermatitis kulit dan mukosa, rash
- Berefek teratogenik

Lain-lain

3. Arsen trioksida

- Untuk menginduksi remisi leukimia
- ES : perubahan EKG, aritmia retensi cairan

Penghambat tirosin kinase

Imatinib

- Protein kinase : berperan pada transmisi sinyal dr luar sel atau dari sitoplasma ke nukleus
- Indikasi : leukimia mielositik kronik

Penghambat tirosin kinase

Gefitinib

- Penghambat epidermal growth factor receptor (famili protein kinase)