

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tumor ganas payudara merupakan penyakit keganasan dengan insidensi relatif tinggi yaitu sebesar 20% dari seluruh penyakit keganasan.¹ Sekitar 600.000 kasus baru ditemukan setiap tahunnya dan 250.000 kasus diantaranya terdapat di negara berkembang, sedangkan 350.000 kasus lainnya terdapat di negara maju.² Tahun 2005, di Amerika, didapatkan 211.240 kasus baru dengan jumlah kematian 40.410 wanita per tahun.³ Tahun 2006, di Eropa, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) mendapatkan 429.000 kasus baru, menempati urutan pertama diatas keganasan kolorektal dan paru. Kematian yang diakibatkan oleh tumor ganas payudara sebanyak 131.900 kasus, menempati urutan ketiga setelah keganasan paru dan kolorektal.⁴

Insiden tumor ganas payudara di Asia sebanyak 20 per 100.000 penduduk per tahun.⁵ BRK-IAPI (Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia) pada tahun 1994 menunjukkan bahwa persentase tumor ganas payudara wanita menduduki urutan kedua tertinggi (11,77%) dari semua kasus tumor ganas di seluruh pusat Patologi Anatomi di Indonesia.⁶ Tahun 2005 di Jawa Tengah ditemukan sebanyak 3.884 kasus (36,83%) dari seluruh kasus tumor ganas. Tahun 2005 di Semarang ditemukan sebanyak 749 kasus atau 19,62% dari keseluruhan kasus tumor ganas payudara di Jawa Tengah.⁷ Data dari Departemen Kesehatan RI hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) menunjukkan adanya

peningkatan angka kematian karena tumor ganas payudara.⁸ Moningkey menyatakan bahwa 70% penderita kanker payudara ditemukan pada stadium lanjut.⁹

Tumor ganas payudara akan menstimulasi respon imun seluler dan humoral. Meskipun sel kanker merupakan derivat sel tubuh sendiri, namun sel kanker akan mengekspresikan molekul yang akan dikenali oleh sistem imun sebagai benda asing. Respon imun terdiri atas 3 fase yaitu: pengenalan, aktivasi dan efektor. Respon imun terutama tergantung pada tiga tipe sel yaitu makrofag, limfosit T, dan limfosit B.¹⁰ Respon imun terhadap sel kanker dimulai dengan pengenalan antigen sel kanker oleh Limfosit T melalui mekanisme penyajian antigen oleh sel makrofag, selanjutnya akan terjadi aktivasi respon imun berupa proliferasi limfosit. Selanjutnya akan diaktifkan mekanisme efektor untuk mengeliminasi sel kanker.¹⁰

Sebaran limfosit disekitar sel kanker akan menyebabkan penurunan kecepatan pertumbuhan sel kanker. Penelitian *in vitro*, mendapatkan bahwa adanya sel imun disekitar sel kanker akan menyebabkan kematian sel kanker.¹⁰

Sel imun khususnya limfosit T sitotoksik (CTL), Sel NK (*Natural Killer*) dan makrofag berperan dalam *immunosurveillance* terhadap sel kanker. Setelah pengenalan sel kanker sebagai sel asing, sel-sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker.¹⁰⁻¹² Sel makrofag menghancurkan sel kanker dengan cara fagositosis. Sedangkan CTL dan sel NK membunuh sel target dengan cara mensekresikan perforin dan granzyme serta menggunakan reseptor famili TNF

seperti Fas, TNF serta *TNF-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL) untuk menginduksi apoptosis.¹¹⁻¹³

Salah satu modalitas pengobatan kanker payudara adalah sitostatika / kemoterapi. Kemoterapi pada penderita keganasan payudara dapat diberikan sebagai *adjuvan* maupun *neoadjuvan* terapi.¹⁴⁻¹⁷ Pemberian kemoterapi harus dijalani oleh penderita keganasan payudara, walaupun tidak nyaman. Ketidaknyamanan ini terjadi karena adanya efek samping yang langsung dirasakan oleh penderita seperti mual, muntah, sariawan, rambut rontok, diare, sakit tenggorokan, kulit menjadi hitam. Selain itu, kejadian efek samping lainnya yang dapat mengganggu keberhasilan pengobatan keganasan payudara adalah kejadian mielosupresi, hepatotoksik, dan imunosupresi.^{17,18}

Penderita keganasan payudara akan mengalami stress secara psikis maupun fisik, yang diakibatkan oleh karena adanya tumor ataupun proses pengobatan yang dijalani. Stress sangat berpengaruh terhadap sistem imun tubuh melalui mekanisme neuroendokrin. Pada kondisi stress akan terjadi penurunan respon sistem imun. Adanya stress pada penderita kanker payudara akan memberikan efek negatif pada sistem imun.¹⁹

Salah satu vitamin yang seringkali diberikan untuk meningkatkan sistem imun dalam praktek adalah vitamin C. Beberapa penelitian melaporkan bahwa vitamin C dosis tinggi intravena yang diberikan pada berbagai kasus keganasan dapat meningkatkan survival rate maupun kualitas hidup penderita.²⁰⁻²³ Dalam penelitian, didapatkan hasil bahwa vitamin C memiliki kemampuan sebagai imunostimulator, maupun sebagai antitumor karena perannya sebagai prodrug

H₂O₂. Sebagai imunostimulator, vitamin C akan meningkatkan aktivitas limfosit dalam fagositosis; meningkatkan jumlah IgA, IgG, IgM; meningkatkan sintesis komplemen; sintesis interferon; dan sintesis prostaglandin PGE1.²⁴⁻³⁰

Berdasarkan hal tersebut diatas diperkirakan pemberian vitamin C pada penderita kanker payudara akan memberikan manfaat berupa peningkatan aktivitas sistem imun khususnya sistem imun seluler.

1.2. Perumusan Masalah

1. Membuktikan bahwa jumlah makrofag disekitar sel tumor pada penderita keganasan payudara stadium IIIB yang mendapat vitamin C lebih banyak daripada yang tidak mendapat vitamin C ?
2. Membuktikan bahwa indeks apoptosis sel tumor pada penderita keganasan payudara stadium IIIB yang mendapat vitamin C lebih banyak daripada yang tidak mendapat vitamin C?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan umum

Membuktikan manfaat vitamin C sebagai imunostimulator terhadap imunitas seluler penderita keganasan payudara stadium IIIB.

Tujuan khusus

1. Membuktikan pengaruh pemberian vitamin C terhadap jumlah makrofag disekitar sel tumor pada penderita keganasan payudara stadium IIIB.
2. Membuktikan pengaruh pemberian vitamin C terhadap indeks apoptosis sel tumor pada penderita keganasan payudara stadium IIIB.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi bahan informasi tentang penggunaan vitamin C dalam terapi kanker payudara.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengelolaan kanker payudara pada manusia, dimana vitamin C dapat dipergunakan sebagai suplemen terapi.

1.5. Orisinalitas

Penulis	Judul / penerbit	Desain	Hasil
Yeom CH, Jung GC, Song KJ.	Changes of terminal cancer patients' health – related quality of life after high dose vitamin C administration. J Korean Med Sci 2007; 22: 7 – 11. ²⁰	Eksperimental	Ada peningkatan kualitas hidup (EORTC-QLQC30) sesudah pemberian vitamin C kombinasi intravena dan per oral dosis tinggi pada berbagai penderita keganasan stadium terminal
Padayatty SJ, Riordan HG, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M.	Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. CMAJ. March 28,2006. 174(7). 937-42. ²³	Eksperimental	Pemberian vitamin C intravena dosis tinggi dapat memperpanjang <i>survival rate</i> pada tiga kasus keganasan stadium terminal
Soeselo Daniel A, Handojo Djoko	Ukuran tumor, kadar Hb, dan jumlah leukosit pada penderita keganasan payudara yang menjalani kemoterapi + vitamin C oral. 2009.	Eksperimental	Terdapat pengecilan masa tumor sebesar 1,01 cm dibandingkan dengan yang hanya mendapat kemoterapi sebanyak tiga siklus saja.
Ujiyanto A, Darwito	Sebaran Limfosit sekitar tumor dan jumlah limfosit sel darah tepi pada penderita keganasan payudara yang	Eksperimental	Terdapat perbedaan jumlah limfosit sel darah tepi, dan jumlah limfosit sekitar jaringan kanker pada

	mendapat injeksi vitamin C. Mei 2010.		pemberian <i>injeksi vitamin C 2 gr /hari selama 5 hari</i> pada penderita karsinoma mamma yang mendapatkan kemoterapi.
--	---------------------------------------	--	---

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dalam hal variabel yang diteliti yaitu jumlah makrofag dan indeks apoptosis.