

BAB I

PENDAHULUAN

1. Latar belakang

Kanker payudara terjadi pada 8-9% wanita dan menjadi penyebab utama kematian wanita yang diakibatkan kanker dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 18% dari kematian yang dapat dijumpai pada wanita¹. Di Indonesia kanker payudara didapatkan insidensi 11,5%, dengan 20.000 kasus baru pertahun dengan kenyataan bahwa lebih dari 50% kasus sudah berada pada stadium lanjut.²

Kanker payudara insiden meningkat cepat selama dekade ke empat kehidupan. Setelah menopause insiden terus meningkat tapi lebih lambat, puncaknya pada dekade 7 dan 8 dan menurun setelah umur 80 tahun.³ Kanker ini sudah didapatkan pada stadium lanjut (stadium III dan IV), sedangkan di AS masih dalam stadium dini (stadium I dan II). Ramli M dkk menemukan bahwa sebanyak 23 % pada stadium IIIA (*operable*) dan 40 % pada stadium IIIB (*inoperable*).⁴ Jenis histopatologis yang paling banyak yang ditemukan adalah karsinoma duktus invasif.

Pilihan terapi pada karsinoma duktus invasif payudara stadium IIIB adalah kemoterapi *neoadjuvant*. Sebagai lini pertama regimen kemoterapi yang telah disepakati untuk terapi di Indonesia adalah *Cytophosphamide Adryamicin Fluorouracyl* (CAF).⁵ Efek sitotoksik kemoterapi selain terjadi pada sel kanker, juga akan berakibat pada sel yang normal, dimana salah satunya adalah imunitas seluler. Sel imun khususnya limfosit

berperan dalam *immuno surveillance* terhadap sel kanker. Limfosit berperan penting dalam mengeliminasi sel kanker.⁶

Setelah terjadi pengenalan sel kanker sebagai sel asing, sel-sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker.⁸⁻¹⁰ Sistem imun sangat diperlukan untuk pertahanan tubuh terhadap antigen dan membunuh sel-sel kanker. Sel kanker dikenal tubuh sebagai suatu benda asing, tubuh kemudian merespon dengan sel imun secara humoral maupun seluler.⁷ Sistem imun seluler yang berperan terletak pada sel T. Sub populasi sel T baik T helper maupun T sitotoksik berperan dalam mengeliminasi antigen tumor. Antigen tumor bersama dengan MHC kelas II akan membentuk kompleks T helper (CD4) yang akan menghasilkan Th1 dan Th2. Sel Th1 terutama akan mensekresi *IFN γ* , *TNF α* dan *IL2* yang berperan penghancuran sel tumor.⁸ CD4 berfungsi sebagai dasar dari sistem imun/ *immune priming* dari sel CTL. CD4 T helper mempunyai peran penting dalam modulasi sistem imun terutama dalam mempertahankan efek anti tumor jangka panjang.⁹

Banyak penelitian membuktikan bahwa terjadi depresi imunitas seluler pada pasien yang sedang menjalani kemoterapi. Obat-obat kemoterapi golongan *anthrasiklin* memiliki efek samping berupa mielosupresi, utamanya neutropeni dan leukopeni. *Anthrasiklin* dapat menginduksi terjadinya mielosupresi yang ditandai dengan menurunnya leukosit setelah hari ke 7 sampai 10 setelah pemberian obat, dan terjadi pemulihan setelah hari ke 21.¹⁰ Dalam rangka mengurangi efek samping obat tersebut perlu dicari suatu terobosan terapi yang dapat bertujuan meminimalkan terjadinya efek samping.

Berbagai macam zat yang telah diteliti dan dicobakan untuk mengurangi efek depresi imunitas seluler ini yang dicari dari alam, baik dari tumbuhan atau berasal dari

hewan. Salah satu zat tersebut adalah *eicosapentaenoic acid* (EPA). EPA di dalam keseharian kita ditemukan dalam bentuk omega-3 yang bisa didapatkan dari protein hewani seperti telur, ikan hering, ikan makarel, serta ikan salmon yang mudah didapat di negara kita. Selain itu pula telah diproduksi EPA dalam bentuk susu bubuk yang dapat memudahkan penderita dalam mengkonsumsinya.^{7,8} EPA berfungsi sebagai suplemen untuk aktivitas imun seluler yang telah dibuktikan pada penelitian *in vitro* pada hewan yang telah diinokulasi dengan keganasan payudara, dan didapatkan adanya perbedaan respon imun antara hewan yang sehat dengan suplementasi dengan hewan mengandung tumor dengan suplementasi.⁷

Melalui mekanisme anti inflamasinya, EPA memberikan efek immunomodulator. EPA menyangkut fungsinya sebagai prekursor asam *eicosanoid* dengan jumlah karbon 20 penting secara fisiologis. Asam ini termasuk dalam kelompok substansi yang secara fisiologis potensial yaitu prostaglandin, *thromboxan* dan *leukotrien* yang berperan sebagai mediator inflamasi.⁴ Ketiga substansi ini terbentuk dari prekursor asam lemak yaitu dengan masuknya atom oksigen kedalam rantai asam lemaknya.⁸ Asam lemak terpenting yang bertindak sebagai prekursor untuk sintesa asam *eicosanoid* adalah *arachidonat*. Pemberian EPA pada orang dewasa yang dianjurkan adalah 1.250 mg/ hari.⁸

Kanker payudara dipilih pada penelitian ini karena merupakan salah satu keganasan dengan insidensi yang cukup tinggi yaitu 20 % dari seluruh keganasan, dimana stadium IIIB merupakan stadium yang paling banyak serta memiliki modalitas terapi yang telah disepakati bersama di Indonesia, sehingga hasilnya diharapkan dapat dipergunakan secara luas.¹ EPA dipilih karena merupakan preparat yang banyak dan mudah didapat seperti pada

ikan laut atau minyak ikan, mengingat negara kita kaya akan hasil lautnya yang melimpah. 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 untuk lebih memberikan rasa nyaman.¹¹

1.2. Rumusan masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian EPA oral pada jumlah limfosit dalam darah pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi?

1.3. Tujuan penelitian

Membuktikan ada peningkatan jumlah limfosit dalam darah pada kelompok pasien karsinoma duktus invasif payudara stadium IIIB yang menjalani kemoterapi CAF siklus pertama yang diberikan EPA oral dibanding dengan yang tidak diberikan EPA oral.

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 masukan bagi para klinisi termasuk dokter ahli bedah dalam pengelolaan kanker payudara, khususnya tentang pemberian EPA

1.5. Keaslian Penelitian

Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan antara lain :

Tabel 1. Daftar penelitian yang terkait dengan penelitian

Penulis	Judul/Penerbit	Hasil
Yaqoop P. 2003 ;6:133-50. Curr opin clin nutr metab care	<i>Lipids and imun respon: from molecular mechanism to clinical applikcation</i> ¹¹	Rantai panjang n-3 PUFAs dapat meningkatkan regulasi pertahanan antikanker seperti sel natural killer sitotoksik dan respon humoral dan T sel.
Robinson LE, Clandinin MT, Field CJ, 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> ¹²	Pada tikus tumor 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.
Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E. AmericanCancer 1998;82:395-402	<i>Dietary Omega-3 Poly-unsaturated Acids plus Vitamin E Restore Immunodeficiency and Prolong Survival for SeverellyIll Patients with Generalized Malignancy</i> ¹³	Pada pasien dengan malnutrisi akibat tumor, Omega-3 PUFA terbukti efek imunomodulator terhadap peningkatan jumlah CD3,CD4 dan CD 8 dalam darah pasien
Catherine J Field and Patricia D Schley, Am J Clin Nutr 2004; 79: 1190S– 8S.	<i>Evidence for potential mechanisms for the effect of conjugated linoleic acid on tumor metabolism and imun function: lessons from n_3 fatty acids</i> ¹⁴ .	Polyunsaturated n_3 fish oil fattyacids, docosahexaenoic acid (DHA) and Eicosapentaenoic Acid (EPA) , mempunyai aktifitas potensial antikanker.

Penelitian yang kami lakukan berbeda dari sebelumnya karena pada penelitian ini kami melakukan penelitian pada pasien karsinoma duktus invasif payudara yang

mendapatkan kemoterapi yang diberikan suplemen EPA. Pada penelitian ini dinilai jumlah limfosit pada penderita yang diberi perlakuan dan tidak diberikan perlakuan sebelum dan sesudah kemoterapi.