

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini ingin membuktikan pengaruh penambahan phaleria macrocarpa pada 24 ekor mencit C3H Adenocarcinoma mammae yang mendapat terapi kombinasi AC terhadap peningkatan apoptosis, pengecilan besar tumor dan pengaruh terhadap jumlah leukosit dan trombosit. Penelitian ini telah dilakukan dengan baik karena seluruh mencit tetap hidup sampai akhir penelitian sehingga semuanya dapat dianalisis. Pembacaan indeks apoptosis, pengecilan tumor, jumlah leukosit dan trombosit dilakukan pakar yang sesuai dan oleh peneliti setelah dilakukan penelitian dan didapatkan nilai kesepakatan >95%.

Hasil uji statistik dengan ANOVA didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) dalam keempat kelompok studi. Hal ini terjadi baik pada variabel apoptosis maupun ukuran tumor.

Pemberian kombinasi AC pada penelitian ini ternyata secara signifikan meningkatkan apoptosis. Bila kita lihat pada hasil post hoc test maka variabel apoptosis menunjukkan adanya peningkatan yang cukup signifikan ($p < 0,001$) pada kelompok kombinasi kemoterapi AC. Hal ini diakibatkan efek kemoterapi dari agent tersebut mengaktivasi enzyme *caspase* yang dapat menginduksi apoptosis sel maligna Adenocarcinoma mammae.^{17,19,20,27} Penambahan phaleria macrocarpa tingkat apoptosisnya menjadi lebih baik dan dengan dosis phaleria yang makin meningkat Setelah diberikan tambahan ekstrak phaleria macrocarpa 0,0715mg/hari, tampak peningkatan apoptosis yang signifikan ($p = 0,025$)

dibandingkan dengan kelompok kombinasi kemoterapi AC. Tetapi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol yang belum mendapat kemoterapi terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,001$). Penambahan dosis phaleria menjadi 0,14 mg/ hari masih dapat menimbulkan peningkatan apoptosis yang cukup bermakna ($p = 0,009$) dibandingkan dengan penambahan dosis phaleria 0,0715mg/hari. Peningkatan apoptosis yang signifikan pada penambahan dosis phaleria dimungkinkan akibat efek salah satu senyawa aktif asam gallat yang terkandung dalam ekstrak phaleria macrocarpa meningkatkan protein pro apoptosis Bax, menurunkan protein anti apoptosis Bcl-2 serta Xiap, mengurangi *survival* dari *pathway* Akt/mTOR yang akan meningkatkan inisiasi apoptosis dan penambahan dosis dapat meningkatkan laju respon terhadap apoptosis.²⁹

Variabel ukuran tumor menunjukkan adanya penurunan yang cukup signifikan ($p = 0,001$) pada kelompok kombinasi kemoterapi AC dibandingkan kelompok kontrol dengan perbedaan terbesar 1,06%. Hal ini diakibatkan efek kemoterapi dari senyawa aktif cyclophosphamide menghentikan pertumbuhan tumor dengan cara *cross-link* baik *interstrand* maupun *intrastrand* di basa *guanin* posisi N-7 pada DNA *double helix* yang menyebabkan DNA akan terpisah atau pecah sehingga sel gagal membelah dan mati^{19,20,55,56}. Pada kelompok penambahan dosis phaleria 0,0715mg/hari tidak tampak hambatan perkembangan ukuran tumor yang cukup signifikan ($p = 0,224$) dibandingkan dengan kelompok kombinasi kemoterapi AC. Penambahan dosis pada kelompok penambahan dosis phaleria 0,14 mg/hari juga tidak dapat menimbulkan hambatan perkembangan ukuran tumor yang bermakna ($p = 0,856$) dibandingkan dengan kelompok

penambahan dosis phaleria 0,0715mg/hari. Hal ini terjadi karena phaleria macrocarpa hanya bersifat immunostimulator pada pengobatan adenocarcinoma mammae dengan kemoterapi sehingga belum dapat menggantikan fungsi kemoterapi tersebut.

Uji korelasi dilakukan pada seluruh kelompok variabel dan terlihat mempunyai korelasi negatif yang bermakna secara keseluruhan, Korelasi terbesar adalah pada kelompok 3 yaitu $r = -0,884$ ($p = 0,020$). Dari uji korelasi *Pearson* di dapatkan bahwa indeks apoptosis mempunyai korelasi negatif yang bermakna terhadap ukuran tumor. Hal ini terjadi karena apoptosis menimbulkan dehidrasi cepat dari sel, vakuolisasi sel membrane, kondensasi dari DNA, dan pembentukan badan apoptotic yang menimbulkan pengecilan sel.⁶⁹

Jumlah lekosit menunjukkan adanya penurunan yang signifikan ($p < 0,001$) pada kelompok pemberian kemoterapi Adriamycin + Cyclophosphamide (AC). Hal ini diakibatkan efek supresi sumsum tulang yang menyebabkan terjadinya penurunan jumlah sel lekosit, sel trombosit dan sel darah merah.^{16,46-48} Tetapi pada pemberian ekstrak phaleria macrocarpa pada penambahan dosis phaleria 0,0715mg/hari terlihat bahwa jumlah lekosit meningkat secara signifikan ($p < 0,001$) dibandingkan kelompok pemberian kemoterapi AC, demikian juga untuk penambahan dosis phaleria menjadi 0,14 mg/hr ($p < 0,001$). Jadi kemungkinan besar penurunan minimal jumlah lekosit ini karena efek polyphenol yang dilaporkan mempunyai kemampuan untuk menghambat aktivasi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B), suatu *transcription factor* yang berperan penting dalam regulasi molekul pembentukan sitokin, sehingga populasi sel myeloid imatur

(*myeloid suppressor cells* (MSCs) yang menyebabkan immunosupresi berkurang.^{21,67}

Jumlah trombosit menunjukkan adanya penurunan yang signifikan ($p < 0,001$) pada kelompok pemberian kemoterapi Adriamycin + Cyclophosphamide (AC). Hal ini diakibatkan efek supresi sumsum tulang yang menyebabkan terjadinya penurunan jumlah sel leukosit, sel trombosit dan sel darah merah.^{16,46-48} Tetapi pada pemberian ekstrak *Phaleria macrocarpa* pada penambahan dosis *Phaleria* 0,0715mg/hari terlihat bahwa jumlah trombosit meningkat secara signifikan ($p = 0,043$) dibandingkan kelompok pemberian kemoterapi AC, demikian juga untuk penambahan dosis *Phaleria* menjadi 0,14 mg/hr ($p = 0,012$). Jadi kemungkinan besar penurunan minimal jumlah trombosit ini karena efek polyphenol yang dilaporkan mempunyai kemampuan untuk menghambat aktivasi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B), suatu *transcription factor* yang berperan penting dalam regulasi molekul pembentukan sitokin, sehingga populasi sel myeloid imatur (*myeloid suppressor cells* (MSCs) yang menyebabkan immunosupresi berkurang.^{21,67}

Terdapat suatu fenomena yang menarik dari pembahasan diatas yaitu: kombinasi AC akan menekan jumlah leukosit dan trombosit sementara penambahan *Phaleria* meningkatkan status leukosit dan trombosit. Hal ini bisa menjelaskan bahwa penambahan *Phaleria* pada penambahan AC akan meningkatkan indeks apoptosis yang lebih tinggi dibanding yang hanya AC saja, karena apoptosis sangat dipengaruhi perforin dan granzime yang merupakan produksi CTL dan sel NK yang merupakan kelompok leukosit. Dari hasil ini

dapat dikatakan terdapat efek yang sinergis dalam rangka memperkecil ukuran tumor ganas payudara antara phaleria dan AC.

Mengingat uji pra klinis ini memberikan hasil positif pengaruh penambahan phaleria terhadap pengobatan standar kombinasi AC, maka perlu ditindak lanjuti dengan uji klinis. Mengingat bahwa sekarang phaleria telah banyak dikonsumsi dan dinilai aman, maka dapat dilanjutkan dengan uji klinis phase tiga.