

BAB VI

PEMBAHASAN

Kemoterapi merupakan terapi sistemik yang diindikasikan untuk tumor malignansi sistemik yaitu tumor yang telah dibuktikan atau diduga telah menyebar secara sistemik. *Cyclophosphamide* 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 tidak dapat memotong rantai *double helix* DNA. Akibat yang ditimbulkan dari *cyclophosphamide* adalah penghambatan proliferasi dari sel kanker. *Cyclophosphamide* bekerja pada fese tidak spesifik, sehingga akibat yang ditimbulkan tidak hanya pada sel kanker tetapi juga sel normal termasuk sel hemopoetik.³¹

Penurunan sel hemopoetik mengakibatkan penurunan imunitas tubuh. Kenyataan klinik adanya peranan imunitas tubuh dalam penanganan kanker ditunjukkan dengan adanya kejadian-kejadian berikut : regresi spontan pada beberapa jenis tumor (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.²² Terutama sel NK yang aktivitasnya dihubungkan dengan prognosis karena kemampuannya dalam mencegah metastasis dengan megeeliminasi sel kanker dalam sirkulasi. Kemampuan sistem imun tubuh

menghancurkan sel kanker terbatas, diperkirakan maksimal 10^{4-5} sel atau tumor sebesar 1 mm. Diperlukan suatu imunostimulator untuk meningkatkan kemampuan sel imun tubuh dalam membunuh sel kanker dan mengurangi efek samping dari penanganan kanker secara konvensional (operasi, radiasi dan kemoterapi).²⁸

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

Kelompok kontrol (K), yaitu mencit C3H dengan adenocarcinoma mamma yang hanya mendapat pakan standart terlihat jumlah sel mononuklear (sel NK dan CTL) yang mengekspresi granzyme B didapat rerata $5,76 \pm 0,555$. Jumlah ini menggambarkan ekspresi granzyme B pada mencit yang menderita adenocarcinoma mamma tanpa mendapatkan perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa dengan adanya sel kanker, tubuh akan memberikan respon imun melalui proses sitolitik CTL terhadap sel target dengan mengaktifkan penggunaan enzim perforin dan granzyme.^{6,23,24}

Kelompok perlakuan 1 (P1), dimana mencit C3H dengan adenocarcinoma mamma yang diberi *cyclophosphamide* dan *transfer factor*, terlihat bahwa terjadi peningkatan jumlah ekspresi granzyme B di sekitar sel tumor. Hal ini ditunjukkan

dengan adanya peningkatan ekspresi granzyme B secara signifikan ($p < 0,001$) dibandingkan dengan kelompok K, yaitu dari 5,76 pada kelompok kontrol menjadi 12,6 pada kelompok P1. Penelitian pada manusia yang menderita keganasan payudara, pemberian *Transfer Factor* akan meningkatkan kemampuan sel NK, dimana didapat peningkatan sampai 4 kali lipat.^{13,14,15} 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. Penelitian lain menilai efek sinergisme *transfer factor* terbukti meningkatkan indeks apoptosis, meningkatkan jumlah makrofag, meningkatkan ekspresi perforin pada sel NK dan berkurangnya massa tumor. Peningkatan tersebut oleh karena peran *transfer factor* dalam meningkatkan sel NK untuk mengeluarkan 2 tipe reseptor yang memperkuat kemampuannya membunuh sel kanker sedangkan *cyclophosphamide* bekerja dengan memotong rantai DNA, sehingga keduanya memacu apoptosis tumor dari berbagai *pathway* baik dengan jalur intrinsik maupun ekstrinsik. Adanya peningkatan ekspresi granzyme B ini mempunyai nilai prognostik yang lebih baik, karena kecepatan pertumbuhan sel kanker akan menurun.^{9,12,13-16}

Kelompok perlakuan 2 (P2) dimana diberikan *transfer factor*, terdapat peningkatan jumlah ekspresi granzyme B yang terlihat secara signifikan dimana ($p < 0,001$) dibandingkan dengan kelompok K, yaitu dari 5,76 pada kelompok K menjadi 9,28 pada kelompok P2. Hal ini membuktikan bahwa pemberian imunostimulator berupa *transfer factor* pada mencit C3H dengan adenocarcinoma mamma mampu meningkatkan jumlah sel limfosit T. Penelitian lain menunjukkan bahwa *transfer*

factor bekerja memperkuat kemampuan sel NK untuk menghancurkan sel-sel kanker tanpa harus mengenal memori terlebih dahulu.¹³⁻¹⁶

Kelompok perlakuan 3 (P3) dimana pada kelompok ini diberikan *cyclophosphamide*, terlihat peningkatan ekspresi granzyme B secara signifikan ($p < 0,001$) dibandingkan dengan kelompok kontrol, yaitu dari 5,76 pada kelompok kontrol menjadi 9,00 pada kelompok P3. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian *cyclophosphamide* akan meningkatkan jumlah ekspresi granzyme B yang sebelum perlakuan sudah didapatkan adanya ekspresi granzyme B. *Cyclophosphamide* merupakan salah satu agen kemoterapi yang mampu menginduksi apoptosis dengan menstimulasi proses sitolitik CTL terhadap sel target dengan mengaktifkan penggunaan enzim perforin dan granzyme. Granzyme akan mengaktifkan procaspase endogen pada sel target. Aktifitas *caspase* merupakan bagian dari jalur kematian *apoptotic* pada umumnya.^{6,23,24}