

BAB 1

Pendahuluan

1.1. Latar belakang

Keganasan yang sering ditemukan diseluruh dunia adalah kanker payudara. Di seluruh dunia diperkirakan lebih dari 1,2 juta jiwa menderita kanker payudara, di Amerika sekitar 215.990 wanita didiagnosa menderita carcinoma mammae invasive. Pada tahun 2000, kanker payudara diperkirakan menjadi penyebab 189.000 kematian di negara maju, dan 184.000 kematian di Negara berkembang (16% dan 12% dari seluruh kematian pada wanita yang disebabkan oleh kanker), dengan insidensi relatif tinggi yaitu sebesar 23,1 per 100.000 wanita.¹ Di Asia tenggara pada tahun 2000 didapatkan 55.907 kasus baru dan 24.967 kasus meninggal.² Kanker payudara banyak diderita oleh wanita dan sangat jarang ditemukan pada laki-laki. Sekitar 600.000 kasus kanker payudara baru didiagnosis setiap tahun dan 350.000 kasus diantaranya ditemukan di negara maju, sedangkan 250.000 kasus lainnya ditemukan di negara berkembang.³ Data Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia (BRK-IAPI) 1998 di 13 rumah sakit di Indonesia kanker leher rahim menduduki peringkat pertama dari seluruh kasus kanker sebesar 17,2% diikuti kanker payudara 12,2%.⁴ Di Semarang pada tahun 2001, ditemukan kasus kanker payudara sebanyak 769 kasus dan insiden ini berada pada urutan tertinggi kedua setelah kanker mulut rahim. Insiden puncak pada kelompok umur 45-54 tahun.⁵

Penyakit kanker umumnya dipandang oleh masyarakat sebagai penyakit yang tidak dapat disembuhkan dan berakhir dengan kematian disertai dengan penderitaan hebat. Asumsi masyarakat yang demikian ini menimbulkan stress bagi penderitanya. Stress sangat berpengaruh terhadap imunitas tubuh melalui stimulasi sekresi kortisol dan adrenalin dari korteks dan medula adrenal, juga berpengaruh terhadap pelepasan noradrenalin dari postganglion simpatik terminal saraf di pembuluh darah dan organ limfoid. Efek sistemik dari glukokortikoid dan katekolamin ini mempengaruhi pengaturan sitokin TH 1 dan TH 2. Stress akan menurunkan produksi sitokin TH 1 termasuk Interferon- γ (IFN- γ) yang dibutuhkan dalam respon imunitas seluler terhadap tumor.⁶ Penurunan IFN- γ merupakan faktor yang sangat menentukan dalam respon imun terhadap tumor. IFN- γ ini diketahui mempunyai peran yang penting pada aktivasi sel NK (Natural Killer) dan sel T limfosit sitotoksik (CTL).^{7,8} Sel NK dan sel CTL akan mengakibatkan apoptosis sel-sel tumor. Sel CTL dan sel NK melakukan cara sitotoksitas yang sama yaitu dengan mengeluarkan perforin dan granzyme, di mana perforin ini akan menimbulkan lubang pada membran sel target (sel tumor), untuk memasukkan granzyme (serine esterase) ke dalam sitosol. Akibat aktifitas sel-sel efektor immune tersebut maka sel-sel target akan mengalami apoptosis. Adanya apoptosis sel-sel tumor akan mempengaruhi ukuran perkembangan tumor.⁷

Echinacea sp merupakan immunostimulator yang banyak dan mudah didapatkan di pasaran, baik dalam bentuk obat maupun minuman suplemen

yang dapat diperoleh dengan harga murah. *Echinacea* dapat memacu monosit untuk menghasilkan sitokin yang akan membantu regulasi sistem imun. Pada hasil kultur, kelompok yang mendapat stimulasi *echinacea* menunjukkan peningkatan produksi sitokin dibandingkan dengan yang tidak distimulasi.⁹ Sitokin yang dihasilkan makrofag darah perifer mencit yang mendapat *echinacea purpurea* akan mengaktifasi sel T helper untuk berproliferasi. Dilaporkan juga bahwa aktivasi makrofag yang berhubungan dengan aktivasi limfosit T akan meningkatkan produksi IFN dan menstimulasi sel-sel T sitotoksik (CTL) dan sel-NK¹⁰. Peningkatan aktifitas CTL dan sel-NK diharapkan akan dapat meningkatkan ekspresi granzyme dan meningkatkan apoptosis sel tumor.

Penelitian ini belum pernah dilakukan pada hewan coba mencit C3H. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan untuk penelitian lebih lanjut pada manusia.

1.2. Rumusan Masalah

Melihat latar belakang tersebut diatas, maka dapat diambil perumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada peningkatan ekspresi granzyme pada mencit dengan adenokarsinoma mamma yang mengalami stress, yang mendapatkan dan tidak mendapatkan suplemen *Echinacea*?
2. Apakah ada perbedaan perkembangan massa tumor pada mencit dengan adenokarsinoma mamma yang mengalami stress, yang mendapatkan dan tidak mendapatkan suplemen *Echinacea*?

3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi granzyme dengan perkembangan massa tumor ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan perbedaan ekspresi granzyme dan perkembangan massa tumor pada pemberian imunostimulator echinacea.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Menganalisis peningkatan ekspresi granzyme mencit dengan adenokarsinoma mamma yang mengalami stress, yang mendapatkan dan tidak mendapatkan suplemen Echinacea?
2. Menganalisis perbedaan perkembangan massa tumor mencit dengan adenokarsinoma mamma yang mengalami stress, yang mendapatkan dan tidak mendapatkan suplemen Echinacea?
3. Menganalisis korelasi antara ekspresi granzyme dengan perkembangan massa tumor.

1.4. Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi mengenai pentingnya penggunaan imunostimulator pada penderita kanker terutama yang mengalami stress. Penelitian ini juga bermaksud memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang imunologi, herbal medicine dan khususnya di bidang onkologi.

Hasil penelitian ini diharapkan juga dapat memberikan landasan untuk penelitian lebih lanjut pada manusia.

1.5. Orisinalitas

Penelitian echinacea dalam pengaruhnya meningkatkan sistem imunoseruler telah banyak dilakukan. Ekstrak echinacea secara invitro meningkatkan fungsi imun pada AIDS. *E. purpurea* dapat merangsang produksi sel-sel NK serta fungsi sitolitiknya pada hewan coba yang mengalami penuaan. Echinacea meningkatkan respon imunitas seluler dengan menstimulasi fungsi makrofag di organ paru dan limpa pada tikus. Echinacea meningkatkan jumlah sebulan limfosit, memperbaiki sekresi perforin oleh sel NK dan CTL serta meningkatkan kadar IFN- γ dan indeks apoptosis pada mencit dengan adenokarsinoma mama yang mengalami stress.^{11,12,13} Penelitian mengenai pengaruh echinacea terhadap ekspresi granzym dan perkembangan masa tumor pada mencit dengan adenokarsinoma yang mengalami stress belum pernah dilakukan.

Penulis	Judul / penerbit	Hasil
See D, Broumand N, Sahl L, Tilles J.	In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and anti-body-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or AIDS patients. Immunopharmacology. Jan 1997; 35(3): 229-35	Ekstrak echinacea secara nyata akan meningkatkan fungsi imun yang imunitas selulernya tertekan seperti pada AIDS. ¹¹

Currier NL, Miller SC.	Natural Killer cells from aging mice treated with extracts from <i>Echinacea purpurea</i> are quantitatively and functionally rejuvenated. <i>Exp Gerontol.</i> 2000 Aug;35(5): 627-39	<i>E. purpurea</i> dengan komponen-komponen fitokimianya dapat merangsang produksi sel-sel NK demikian juga fungsi sitolitiknya pada binatang coba yang mengalami penuaan. ¹²
Goel V, Chang C, Slama J, Barton R, Bauer R, Gahler R, Basu T.	<i>Echinacea</i> stimulates macrophage function in lung and spleen of normal rats. <i>J Nutr Biochem.</i> 2002;13(8):487	<i>Echinacea purpurea</i> lebih meningkatkan sistem imunologis subset CD ⁴⁺ dan CD ⁸⁺ dibanding sel-sel T helper dan sel T supresor sebagaimana hasil penelitiannya dan ini menunjukkan adanya peningkatan respon imunitas seluler. ¹³
Parish Budiono	Pengaruh Pemberian <i>Echinacea</i> Terhadap sekresi limfosit dan sekresi perforin sel mononuclear pada mencit dengan adenokarsinoma payudara yang diberi stress.	Pemberian imunostimulator <i>Echinacea</i> pada mencit yang mengalami stress akan meningkatkan jumlah sekresi limfosit dan memperbaiki sekresi perforin oleh sel NK dan CTL. ¹⁴