

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Kanker payudara menempati urutan pertama pada wanita setelah kanker leher rahim. Di Indonesia 96% tumor payudara justru dikenali oleh penderita itu sendiri sehingga memudahkan dokter untuk mendeteksi kanker payudara. Berbeda dengan di negara barat dimana setiap wanita usia subur diharuskan oleh asuransi kesehatan untuk memeriksakan payudaranya secara berkala sehingga stadium dini kanker payudara ditemukan jauh lebih tinggi daripada di negara berkembang. Hal ini disebabkan tidak ada keharusan untuk wanita usia subur memeriksakan payudaranya.^{1,2}

Insiden kanker payudara di dunia relatif tinggi, dilaporkan kejadian kanker payudara adalah 20% dari seluruh keganasan. Angka prevalensi kanker payudara yang tercatat di Amerika Serikat menempati urutan tertinggi pada wanita. Tahun 2008 diperkirakan 40.930 meninggal oleh karena kanker payudara. Satu dari delapan wanita di Amerika menderita kanker payudara dan satu dari 33 wanita meninggal oleh karena kanker payudara. Penelitian Ferlay dkk melaporkan pada tahun 2000 kejadian kanker payudara di Asia Tenggara adalah 55.097 kasus dan angka kematian yang terjadi adalah sebanyak 24.961 kasus.^{1,3} Data Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia (BRK-IAPI) 1994 memperlihatkan bahwa kanker payudara wanita menduduki urutan kedua tertinggi (11,77%) setelah kanker rahim (17,70%)

dari semua kasus tumor di seluruh pusat Patologi Anatomi di Indonesia dan merupakan 17,11% dari keseluruhan insiden kanker pada wanita setelah kanker leher rahim (24,14%).² Di Jawa Tengah pada tahun 2005 ditemukan sebanyak 3.8884 kasus (36,83%) dari keseluruhan kasus tumor ganas dan merupakan urutan kedua setelah tumor ganas leher rahim. Sedangkan di Semarang pada tahun 2005, ditemukan kasus kanker payudara sebanyak 769 kasus atau 19,26% dari keseluruhan kasus tumor ganas payudara di Jawa Tengah. Insiden puncak pada kelompok umur 45-54 tahun.^{4,5}

Pemahaman tentang perilaku sel kanker payudara serta faktor risiko telah banyak mengubah konsep dasar pengobatan. Dengan berkembangnya teknologi kedokteran menyebabkan modalitas terapi kanker menjadi lebih beragam dan mempengaruhi prognosa penderita kanker, sehingga pemilihan terapi dan seleksi penderita menjadi sangat penting.² Selama dekade terakhir ini perkembangan imunologi berjalan sangat pesat sesuai kemajuan teknologi. Segala sesuatu yang tidak dapat diterangkan dalam dunia kedokteran dicoba untuk dihubungkan dengan gangguan sistem imun manusia. Dugaan ini menyebabkan dilakukannya berbagai penelitian di bidang imunologi yang menghasilkan banyak temuan yang menyokong adanya keterlibatan sistem imun, etiologi dan patogenesis berbagai kelainan yang terjadi. 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. Tubuh mempunyai kemampuan untuk *immunosurveillance* terhadap sel kanker dan sel yang bermutasi untuk mencegah perkembangan sel kanker tersebut. Peranan sel-sel fagosit dan sitolitik dalam imunologi tumor banyak menarik perhatian peneliti. Sel imun yang

berada disekitar sel kanker dan berperan dalam *surveillance* terhadap kanker adalah *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL), sel *Natural Killer* (NK) dan *makrofag*. Setelah mengenal sel kanker sebagai sel asing, ketiga sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker. CTL dan sel NK melakukan cara sitotoksitas yang sama yaitu dengan mengeluarkan perforin dan granzyme, sedangkan makrofag menggunakan cara *fagositosis*. Selain melalui mekanisme tersebut diatas induksi *apoptosis* juga merupakan salah satu mekanisme eliminasi terhadap adanya sel kanker.^{6,7,8}

Granzyme atau disebut juga *serine esterase* merupakan komponen utama yang ada pada granula sel CTL dan sel NK. Sel CTL dan sel NK saat berinteraksi dengan sel kanker akan mensekresi perforin dan granzyme. Perforin akan menyebabkan kerusakan membran sel kanker yang akan memungkinkan granzyme untuk masuk kedalam sel kanker dan menginduksi *apoptosis*. Induksi *apoptosis* oleh granzyme akan memudahkan sel sistem imun untuk mengeliminasi sel kanker. Adanya peningkatan ekspresi granzyme menunjukkan respon yang baik terhadap terapi.^{8,9}

Aktivitas sel-sel tersebut melibatkan sitokin-sitokin yang akan memacu aktivitasnya terhadap sel-sel tumor. Salah satu sitokin yang penting adalah *Interferon- γ* (IFN- γ). *Interferon- γ* merupakan aktivator yang kuat untuk sel-sel fagosit mononuklear, dapat meningkatkan ekspresi *kompleks histokompatibilitas mayor* (MHC-I maupun MHC-II), meningkatkan sel T untuk berdiferensiasi dan memacu aktivitas sitolitik dari sel-sel NK yang sangat berperan pada imunologi tumor.¹⁰

Evaluasi keberhasilan terapi kemoterapi didasarkan pada *objective response rate* paska kemoterapi (*partial response dan complete response*). Kemoterapi pada

kanker payudara tidak cukup diberikan hanya dengan satu regimen. Regimen kemoterapi untuk kanker payudara yang sering digunakan adalah *cyclophosphamide*, *adriamycin*, *5 Fluoro Urasil (5FU)* dan *paclitaxel*.¹¹

Cyclophosphamide merupakan regimen kemoterapi kanker payudara yang paling sering digunakan. Bentuk *Hidroxy-peroxy-cyclophosphamide*, derivat aktif *cyclophosphamide*, menekan aktivitas sel *Natural Killer (NK)*, hal ini memperberat efek imunosupresan *cyclophosphamide*. Penderita kanker sendiri mengalami supresi imun, selain itu juga kemoterapi pada penderita kanker juga akan mempengaruhi sistem imun itu sendiri. *Cyclophosphamide* menimbulkan kerusakan DNA permanen dan menimbulkan efek yang lebih luas terhadap jaringan yang sedang membelah. Sel-sel labil, seperti sel *hemopoetik* dalam sumsum tulang, epitel rambut, epitel permukaan rongga organ dalam, yang mempunyai kemampuan membelah terus menerus dan berproliferasi tak terbatas, merupakan sasaran efek dari kemoterapi pada umumnya dan *cyclophosphamide* pada khususnya. Hal ini tampak jelas terlihat seperti rambut rontok, diare dan imunosupresi.¹²

Untuk meminimalkan efek samping tersebut digunakan *imunostimulator*. Salah satunya adalah *transfer factor*. *Transfer factor* merupakan salah satu *imunostimulator* yang diproduksi oleh limfosit T, tetapi sekarang dapat diperoleh dari pemurnian kolostrum sapi. Karena merupakan hasil ekstrak, berat molekul *transfer factor* lebih rendah dibanding kolostrum sehingga mengurangi insiden alergi. *Transfer factor* dapat mentransfer kemampuan pengenalan terhadap patogen ke sel walaupun tidak kontak dengan patogen tersebut (sebagai fungsi memori) dan dapat meningkatkan kemampuan sistem imun dalam bereaksi

terhadap patogen dan memicu pengenalan limfosit T terhadap antigen dan pada sisi yang lain berperan sebagai produk gen yang mampu mempresentasikan antigen ke limfosit T yang lain. Kemampuannya dalam meningkatkan jumlah dan aktivitas *Tumor Nekrosis Faktor* (TNF) α dan sel NK merupakan dasar pemikiran dalam penanganan kanker.^{13,14}

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian terapi kombinasi *transfer factor* dan *cyclophosphamide* terhadap ekspresi granzyme B pada adenocarcinoma mamma mencit C3H. Manfaat pemberian kemoterapi *cyclophosphamide* dan *transfer factor* pernah dilaporkan sebelumnya dan penelitian ini merupakan bagian dari penelitian payung untuk melengkapi manfaat *transfer factor* pada terapi keganasan yang dilakukan dengan menggunakan hewan coba.

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang diatas disusun permasalahan penelitian sebagai berikut:

- a. Apakah kombinasi *cyclophosphamide* dan *transfer factor* dapat meningkatkan ekspresi granzyme B mencit C3H dengan adenocarcinoma mamma dibanding yang hanya diberikan *transfer factor*?
- b. Apakah kombinasi *cyclophosphamide* dan *transfer factor* dapat meningkatkan ekspresi granzyme B mencit C3H dengan adenocarcinoma mamma dibanding yang hanya diberikan *cyclophosphamide*?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan bahwa pemberian kombinasi *cyclophosphamide* dan *transfer factor* dapat meningkatkan ekspresi granzyme B pada mencit C3H dengan adenocarcinoma mamma.

1.3.2. Tujuan khusus

- a. Menganalisis adanya peningkatan ekspresi granzyme B mencit C3H dengan adenocarcinoma mamma yang diberikan kombinasi *cyclophosphamide* dan *transfer factor* dibanding yang hanya diberikan *transfer factor*.
- b. Menganalisis adanya peningkatan ekspresi granzyme B mencit C3H dengan adenocarcinoma mamma yang diberikan kombinasi *cyclophosphamide* dan *transfer factor* dibanding yang hanya diberikan *cyclophosphamide*.

1.4. Manfaat penelitian

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi para klinisi tentang penggunaan *transfer factor* sebagai *imunostimulator* pada terapi kanker payudara.

- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya tentang penggunaan *transfer factor* sebagai *imunostimulator* pada pengelolaan keganasan khususnya kanker payudara.
- c. Hasil penelitian ini diharapkan mampu meningkatkan kualitas hidup penderita kanker payudara setelah dikombinasikan dengan *transfer factor*.

1.5. Keaslian penelitian

Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan antara lain :

Tabel 1. Keaslian penelitian

Penulis	Judul	Hasil
Letifov, Khalturina, Oganova. ¹⁵	<i>Transfer Factors Use in Immunorehabilitation After Infectious-Inflammatory and Somatic Diseases</i> Clinical Immunology Department, Moscow 2004; 35(3): 5-11	<i>Transfer factor</i> mampu memperbaiki efektivitas dan lama terapi.
Fabre RA, Perez TM, Aguilar LD. ¹⁶	<i>Transfer factors as immunotherapy and supplement of chemotherapy in experimental pulmonary tuberculosis.</i> Clin Exp Immunol. 2004 May; 136(2): 215–223	Pemberian <i>transfer factor</i> dan kemoterapi konvensional mempunyai efek sinergis menghambat proliferasi bakteri tuberculosis.
Anidya S. ¹⁷	Efek <i>Cyclophosphamide-Transfer Factor</i> Terhadap Proliferasi Sel (AgNOR) dan Volume Tumor	<i>Cyclophosphamide-transfer factor</i> mempunyai efek sinergis dalam menurunkan

Penulis	Judul	Hasil
	Adenocarcinoma mamma Mencit C3H [thesis]. Semarang (Indonesia): Diponegoro University; 2008	proliferasi sel tumor.
Muryanto. ¹⁸	Pengaruh kombinasi <i>transfer factor</i> – <i>cyclophosphamide</i> terhadap indeks <i>apoptosis</i> dan jumlah makrofag pada adenocarcinoma mamma mencit C3H [thesis]. Semarang (Indonesia): Diponegoro University; 2007	Pemberian kombinasi <i>transfer factor</i> - <i>cyclophosphamide</i> mempunyai efek sinergisme dalam membunuh sel kanker.
Nurchalamsyah W. ¹⁹	Pengaruh kombinasi <i>transfer factor</i> - <i>cyclophosphamide</i> terhadap skor ekspresi perforin pada adenocarcinoma mamma mencit C3H. [thesis]. Semarang (Indonesia): Diponegoro University; 2010	Pemberian kombinasi <i>transfer factor</i> - <i>cyclophosphamide</i> mempunyai efek sinergis dalam meningkatkan skor ekspresi perforin.