

**PENGARUH PEMBERIAN ECHINACEA ORAL
TERHADAP JUMLAH SEL T CD4 DAN UKURAN
TUMOR PADA PENDERITA KARSINOMA MAMMA
YANG MENDAPATKAN KEMOTERAPI**

*THE EFFECTS OF ECHINACEA ON COUNT OF CD4 CELLS AND
TUMOR SIZE AMONG BREAST CANCER PATIENT RECEIVING
CHEMOTHERAPY REGIMENT*



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana
S-2 dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Bedah**

Didi Hertanto

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ILMU
BEDAH
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

**PENGARUH PEMBERIAN ECHINACEA ORAL TERHADAP JUMLAH SEL T CD4 DAN
UKURAN TUMOR PADA PENDERITA KARSINOMA MAMMA YANG MENDAPATKAN
KEMOTERAPI**

Disusun oleh

Didi Hertanto

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk
NIP. 130 675 341

Prof.dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, Sp.ParK
NIP. 130 529 451

Mengetahui :

Ketua
Program Studi PPDS I Bedah
Universitas Diponegoro

Ketua
Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pasca Sarjana
Universitas Diponegoro

dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU
NIP. 131 757 921

DR.dr. Winarto SpMK, SpM(K)
NIP. 130 675 157

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Agustus 2009

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
ABSTRAK	x
ABSTRACT.....	xi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	3
1.3. Tujuan penelitian	4
1.4. Manfaat penelitian	5
1.5. Keaslian penelitian.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Kanker payudara	7
2.1.1.Klasifikasi.....	7
2.1.2. Stadium klinis kanker payudara.....	10
2.1.3.Modalitas terapi kanker payudara.....	13
2.2. Kemoterapi.....	14

2.2.1. Mekanisme kerja kemoterapi.....	15
2.2.2. Obat kemoterapi.....	17
2.2.3. Respon kemoterapi.....	18
2.3. Respon imunologi terhadap sel tumor ganas.....	19
2.3.1. Antigen tumor.....	20
2.3.2. Peran sistem imun pada tumor.....	21
2.3.3. Limfosit T sebagai efektor anti tumor.....	23
2.3.4. Pengaruh CD4+ dalam respon imun seluler.....	25
2.4. Echinacea sp	28
2.4.1. Latar belakang Echinacea sp	28
2.4.2. Hasil-hasil penelitian Echinacea sp.....	30
2.4.3. Dosis dan lama pemberian.....	31
BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL, TEORI DAN HIPOTESIS	33
3.1. Kerangka Teori.....	33
3.2. Kerangka Konsep	34
3.3. Hipotesis	34
BAB 4. METODE PENELITIAN	35
4.1. Rancangan penelitian	35
4.2. Tempat & waktu	35
4.3. Subyek penelitian	36
4.4. Besar sampel	36
4.5. Identifikasi variabel	37
4.6. Bahan dan alat penelitian.....	37

4.7. Cara kerja.....	37
4.8. Alur penelitian.....	38
4.9. Definisi Operasional.....	39
4.10. Analisa data.....	39
4.11. Etika penelitian.....	40
Bab 5 HASIL.....	41
5.1. Hasil penelitian.....	41
5.2. Analisis hasil penelitian.....	42
5.3. Uji Normalitas.....	42
5.4. Hasil pemeriksaan jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor pada kelompok kontrol dan perlakuan.....	42
5.5. Perbedaan jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor pada kelompok kontrol dan perlakuan.....	43
5.6. Uji korelasi.....	45
BAB 6 PEMBAHASAN.....	47
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN.....	51
7.1. Simpulan.....	51
7.2. Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Fungsi sel -sel Th 1.....	27
Gambar 2. Fungsi sel -sel Th 2.....	28
Gambar 3. Pengaruh Echinacea pada sistem imun.....	31
Gambar 4. Boxplot besarnya kadar CD4 pasca terapi pada kelompok kontrol dan perlakuan.....	45
Gambar 5. Boxplot besarnya tumor pasca terapi pada kelompok kontrol dan perlakuan.....	46
Gambar 6. Boxplot delta kadar CD4 pra dan pasca terapi pada kelompok kontrol dan perlakuan.....	47
Gambar 7. Boxplot delta ukuran tumor pra dan pasca terapi pada kelompok kontrol dan perlakuan.....	48

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik penderita pada kelompok perlakuan.....	41
Tabel 2. Karakteristik penderita pada kelompok kontrol.....	42
Tabel 3. Uji normalitas variabel penelitian pra terapi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.....	43
Tabel 4. Hasil pemeriksaan variabel penelitian pra dan pasca terapi kelompok kontrol.....	44
Tabel 5. Hasil pemeriksaan variabel penelitian pra dan pasca terapi kelompok perlakuan.....	44
Tabel 6. Komparasi variabel penelitian pasca terapi kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.....	45
Tabel 7. Hasil uji statistik data delta antara kelompok kontrol dan perlakuan.....	46

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

IDENTITAS

Nama : dr. Didi Hertanto

NIM Magister Biomedik : G4A002093

NIM PPDS I Bedah : G3A003004

Tempat / Tgl lahir : Semarang , 2 Oktober 1977

Agama : Islam

Jenis kelamin : Laki-laki

Istri : -

Riwayat Pendidikan

1. SD Theresiana III, Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1989
2. SMPN III Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1992
3. SMAN III Semarang, Jawa Tengah : Lulus tahun 1995
4. FK Undip Semarang : Lulus tahun 2001
5. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang Jawa Tengah

KATA PENGANTAR

Puji Syukur dipanjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan anugerahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “PENGARUH PEMBERIAN ECHINACEA ORAL TERHADAP JUMLAH SEL T CD4 DAN UKURAN TUMOR PADA PENDERITA KARSINOMA MAMMA YANG MENDAPATKAN KEMOTERAPI”

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Kepada dr. Djoko Handoyo, SpB, SpBOnk dan Prof. Dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpParK sebagai dosen pembimbing, penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, sumbangan pikiran, serta kesabarannya dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, SpAnd, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD, Ketua Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.

3. dr. Soejoto, SpKK(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
4. Dr.dr. Winarto SpMK,SpM(K), Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K) FIAC, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang.
6. dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk, Ketua Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi Semarang.
7. dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU, Ketua Program Studi PPDS I Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
8. Tim penguji dan dan nara sumber yang telah dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
9. Semua rekan sejawat Residen Bedah FK UNDIP yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.
10. Ucapan terima kasih khusus kepada orang tua , kakak dan adik saya, serta kepada dr Diena yang telah memberikan dukungan moril dan material untuk keberhasilan studi saya.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Semarang, Agustus 2009

Penulis

ABSTRAK

Latar belakang : *Echinacea Sp* adalah tanaman yang dipercaya meningkatkan aktivitas sistem imun seluler. Penderita dengan kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi akan mengalami penurunan sistem imun. Salah satu respon imunitas seluler pada kanker adalah CD4 dan responnya terhadap ukuran tumor.

Tujuan : Membuktikan adanya perbedaan jumlah sel CD4 dan ukuran tumor pada penderita karsinoma mama yang mendapatkan kemoterapi dan *Echinacea* oral. Dan adakah hubungan antara perubahan jumlah sel CD4 dengan ukuran tumor.

Metoda : *Double blind control trial* pada penderita karsinoma ductus invasif stadium IIIb. 15 penderita sebagai kelompok kontrol: yang menjalani kemoterapi dan placebo, dan 15 penderita sebagai kelompok perlakuan: yang menjalani kemoterapi dan pemberian *echinacea*. Sebelum perlakuan diukur jumlah sel CD4 dan ukuran tumor. Setelah 28 hari dilakukan pengukuran ulang keduanya. Analisis statistik menggunakan *uji t 2 kelompok independen* dan *korelasi pearson*.

Hasil : Terdapat perbedaan bermakna ($p=0,03$) pada jumlah sel CD4 antara kelompok kontrol ($430,13 \pm 136,82$) dan kelompok perlakuan ($623,93 \pm 297,57$). Terdapat perbedaan bermakna ($p=0,001$) pada ukuran tumor antara kelompok kontrol ($5,19 \pm 0,87$) dan kelompok perlakuan ($4,1 \pm 0,62$). Tidak didapat perbedaan bermakna ($p=0,24$) pada perubahan jumlah sel CD4 antara kelompok kontrol ($-19,83 \pm 26,7$) dan kelompok perlakuan ($-6,52 \pm 34,28$). Terdapat perbedaan bermakna ($p=0,01$) pada perubahan ukuran tumor antara kelompok kontrol ($-17,99 \pm 3,52$) dan kelompok perlakuan ($-22,51 \pm 5,5$). Didapatkan korelasi negatif sedang ($-0,430$) yang bermakna ($p=0,018$) antara perubahan jumlah sel CD4 dengan ukuran tumor.

Simpulan : Terdapat perbedaan jumlah sel CD4, ukuran tumor dan korelasi negatif pada pemberian *echinaceae* oral pada penderita karsinoma mamma yang mendapatkan kemoterapi.

Kata kunci : *Echinacea sp*, jumlah sel CD4, ukuran tumor, ca ductus invasif, kemoterapi.

ABSTRACT

Background : Echinacea Sp is effective in activity immune system, cellular system in particular. The acceleration of immune system is very much needed for this cancer patient one of the cellular immune respon useful for cancer patient is the CD4 count and its respons to the size of the tumor.

Objective : To get evidences that there is difference in CD4 count and tumor size between karsinoma mama patients who are given oral Echinacea. This study is also intended to access that there is a relation between the change of count of CD4 with the change the size of the tumor.

Method : a double blind control trial to karsinoma ductus invasive stadium IIIb, fifteen of them, as the control group were treated with chemotheraphy and placebo and fifteen patients as the experiment group were treated with chemotherapi and Echinacea. Prior to the treatments the levels of CD4 count and tumor size were measured. After treatments (28 days) the measuring were repeated . Statistic analysis was conducted using t test of two independent groups and pearson correlation analysis.

Out come : There is a significant ($p=0,03$) in count of CD4 between experiment group ($623,9 \pm 297,5$) and control group ($430,1 \pm 136,8$). There is also significant ($p=0.001$) in tumor size between the experiment group ($4,1 \pm 0,6$) and control group ($5,1 \pm 0,87$) . There is no significant difference ($p=0.24$) in the change of count CD4 between the experiment group ($-6,5 \pm 34,2$) and control grup ($-19,8 \pm 26,7$) . There is significant difference ($p=0,01$) between the experiment group ($-22,5 \pm 5,5$) and control grup ($-17,99 \pm 3,5$). The pearson analysis showed negative (-0.430) in the significance level ($p=0.018$) between the change of CD4 count and the change of tumor size.

Conclusion : there is difference of CD4 count, tumor size and negative correlation in the treatment of oral Echinacea for carsinoma mama patient who are having chemotherapi treatment.

Key word : Echinacea sp, CD4 cells count, Tumor size

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Kanker merupakan penyebab kematian kedua tertinggi setelah penyakit kardiovaskuler. Tumor ganas payudara merupakan keganasan yang sering ditemukan di seluruh dunia, dengan insidensi relatif tinggi yaitu sebesar 20% dari seluruh keganasan. Sekitar 600.000 kasus baru setiap tahunnya dan 250.000 kasus diantaranya ditemukan di negara berkembang, sedangkan 350.000 kasus lainnya ditemukan dinegara maju¹. Di Amerika pada tahun 2003 ditemukan 180.000 kasus baru per tahun, sedangkan pada tahun 2005 di Amerika ditemukan 211.240 kasus baru dengan jumlah kematian 40.410 wanita per tahun².

Data dari BRK-IAPI (Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia) 2002 dari semua senter Patologi Anatomi se Indonesia kecuali Semarang dan Makasar didapatkan bahwa tumor ganas payudara wanita merupakan peringkat ke II dari seluruh kanker pada wanita dengan presentase 13,73 %³ Di Jawa Tengah pada tahun 2005 ditemukan sebanyak 3.884 kasus (36,83%) dari keseluruhan kasus tumor ganas dan merupakan urutan kedua setelah tumor ganas leher rahim. Sedangkan di Semarang pada tahun 2005, ditemukan tumor ganas payudara sebanyak 749 kasus atau 19,62% dari keseluruhan kasus tumor ganas di Jawa Tengah, dan insiden ini berada pada urutan tertinggi⁴. Insiden puncak terdapat pada kelompok umur 45-54 tahun⁵.

Perkembangnya teknologi dan pengetahuan kedokteran yang pesat, maka modalitas terapi kanker menjadi lebih beragam diantaranya dengan pembedahan, kemoterapi, radioterapi, hormonal terapi, biologi terapi dan imunoterapi. Penanganan sistemik tak dapat dihindari berhubung sudah terdapatnya metastasis mikro pada saat tumor primer terpalpsi. Kemoterapi neoadjuvan merupakan salah satu modalitas terapi sistemik yang sering digunakan.⁶

Sistem imun sangat diperlukan untuk membunuh sel-sel kanker dan pertahanan tubuh terhadap antigen. Sel kanker dikenal tubuh sebagai benda asing, tubuh merespon dengan sel imun secara humoral maupun seluler.⁷ Sistem imun seluler yang berperan terletak pada sel T dan sel B. Sub populasi selT baik T helper maupun T sitotoksik berperan dalam mengeliminasi antigen tumor. Antigen tumor bersama MHC kelas II akan membentuk kompleks T helper (CD4) yang akan menghasilkan Th1 dan Th2 . Th1 terutama akan mensekresi *IFN* γ , *TNF* α dan *IL2* yang berperan dalam penghancuran sel tumor.⁸ CD4 berfungsi sebagai dasar dari sistem imun/ immune priming dari sel CTL. CD4 T helper mempunyai peran yang penting dalam modulasi sistem imun terutama mempertahankan efek antitumor jangka panjang.⁹

Peranan sistem imun tersebut dapat ditingkatkan dengan pemberian imunostimulator yang dapat meningkatkan respon imunitas seluler. Saat ini telah tersedia imunostimulator di pasaran baik dalam bentuk obat maupun minuman suplemen yang dapat dengan mudah didapat. Imunostimulator tersebut adalah

Echinacea sp. *Echinacea sp* dapat memacu makrofag untuk menghasilkan sitokin yang akan membantu regulasi sistem imun.¹¹. Sitokin yang dihasilkan dari pemberian *Echinacea purpurea* akan mengaktivasi sel T helper untuk berproliferasi.^{12,13}.

Pada penelitian ini ingin diteliti pengaruh pemberian *Echinacea purpurea* pada penderita keganasan payudara yang menjalani pengobatan kemoterapi.

1.2. Rumusan masalah

Dari uraian latar belakang diatas, maka dapat diambil perumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah terdapat perbedaan jumlah sel T CD4 pada kelompok penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi neoadjuvan dibandingkan dengan kelompok penderita yang menjalani kemoterapi neoadjuvan dan diberi suplemen *Echineacea purpurea* oral.
2. Apakah terdapat perbedaan ukuran tumor pada kelompok penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi neoadjuvan saja dibandingkan dengan kelompok penderita yang menjalani kemoterapi neoadjuvan dan diberi suplemen *Echinacea purpurea* oral.
3. Apakah terdapat hubungan antara perubahan jumlah sel T CD4 dengan perubahan ukuran tumor.

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum :

Membuktikan efek imunostimulator *Echinacea purpurea* pada sistem imun penderita kanker payudara, dan membuktikan perbedaan ukuran tumor dengan pemberian *Echinacea purpurea* oral pada penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi neoadjuvan.

1.3.2. TUJUAN KHUSUS

1. Membuktikan perbedaan jumlah sel T CD4 pada kelompok penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi saja dan kelompok penderita yang menjalani kemoterapi dan diberi suplemen *Echinacea purpurea* oral
2. Membuktikan perbedaan ukuran tumor pada kelompok penderita kanker payudara yang menjalani kemoterapi saja dan kelompok penderita yang menjalani kemoterapi dan diberi suplemen *Echinacea purpurea* oral
3. Membuktikan hubungan perubahan jumlah sel T CD4 dengan perubahan ukuran tumor.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi :

11. Bila *Echinacea purpurea* oral pada penelitian ini terbukti dapat meningkatkan jumlah sel T CD4 antara kelompok yang diberi *Echinacea purpurea* oral dan yang tidak, maka penggunaan *Echinacea purpurea* oral pada penderita kanker dapat dipertimbangkan.

12. Penelitian ini juga bermaksud memberikan alternatif dalam upaya menanggulangi efek negatif berupa penurunan respon imunitas seluler tersebut dengan memberikan *Echinacea* pada penderita kanker terutama yang mengalami kemoterapi.

1.5.Keaslian Penelitian

Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan antara lain :

Penulis	Judul/Penerbit	Hasil
Burger R, Torres A Warren R, Caldwell V Hughes B	Echinacea induced cytokine production by Human Macrophage. Int J Immunopharmacol 1997; 19(7); 371-9 ¹²	Echinaceae sp dapat meningkatkan kemampuan fagositosis makrofag alveoler. Dapat juga meningkatkan TNF α , interferon γ yang dirangsang oleh Lipopolisakarida.
SeeD, Broumand N Sahl L	In Vitro effects of echinaceae sp and ginseng on natural killer and antibody dependent cell cytotoxicity in healthy subject and chronic fatigue syndrome or AIDS patients Int J Immunopharmacol , Jan 1997; 35(3): 229-35 ¹⁴	Ekstrak echinaceae sp secara nyata akan meningkatkan fungsi imun yang imunitasnya tertekan seperti pada AIDS.
Goel V, Chang C, Slama J Barton R, Bauer R	Echinaceae sp stimulate machrophage function in lung and spleen of normal rats. J Nutr Biochem 2002;`13(8)487 ¹⁵	Echinaceae sp lebih meningkatkan sistem imunologis subset CD4 dan CD8 .
Purnama Agung	Pengaruh pemberian echinaceae sp terhadap produksi IFN dan indeks apoptosis sel tumor mencit dengan kanker payudara yang mengalami stress. Universitas Diponegoro 2008; thesis ¹⁶	Kadar IFN γ dan indeks apoptosis meningkat pada pemberian echinaceae sp
Hs Kuddah A	Pengaruh pemberiaEchinaceae sp terhadap produksi TNF makrofag dan indeks apoptosis sel tumor mencit C3H dengan kanker payudara yang mengalami stress. Universitas Diponegoro 2009, thesis ¹⁷	Terjadi peningkatan kadar TNF α dan indeks apoptosis yang mendapatkan echinaceae sp

Penelitian yang kami lakukan berbeda dari sebelumnya karena pada penelitian ini kami melakukan penelitian tidak pada hewan coba melainkan dilakukan penelitian pada penderita kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi yang diberikan suplemen Echinaceae oral. Pada penelitian ini dinilai jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. KANKER PAYUDARA

2.1.1. Klasifikasi

Berdasarkan gambaran histologis, WHO membuat klasifikasi kanker payudara sebagai berikut.

1. Kanker Payudara Non Invasif

1.1 Karsinoma intraduktus *in situ*

Karsinoma intraduktus adalah karsinoma yang mengenai duktus disertai infiltrasi jaringan stroma sekitar. Terdapat 5 sub tipe dari karsinoma intraduktus, yaitu: komedokarsinoma, solid, kribriiformis, papiler, dan mikrokapiler.

Komedokarsinoma ditandai dengan sel-sel yang berproliferasi cepat dan memiliki derajat keganasan tinggi. Karsinoma jenis ini dapat meluas ke duktus ekskretorius utama, kemudian menginfiltrasi *papilla* dan *areola*, sehingga dapat menyebabkan penyakit Paget pada payudara.

1.2 Karsinoma lobular *in situ*

Karsinoma ini ditandai dengan pelebaran satu atau lebih duktus terminal dan atau duktulus, tanpa disertai infiltrasi ke dalam

stroma. Sel-sel berukuran lebih besar dari normal, inti bulat kecil dan jarang disertai mitosis.

2. Kanker Payudara Invasif

2.1 Karsinoma duktus invasif

Karsinoma jenis ini merupakan bentuk paling umum dari kanker payudara. Karsinoma duktus infiltratif merupakan 65-80% dari karsinoma payudara.

Secara histologis, jaringan ikat padat tersebar berbentuk sarang atau beralur-alur. Sel berbentuk bulat sampai poligonal, bentuk inti kecil dengan sedikit gambaran mitosis. Pada tepi tumor, tampak sel kanker mengadakan infiltrasi ke jaringan sekitar seperti sarang, kawat atau seperti kelenjar. Jenis ini disebut juga sebagai *infiltrating ductus carcinoma not otherwise specified (NOS)*, *scirrhous carcinoma*, *infiltrating carcinoma*, atau *carcinoma simplex*.

2.2 Karsinoma lobular invasif

Jenis ini merupakan karsinoma infiltratif yang tersusun atas sel-sel berukuran kecil dan seragam dengan sedikit pleimorfisme. Karsinoma lobular invasive biasanya memiliki tingkat mitosis rendah. Sel infiltratif biasanya tersusun konsentris disekitar duktus

berbentuk seperti target. Sel tumor dapat berbentuk *signet-ring*, *tubuloalveolar*, atau *solid*.

2.3 Karsinoma musinosum

Pada karsinoma musinosum ini didapatkan sejumlah besar mucus *intra* dan ekstraseluler yang dapat dilihat secara makroskopis maupun mikroskopis. Secara histologis, terdapat 3 bentuk sel kanker. Bentuk pertama, sel tampak seperti pulau-pulau kecil yang mengambang dalam cairan musin basofilik. Bentuk kedua, sel tumbuh dalam susunan kelenjar berbatas jelas dan lumennya mengandung musin. Bentuk ketiga terdiri dari susunan jaringan yang tidak teratur berisi sel tumor tanpa diferensiasi, sebagian besar sel berbentuk *signet-ring*.

2.4. Karsinoma meduler

Sel berukuran besar berbentuk polygonal/lonjong dengan batas sitoplasma tidak jelas. Diferensiasi dari jenis ini buruk, tetapi memiliki prognosis lebih baik daripada karsinoma duktus infiltratif. Biasanya terdapat *infiltrasi* limfosit yang nyata dalam jumlah sedang diantara sel kanker, terutama dibagian tepi jaringan kanker.

2.5. Karsinoma papiler invasif

Komponen invasif dari jenis karsinoma ini berbentuk papiler.

2.6. Karsinoma tubuler

Pada karsinoma tubuler, bentuk sel teratur dan tersusun secara tubuler selapis, dikelilingi oleh stroma fibrous. Jenis ini merupakan karsinoma dengan diferensiasi tinggi.

2.7. Karsinoma adenokistik

Jenis ini merupakan karsinoma *invasive* dengan karakteristik sel yang berbentuk kribriiformis. Sangat jarang ditemukan pada payudara.

2.8. Karsinoma apokrin

Karsinoma ini didominasi dengan sel yang memiliki sitoplasma *eosinofilik*, sehingga menyerupai sel apokrin yang mengalami metaplasia. Bentuk karsinoma apokrin dapat ditemukan juga pada jenis karsinoma payudara yang lain.¹⁸

2.1.2 Stadium klinik kanker payudara

Berdasarkan gambaran gejala klinik, *Klasifikasi TNM* menurut *International Union Against Cancer (UICC)* adalah :¹⁹

T = Tumor Primer

Tx = Tumor primer tak dapat diperiksa

T0 = Tidak terdapat tumor primer

Tis = Karsinoma in situ

Tis (DCIS) Ductal carcinoma in situ

Tis (LCIS) Lobular carcinoma in situ

Tis (Paget) Paget disease

T1 = Ukuran tumor 2 cm atau kurang

T1a = Ukuran tumor lebih dari 0,1 cm dan tidak lebih dari 0,5 cm

T1b = Ukuran tumor lebih dari 0,5 cm dan tidak lebih dari 1 cm

T1c = Ukuran tumor lebih dari 1 cm dan tidak lebih dari 2 cm

T2 = Ukuran tumor lebih dari 2 cm dan tidak lebih dari 5 cm

T3 = Ukuran tumor lebih dari 5 cm

T4 = Semua ukuran tumor dengan ekstensi ke dinding dada atau kulit.

T4a = Ekstensi ke dinding dada.

T4b = Edem (termasuk peau d'orange), atau ulserasi kulit payudara, atau satelit nodul pada payudara ipsilateral.

T4c = T4a dan T4b

T4d = Inflammatory carcinoma

N = Limfonodi Regional

Nx = Limfonodi Regional tak dapat diperiksa

N0 = Tak ada metastasis di Limfonodi Regional

N1 = Metastasis di Limfonodi aksila ipsilateral mobile

N2 = Metastasis di Limfonodi aksila ipsilateral fixed

N2a = Metastasis di Limfonodi aksila ipsilateral fixed antar limfonodi atau fixed ke struktur jaringan sekitarnya

N2b = Metastasis di Limfonodi mamaria interna

N3a = Metastasis di Limfonodi infrakavikuler ipsilateral

N3b = Metastasis di Limfonodi mamaria interna dan aksila ipsilateral

N3c = Metastasis di Limfonodi supraklavikuler

M = Metastasis jauh

Mx = Metastasis jauh tak dapat diperiksa

M0 = Tak ada Metastasis jauh

M1 = Metastasis Jauh

Stadium Kanker Payudara :

Stadium 0	= Tis	N0	M0
Stadium I	= T1	N0	M0
Stadium IIA	= T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	= T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III A	= T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Stadium III B	= T4	N0,N1,N2	M0

Stadium III C = Setiap T N3 M0

Stadium IV = Setiap T Setiap N M1

2.1.3. Modalitas terapi kanker payudara.

Tujuan pengobatan kanker payudara adalah :²⁰⁻²³

1. Untuk menyembuhkan, yaitu dengan cara menghilangkan tumor. Upaya penyembuhan ini dapat dinilai dengan lamanya waktu bebas tumor dan lamanya bertahan hidup (*long overall survival*).
2. Untuk meningkatkan, mengembalikan kualitas hidup yang dapat dinilai secara fungsional, kosmetik dan penampilan sosial (sebagai terapi paliatif).
3. Untuk mencegah terjadinya kanker payudara (preventif)

Pembagian kanker payudara ditinjau dari modalitas terapi dibagi menjadi beberapa kategori yaitu:²⁴⁻²⁶

1. Stadium 0 atau lesi in situ non metastasis yaitu ductal carcinoma in situ (DCIS) dan lobular carcinoma in situ (LCIS)
2. Stadium dini invasif (stadium 1 dan beberapa stadium II)
3. Stadium intermediate operabel (stadium II dan IIIA)
4. Stadium in operabel atau stadium lanjut lokal (stadium IIIA – IIIC)
5. Stadium lanjut (stadium IV)

Modalitas terapi yang dapat digunakan adalah :^{22,24,25}

1. Pembedahan, meliputi *Breast Conservation Surgery* (BCS), *Simple Mastectomy* (SM), *Radical Mastectomy* (RM), maupun *Modified Radical Mastectomy* (MRM). Pembedahan merupakan suatu upaya terapi yang bersifat lokalregional.
2. Radioterapi, merupakan upaya terapi yang bersifat lokoregional.
3. Khemoterapi, bersifat sistemik
4. Hormon terapi, bersifat sistemik.
5. Molekular targeting terapi (biologi terapi).

Penggunaan modalitas terapi ini tergantung pada tujuan pengobatan dan stadium kanker payudara.

2.2. Kemoterapi

Kemoterapi berarti menggunakan obatan – obatan untuk membunuh sel kanker.^{21,23} Penggunaan kemoterapi secara modern mulai diperkenalkan pada awal tahun 1940an. Kemoterapi dapat diberikan secara intravena ataupun peroral. Bagi penderita kanker, kemoterapi dapat diberikan dengan tujuan :^{20,21,23,27}

1. Terapi induksi, yaitu kemoterapi merupakan satu – satunya pilihan terapi untuk keganasan yang telah menyebar atau keganasan dimana tidak ada pilihan terapi lainnya.
2. Sebelum pembedahan, untuk mengecilkan ukuran tumor (neoadjuvan terapi)

3. Setelah pembedahan, untuk mengurangi penyebaran atau kekambuhan (adjuvan terapi).
4. Sebagai pengobatan setempat, yaitu obat kemoterapi disuntikkan langsung ke dalam tumor, misal pada kanker hati.

Pada penderita kanker payudara, kemoterapi dapat diberikan sebagai neoadjuvan ataupun adjuvan terapi.^{24,25}

2.2.1. Mekanisme kerja kemoterapi

Obat – obat kemoterapi bekerja pada DNA yang merupakan komponen utama gen yang mengatur pertumbuhan dan differensiasi sel, dengan cara menghambat pembelahan dan proliferasi sel.^{20,21} dengan tujuan meningkatkan apoptosis sel. Kebanyakan obat – obat kemoterapi mempengaruhi satu atau beberapa komponen pada siklus sel. Mekanisme kerjanya adalah sebagai berikut :^{19,21}

1. Menghambat atau mengganggu sintesa DNA dan atau RNA dengan cara menghambat ketersediaan purin dan pirimidin.
- 2 Merusak replikasi DNA dengan adanya grup alkil yang tidak stabil
- 3 Mengganggu transkripsi DNA dengan cara ikatan langsung obat dengan DNA
- 4 Mencegah mitosis dengan cara mengikat tubulin dan mencegah pembentukan *spindle* mitosis.

Obat – obat kemoterapi ini ada yang bekerja secara spesifik non siklus sel dan spesifik siklus sel (fase M, S, G1, G2).^{22,23}

Obat – obat kemoterapi berdasarkan cara kerja obat pada fase siklus sel dibedakan menjadi .^{20,21,27}

- a. *Alkylating Agent*, merupakan spesifik non siklus sel. Bekerja dengan cara memberikan gugus alkyl yang tidak stabil untuk berikatan dengan DNA, sehingga merusak replikasi DNA. Umumnya bekerja pada fase G1 atau mitosis namun pada dosis tinggi dapat bekerja pada G0. Termasuk dalam golongan ini adalah Cisplatin dan Cyclophosphamide.
- b. Golongan antimetabolit, bekerja secara spesifik pada fase sintesis DNA dan RNA. Termasuk dalam golongan ini adalah : fluorouracil, methotrexate.
- c. Obat kemoterapi yang membunuh sel kanker dengan cara menghalangi mitosis, secara inhibisi fungsi chromatin. Ada 2 golongan, yang pertama adalah golongan topoisomerase inhibitors, yaitu : Bleomycin, Doxorubicin. Golongan kedua adalah penghambat microtubulus, yaitu : Doxetacel, Vincristin.
- d. Sebagai antibiotika yang mengikat DNA secara ikatan kompleks, yang dikenal sebagai golongan Antracycline, yaitu : Mytocin C.
- e. Sebagai hormon (estrogen, progestin, anti estrogen, androgen).
- f. Golongan yang belum jelas kerjanya (Nitrosurea).

Akibat penggunaan obat – obat kemoterapi ini maka akan menimbulkan kerusakan pada sel tumor maupun sel sehat. Kerusakan yang terjadi pada sel tumor merupakan

tujuan penggunaan obat kemoterapi. Kerusakan yang terjadi pada sel sehat memberikan manifestasi efek samping.

2.2.2. Obat kemoterapi

Pemberian kemoterapi membutuhkan waktu yang cukup lama. Biasanya dinamakan dengan istilah siklus. Satu siklus terdiri dari masa pemberian obat, yang biasanya bervariasi antara 1 – 5 hari, yang setelah itu dilanjutkan dengan masa istirahat. Masa istirahat ditentukan berdasarkan lamanya kejadian efek samping. Efek samping yang paling ditakutkan adalah mielosupresi, akan pulih dalam waktu 21 – 28 hari paska kemoterapi. Oleh karena itu, biasanya lama interval istirahat adalah 3 – 4 minggu.²⁷ Pemberian kemoterapi dapat dilakukan sebanyak 4 – 8 siklus, sesuai dengan tujuan pemberian kemoterapi tersebut.²⁸

Kemoterapi yang diberikan biasanya merupakan suatu kombinasi. Salah satu tujuan utama pemberian kemoterapi kombinasi adalah untuk mencegah timbulnya sel kanker yang resisten.²⁰⁻²³ Sampai saat ini tidak ada kemoterapi yang dapat menghancurkan sel kanker secara tuntas atau 100%. Setiap kali obat kemoterapi diberikan, paling banyak 99,9% sel kanker yang mati. Dengan menggunakan kemoterapi kombinasi, diharapkan semakin banyak sel kanker yang dapat mati. Pemberian kemoterapi kombinasi akan menyebabkan bertambahnya kejadian dan kualitas efek samping.

Kemoterapi kombinasi yang biasa digunakan untuk keganasan payudara adalah :^{20,28}

1. CMF (cyclofosfamide, methotrexate dan 5 – FU)
2. FEC (Epirubicin, cyclofosfamide dan 5 – FU)
3. E-CMF (Epirubicin, yang digabung dengan CMF)
4. AC (doxorubicin (adriamycin), Cyclofosfamide)
5. MMM (methotrexate, mitozantrone, mitomycin)
6. MM (methotrexate dan mitozantrone)

Di bagian Bedah Onkologi RSUP dr. Kariadi Semarang, regimen kombinasi kemoterapi yang digunakan adalah CAF / CEF (Cyclofosfamide, Adryamicin / Epirubicin, Flurouracil) sebagai terapi lini pertama.

2.2.3. Respon kemoterapi

WHO membedakan respon kemoterapi menjadi :²⁸

- ◆ *Complete Remission* (CR) : tumor menghilang, yang ditentukan melalui dua penilaian dengan selang waktu yang tidak kurang dari 4 minggu.
- ◆ *Partial Remission* (PR): ukuran tumor berkurang $\geq 50\%$, yang ditentukan melalui 2 penilaian dengan selang waktu yang tidak kurang dari 4 minggu, dan tidak ada pertumbuhan tumor baru atau peningkatan lesi yang telah ada.

Pengukuran dapat berupa :

2.1. bidimensional

2.1.1. lesi tunggal : ukuran tumor berkurang 50%

2.1.2. lesi multipel : jumlah tumor berkurang 50%

2.2. unidimensional : ukuran tumor berkurang 50% secara linier .

No Change (NC) : ukuran tumor berkurang $< 50\%$ atau ada pertumbuhan sebanyak 25 %.

Progression (P) : ukuran tumor bertambah besar $> 25\%$ atau ada pertumbuhan tumor baru.

2.3. RESPON IMUNOLOGIK TERHADAP SEL TUMOR GANAS

Respon imun merupakan hasil interaksi antara antigen dengan sel-sel *imunokompeten*, termasuk mediator-mediator yang dihasilkannya. Limfosit merupakan unit dasar terbentuknya respon imun spesifik karena selain mampu berdiferensiasi menjadi seri lainnya, juga karena berperan dalam mengenal sekaligus bereaksi dengan antigen. Limfosit T dapat bertindak sebagai efektor dalam respon imun, tetapi dapat pula bertindak sebagai regulator respon imun karena kemampuannya dalam mempengaruhi aktifitas sel *imunokompeten* lainnya melalui *limfokin* yang dilepaskannya. Limfosit T-*helper* (Th) akan mempengaruhi produksi *imunoglobulin* oleh limfosit B. Setelah limfosit B berkontak dengan antigen kemudian berproliferasi, sebagian berdiferensiasi menjadi sel plasma yang berfungsi mensintesis serta mensekresi *imunoglobulin*, dan sebagian lagi menjadi limfosit B memori.²⁹⁻³⁵

Induksi limfosit T dalam respon imun hampir selalu bersifat makrofag “*dependent*”. Makrofag berfungsi untuk memproses *imunogen* dan menyajikannya –

sebagai *Antigen Presenting Cells* (APC) – ke limfosit T spesifik (*immune T cells*). Pada penelitian *in vitro* dapat terjadi ikatan limfosit T dengan makrofag. Ikatan limfosit T dengan makrofag sangat dipengaruhi oleh imunogen. ²⁹⁻³⁵

2.3.1. Antigen tumor

Meski tumor ganas berasal dari jaringan tubuh sendiri, ada beberapa sel tumor yang dapat mengekspresikan molekul yang akan dikenali oleh limfosit B dan T sebagai benda asing. Protein asing pada permukaan sel tumor ganas juga menjadi target sel NK. Sedangkan antigen tumor dapat dikelompokkan menjadi :

- *Tumor-specific antigens* (TSAs)

Adalah tumor antigen yang diekspresikan oleh sel tumor ganas tetapi tidak diekspresikan oleh sel-sel normal. Dan bila antigen ini karakteristik untuk satu jenis tumor / satu *clone* tumor disebut *Unique tumor antigen*.

- *Tumor-associated antigens* (TAAs)

Bila tumor antigen juga diekspresikan oleh jaringan normal di dalam tubuh, antigen ini juga dapat menginduksi respon imun tetapi biasanya tidak menginduksi respon imun tubuh.

Antigen tumor biasanya diekspresikan bersama *Major Histocompatibility Complex* kelas I (MHC kelas I) yang akan dikenali oleh sel limfosit T CD8. Jadi sel tumor sendiri dapat menjadi *Antigen Presenting Cells* (APCs) dari antigennya sendiri. Dan apabila protein antigen ini terlepas ke medium ekstraseluler bersama sel tumor yang mati atau sel tumor yang utuh akan diendositosisis oleh APCs dan diekspresikan

sebagai MHC tipe II yang akan dikenali oleh limfosit *T Helper CD4*.²⁹⁻³⁵ Antigen tumor yang diekspresikan bisa berasal dari anomali sintesa protein maupun anomali dari sintesa protein tumor *supressor* pada sel *maligna*.

2.3.2. Peran sistem imun pada tumor

Fungsi sistem imun adalah fungsi protektif dengan mengenal dan menghancurkan sel-sel abnormal itu sebelum berkembang menjadi tumor atau membunuhnya kalau tumor itu sudah tumbuh. Peran sistem imun ini disebut *immune surveillance*, oleh karena itu maka sel-sel Efektor seperti limfosit B, T-sitotoksik dan sel NK harus mampu mengenal antigen tumor dan memperantari/menyebabkan kematian sel-sel tumor.²⁹⁻³⁵

Beberapa bukti yang mendukung bahwa ada peran sistem imun dalam melawan tumor ganas diperoleh dari beberapa penelitian, diantaranya yang mendukung teori itu adalah:

- a. Banyak tumor mengandung infiltrasi sel-sel mononuklear yang terdiri atas sel T, Sel NK dan Makrofag
- b. Tumor dapat mengalami regresi secara spontan
- c. Tumor lebih sering berkembang pada individu dengan *imunodefisiensi* atau bila fungsi sistem imun tidak efektif; bahkan *imunosupresi* seringkali mendahului pertumbuhan tumor
- d. Dilain pihak tumor seringkali menyebabkan *imunosupresi* pada penderita

- e. Bukti lain yang juga mendukung bahwa tumor dapat merangsang *sistem* imun adalah ditemukannya limfosit berproliferasi dalam kelenjar getah bening yang merupakan *draining sites* dari pertumbuhan tumor disertai peningkatan ekspresi MHC dan *Interseleuler adhesion molecule* (ICAM) yang mengindikasikan sistem imun yang aktif. ²⁹⁻³⁵

Sebaran limfosit disekitar sel kanker secara histologik mempunyai nilai *prognostik* yang baik karena kecepatan pertumbuhan sel kanker akan menurun. Secara *invitro*, beberapa sel imun disekitar sel kanker terbukti dapat membunuh sel kanker disekelilingnya. ^{32,36} Hubungan antara banyaknya limfosit yang ditemukan diantara kelompok sel kanker secara histologi dengan prognosis penderita telah ditunjukkan pada kanker leher rahim. ³⁵

Sel imun yang berada disekitar sel kanker yang berperan dalam perondaan terhadap kanker adalah limfosit T sitotoksik (CTL), Sel NK (*Natural Killer*) dan makrofag . Setelah mengenal sel kanker sebagai sel asing, ketiga sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker. ²⁹⁻³⁴

Sel CTL dan sel NK melakukan cara sitotoksitas yang sama yaitu dengan mengeluarkan perforin/granzym ^{26,37} . Dalam memproses antigen tumor *in vivo* akan melibatkan baik respon imun humoral maupun seluler. Sampai saat ini belum ada bukti antibodi secara sendiri dapat menghambat perkembangan / pertumbuhan sel tumor. Dengan demikian respon imun humoral dalam bentuk antibodi terhadap tumor selalu memerlukan bantuan efektor imun seluler ^{20,31} .

Komponen efektor pada sistem imun yang memiliki kemampuan bereaksi dengan sel tumor ialah limfosit T, *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC), sel NK dan makrofag.²⁹⁻³⁵

2.3.3. Limfosit T sebagai Efektor anti tumor

Subpopulasi limfosit T, limfosit *T-helper* dan T- sitotoksik sama-sama berperan dalam mengeliminasi antigen tumor. Sel yang mengandung antigen tumor akan mengekspresikan antigennya bersama molekul MHC kelas I yang kemudian membentuk kompleks melalui TCR (*T-cell Receptor*) dari sel T-sitotoksik (CD8), mengaktifasi sel T-sitotoksik untuk menghancurkan sel tumor tersebut. Sebagian kecil dari sel tumor juga mengekspresikan antigen tumor bersama molekul MHC kelas II, sehingga dapat dikenali dan membentuk kompleks dengan limfosit *T-helper* (CD4) dan mengaktifasi sel *T-helper* terutama *subset* Th1 untuk mensekresi *limfokin* IFN- γ dan TNF- α di mana keduanya akan merangsang sel tumor untuk lebih banyak lagi mengekspresikan molekul MHC kelas I, sehingga akan lebih mengoptimalkan sitotoksitas dari sel T-sitotoksik (CD8).²⁹⁻³⁵ (Gambar 1)

Pada banyak penelitian terbukti bahwa sebagian besar sel efektor yang berperan dalam mekanisme anti tumor adalah sel T CD8, yang secara fenotip dan fungsional identik dengan CTL yang berperan dalam pembunuhan sel yang terinfeksi virus atau sel *alogenik*. CTL dapat melakukan fungsi *surveillance* dengan mengenal dan membunuh sel-sel potensial ganas yang mengekspresikan peptida yang berasal dari protein seluler mutant atau protein virus onkogenik yang dipresentasikan oleh

molekul MHC kelas I. Limfosit T yang menginfiltrasi jaringan tumor (*Tumor Infiltrating Lymphocyte* = TIL) juga mengandung sel CTL yang memiliki kemampuan melisiskan sel tumor. Walaupun respon CTL mungkin tidak efektif untuk menghancurkan tumor, peningkatan respon CTL merupakan cara pendekatan terapi antitumor yang menjanjikan dimasa mendatang. Sel T CD4⁺ pada umumnya tidak bersifat sitotoksik bagi tumor, tetapi sel-sel itu dapat berperan dalam respon antitumor dengan memproduksi berbagai sitokin yang diperlukan untuk perkembangan sel-sel CTL menjadi sel efektor. Di samping itu sel T CD4⁺ yang diaktifasi oleh antigen tumor dapat mensekresi TNF dan IFN γ yang mampu meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I dan sensitivitas tumor terhadap lisis oleh sel CTL. Beberapa tumor yang antigennya diekspresikan bersama dengan MHC kelas II dapat mengaktifasi sel CD4⁺ spesifik tumor secara langsung, yang lebih sering terjadi adalah bahwa APC professional yang mengekspresikan molekul MHC kelas II memfagositosis, memproses dan menampilkan protein yang berasal dari sel tumor yang mati kepada sel T CD4⁺, sehingga terjadi aktivasi sel-sel tersebut. Proses sitolitik CTLs terhadap sel target dengan mengaktifkan penggunaan enzim Perforin dan Granzym, ada beberapa langkah proses sitolitik CTLs terhadap sel target .(gambar2) ²⁹⁻³⁵

2.3.4. PENGARUH CD4+ DALAM RESPONS IMUNITAS SELULER

Sel T CD4⁺ yang telah teraktifasi akan berdiferensiasi tergantung tipe stimulan terutama adalah sitokin yang dihasilkan pada saat pengenalan antigen.

Sitokin terpenting yang dihasilkan sel Th1 pada fase efektor adalah IFN- γ . IFN- γ akan memacu aktifitas pembunuhan mikroba sel-sel fagosit dengan meningkatkan destruksi intrasel pada mikroba yang difagositosis. Jadi fungsi pokok efektor Th1 adalah sebagai pertahanan infeksi dimana proses fagositosis sangat diperlukan. Th1 juga mengeluarkan IL-2 yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan autokrin dan memacu proliferasi dan diferensiasi sel T CD8+. Jadi Th1 berfungsi sebagai pembantu (helper) untuk pertumbuhan sel limfosit T sitotoksik yang juga meningkatkan imunitas terhadap mikroba intrasel. Sel-sel Th1 memproduksi LT yang meningkatkan pengambilan dan aktivasi netrofil. ^{26,32}

Karakteristik sitokin yang dihasilkan Th2 adalah IL-4 dan IL-5. Sehingga Th2 adalah mediator untuk reaksi alergi dan pertahanan infeksi terhadap cacing dan arthropoda. Th2 juga memproduksi sitokin seperti IL-4, IL-13 dan IL-10 yang bersifat antagonis terhadap IFN- γ dan menekan aktivasi makrofag. Jadi Th2 kemungkinan berfungsi sebagai regulator fisiologis pada respon imun dengan menghambat efek yang mungkin membahayakan dari respon Th1. Pertumbuhan yang berlebihan dan tak terkontrol dari Th2 berhubungan dengan berkurangnya imunitas seluler terhadap infeksi mikroba intraseluler seperti mikobakteria. ^{26,32}

Diferensiasi Sel T CD4+ menjadi Th1 dan Th2 tergantung sitokin yang diproduksi pada saat merespon mikroba yang memacu reaksi imunitas. Beberapa bakteri intaseluler seperti *Listeria* dan *Mycobakteria* dan beberapa parasit seperti *Leishmania* menginfeksi makrofag dan makrofag merespon dengan mengeluarkan IL-

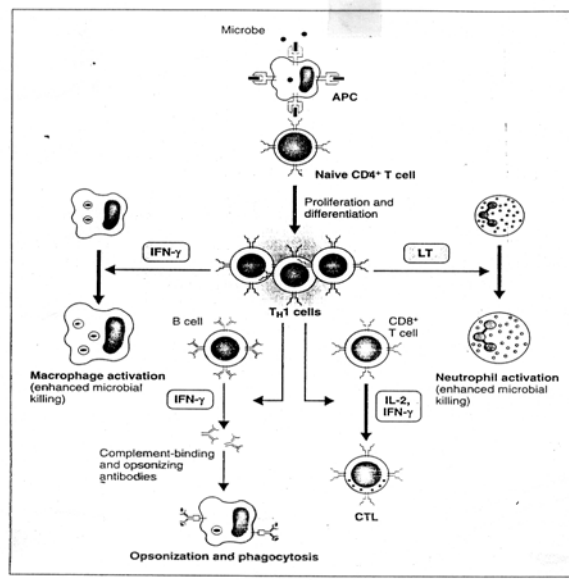
12. Mikroba lain mungkin memacu produksi IL-12 secara tidak langsung. Misalnya virus dan beberapa parasit memacu sel NK untuk memproduksi IFN- γ yang memacu makrofag mengeluarkan IL-12. IL-12 berikatan dengan Sel T CD4+ sehingga memacu untuk menjadi sel Th1. IL-12 juga meningkatkan produksi IFN- γ dan aktifitas sitolitik yang dilakukan oleh sel T sitotoksik dan sel NK sehingga memacu imunitas seluler. IFN- γ yang diproduksi Th1 akan menghambat proliferasi sel Th2 sehingga meningkatkan dominasi sel Th1. ^{26,32}

Pada banyak kasus, inhibisi tumor tergantung secara langsung dari aktivitas CD8 sitotoksik. Meskipun demikian ternyata CD4 mempunyai peranan yang penting dalam modulasi sistem imun terutama dalam hal efek jangka panjang anti tumor.¹⁰ Pada karsinoma mama, CD4 T sel mempunyai fungsi sebagai helper atau efektor sel untuk respon anti tumor. CD4 T sel menunjukkan peran penting dalam hal imunitas antitumor oleh adenoviral HER2 vaksin. CD8 dalam hal ini justru tidak mempengaruhi respon antitumor.³⁸

CD4 dapat memfasilitasi imunitas anti tumor melalui beberapa jalan yaitu

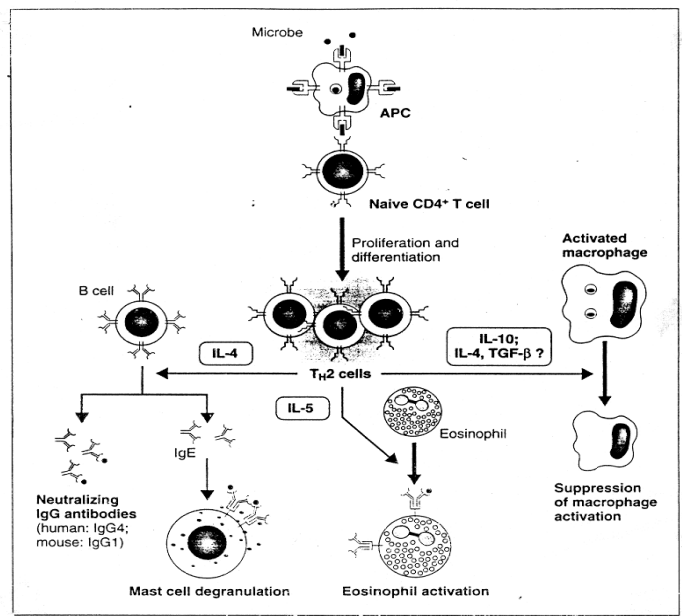
1. CD4 T sel mampu memproduksi beberapa sitokin yang mampu memfasilitasi perkembangan dan pematangan dari CD8 T sel. Sitokin itu antara lain sitokin tipe 1 seperti IL1, IL2, dan IFN γ . Sitokin tipe2 seperti IL4, IL5, IL10 dan IL13. Selain itu beberapa sitokin seperti GM-CSF dan IL3.
2. CD4 T sel mampu membantu CD8 sel dengan menghasilkan CD40 pada APC yang mempunyai efek antigen presentasi dan co stimulator

3. CD4 T sel dapat secara langsung maupun tidak langsung melisiskan sel target. Sebagai contoh GSM CSF mengaktifkan tumor spesifik CD4 yang memacu beberapa sitokin. Sitokin ini mampu mengaktifkan makrofag dan eosinofil menghasilkan nitrid okside dan superoksida yang mampu melisiskan sel.¹⁰



Gambar 1. Fungsi sel-sel Th1³¹

(Diambil dari :Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: WB Saunders Co. 1997: 272)



Gambar 2. Fungsi sel-sel Th2 ³¹

(Diambil dari :Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: WB Saunders Co. 1997: 272)

2.4. *Echinacea sp*

2.4.1. Latar belakang *Echinacea sp*

Echinacea sp memegang peranan penting pada pengobatan tradisional di Amerika. Nama umumnya adalah *cone flower*, *black susan*, *black sampson*, *Rudbeckia*, *Missouri snakeroot*, *Red sunflower*, *coneflower* ungu dan *narrow-leafed coneflower*. Ekstrak *echinacea sp* sering diresepkan sampai diperkenalkan sulfa pada tahun 1930-an. Tanaman obat ini menjadi populer lagi pada tahun 1980-an. ⁴⁰

Echinacea sp telah digunakan dengan aman selama berabad-abad. *Echinacea sp* dapat meningkatkan jumlah sel darah putih dan meningkatkan daya tahan tubuh, merangsang sel-sel *killer* dan menunjukkan aktifitas antiviral.³⁴ Kegunaan *echinacea sp* adalah untuk terapi suportif *common cold*, infeksi traktus respiratorius kronik, pengobatan infeksi *traktus urinarius* bawah dan pengobatan luka superfisial bila diberikan secara eksternal. Pada percobaan manusia dan hewan, sediaan diberikan secara oral atau parenteral untuk menghasilkan efek imunostimulasi. Diantara aksi-aksi fisiologik yang lain, jumlah sel-sel darah putih meningkat, fagositosis granulosit manusia meningkat dan peningkatan temperatur tubuh.⁴¹

Aktifitas lainnya bisa bersifat antiviral, antiinflamasi, antibakterial yang secara terus-menerus dilaporkan pada percobaan-percobaan invitro. Komponen kimia yang terdapat pada *Echinacea sp* meliputi karbohidrat: polisakarida (*arabinogalaktan, xyloglycan, echinacin*), inulin; glikosida: asam kafeat dan derivatnya (*chichoric acid, echinacoside, chlorogenic acid*), cynarin; alkaloids: isotussilagine, tussilagine; alkylamides (alkamides) seperti *echinacein; polyacetylenes; germacrene sesquiterpene* alkohol; komponen lain: *glikoprotein, flavonoids, resin*, asam lemak, minyak esensial, *phytosterol* dan mineral. Derivat *asam kafeat, cynarin*, polisakarida, dan glikoprotein bersifat polar sedangkan *alkylamides* dan *polyacetylenes* bersifat lipofilik. Penelitian untuk mencari komponen aktif *Echinacea sp* telah dilakukan sejak lama, tetapi hasilnya masih belum pasti.⁴⁰ Karena komponen kimia yang begitu banyak terdapat pada *Echinacea sp* dan komposisinya berbeda-beda ditiap bagian

tanaman dan tiap spesies, maka bahan aktif yang sebenarnya memiliki efek imunomodulasi belum diketahui. Banyak *herbalist* yang menyimpulkan bahwa efek yang muncul karena adanya interaksi diantara komponen-komponen tersebut, tetapi hal ini belum dievaluasi secara formal.^{43,44}

2.4.2. Hasil-hasil penelitian *Echinacea sp*

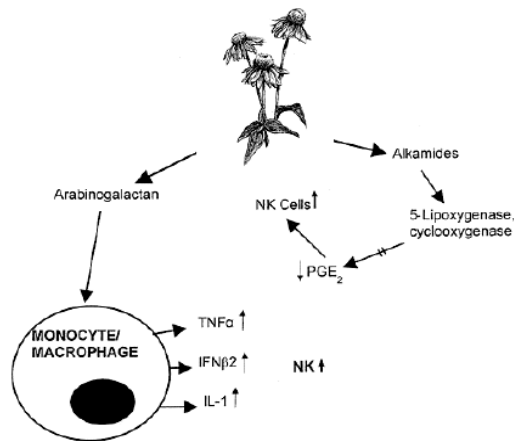
Echinacea sp telah lama digunakan secara luas sebagai obat peningkat sistem imun. Penelitian-penelitian terdahulu menunjukkan bahwa *Echinacea sp* dapat meningkatkan produksi antibodi, jumlah dan aktifitas sel-sel darah putih sehingga dapat disimpulkan hal-hal inilah yang meningkatkan sistem kekebalan untuk mencegah sakit.⁴⁷⁻⁵⁰

Pada satu penelitian pada tikus didapatkan kadar Ig M yang meningkat. Sedangkan data mengenai efek *Echinacea purpurea* pada sel T didapatkan bahwa terdapat peningkatan kadar CD4 sel T limfosit pada darah tepi tikus yang diberi *Echinacea sp*. Pemberian *Echinacea sp* dalam hal ini *Echinacea angustifolia* meningkatkan fungsi sel T yaitu melalui stimulasi IFN- γ . Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa *Echinacea sp* dapat mendorong peningkatan imun respon.⁵¹

Pada penelitian *invivo* menggunakan tikus *Sprague-dawley* didapatkan bahwa kandungan aktif *Echinacea sp* yang meliputi *cichroid acid*, polisakarida dan alkylamid yang diberikan dalam dosis bertingkat sebanyak 2 kali sehari selama 4 hari akan meningkatkan kemampuan fagositosis makrofag alveoler. Disamping itu juga didapatkan peningkatan TNF- α dan pelepasan *Nitric Oxide* (NO) makrofag alveoler

yang dirangsang dengan Lipopolisakarida (LPS). Selain itu juga didapatkan peningkatan kadar TNF- α dan IFN- γ pada makrofag liennya.⁴⁶

Penelitian efek imunostimulan *Echinacea sp* pada beberapa kasus keganasan juga telah diteliti. *Echinacea angustifolia* yang diberikan pada 23 pasien yang menderita solid tumor setelah tindakan operasi, tidak ditemukan perbedaan level sitokin baik IL-1, IL-2, IL -6 maupun TNF α . Setelah penggunaan 2-4 minggu *Echinacea angustifolia*. Pada penelitian pasien dengan keganasan kolorektal yang diberikan regimen *cyclophosphamide* dan *Echinacea purpurea* terjadi peningkatan yang signifikan pada CD3+ dan CD4+ T limfosit dan juga sel NK.⁵²



Gambar 3 : Pengaruh Echinacea pada sistem imun

(Diambil dari echinacea : Macrophage activation by polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell culture of Echinaceae purpurea. J Natl Cancer Instl 1989;81:669-75)

2.4.3. Dosis dan lama pemberian

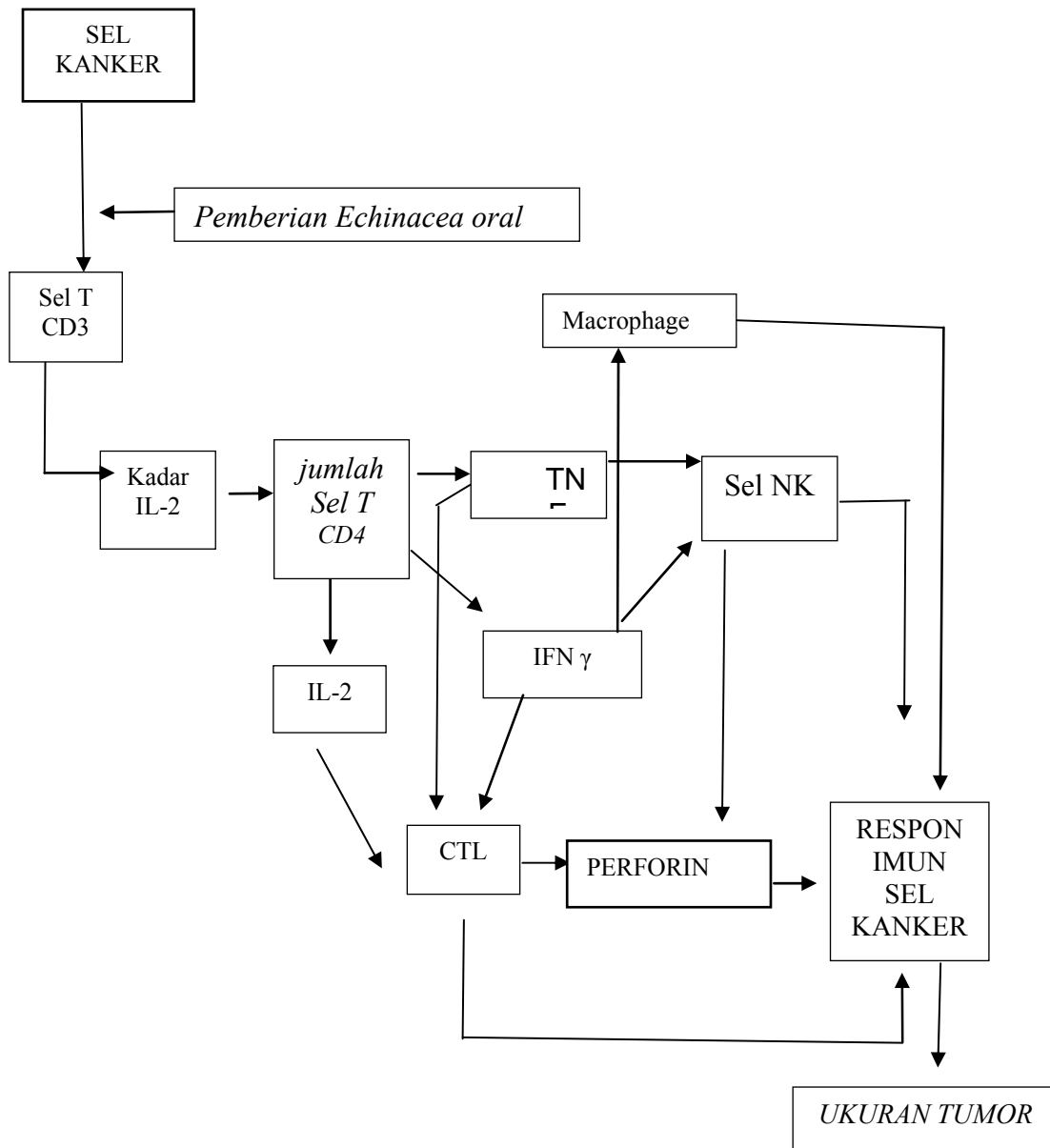
Dosis yang dianjurkan untuk penggunaan *Echinacea purpurea* adalah 500-1000 mg dalam pemberian 3 kali sehari. Total pemberian 900 mg perhari lebih bermakna daripada 450 mg/ hari.⁵³ Pada penelitian dengan *common cold* dosis 900 mg / hari telah digunakan lebih dari 12 studi dan terbukti mempunyai efek untuk menurunkan gejala dari *common cold*.⁵⁴

Penelitian secara in-vitro pada *Echinacea purpurea* dan secara in-vivo terhadap tikus, pemberian secara terus menerus selama 4 minggu tidak memberikan efek toksik, bahkan bila dosis yang diberikan melebihi dosis yang dianjurkan. Namun dari *German Commission Guideline* merekomendasikan bahwa pemberian *Echinacea* tidak melebihi 8 minggu, karena ada kemungkinan hepatotoksik atau immunosupresi serta manfaat dan keuntungan pada immunostimulasi. Efek stimulasinya mungkin akan berubah bila digunakan berkepanjangan, seharusnya jangan digunakan secara terus-menerus selama 8 minggu. Setelah penghentian obat, bisa diberikan lagi untuk pengobatan 8 minggu berikutnya.^{55,56}

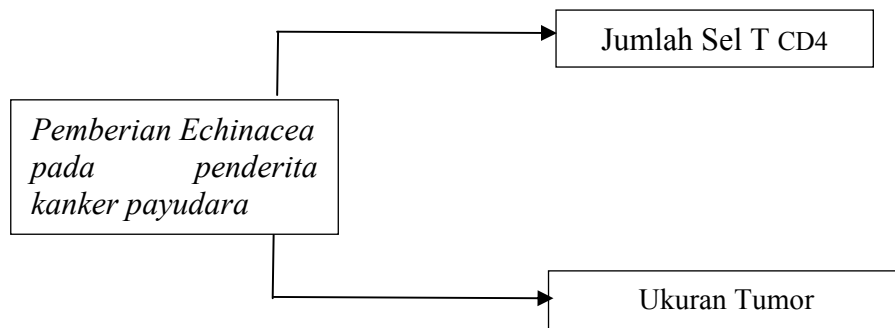
BAB 3

KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. KERANGKA TEORI



3.2. KERANGKA KONSEP



3.3 HIPOTESIS

1. Jumlah sel T CD4 pada kelompok penderita kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi dan *Echinacea purpurea* oral lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan kemoterapi dan placebo.
2. Ukuran tumor pada kelompok penderita kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi dan *Echinacea purpurea* oral lebih kecil bila dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan kemoterapi dan placebo.
3. Terdapat hubungan antara perubahan jumlah sel T CD4 dengan ukuran tumor.

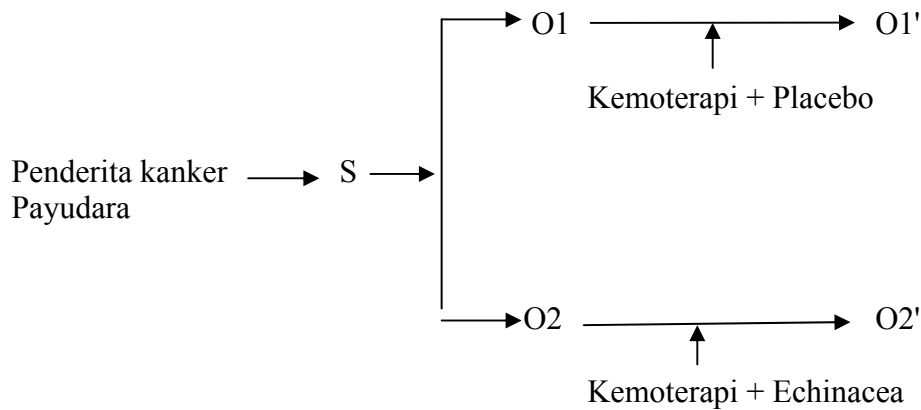
BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan design *pre* dan *post test double blind control (non randomized control trial)*

Penderita kanker payudara → 2 kelompok



S = Penderita kanker payudara yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

O1 dan O1' = kelompok kontrol

O2 dan O2' = kelompok perlakuan

4.2. TEMPAT & WAKTU

Penelitian dilakukan di bangsal Bedah RSUP. Dr. Kariadi Semarang dengan waktu penelitian tahun Maret – Juli 2009

4.3. SUBYEK PENELITIAN

Sampel dalam penelitian ini adalah wanita yang menderita keganasan payudara yang berobat ke RSUP dr. Kariadi pada tahun 2009. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah :

- Hasil Patologi Anatomi adalah karsinoma ductal invasive
- Penderita karsinoma mammae dengan stadium III B
- Menggunakan kemoterapi regimen *FAC*
- Karnofsky indeks ≥ 70 .
- Kadar HB > 10 gr/dl

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah:

- Menjalani radioterapi pada saat bersamaan dengan kemoterapi

Kriteria *drop out* adalah terlambat lebih dari 7 hari untuk kemoterapi siklus berikutnya. Peserta yang *drop out* akan diganti dengan pasien lainnya yang sesuai kriteria inklusi. Cara pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*.

4.4. BESAR SAMPEL

Besar sampel dalam penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus^{.57,58}

$$N_1 = N_2 = \frac{\{(Z \alpha + Z \beta) S\}^2}{(X_1 - X_2)^2}$$

$Z \alpha$ = deviat baku alfa = 1,64

$Z \beta$ = deviat baku beta = 1.64

S = simpang baku gabungan = 160 (diambil dari peneltian yang telah ada)

$X1-X2$ = selisih rerata minimal yang dianggap bermakna.= 150 sel/ul

Besar sampel untuk masing – masing kelompok adalah sebanyak 15. Total sampel adalah sebanyak 30 orang.

4.5. IDENTIFIKASI VARIABEL

Variabel bebas dalam penelitian ini:

- Pemberian *Echinacea purpurea* oral (skala nominal).

Variabel tergantung adalah :

- Ukuran tumor (skala ratio)
- Jumlah sel T CD4 dalam darah (skala ratio)

4.6. BAHAN DAN ALAT PENELITIAN

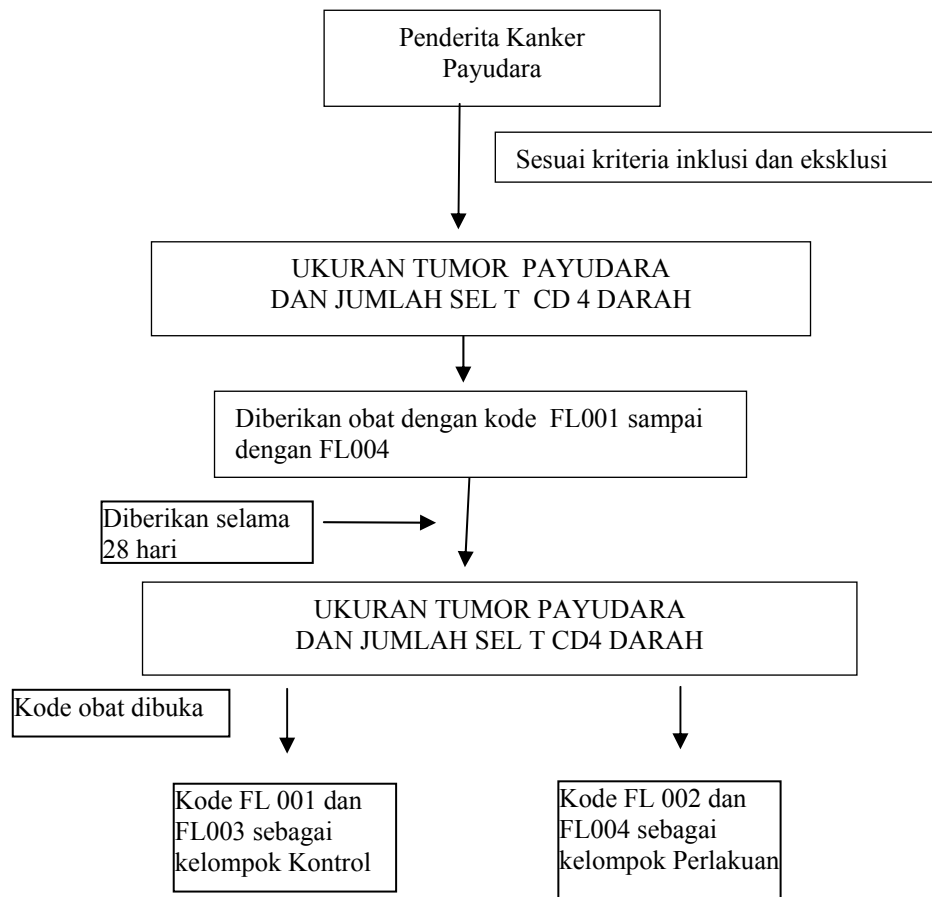
1. Spuit (Vacutainer) 5 cc
2. Jangka sorong
3. Human CD4+ ELISA kit
4. BD Facs Count CD4/CD3
5. Mixer BD Facs for CD4/CD3

4.7. CARA KERJA

Wanita yang menderita kanker payudara yang akan menjalani pengobatan dengan kemoterapi secara *neoadjuvan* dibagi dalam 4 kelompok sesuai kode obat yang ada yaitu FL001 , FL002, FL003, dan FL004. Keempat kode obat mempunyai bentuk, warna dan rasa yang sama. Baik peneliti maupun penderita tidak mengetahui

isi dari masing kode obat tersebut. Penderita sebelum menjalani kemoterapi diperiksa ukuran tumor dengan menggunakan jangka sorong (diukur diameter yang terpanjang) dan jumlah sel T CD4 dalam darah. Peserta diberikan obat yang diminum selama 28 hari sejak hari pertama kemoterapi, kemudian diperiksa ulang ukuran tumor dan jumlah sel T CD4 nya. Setelah semua data terkumpul, kode obat tersebut dibuka dan dikelompokkan menjadi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kode FL001 dan F1003 sebagai kontrol dan FL002 dan F1004 sebagai perlakuan.

4.8. ALUR PENELITIAN



4.9. DEFINISI OPERASIONAL

1. Ukuran tumor : Diukur diameter tumor yang terpanjang unidimensional menggunakan jangka sorong dalam cm. Diperiksa sebelum dan setelah pemberian kemoterapi dan pemberian placebo atau *Echinacea purpurea* oral. (skala ratio).
2. Jumlah sel T CD4 : Diukur dalam kandungan darah dengan satuan sel/ul. Menggunakan uji kualitatif dengan *flowcytometry*. Diperiksa sebelum dan setelah pemberian kemoterapi dan pemberian placebo atau *Echinacea purpurea* oral.(skala ratio).
3. *Echinacea purpurea* oral : preparat *Echinacea purpurea* effervescent oral dengan dosis 1000 mg/hari. Berupa effervescent, warna merah muda, dengan rasa strawberry. Dibuat oleh PT Soho Farmasi. Diberikan mulai hari pertama menjalani kemoterapi hingga selama 28 hari.(skala nominal).
4. Penderita kanker payudara: wanita penderita kanker payudara yang dirawat dan mendapatkan kemoterapi neoadjuvan dengan regimen *FAC* stadium IIIB.

4.10. ANALISIS DATA

Data hasil penelitian meliputi : ukuran tumor, jumlah sel T CD4. Data disajikan dalam bentuk tabel dan boxplot. Sebelum dilakukan analisis dilakukan uji normalitas dengan *Shapiro-Wilks*. Perbedaan antar kelompok perlakuan dan kontrol

dianalisis dengan *uji t 2 kelompok independent* karena kelompok data berdistribusi normal.

Perbedaan perubahan ukuran tumor dan jumlah sel T CD4 pada kedua kelompok dianalisis dengan menggunakan *uji beda 2 kelompok independent* pada data yang terdistribusi normal. Untuk melihat adanya korelasi antara variabel diukur menggunakan uji *korelasi Pearson* pada penderita dengan distribusi normal. Semua analisis dilakukan dengan bantuan komputer menggunakan program SPSS 13.0 for windows . Perbedaan dinyatakan bermakna bila didapatkan nilai $p \leq 0,05$

4.11. ETIKA PENELITIAN

Sebelum melakukan penelitian dimintakan *ethical clearance* dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS dr. Kariadi Semarang. Dimintakan persetujuan penderita (*informed consent*) setelah mendapatkan penjelasan mengenai penelitian ini. Responden tidak dibebani biaya tambahan untuk pengambilan data yang dibutuhkan peneliti.

BAB 5

HASIL

Hasil Penelitian

Sampel dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok placebo sebagai kelompok kontrol dan kelompok *Echinacea* sebagai kelompok perlakuan. Karakteristik penderita kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat dalam tabel.

Tabel 1. Karakteristik penderita pada kelompok perlakuan dan kontrol

	<i>Kelompok</i>	<i>Perlakuan</i>		<i>Kontrol</i>	
		Jumlah	%	Jumlah	%
Usia	< 40 tahun	1	6,6	4	26,6
	>40 – 50 tahun	11	73,3	9	60,0
	>50 tahun	3	20,0	2	13,3
Pendidikan	Tamat SD	4	26,6	1	6,6
	Tamat SLTP	2	13,3	3	20,0
	Tamat SLTA	9	60,0	10	66,6
	Perguruan tinggi	0	0,0	1	6,6
Pekerjaan	Bekerja	4	26,6	3	20,0
	Tidak bekerja	11	73,3	12	80,0
Stadium	Stadium III	15	100	15	100,0

Seluruh kelompok mendapatkan kemoterapi sesuai dengan protokol bagian bedah onkologi RSUP dr Kariadi Semarang dengan regimen CAF (Cyclofosfamide, Adriamycin , dan 5 Fluorouracil).

Pada kelompok kontrol setelah pemberian kemoterapi diberikan tambahan berupa placebo yang warna, bentuk dan rasanya sama yang dengan kelompok perlakuan. Diberikan selama 28 hari. Pengukuran jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor dilakukan sebelum kemoterapi dan pada hari ke 28.

Demikian juga pada kelompok perlakuan diberikan tambahan berupa *Echinacea* oral yang bentuk dan rasanya sama selama 28 hari , dan dilakukan pengukuran jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor sebelum kemoterapi dan pada hari ke 28.

Analisis Hasil Penelitian

Data yang diperoleh dilakukan uji statistik dengan bantuan komputer dengan perangkat lunak SPSS versi 13,0. Berikut ini hasil uji statistik dari data yang diperoleh dari penelitian.

1. Uji Normalitas

Uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* terhadap data variabel penelitian meliputi jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor . Didapatkan ukuran tumor dan jumlah sel T CD4 kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Berarti kedua variabel berdistribusi normal.

5.2.2 Hasil pemeriksaan jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor pada kelompok kontrol dan perlakuan

Pada kelompok kontrol didapatkan 3 pasien mengalami peningkatan jumlah sel T CD4 dan 12 pasien mengalami penurunan jumlah sel T CD4. Sedangkan pada

kelompok perlakuan, terjadi peningkatan jumlah sel T CD4 pada 8 penderita dan 7 penderita mengalami penurunan jumlah sel T CD4. Untuk ukuran tumor pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan baik pra dan pasca terapi semua penderita mengalami pengecilan ukuran tumor.

Tabel 2 . Hasil pemeriksaan jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor pada kelompok kontrol dan perlakuan

Variabel	Kelompok Kontrol			Kelompok Perlakuan		
	Pra terapi Rerata	Pasca terapi Rerata	Selisih	Pra terapi Rerata	Pasca terapi Rerata	Selisih
Jumlah sel T CD4	565,1± 171,5	430,1±136,8	-135	654,9 ± 175,9	623,9 ± 297,5	-31
Ukuran tumor	6,3 ± 0,9	5,2 ± 0,8	-1.1	5,3 ± 0,5	4,1 ± 0,6	-1.2

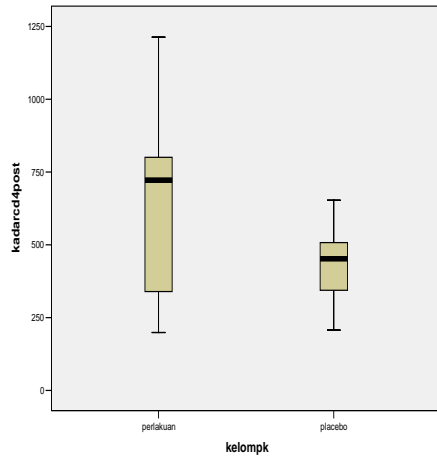
5.2.3 Perbedaan jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan

Untuk menjelaskan perbedaan antara masing – masing variabel penelitian (jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor) antara kelompok kontrol dan perlakuan secara statistik maka dilakukan *Uji t kelompok independen*.

Tabel 3. Perbedaan jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan

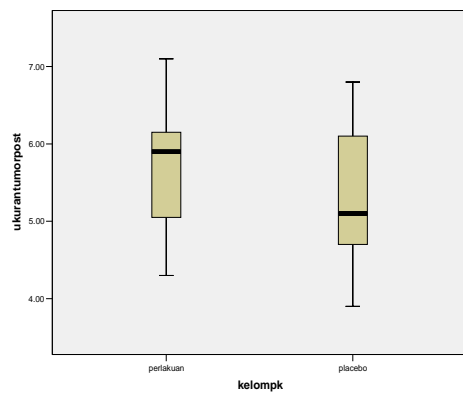
Variabel	Rerata pasca terapi kel kontrol	Rerata pasca terapi kel perlakuan	p
Jumlah sel T CD4	430,13 ± 136,82	623,93 ± 297,58	0,03
Ukuran tumor	5,19 ± 0,87	4,1 ± 0,62	0,001

Didapatkan perbedaan secara bermakna pada jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor pasca terapi ($p < 0.05$).



Gambar 4. Boxplot besarnya jumlah sel T CD4 pasca terapi pada kelompok kontrol dan perlakuan

Berdasarkan grafik boxplot terlihat rerata jumlah sel T CD4 akan meningkat pada kelompok perlakuan.



Gambar 5. Boxplot besarnya tumor pasca terapi pada kelompok kontrol dan perlakuan

Dari grafik boxplot , didapatkan bahwa rerata ukuran tumor akan semakin mengecil pada kelompok placebo.

Untuk menilai perubahan jumlah sel T CD4 dan perubahan ukuran tumor , maka dilakukan pengujian terhadap delta antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan *uji t kelompok independen*

Tabel 4. Hasil perubahan jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor pada kelompok kontrol dan perlakuan

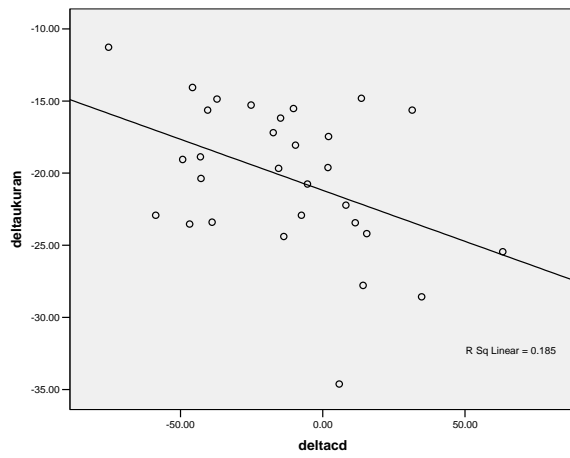
Variabel	Selisih pra dan pasca terapi				p
	Kelompok Kontrol		Kelompok Perlakuan		
	Rerata Delta	SD	Rerata Delta	SD	
Jumlah sel T CD4	-19,83	26,7	-6,52	34,28	0,24
Ukuran tumor	-17,99	3,52	-22,51	5,5	0,01

Hasil *Uji t kelompok independen* pada delta jumlah sel T CD4 tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p>0,05$). Sedangkan pada delta ukuran tumor didapatkan perbedaan yang bermakna ($p<0,05$).

5.2.4. Uji Korelasi

Pada *uji korelasi pearson* untuk mencari hubungan antara perubahan

jumlah sel T CD4 dan perubahan massa tumor didapatkan hasil korelasi negatif yang bermakna ($p=0,018$) dengan koefisien r sebesar $-0,43$.



Gambar 6. Grafik scatter hubungan perubahan jumlah sel T CD4 dengan ukuran tumor

BAB 6

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 30 sampel. Dari ke 30 sampel tersebut didapatkan 3 penderita yang drop out yaitu 2 penderita tidak melanjutkan pengobatan dan satu penderita menjalani radiasi. Penderita drop out diganti oleh penderita lain yang memenuhi kriteria inklusi.

Dalam penelitian didapatkan hasil jumlah sel T CD4 pada kelompok penderita yang menjalani kemoterapi dan mendapatkan *Echinacea* oral selama 28 hari, memiliki kadar yang lebih tinggi dibandingkan kelompok yang mendapatkan placebo ($p = 0,03$). Demikian juga pada ukuran tumor pada kelompok yang menjalani kemoterapi dan mendapatkan *Echinacea* mempunyai ukuran yang lebih kecil dibandingkan kelompok yang mendapat kemoterapi dan placebo ($p=0,001$).

Pada penelitian ini, terdapat perbedaan jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor pada kelompok perlakuan yang diberi *Echinacea*. *Echinacea sp* yang mengandung bahan aktif *polysaccharide*, *caffeic acid*, *alkamides* dan *melanin* mempunyai efek sebagai immunomodulator. *Echinacea* yang memiliki kandungan aktif *polysaccharide* dapat meningkatkan produksi IL-1 makrofag. Derivat dari *Caffeic acid* dari *Echinaceae* mampu meningkatkan efek fagositosis dari makrofag. Sedangkan *alkamide* murni yang dikandung akan memacu peningkatan dari *TNF α* dan *nitrit oxide*. Adanya kandungan *melanin* akan meningkatkan IL -1. *Echinacea* mempunyai efek multiple pada sistem imun, antara lain aktivasi NK sel, peningkatan

respon sel B, peningkatan proliferasi sel T, dan peningkatan berbagai sitokin dari sel T. Efek *Echinacea* telah terbukti mampu meningkatkan efek pada sel T khususnya produksi sitokin Th-1 seperti IFN γ dan IL-2 serta pada Th2 seperti IL-4 dan IL10. Dengan peningkatan sitokin ini maka diharapkan terjadi peningkatan sistem imun yang cukup berarti. Peningkatan CD4 dan sistem imun lainnya akan berakibat pada terjadinya penurunan ukuran tumor pada penderita yang diberikan *Echinacea*.

Perubahan jumlah sel T CD4 pada kelompok yang menjalani kemoterapi dan mendapatkan *Echinacea* tidak berbeda jika dibandingkan kelompok yang mendapat kemoterapi dan placebo ($p=0,24$). Perubahan ukuran tumor pada kelompok yang mendapatkan kemoterapi dan *Echinacea* dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan kemoterapi dan placebo lebih tinggi penurunannya ($p=0,01$). Demikian juga pada hasil uji korelasi Pearson pada perubahan jumlah sel T CD4 dengan perubahan ukuran tumor mempunyai hubungan yang negatif dengan koefisien korelasi $-0,430$. Ini berarti bahwa peningkatan jumlah sel T CD4 akan menurunkan ukuran tumor.

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada perubahan jumlah sel T CD4 antara kedua kelompok. Namun tetap didapatkan adanya perbedaan yang bermakna dalam perubahan ukuran tumor, serta adanya korelasi negatif yang signifikan antara perubahan jumlah sel T CD4 dan ukuran tumor. Hal ini mungkin disebabkan tidak hanya CD4 saja yang bekerja melawan tumor namun juga banyaknya sistem imun lain yang terlibat. Sistem imun lain yang

bekerja melawan tumor antara lain adalah limfosit B, Limfosit T, antibodi, makrofag dan NK sel. Sel T CD8 mempunyai peran besar dalam mekanisme anti tumor. Sel T CD8 yang identik dengan sel T sitotoksik (CTL) dapat mengenal dan membunuh sel yang berpotensi ganas. Namun respon CTL ini akan semakin aktif dengan adanya berbagai sitokin yang dilepaskan oleh sel T CD4. Komplek limfosit T helper CD4 akan mengaktifkan Th1 untuk mensekresikan *IFN γ* dan *TNF α* dimana keduanya ini akan lebih mengoptimalkan fungsi sel T sitotoksik (CTL) tersebut. Selain itu *IFN γ* dan *TNF α* juga akan meningkatkan peran sel NK dalam membunuh sel tumor. CD4 mempunyai peranan dalam inhibisi tumor melalui modulasi sistem imun jangka panjang. Kerja dari CD4 sebagai modulasi imun jangka panjang antara lain melalui aktivasi dari beberapa sitokin yang mampu memfasilitasi perkembangan dan pematangan dari sel T CD8. Sitokin itu antara lain *IL-1*, *IL-2* dan *IFN γ* .⁵¹

Dengan adanya sitokin *TNF α* dan *CTL*, sitokin tersebut akan menghasilkan *Fas Ligand* yang akan terikat dengan *CD95/Fas* yang akan mengaktifkan *caspase*. Enzym *caspase* ini akan memicu kerusakan DNA yang berujung terjadinya apoptosis. Selain itu sitokin sel *NK* maupun *CTL* dengan perantara *perforin* serta induced dari *granzyme* akan memicu pula aktivasi dari *caspase* yang akan menimbulkan pula apoptosis sel.¹⁷ Dalam penelitian ini, dimungkinkan bahwa perubahan ukuran tumor pada penderita yang diberikan kemoterapi dan *Echinaceae* oral berhubungan dengan adanya apoptosis dari sel tumor yang dipengaruhi bukan oleh jumlah sel T

CD4 secara langsung namun dimungkinkan oleh berbagai macam komponen sistem imun lain yang saling terkait yang dihasilkan oleh CD4 dan subsetnya.

Pada penelitian hewan coba sebelumnya pemberian echinacea mampu meningkatkan kadar TNF α dan IFN γ serta meningkatkan indeks apoptosis.^{16,17} Penelitian yang dilakukan pada 15 penderita dengan tumor kolorektal yang mendapatkan chemoterapi dan *Echinaceae*, didapatkan peningkatan yang signifikan dari CD3 , CD4 dan *NK* sel serta terdapatnya penurunan dari CD8.⁵² Sedangkan penelitian pada 15 subjek yang sehat yang diberikan echinaceae, didapatkan proliferasi dari CD4 dan CD8 dan *NK* sel.⁵⁹ Pada tumor payudara , secara in vitro, pada pemberian ekstrak *Echinacea* akan meningkatkan apoptosis maupun nekrosis.⁶⁰

DAFTAR PUSTAKA

1. Deteksi dini kanker payudara. Republika online; 2 April 2006. Available from : www.republika.co.id/cetak_berita.asp. Diakses tanggal 15 April 2006
2. Smigal C, Siegel R. Breast cancer facts and figure 2005-2006. New York: American cancer society , 2005. p. 1-3
3. Data histopatologi badan registrasi kanker. Ikatan ahli patologi Indonesia. Jakarta : Dirjen Yanmed. Departemen Kesehatan RI, 2002. p.104-08.
4. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2005. Pencapaian Program Kesehatan Menuju Jawa Tengah Sehat. Dinas kesehatan Pemerintah provinsi jawa tengah ; 2005. Available from : URL www.dinkesjateng.org/profil2005/bab4.htm Diakses tanggal 17 maret 2007.
5. [Shirley IM. Epidemiologi kanker payudara dan pengendaliannya. Jakarta : Medika, 2000. p.326-93](#)
6. Sukardja IDG. Onkologi Klinik. 2nded. Surabaya: Airlangga University Press, 2000. 90-150.
7. Selgrade M K , Hu P C, Miller F J, Graham J A . Effects of immunosuppression with cyclophosphamide on acute murine cytomegalovirus

infection and virus-augmented natural killer cell activity. *American Society of Microbiology* December 2000;38:1046-55

8. Boedina S. Unsur -unsur yang berperan dalam reaksi imunologik. Dalam: *Imunologi diagnosis dan prosedur laboratorium*. Jakarta : FK UI; 2001.14-95.
9. Rene EM, Ferry O, Rienk O, Cornelis J. CD4 T cells and their role in antitumor immune responses. *J. of experimental medicine* 1999;189:753-6.
10. Cheng T, Ting Chang, Sheng W, Po Jen, Ching Tai, Angel C, etc. Maintenance of CD8 effector T cells by CD4 Helper T cells eradicates growing tumors and promote long term immunity. *J of science direct* 2006; 24 : 6199-207.
11. Elemkov IJ and Chrousos GP. Stress hormones, Th1/th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and susceptibility to disease. *TEM*. 1999;10(9):359-68.
12. Burger R, Torres A, Warren R, Caldwell V, Hughes B. Echinacea-induced cytokine production by human macrophages. *Int J Immunopharmacol*. 1997; 19(7): 371-9.
13. Mishima S, Saito K, Maruyama H, Inoue M, Yamashita T, Ishida T, Gu Y. Antioxidant and immuno-enhancing effects of *Echinacea purpurea*. *Biol Pharm Bull*. 2004;27(7):1004-9.
14. See D, Broumand N, Sahl, Tilles J. In Vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody dependent cell cytotoxicity in healthy subject

and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients. *J Immunopharmacology* 1997; 35(3) ;229-35.

15. Goel V, Chang C, Slama J, Barton R, Bauer R, Gahler R, Basu T. Echinacea stimulate macrophage function in lung and spleen of normal rats. *J Nutr. Biochem.* 2002; 13(8) : 487.
16. Purnama Agung. Pengaruh pemberian Echinacea purpurea terhadap produksi IFN γ dan indeks apoptosis sel tumor mencit dengan kanker payudara yang mengalami stress. Semarang: Universitas Diponegoro 2008. hal.70.Tesis.
17. Kuddah A. Pengaruh pemberian echinacea purpurea terhadap produksi TNF α makrofag dan indeks apoptosis sel tumor mencit C3H dengan kanker payudara yang mengalami stress. Semarang : Universitas Diponegoro 2009. Tesis.
18. Kumpulan Naskah Ilmiah. Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia (PERABOI). Muktamar Nasional VI : 2003.
19. Sobin LH, Wittekind CH . Classification of Malignant Tumours TNM. International Union Against Cancer UICC ; 6th ed. A John Wiley & Sons Inc.2002 : 131-41.
20. Daly JM, Bertagnolli M, Decosee JJ, Morton BL. Oncology . In: Schwartz SI editor. Principles of surgery. 7th ed.(Int'l ed). Vol I. Singapore : Mc Graw-Hill; 1999.p.297-360

21. Chu E, De Vita VC. Principles of Medical Oncology. In : De Vita VC, Hellman, Rosenberg SA. Editors. Cancer, principles & practice of oncology. 7th ed. Philadelphia : Lippincott William & Wilkins; 2000.p.95-306
22. Tjindarbumi. Deteksi dini kanker payudara dan penanggulangnya. Dalam: Muchlis Ramli, Rainya Umbas, Sonar S, editor. Deteksi dini kanker. Jakarta : FKUI;2005.32-53.
23. Meric-Bernstorm F, Pollock RE, Oncology. In: Brunnicardi FC. Editor Schwatz principles of surgery. 8th ed. Mc Graw Hill;2005.p.249-90
24. Tjindarbumi. Penanganan Kanker Payudara Masa Kini dengan Berbagai Issue di Indonesia. Disampaikan pada Indonesian Issues on Breast Cancer, Simposium PERABOI, Surabaya, 2004
25. Tjindarbumi. Pengelolaan multidisiplin untuk mencapai kualitas hidup yang lebih baik bagi penderita kanker payudara. Dalam Muktamar Nasional VI PERABOI, 18-20 September 2003, Grand Candi Hotel, Semarang.
26. Ramli M. Management of breast cancer. Dalam Muktamar Nasional VI PERABOI, 18-20 September 2003, Grand Candi Hotel, Semarang.
27. Soebandiri. Azas-azas dasar penatalaksanaan kanker secara medis internis yang rasional dan pragmatis. Majalah penyakit dalam. Udayana, edisi khusus PKB IX vol 2; no 3; September 2001.p.385-95

28. Gianni Beretta. Cancer treatment Medical Guide. 10th ed . Milan: Farmitalia Carlo Erba;1991
29. Contran RS, Kumar V, Robbins SL. Robin Pathologic basis of Disease. 5th ed. Philadelphia : WB Saunders, 1994
30. Stites DP, Terr Abba I, Parslow TP, .Medical Immunology, 9th ed, Stamford Connecticut, USA: Appleton & Lange, 1997
31. Abbas A, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 4-15,22-3,65-80,81-103,182-7,247-53,258-9,266,268-9,279-80,290-5.
32. Roitt IM, 1998. Essentiale Immunology, 6th ed. Blackwell sci. publ. London.
33. Goodman JW. The Immune Response, in Basic and Clinical Immunologi. 8th ed. Stites DP, Terr A I eds.,Prentice-Hall Int.Inc.,USA.
34. Kresno SB. Aspek imunologi pada kanker. Nelwan et al eds. Simposium 4th Jakarta Antimicrobial Update 2003. Sub Bagian Penyakit Tropik dan Infeksi Bagian Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr Cipto Mangunkusumo. Jakarta. 2003: 59 – 77.
35. Constatinides P. General Pathobiologi. Connecticut: Appleton & Lange,1994 : 173 – 90.

36. Giles JT, Palat CT, Chien Susan H, Chang ZG, Kennedy DT. Evaluation of Echinacea for Treatment of the Common Cold. *Pharmacotherapy*, 2000; 20(6):690-7
37. Soini Y, Paakko P, Lehto V. Histopathological evaluation of apoptosis in cancer. *Am J Pathol* 1998, 153:1041-53. Available from : URL: <http://www.ajpathol.org/cgi/content/full/153/4/1041>. Diakses tanggal 24 Januari 2009
38. Jong M, Masaki T, Yoshio S, Jeeva M, Guido F, John C. Early role of CD4 th1 cells and antibodies in HER2 adenovirus vaccine protection against autochthonous mammary carcinomas. *The Journal of immunology* 2005 ; 174: 4228-36.
39. Elemkov IJ and Chrousos GP. Stress hormones, Th1/th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and susceptibility to disease. *TEM*. 1999;10(9):359-68.
40. Blumenthal M, Riggins C. Popular herbs in the U.S. market: therapeutic monographs. Austin, TX: American Botanical Council 1997:1-68.
41. Bartram T. *Encyclopedia of Herbal Medicine*. Grace Publishers, Dorset, England. 1995; 161-2.
42. Schumacher A, Friedberg KD. Analysis of the effect of Echinacea angustifolia on unspecified immunity of the mouse. *Arzneimittelforschung* 1991;41:141-7.

43. Pemberian Terapi Imunomodulator Herbal. HTA Indonesia,2004. Available from :URL : [http://www.yanmedikdepkes.net/hta/Hasil%2520Kajian%2520HTA/2004/diakses tanggal 4 Februari 2008.](http://www.yanmedikdepkes.net/hta/Hasil%2520Kajian%2520HTA/2004/diakses%20tanggal%204%20Februari%202008)
44. Echinacea species as potential immunostimulatory drugs. Econ Med Plant Res. 1991; 5: 253-321.
45. Wagner V. Immunostimulating polysaccharides (heteroglycans) of higher plants. Arzneimittelforschung. 1985; 35: 1069-75
46. Stimpel M. Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant Echinacea purpurea. Infect Immun. 1984; 46:845-49
47. Luettig B. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of Echinacea purpurea. J Natl Cancer Inst. 1989; 81: 669-75
48. Mose J. Effect of echinacina on phagocytosis and natural killer cells. Med Welt. 1983; 34: 1463-7
49. Vomel V. Influence of a non-specific immune stimulant on phagocytosis of erythrocytes and ink by the reticuloendothelial system of isolated perfused rat livers of different ages. Arzneimittelforschung. 1984; 34: 691
50. Brighthope I, Fitzgerald P. The AIDS Fighters. Keats Publishing, New Canaan, Conn. 1987; 10: 134

51. Zili Zhai, Yi Liu, Lankun Wu. Enhancement of innate and adaptive immune functions by multiple echinacea species. *J.Med Foot* 2008.18(4) 257-70
52. Cundell DR, Matrone MA. Dietary supplement, effects on immune system. *J. Health-syst Pharm.* 2007;64(5): 467-80
53. Peter thomas. Echinacea . Natural standard monograph. 2008. www.naturalstandard.com Diakses tanggal 6 oktober 2007.
54. Giles J, Palat C, Chien S, Chang Z, Kennedy D. Evaluation of echinacea for treatment of the common cold. *Pharmacotherapy.* 2000; 20(6): 690-7.
55. Anonim. Cancer and the immune system : The vital connection. <http://www.cancerresearch.org/immunology/oncogen>. Diakses tanggal 14 Mei 2007
56. Fiebert SG, Kamper KJ. Echinacea (E. angustifolia, E. pallida, and E. purpurea), <http://www.mcp.edu/herbal/default.htm>. Diakses tanggal 28 Mei 2007
57. Madiyono B, Moeslichan S. Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan Besar Sampel . Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar -dasar Metodologi Penelitian Klinis. 2nd ed. Jakarta : Sagung Seto; 2006.259-88.
58. M Sopiudin. Menghitung besar sampel. Dalam : Besar sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. 1st ed. Jakarta : Arkans ;2005 .19-70.
59. Kristen Crowley. Echinaceae.Nutrition noteworthy.1998;1(3) 143-67

60. Steffani Nicole D. The Anti-carcinogenic effect of Echinaceae purpurea and echinaceae pallida on a mammalian breast cancer cell line. Tennessee. Tennessee State University 2005. Dissertation.