

"OBAT-OBAT KANKER"

dokter Asri Rasad M.Sc. Ph.D.
Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran U.I .

Pendahuluan

Dengan perkembangan teknologi dewasa ini, manusia akan bertambah banyak menghirup udara yang kotor, memakan dan meminum barang-barang yang dibubuhi berbagai macam zat kimia sebagai pewarna, pengawet, pemberi rasa enak dan memakai beraneka ragam alat kecantikan berupa ramuan zat-zat kimia. Tidak mustahil bahwa diantara zat-zat kimia yang masuk kedalam tubuh manusia itu baik melalui kulit, pernapasan maupun mulut ada yang bersifat karsinogenik, yaitu menimbulkan kanker.

Memang ternyata bahwa kanker makin lama makin merupakan soal kesehatan masyarakat yang penting. Pengobatan kanker atau tumor ganas itu ada yang memakai obat-obat kimia (terapi kimia), ada yang memakai sinar (radio terapi) atau dengan pembedahan. Akhir-akhir ini pengobatan kanker dengan cara imunologi sudah dimulai pula. Banyak negara yang sedang berkembang tidak cukup mempunyai fasilitas dan tenaga ahli untuk melakukan terapi sinar atau pembedahan, sehingga pengobatan dengan obat-obat kimia lebih banyak dilakukan. Cara ini relatif lebih murah dan dapat diberikan oleh dokter umum. Oleh karena itu alangkah baiknya kalau dokter-dokter itu mempelajari lebih mendalam mengenai sifat-sifat dan cara kerja obat-obat kanker itu, sehingga ia tidak ragu-ragu memakai dan memilih obat yang sesuai dengan macam tumor ganas yang diobatinya. Dalam masa tiga puluh tahun yang akhir ini penyelidikan obat-obat anti-kanker sudah banyak mencapai kemajuan. Pada umumnya obat anti-kanker itu mencoba membunuh atau menghentikan berkembang biaknya sel-sel tumor itu.

Biologi sel

Untuk dapat lebih mengerti kerja obat-obat anti-kanker itu baiklah kita lebih dahulu memahami proses perkembangan-biakan sel dan fungsi sel. Sel itu mempunyai fungsi intern dan extern. Fungsi intern ialah untuk keperluan sel itu sendiri seperti fungsi metabolik untuk enersi dan sintesa zat-zat khusus untuk sel tersebut sesuai dengan diferensiasi sel-sel didalam tubuh. Fungsi extern misalnya pembuatan insulin oleh sel pankreas, sintesa hemoglobin oleh sel darah merah, pembuatan hormon-hormon oleh sel hipofisa dan sebagainya.

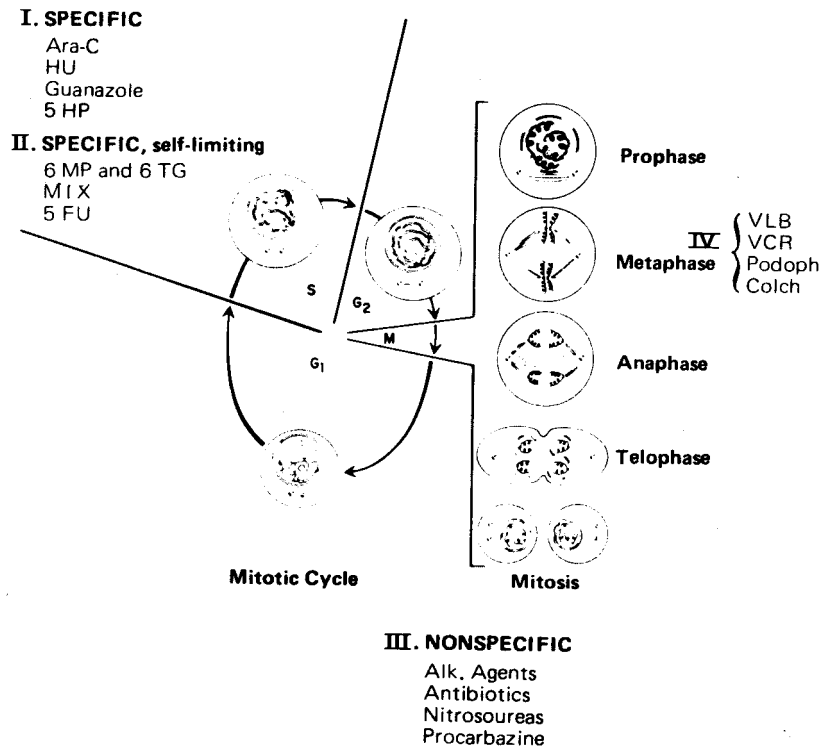
Pada sel-sel yang cepat mati dan perlu diperbaharui, seperti sel kulit, rambut, mukosa usus maka fungsi intern lainnya ialah mitosis, yaitu memperbanyak diri dengan replikasi. Tumor ganas itu berkembang biak cepat sekali maka dari itu obat anti-kanker itu banyak ditujukan kepada proses mitosis sel tumor ganas tersebut.

Sel tumor itu berbeda dari pada sel-sel normal, yaitu kekurangan dalam perlengkapan biokimianya untuk menjadi sel dewasa yang terdiferensiasi. Selain dari pada itu sel tumor kehilangan kepekaannya terhadap zat dan faktor pengontrol pertumbuhan, seperti inhibisi-kontak dan mekanisme "humoral feedback". Proses pembelahan sel itu dimulai dengan fase G-1. Dalam periode ini banyak dibentuk RNA dan protein baru dan molekul-molekul lainnya. Pada akhir periode ini dibentuklah molekul-molekul yang diperlukan untuk pembuatan DNA.

Banyak sel jaringan yang tinggal dalam fase ini dan tidak dapat berdiferensiasi dan tinggal sebagai "stem cell". Stem cell ini dapat membelah jika mendapat rangsang. Sesudah fase G-1 datanglah fase S.

Pada fase ini terjadi sintesa DNA baru yang kemudian merupakan komplementer dari DNA lama sehingga terbentuk "double helix". Sel yang sampai kepada fase S akan terus menginjak ke fase selanjutnya dalam siklus mitosis. Sesudah fase S tibalah fase G-2 yang pendek. Dalam fase ini banyak dibuat protein sitoplasma, kemungkinan besar juga histon dan protein-protein lainnya yang berhubungan dengan DNA dan sel membran. Lalu datanglah fase mitosis (M). Fase M ini lamanya hanya kira-kira 1 jam saja. Sesudah mitosis selesai, maka sel anak tumor tersebut dapat mengalami tiga kemungkinan:

1. Sel anak itu dapat mati karena ada cacat atau defect sehingga tidak mampu menjalankan proses metabolik untuk mempertahankan hidupnya. Ada 20—80% dari sel anak itu yang mati dan sel mati itu merupakan "ghost cells" yang terlihat pada sediaan jaringan tumor. Salah satu tujuan (target) dari obat anti-kanker itu ialah mempercepat kematian sel-sel tersebut.
2. Ada sel anak yang terus membelah diri. Sel-sel inilah yang bertanggung jawab terhadap pembesaran jaringan tumor itu. Sel ini amat peka terhadap zat-zat anti-DNA dan zat-zat inhibitor enzim.
3. Ada sebagian kecil sel anak tumor itu masuk kedalam fase G-1 yang panjang dan sel-sel ini merupakan kumpulan sel-sel yang tidur (dormant) yang nanti dapat berkembang biak bila mendapat rangsang. Sel-sel ini tidak peka terhadap obat-obat anti-kanker karena aktifitas metabolismenya rendah sekali. Sel-sel ini akan lebih peka terhadap obat-obat anti-kanker kalau sel-sel itu dapat didorong masuk ke fase S, dimana sel-sel itu lebih aktif. Ada pendapat bahwa beberapa macam hormon dapat mendorong sel tumor yang "dormant" itu masuk ke fase S dan menjadi lebih aktif, sehingga lebih peka terhadap pengobatan.



Dari *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* Vol. 23 No. 4, 1973

Zat pengalkil (alkylating agents)

Zat pengalkil mempunyai gugus alkil yang dapat menggantikan tempat atom H pada suatu molekul atau gugus alkil itu dapat ditambahkan kepada suatu atom dalam keadaan valensi rendah misalnya amine tertier dengan gugus alkil menjadi amine quartenair. Bila zat pengalkil itu bereaksi dengan DNA, maka struktur DNA itu akan berubah, sehingga fungsinya akan terganggu. Inilah dasar kerja biokimia dari zat-zat pengalkil yang dipakai sebagai obat kanker. Diantaranya adalah:

Methylbis (- chlorethyl) Amine HCl (Mustargen), Chlorambucil (Leukeran), Melphalan (Alkeran), Cyclophosphamide (Endoxan, Cytosan), Triethylenethiophosphamide (TSPA, Thio-TEPA) dan Busulfan (Myleran).

Antimetabolit

Antimetabolit adalah persenyawaan yang mempunyai struktur hampir sama dengan substrat suatu enzim, sehingga antimetabolit itu dapat bereaksi dengan enzim tersebut. Kompleks enzim-antimetabolit itu menyebabkan enzim tidak menjalankan fungsinya yang normal.

Antimetabolit itu disebut juga sebagai antagonis metabolik. Antimetabolit yang dipakai sebagai obat kanker adalah antimetabolit yang menghambat pekerjaan enzim-enzim yang mempunyai peranan dalam pembentukan (biosintesa) DNA dan RNA. Dengan demikian sel itu tidak dapat berkembang biak dan berfungsi normal, sehingga sel-sel itu akhirnya mati. Diantara antimetabolit yang dipakai adalah: 6-mer-

captapurine, 6-thioguanine, metrotraxate, 5-fluorouracil, hydroxyurea dan arabinosylcytosine.

Antibiotika

Antibiotika ialah persenyawaan yang dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme atau sel. Caranya ialah dengan mengikat kepada DNA, sehingga DNA itu tidak dapat berfungsi untuk membuat RNA. Tanpa produksi RNA, maka sintesa protein/enzim tidak dapat terjadi.

Antibiotika yang dipakai sebagai obat kanker diantaranya ialah: adriamycin, dactinomycin, daunorubicin, mythramycin dan bleomycin.

Persenyawaan steroid

Pemberian hormon steroid dalam dosis yang tidak fisiologis menimbulkan ketidak-seimbangan hormon-hormon didalam badan. Ternyata hal ini dapat mempengaruhi pertumbuhan sel-sel kanker. dalam jaringan-jaringan yang peka kepada hormon. Mekanisme kerja hormon itu unik mempengaruhi pertumbuhan sel-sel belumlah jelas. Ada yang berpendapat bahwa pengaruh hormon itu pada membran sel yang mempunyai receptor-receptor untuk stimulasi pertumbuhan. Hormon-hormon yang dipakai dalam pengobatan kanker ialah:

androgen (testosteron propionat, fluoxymesterone), estrogen (diethylstilbestrol, ethynil estradiol), pro-

gestin (hydroxyprogesteron caproate, 6-methylhydroxyprogesteron), persenyawaan adrenal cortex (cortisone acetate, prednisone, dexamethasone, methylprednisolone, hydrocortisone).

Obat-obat lainnya

L-asparaginase adalah enzim yang menghidrolisa asparagine menjadi aspartat. Ada sel-sel kanker tertentu memerlukan asparagine dari luar untuk pertumbuhannya, karena sel itu sendiri tidak mampu membuatnya. Jika asparagine yang ada didalam darah dihidrolisa oleh enzim asparaginase menjadi aspartat, maka sel itu tidak dapat tumbuh dan akhirnya mati.

Oleh karena itu L-asparaginase itu terpakai sebagai obat kanker tertentu. Vinca alkaloid (vinblastin, vincristine) menghancurkan serat "spindle", sehingga pembelahan sel terhalang.

Procabazine menyebabkan depolimerisasi DNA, sehingga fungsi DNA itu terganggu dan dengan demikian perkembang-biakan sel itupun terganggu.

1-3-bis (-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) ternyata baik sekali dalam pengobatan lymphoma dan leukemia akut. Cara kerjanya belum diketahui dengan jelas. 1, 1-Dichloro-2-(0-chlorophenyl)-2-(p-chlorophenyl)-ethane (o,p-DDD) menghambat produksi glucocorticoid dan 17-ketosteroid dan mempengaruhi metabolisme dan konjugasinya diperiferi. Persenyawaan ini terpakai dalam pengobatan carcinoma adrenal cortex. Aminoglutethimide juga mempunyai efek terhadap aktivitas adrenal. Streptozotocin mempunyai efek terhadap sel pankreas dan terpakai dalam pengontrolan hipoglikemi pada pasien dengan tumor yang memproduksi insulin.

Pada waktu ini pengobatan beberapa macam kanker tidak dilakukan dengan satu macam obat saja, tetapi dengan kombinasi beberapa macam obat yang memberi hasil lebih baik.

KEPUSTAKAAN

1. Jerome B. Block, Highlighting Cancer Chemotherapy Reports, Ca-A Cancer Journal for Clinicians, Vol. 23, No. 2, p. 1120, 1973.
2. A Raventos, Looking at Cancer, Ca-A Cancer Journal for Clinicians, Vol.23, No.2, p.122, 1973.
3. Irwin H. Krakoff, Cancer Chemotherapeutic Agents, Ca-A Cancer Journal for Clinicians, Vol.23, No.4, p. 209, 1973.
4. P. Emmot, Biochemische aspecten van de chemotherapie van kanker, dalam buku Chemotherapie van maligne gezwellen, Stafleuss Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij N.V. Leiden, 1965.

obat baru :

chepalexin

- * Antibiotik golongan Cephalosporin.
- * Bersifat bakterisid terhadap kuman-kuman yang sensitif.
- * Spektrum antibakteri, meliputi kuman-kuman Gram + dan kuman-kuman Gram —. Diantara kuman-kuman yang sensitif terhadap Cephalixin adalah :

Staph. aureus	C. diphtheriae
Str. pyogenes	T. pallida
Str. viridans	E. Coli
D. pneumoniae	H. pertussis
Clostridia sp.	Neisseriae
	Pasteurella sp.
	Proteus mirabilis
	Salmonella sp.
	Shigella sp.
	Vibrio sp.

- * Juga efektif terhadap kuman-kuman yang (tahan) penicillin.
- * Memiliki struktur dasar yang mirip penicillin.
- * Jarang menimbulkan efek samping, efek samping terjadi hanya pada kira-kira 2% kasus; umumnya berupa keluhan-keluhan nausea, muntah, diare dan sakit perut.
- * Dapat digunakan pada sebagian besar penderita yang allergis terhadap penicillin; Allergi-silang (cross-allergy) dengan penicillin kira-kira pada 10—20% kasus.
- * Dapat digunakan per-oral, karena absorpsi lewat saluran pencernaan baik sekali.
- * Seperti halnya antibiotika lain yang berspektrum luas, superinfeksi dapat terjadi pada penggunaan Cephalixin.