

BAB 5

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini kita dapat melihat bahwa selisih diameter tumor terbesar adalah pada kelompok K, dimana didapatkan selisih pertumbuhan tumor terbesar. Selisih pertumbuhan tumor terkecil di kelompok P4. Perbandingan antara kelompok K dengan seluruh kelompok perlakuan didapatkan perbedaan selisih pertumbuhan diameter tumor yang bermakna, artinya seluruh perlakuan yang diberikan akan menghambat pertumbuhan tumor yang bermakna.

Apabila kita melihat di antara seluruh kelompok perlakuan, maka akan terlihat bahwa pada kelompok P3 dan P4 terjadi perbedaan yang bermakna ($p=0,049$), artinya bahwa terjadi efek yang sinergi di antara pemberian kemoterapi paclitaxel dan cisplatin dengan *Phaleria Macrocarpa* dosis 0,0715 mg/hari (0,36 ml/hari). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa suplementasi *Phaleria macrocarpa* yang dikombinasikan dengan kemoterapi adriamycin dan cyclophosphamide pada mencit C3H yang diinokulasi kanker payudara dapat menghambat perkembangan tumor dengan meningkatkan indeks apoptosis sel tumor. Efek sinergi pada penelitian ini dimungkinkan karena hambatan pertumbuhan tumor tersebut dilakukan baik secara langsung ke target sel tumor maupun melalui *cell mediated immune system*.

Bila dilihat dari perbedaan dosis *Phaleria macrocarpa* pada kelompok P1 dan P2, tidak terjadi efek yang bermakna pada peningkatan dosis dari 0,035mg /hari (0,175 mL /hari) sampai 0,0715 mg /hari (0,36 mL /hari) ($p=0,827$). Ini berarti bahwa *Phaleria macrocarpa* dengan dosis 0,035mg /hari (0,175 mL /hari) sudah dapat memicu imunitas untuk menghambat pertumbuhan tumor. Peningkatan dosis tidak menyebabkan peningkatan hambatan pada pertumbuhan tumor, karena sistem imunitas mempunyai kapasitas tertentu

untuk bereaksi terhadap zat-zat pemicu. Apabila dosisnya terus ditingkatkan maka akan terjadi kejenuhan pada sistem imun.

Pada pemberian Kemoterapi saja dan *Phaleria macrocarpa* tunggal tidak terjadi perbedaan bermakna yang berarti (P3 terhadap P1 = 0,513 dan P3 terhadap P2 p=1,000). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian *Phaleria macrocarpa* memberikan efek terhadap hambatan pertumbuhan tumor yang identik dengan kemoterapi melalui pathway imunologis, meskipun secara kuantitatif lebih besar hambatannya pada kelompok perlakuan yang mendapatkan kemoterapi.

Bila kita melihat bahwa ekspresi *granzyme* tumor terbesar adalah kelompok P3 artinya adalah kelompok dengan ekspresi *granzyme* yang terbanyak. Sedangkan ekspresi *granzyme* terkecil di kelompok K. Perbandingan antara K dengan seluruh kelompok perlakuan terjadi perbedaan ekspresi *granzyme* yang bermakna (K dengan P1 p=0,049, K dengan P2 p=0,049, K dengan P3 p=0,049, K dengan P4 p=0,049), artinya seluruh perlakuan yang diberikan akan meningkatkan ekspresi *granzyme* yang bermakna.

Kalau kita melihat di antara seluruh kelompok perlakuan, maka akan terlihat bahwa pada kelompok P3 dan P4 terjadi perbedaan yang bermakna (p=0,049), artinya bahwa terjadi sinergi di antara pemberian kemoterapi paclitaxel dan cisplatin dengan *Phaleria macrocarpa*. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Heri Sugianto (2009) mengenai Pengaruh Ekstrak Mahkotadewa Terhadap *Granzyme* Sel Mononuklear Serta Perkembangan Massa Tumor Adenokarsinoma Mamma Mencit C3H, dimana pada penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna ekspresi *granzyme* sel mononuklear antar kelompok mencit C3H dengan adenokarsinoma mamma yang mendapat dosis bertingkat Mahkotadewa. Sedangkan efek sinergi antara *Phaleria macrocarpa* dengan kemoterapi paclitaxel dan cisplatin dimungkinkan karena *Phaleria macrocarpa* akan meningkatkan sistem imun seluler, sedangkan kemoterapi juga meningkatkan ekspresi *granzyme*. Secara teori kemoterapi akan

mensusupresi sistem imun, tetapi pada hasil ini ditemukan peningkatan ekspresi *granzyme*, hal ini dapat disebabkan karena sel-sel tumor yang sudah terekspose kemoterapi dan belum mati, akan mengekspresikan protein atau antigen-antigen yang asing terhadap sistem imun seluler, sehingga sistem imun tubuh akan meningkatkan produksi sel-sel CTL dan sel NK yang dapat mengenali target sel tumor.

Bila dilihat dari perbedaan dosis *Phaleria macrocarpa* pada kelompok P1 dan P2, terjadi efek yang bermakna pada peningkatan dosis dari 0,035mg /hari (0,175 mL /hari) sampai 0,0715 mg /hari (0,36 mL /hari) ($p=0,049$). Hal ini menunjukkan bahwa *Phaleria macrocarpa* dengan dosis 0,035mg /hari (0,175 mL /hari) sudah dapat memicu imunitas untuk menghambat pertumbuhan tumor. Peningkatan dosis dapat menyebabkan peningkatan ekspresi *granzyme*.

Pada penelitian ini didapatkan korelasi yang signifikan antara selisih diameter tumor terhadap Ekspresi *Granzyme* dengan nilai $p = 0,006$ ($p < 0,05$) dan $r = -0,668$. Hal ini sesuai dengan teori bahwa setelah mengenal sel tumor dengan caranya masing-masing, CTL dan sel NK melepas granula *azurofilik*. Granula ini akan menyelubungi sel target, kemudian akan bersatu dengan membrane sel target (eksositosis)^{3,16,19}. Granula CTL dan sel NK mengandung *perforin*, *sitotoksin*, *serine esterase (granzyme)* dan *proteoglikan*⁴. *Perforin* akan menimbulkan lubang pada membran sel target (sel tumor), dimana lubang tersebut merupakan pintu masuk bagi molekul sitotoksik lainnya dalam sitoplasma dan inti sel yang menyebabkan kematian dari sel target.^{2,4,22,24,25,26}

Dalam membunuh sel target ini melibatkan ekspresi permukaan FAS Ligan yang dipengaruhi reseptor, yang dapat mengakibatkan cross link sel target sehingga memicu kematian endogen (dikaitkan dengan apoptosis)^{6,15,20,24,27} secara bersama-sama dengan jalur granul (eksositosis dan FASL). *Granzyme* akan mengaktifkan *procaspase endogen* pada sel target. Aktifitas *caspace* merupakan bagian dari jalur kematian apoptosis pada umumnya.

Inhibitor *caspase* akan menghambat apoptosis dari jalur rusaknya nukleus; tetapi tidak menghambat apoptosis karena kerusakan yang bukan dari kerusakan inti tetapi hilangnya mitokondria potensial dan akan menghambat pertumbuhan tumor.^{4,23,24,28}