

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Insidensi kanker buli menempati urutan ketiga pada kasus kanker di traktus urinarius. Data dari Globocan di tahun 2018 kanker buli menempati urutan kesebelas dari seluruh jenis kanker dengan ditemukannya 549.392 kasus baru di seluruh dunia (Globocan 2018)..

Pada satu penelitian populasi di bawah usia 40 tahun didapatkan hasil 75% kasus kanker buli merupakan *non-muscle invasive bladder cancer* (NMIBC) dan sisanya merupakan *muscle invasive bladder cancer* (MIBC) (Babjuk *et al.*, 2017). Pada kasus-kasus MIBC dalam awal manajemen didapatkan mikro metastase pada 50% kasus (Wang and Wu, 2015a).

Manajemen pada kasus kanker buli dibedakan antara MIBC dan NMIBC. Pada NMIBC standar baku adalah *transurethral resection of bladder tumor* (TURB), yang diikuti dengan instilasi imunoterapi maupun kemoterapi intravesika dan radikal sistektomi untuk kasus resiko tinggi maupun rekuren, sedangkan standar baku pada MIBC adalah radikal sistektomi dan kemoterapi ataupun TURB ditambah radiasi dan kemoterapi (Sternberg *et al.*, 2013).

Saat ini kemoterapi yang lazim digunakan pada kasus kanker buli adalah golongan cisplatin, yang dikombinasikan dengan agen kemoterapi lain. Cisplatin pertama kali diperkenalkan pada tahun 1980-an (Bellmunt and Petrylak, 2012). Kombinasi kemoterapi cisplatin adalah MVAC (Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin, dan Cisplatin) dan GC (Gemcitabine dan Cisplatin). Dalam hal *long-*

*term overall and progression-free survival* baik kombinasi GC dan MVAC memiliki angka yang sama namun kombinasi GC saat ini lebih sering digunakan karena memiliki tingkat keamanan dan tolerabilitas yang lebih baik (Maase *et al.*, 2005).

Walaupun memiliki efikasi yang lebih baik angka rekurensi pasca kemoterapi tetap tinggi dikarenakan agresivitas kanker buli yang sangat tinggi. Berbagai penelitian dilakukan untuk menemukan obat kemoterapi baru, baik tunggal maupun kombinasi yang lebih efektif secara efikasi dan efek samping. Secara umum, efek kombinasi obat kemoterapi lebih baik dibandingkan dengan obat kemoterapi tunggal (Sternberg, Skoneczna and Castellano, 2013)

Metformin merupakan salah satu obat yang paling sering digunakan pada pasien DM (*Diabetes Mellitus*). Dari beberapa penelitian yang telah dipublikasikan disebutkan bahwa cisplatin memiliki efek sinergistik jika dikombinasikan dengan metformin (Moro *et al.*, 2018)

Kemampuan metformin dalam berbagai uji apoptosis terhadap berbagai jenis sel kanker juga berlanjut pada percobaan terhadap sel kanker buli. Metformin dapat menghambat proliferasi sel kanker buli baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Zhang *et al.*, 2013).

Dari sebuah metanalisis pada pasien DM yang mengonsumsi metformin didapatkan hasil peningkatan *dari recurrence-free survival, improved progression-free survival and prolonged cancer-specific survival* (Hu *et al.*, 2018)

Selanjutnya, kombinasi metformin dan cisplatin disebutkan memiliki efek sinergis pada sel kanker buli (Wang and Wu, 2015a). Namun demikian, data terkait

efek sinergistik metformin sebagai obat kombinasi pada sel kanker buli masih sangat sedikit.

Berdasarkan paparan tersebut di atas, maka peneliti tertarik untuk meneliti efek sinergistik kombinasi metformin dengan cisplatin terhadap apoptosis sel kanker buli.

## **1.2. Rumusan Masalah**

- 1.2.1. Apakah terdapat perbedaan viabilitas sel kanker buli pada paparan kombinasi cisplatin dan metformin dibandingkan dengan paparan cisplatin?
- 1.2.2. Apakah terdapat perbedaan viabilitas sel kanker buli pada paparan kombinasi cisplatin dan metformin dibandingkan dengan paparan metformin?
- 1.2.3. Apakah terdapat peningkatan apoptosis sel kanker buli pada paparan kombinasi cisplatin dan metformin dibandingkan dengan kontrol?
- 1.2.4. Apakah terdapat efek sinergis antara kombinasi metformin dan cisplatin dalam mempengaruhi viabilitas sel kanker buli ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

- 1.3.1. Tujuan umum  
Mengetahui pengaruh paparan kombinasi metformin dan cisplatin pada sel kanker buli.
- 1.3.2. Tujuan Khusus
  - 1.3.2.1. Mengetahui perbedaan viabilitas sel kanker buli pada paparan kombinasi cisplatin dan metformin dibandingkan dengan paparan cisplatin.

1.3.2.2. Mengetahui perbedaan viabilitas sel kanker buli pada paparan kombinasi cisplatin dan metformin dibandingkan dengan paparan metformin.

1.3.2.3. Mengetahui perbedaan apoptosis sel kanker buli pada paparan kombinasi cisplatin dan metformin dibandingkan dengan kontrol

1.3.2.4. Mengetahui efek sinergis antara kombinasi metformin dan cisplatin dalam mempengaruhi viabilitas sel kanker buli.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Memberikan pemahaman ilmiah mengenai efek sinergistik dari cisplatin yang dikombinasi dengan metformin pada sel kanker buli.

##### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Memberikan terapi alternatif baru untuk kasus kanker buli yang lebih efektif, aman, murah, dan terjangkau