

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah keganasan yang berasal dari sel pada jaringan payudara.¹ Kanker ini terjadi pada 8-9% wanita dan merupakan penyebab utama kematian pada wanita akibat kanker.^{2,3} Tujuh puluh delapan persen kanker payudara terjadi pada pasien yang berusia lebih dari 50 tahun dan hanya 6% pada pasien yang kurang dari 40 tahun dan setiap tahun didapatkan lebih dari 250.000 kasus baru di Eropa dan kurang lebih 175.000 di Amerika Serikat dengan rerata usia 64 tahun.^{2,3}

Diagnosis kanker payudara ditegakkan berdasar pemeriksaan klinis, dan penunjang.^{2,3} Pemeriksaan klinis pada akhirnya akan menunjukkan stadium klinis dalam bentuk TNM dan status performa yang dinilai berdasarkan Indeks Karnofsky.^{2,3} Pemeriksaan penunjang meliputi pemeriksaan radiologis, parameter laboratoris, gambaran histopatologis serta ekspresi biomolekuler sel kanker.^{2,3} Jenis terbanyak yang ditemukan berdasarkan data registrasi kanker di pusat- pusat pendidikan di Indonesia adalah karsinoma duktus invasif dengan stadium lokal lanjut stadium III B.¹

Terapi yang diberikan pada pasien karsinoma duktus invasif payudara stadium III B tersebut adalah kemoterapi *neoadjuvant*.⁴ Kemoterapi hampir selalu diberikan secara multi agen berupa regimen dengan siklus tertentu untuk mendapat efek yang maksimal dan mengurangi resistensi sel kanker pada jenis

pengobatan tunggal.^{3,4} Pemberian kemoterapi bersifat multi agen yang dikenal sebagai regimen. Para ahli bedah onkologi di Indonesia menetapkan regimen kemoterapi lini pertama adalah siklofosfamid – adriamisin – 5 fluorourasil (CAF) dengan agen utama adalah antrasiklin dengan angka *objective response rate* pasca kemoterapi regimen ini berupa *partial response* dan *complete response* (CR/PR) sekitar 22% - 40%.^{2,4}

Penggunaan antrasiklin berpotensi menimbulkan efek samping terhadap sel normal termasuk didalamnya adalah sistem imunitas seluler yang berada di dalam sistem perondaan sel kanker yaitu sel limfosit T CD8+ di dalam darah pasien.^{4,5,6} Antrasiklin dapat menginduksi mielosupresi ditandai dengan menurunnya limfosit setelah hari ke 7 sampai 10 setelah pemberian, dan terjadi pemulihan setelah hari ke 21.^{4,5}

Banyak zat yang diambil dari alam dan dibentuk ekstraknya agar dapat meningkatkan kemampuan imunitas dalam membunuh sel kanker maupun terhindar dari supresi akibat terapi yang diberikan pada inang. Zat ini salah satunya adalah *Eicosapentaenoic acid* (EPA) yang merupakan asam lemak esensial yang banyak terdapat di alam dengan harga terjangkau.⁷

Eicosapentaenoic acid dalam keseharian sering ditemui dalam bentuk omega-3 yang bisa didapat dari protein hewani seperti telur, ikan hering, ikan makarel, ikan salmon.⁷ Selain itu telah diproduksi EPA dalam bentuk susu bubuk dengan berbagai rasa agar memudahkan pasien untuk mengkonsumsinya.⁷ Dalam hal imunitas, EPA berfungsi sebagai suplemen untuk aktivitas imun seluler yang telah dibuktikan pada penelitian *in vitro* pada hewan yang telah diinokulasi

keganasan payudara, dan didapatkan adanya perbedaan respon imun pada hewan sehat dengan suplementasi dengan hewan dengan kanker yang diberi suplementasi.⁸ Telah banyak penelitian yang dilakukan pada hewan namun belum dibuktikan pada manusia.

Melalui mekanisme anti inflamasi, EPA menimbulkan efek immunomodulator dan EPA mendapat perhatian khusus menyangkut fungsinya sebagai prekursor asam eicosanoid dengan jumlah karbon 20 yang penting secara fisiologis. Asam ini termasuk kelompok substansi yang secara fisiologis potensial yaitu prostaglandin, *thromboxan* dan leukotrien yang berperan sebagai mediator inflamasi.⁶ Ketiga substansi ini terbentuk dari prekursor asam lemak dengan masuknya atom oksigen kedalam rantai asam lemak.^{8,9}

Kanker payudara merupakan pilihan pada penelitian ini karena merupakan keganasan yang cukup tinggi insidensinya yaitu sebesar 20 % dari seluruh keganasan, dengan stadium IIB merupakan stadium terbanyak serta memiliki modalitas terapi yang telah disepakati di Indonesia sehingga diharapkan hasilnya dapat dipakai secara luas.¹ Preparat EPA dipilih karena banyak dan mudah didapat pada ikan laut atau minyak ikan, mengingat negara kita adalah negara bahari dengan kekayaan laut yang berlimpah. Namun seiring penggabungan antara EPA dengan protein dan kalori akan mencegah penurunan berat badan yang sering timbul pada pasien kanker, maka preparat yang dipilih dalam penelitian ini adalah susu bubuk.

1.2. Rumusan Masalah

Adakah pengaruh pemberian EPA terhadap jumlah sel T CD8+ pasien karsinoma duktus invasif payudara yang menjalani kemoterapi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian EPA terhadap jumlah sel T CD 8+ dalam darah perifer pasien karsinoma duktus invasif payudara yang menjalani kemoterapi CAF.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan jumlah sel T CD 8+ dalam darah perifer pasien karsinoma duktus invasif payudara yang menjalani kemoterapi CAF siklus I dibanding jumlah sel T CD8+ dalam darah perifer pasien karsinoma duktus invasif payudara yang menjalani kemoterapi CAF siklus I dengan pemberian EPA.
2. Membuktikan terdapat peningkatan jumlah sel T CD 8+ dalam darah pasien karsinoma duktus invasif payudara yang menjalani kemoterapi CAF siklus I dengan EPA dibandingkan dengan kelompok kontrol.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengelolaan kanker payudara pada manusia.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan prosedur pemberian tambahan EPA sebagai bagian dari diet tinggi kalori tinggi protein (TKTP) sebagai diet standar bagi pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi

1.5. Orisinalitas Penelitian

Penelitian sebelumnya mengenai pengaruh diet EPA telah banyak dilakukan namun belum ada yang dilakukan pada manusia dengan kanker payudara jenis karsinoma duktus invasif stadium III B yang menjalani kemoterapi neoadjuvant siklus pertama . Penelitian lain yang terkait dengan judul penelitian ini dimuat dalam tabel 1.

Tabel 1. Daftar penelitian yang terkait dengan penelitian ini

Penulis	Judul/Penerbit	Hasil
Catherine J Field and Patricia D Schley. Am J Clin Nutr 2004;79;1190-88.	<i>Evidence for potential mechanisms for the effect of conjugated linoleic acid on kanker metabolism and imun function: lessons from n_3 fatty acids.</i>	Polyunsaturated n_3 fish oil fattyacids, docosahexaenoic acid (DHA) and Eicosapentaenoic Acid (EPA) , mempunyai aktifitas potensial antikanker. ⁸
Yaqoop P. Curr opin clin nutr metab care. 2003 Mar ;6:133-50	<i>Lipids and imun respon: from molecular mechanism to clinical application</i>	Rantai panjang n-3 PUFAs dapat meningkatkan regulasi pertahanan antikanker seperti sel natural killer sitotoksik dan respon humoral dan T sel. ¹⁰
Robinson LE, Clandinin MT, Field CJ. Breast Can Research and treatment 2002;73:145-60	<i>The role of dietary long chain n-3 fatty acids in anti-cancer imun defense and mamary tumour growth in rat: influensce of diet fat composition</i>	Pada tikus kanker rantai panjang n-3 PUFAs pada bagian rendah dapat signifikan meningkatkan natural killer sel sitotoksik dan pada proporsi tinggi mengaktifkan CD8+ dan CD28, juga meningkatkan nitric oxid dan produksi IL-2 setelah stimulasi mitogen. ¹¹
Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E. American J of Cancer 1998;82:395-402	<i>Dietary Omega-3 Poly-unsaturated Acids plus Vitamin E Restore Immunodeficiency and Prolong Survival for Severelly Ill Patients with Generalized Malignancy</i>	Malnutrisi akibat kanker, Omega-3 PUFA efek imunomodulator peningkatan jumlah CD3,CD4 dan CD 8 dalam darah pasien. ¹²

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan susu bubuk dengan komposisi utama EPA sebagai sumber asam lemak. Metode yang dilakukan pada penelitian ini dibandingkan dengan penelitian- penelitian sebelumnya adalah *Pre dan Post test randomized controlled design* pemberian EPA pada pasien kanker payudara karsinoma duktus invasif stadium III B yang menjalani kemoterapi. Variabel tergantung yang dinilai adalah jumlah sel T CD8+ dalam darah tepi setelah perlakuan.