

BAB 6

PEMBAHASAN

Kemoterapi merupakan terapi sistemik yang diindikasikan untuk tumor malignansi sistemik yaitu tumor yang telah dibuktikan atau diduga telah menyebar secara sistemik. Salah satu obat kemoterapi yang sering digunakan adalah pada kanker payudara adalah *Cyclophosphamide*, obat ini merupakan sitostatika golongan zat pengalkil yang mempunyai gugus alkil reaktif sebagai basa analog sitosin yang berikatan dengan guanin. *Cross-link* yang terjadi merubah ekspresi dari nukleotida sehingga RNA polimerase tak dapat memotong rantai *double helix* DNA. Akibat yang ditimbulkan dari *cyclophosphamide* adalah penghambatan proliferasi dari sel kanker. *Cyclophosphamide* merupakan zat pengalkil yang bekerja pada fase tidak spesifik, sehingga akibat yang ditimbulkan tidak hanya pada sel kanker tetapi juga sel normal lain termasuk sel hemopoitik.¹⁷

Penurunan sel hemopoitik akan mengakibatkan penurunan imunitas tubuh. Kenyataan klinik adanya peranan imunitas tubuh dalam penanganan kanker ditunjukkan dengan adanya kejadian-kejadian berikut : adanya regresi spontan pada beberapa jenis tumor (kejadian ini 1: 1000 kasus), timbulnya residif setelah adanya remisi yang lama, pada percobaan transplantasi tumor autologous pada penderita sendiri menunjukkan *take* yang rendah. Dalam *imunosurveillance* peranan sistem imun seluler lebih dominan dibandingkan dengan sistem imun humoral.²⁰ Terutama sel NK yang aktivitasnya dihubungkan dengan prognosis karena kemampuannya dalam mencegah metastasis dengan mengeliminasi sel

kanker dalam sirkulasi. Kemampuan sistem imun tubuh menghancurkan sel kanker terbatas, diperkirakan maksimal 10^{4-5} sel atau tumor sebesar 1 mm. Suatu imunostimulator diperlukan untuk meningkatkan kemampuan sel imun tubuh dalam membunuh sel kanker dan mengurangi efek samping dari penanganan kanker (operasi, radiasi dan kemoterapi).²⁴

Transfer factor merupakan salah satu imunostimulator yang dapat mentransfer kemampuan pengenalan terhadap patogen ke sel walaupun tidak kontak dengan patogen tersebut (sebagai fungsi memori). TF juga dapat meningkatkan kemampuan sistem imun dalam bereaksi terhadap patogen dan memicu pengenalan limfosit T terhadap antigen sehingga mengurangi masa jangkitan penyakit. Seperti kolostrum yang juga mengandung hormon pertumbuhan, TF juga mengandung IGF-1 natural yang istimewanya mampu mengadakan ikatan dengan reseptornya lebih dari 30 menit.^{14,15}

Kelompok kontrol, yaitu mencit C3H dengan adenokarsinoma payudara yang hanya mendapat pakan standart terlihat jumlah sel limfosit T yang mengekspresi CD4 didapat rerata 7,00 (\pm 1,00). Angka ini menggambarkan jumlah sel T CD4⁺ tanpa ada perlakuan pada mencit yang menderita adenokarsinoma payudara.

Kelompok perlakuan 1 (P1), mencit C3H dengan adenokarsinoma payudara yang diberi *cyclophosphamide*, terlihat bahwa terjadi peningkatan jumlah sel limfosit T yang mengekspresi CD4 secara signifikan ($p < 0,0001$) dibandingkan dengan kelompok kontrol, yaitu dari 7,00 pada kelompok kontrol menjadi 14,6 pada kelompok P1. Hal ini dapat terjadi dengan pemberian *cyclophosphamide*

akan menyebabkan destruksi dari tumor (apoptosis), yang selanjutnya akan diikuti peningkatan sel-sel pembersih seperti makrofag. Sel makrofag akan memproduksi IL2 yang dapat meningkatkan proliferasi pathway sel T CD4+.

Kelompok perlakuan 2 (P2) yaitu kelompok yang diberikan *Transfer Factor*, terdapat peningkatan jumlah sel T CD4⁺ disekitar sel tumor. Hal ini terlihat bahwa terjadi peningkatan jumlah sel T CD4⁺ secara signifikan ($p < 0,0001$) dibandingkan dengan kelompok kontrol, yaitu dari 7,00 pada kelompok kontrol menjadi 15,00 pada kelompok P2, hal ini membuktikan bahwa pemberian imunostimulator berupa *Transfer Factor* pada mencit adenokarsinoma payudara akan meningkatkan jumlah sel limfosit T. *Transfer Factor* merupakan pra-antigen kemungkinan dapat menstimulasi APC yang selanjutnya melalui MHC II akan membantu meningkatkan perubahan sel Th menjadi sel T CD4⁺.^{9,29} Penelitian lain menunjukkan bahwa *transfer factor* bekerja memperkuat kemampuan sel NK untuk menghancurkan sel-sel kanker tanpa harus mengenal memori terlebih dahulu.^{14,15}

Kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberikan kombinasi *Cyclophosphamide* - *Transfer Factor*, terdapat peningkatan jumlah sel limfosit di sekitar sel tumor. Hal ini terlihat bahwa terjadi peningkatan sel limfosit yang mengekspresi CD4 secara signifikan ($p < 0,0001$) dibandingkan dengan kelompok kontrol, yaitu dari 7,00 pada kelompok kontrol menjadi 20,00 pada kelompok P3. Penelitian pada manusia yang menderita keganasan payudara, pemberian *Transfer Factor* akan meningkatkan kemampuan sel NK, dimana didapat peningkatan sampai 4 kali lipat¹². Penelitian pada tikus yang mengidap kanker metastase ke paru dengan

kombinasi terapi antara kemoterapi *cyclophosphamide* dengan imunoterapi (IL-15) ternyata dapat memperpanjang lama hidup hingga 32% dan mampu meningkatkan level dari sel NK.^{15,33}

Penelitian lain menilai efek sinergisme *transfer factor* terbukti meningkatkan indeks apoptosis, meningkatkan jumlah makrofag, meningkatkan ekspresi perforin pada sel NK dan berkurangnya massa tumor. Hal ini akan menyebabkan peningkatan proliferasi sel limfosit T melalui jalur stimulasi dari IL2 yang selanjutnya APC melalui MHC II akan meningkatkan maturasi dari sel limfosit T menjadi sel Th yang mengekspresikan CD4⁺. Pada penelitian ini komponen campuran lebih meningkatkan jumlah sel T CD4⁺ daripada komponen terpisah. Studi ini menunjukkan kemampuan tersebut ada pada *transfer factor* yang mampu mempengaruhi nutrisi lain.^{7,9,33}