

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan suatu keganasan epitel duktus payudara maupun lobulusnya.¹ Keganasan ini merupakan tumor dengan prevalensi tertinggi dan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada wanita.² *World Health Organization* menunjukkan prediksi kematian akibat tumor payudara secara global berkisar 627.000 wanita atau lebih pada tahun 2018 dengan jumlah total kasus sebanyak 2.1 juta setiap tahunnya. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2018 mendata sebanyak 2.088.849 (11,6%) kasus baru kanker payudara. Hal ini membuat keganasan payudara menjadi penyebab utama kematian yang terjadi pada wanita akibat kanker, posisi ini berada diatas keganasan kolorektal dan paru. Sebanyak 626.679 (6,6%) kasus kematian disebabkan oleh keganasan payudara. Angka ini membuat kanker payudara menjadi penyebab kematian yang urutan ketiga setelah keganasan paru dan hepar.³

Di Indonesia, prevalensi tertinggi kanker payudara ditemukan di Jogjakarta (4.2%), diikuti Jawa Tengah (2.2%) lalu Bali (3%). *Pathological Based Registration*, menyebutkan bahwa keganasan payudara merupakan keganasan yang paling banyak terjadi dengan jumlah kasus sebanyak 18,6%. Hasil survei Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI) tahun 2010 memperkirakan jumlah kasus kanker payudara di Indonesia sebanyak 13/100.000 perempuan. Jenis kanker ini juga dapat diderita pria dengan kisaran jumlah kasu sebanyak 1%. Kasus kanker

payudara yang ditemukan di Indonesia sejumlah lebih dari 80% didiagnosis ketika sudah berada di stadium berat, pada stadium ini usaha tatalaksana yang dilakukan tidaklah mudah.⁴ Jawa Tengah menunjukkan insidensi keganasan payudara sebanyak 3.894 kasus (36,84%) pada tahun 2005 dari seluruh kasus keganasan, pada tahun 2005 ditemukan sebanyak 759 kasus atau 19,52% di Semarang dari semua kasus tumor ganas payudara di Jawa Tengah. Insidensi tertinggi kanker payudara terjadi pada kelompok usia 45 hingga 54 tahun.^{5,6}

Penatalaksanaan keganasan payudara terdiri dari berbagai modalitas terapi meliputi: pembedahan, kemoterapi, terapi hormonal, terapi target dan radioterapi. Pembedahan dan radioterapi sebagai modalitas terapi lokal defenitif, sedangkan kemoterapi, terapi target dan terapi hormonal sebagai modalitas terapi sistemik.⁴ Manajemen secara sistemik menggunakan terapi hormonal, kombinasi kemoterapi maupun perpaduan dua terapi tersebut merupakan pilihan terapi yang dapat diberikan pada pasien keganasan payudara. Penggunaan kemoterapi adjuvan secara tunggal tidak lebih efektif dibandingkan penggunaan kemoterapi kombinasi, risiko mortalitas tiap tahunnya diperkirakan turun sekitar 20% dengan terapi ini.⁷ *Doxorubicin*, *5-fluorouracil*, dan *cyclophosphamide* (FAC); *epirubicin*, *flourouracil*, dan *siklofosamid* (FEC); *cyclophosphamide* dan *doxorubicin* (AC) dan *cyclophosphamide*, *methotrexate* dan *flurouracil* (CMF) merupakan kemoterapi kombinasi yang paling banyak dipakai. Kombinasi kemoterapi tersebut diadministrasikan dengan durasi 3 - 4 minggu secara intermiten. Dalam 6 siklus selama 18 - 24 minggu FEC, FAC & CMF diadministrasikan, sedangkan dalam 4 siklus selama 12 - 16 minggu AC diadministrasikan. Studi telah melaporkan adanya peningkatan kesembuhan dan

kesempatan hidup pasien pada pemberian paclitaxel sebanyak 4 siklus tambahan terhadap 4 siklus AC dengan durasi 12-16 minggu.⁸

Kemoterapi lini pertama yang digunakan di Indonesia merujuk pada protokol Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia (PERABOI) adalah 5-*Fluorouracyl* - *Adriamycin* - *Cyclophosphamide* / 5-*Fluorouracyl* - *Epirubicin* - *Cyclophosphamide* (FAC/FEC).⁴ Angka keberhasilan kemoterapi didasarkan pada hasil *Objective Response Rate* pasca kemoterapi yaitu *Partial Response* (PR) dan *Complete Response* (CR). Kemoterapi pada keganasan payudara memiliki CR/PR hanya berkisar antara 20% - 40%.⁹

Penatalaksanaan dengan kemoterapi memiliki efek yang menguntungkan terhadap prognosis kanker payudara namun dapat menimbulkan beberapa efek samping. Efek samping kemoterapi langsung yang sering dikeluhkan oleh pasien adalah badan lemas, pusing, mual muntah, anoreksi, alopesia, diare, sakit tenggorokan, kulit menjadi hitam, stomatitis atau mukositis, sedangkan secara laboratorium dapat terjadi yaitu salah satunya adalah efek hepatotoksik.¹⁰

Pada tatalaksana kanker administrasi obat-obatan kemoterapi yang memiliki fungsi sitotoksik terhadap sel kanker tak terelakkan menyebabkan dampak negatif pada sel lain. Hepar adalah lokasi utama metabolisme untuk banyak obat ini, maka dari itu fungsi hepar perlu dipertimbangkan saat pemberian dosis kemoterapi. Kemoterapi adjuvan untuk kanker payudara dengan *cyclophosphamide*, *metotrexat*, dan 5- *Fluorouracyl* telah menghasilkan tes fungsi hati yang abnormal dan kelainan fokal pada pemindaian radionuklida.¹¹ Spesimen biopsi hati telah menunjukkan inflamasi lokal yang berat pada parenkim hepar. Sebuah studi yang lebih besar menggunakan regimen *cyclophosphamide*,

5- *Fluorouracyl*, dan *doxorubicin* sebagai terapi tambahan, menemukan 77% pasien memiliki kelainan fungsi hati yang muncul dalam 3 bulan pertama setelah kemoterapi diberikan.¹² Dalam penelitian yang dilakukan Moertel terkait penggunaan 5-*Fluorouracil* dan *Levamisole*, terdapat peningkatan yang dominan dari kadar alkali fosfatase, yang ditunjukkan oleh 73% pasien dengan bukti hepatotoksitas. Hal ini pertama kali diamati pada kisaran 1 hingga 12 bulan setelah kemoterapi dimulai.¹³

Mekanisme kerja agen kemoterapi dalam kanker berbeda-beda walaupun target utama biasanya sama yaitu *Deoxyribo Nucleud Acid* (DNA). 5-*Fluorouracil* menghambat sintesis DNA dengan efek samping mielosupresi, stomatitis, esofagitis, alopesia dan dermatitis. *Adriamycin* mengikat DNA untuk mencegah transmisi dan menghambat DNA, dengan efek sampingnya yaitu mielosupresi, sensitizer radiasi dan stomatitis. *Cyclophosphamide* menghambat sintesis DNA dengan efek samping sistesis hemoragik, mielosupresi, mual, muntah, sekresi ADH yang tidak sesuai, alopesia dan karsinogenik.¹⁴ Kemoterapi ini menghasilkan radikal bebas yang dapat membunuh sel kanker sebagai mekanisme sampingan. Radikal bebas dari hasil sampingan ini toxic bagi sel-sel kanker serta mendestruksi sel-sel tubuh yang sehat, khususnya sel-sel sedang aktif membelah.¹⁵

Terapi komplementer atau *Complementary Alternative Medicine* (CAM) merupakan berbagai terapi alami yang digunakan untuk menambah kesehatan penyembuhan dan kesejahteraan serta melengkapi perawatan medis yang berfokus pada suatu penyakit dan survei yang pernah dilakukan di US, ditemukan penggunaan *Complementary Alternative Medicine* (CAM) yang meningkat

sebanyak 34% sejak 1991 menjadi 42.2% di 1997, serta disebutkan bahwa 81% pasien keganasan memakai CAM di tahun 2002.¹⁶

Beberapa penelitian sudah diarahkan untuk menggunakan potensi bahan alam sebagai agen kemoprevensi atau pendamping kemoterapi yang bertujuan untuk meningkatkan sensitifitas sel kanker, menurunkan proliferasi sel-sel kanker, menurunkan *side effect* seperti hepatotoksik salah satunya akibat senyawa kemoprevensi dan obat-obatan kemoterapi.¹⁷

Salah satu bahan alami yang berpotensi mengurangi efek hepatotoksik adalah madu.¹⁸ Konsumsi madu dengan dosis 20 gram/ hari selama 2 minggu menunjukkan kadar alanine aminotransferase dan alkali phosphatase yang lebih rendah, hitung jenis leukosit dan trombosit yang lebih tinggi versus subjek kontrol pasien kanker payudara *post menopause* yang tidak konsumsi 20 gram madu selama 2 minggu pada.¹⁹ Terdapat peningkatan aktivitas AST dan ALT pada kelompok hewan percobaan yang diberikan cisplastin. Peningkatan kadar serum AST dan ALT telah dikaitkan dengan integritas struktur hepar yang rusak, karena komponen tersebut biasanya terletak pada sitoplasma dan baru dilepaskan ke dalam sirkulasi setelahnya kerusakan hati. Pemberian madu *royal jelly* sangat menghambat kerusakan hepar yang diinduksi cisplastin terbukti dengan menurunnya aktivitas serum AST dan ALT.²⁰

Salah satu terapi komplementer untuk penanganan pasien kanker payudara direkomendasikan penggunaan madu karena madu mudah didapat dengan biaya yang terjangkau serta madu mengandung zat flavonoid dengan kandungan polifenol dengan struktur kimia flavanon, flavun, katekin, isoflavon, flavonol, kalkon dan antosiadin yang juga ada di tanaman lain yang berkhasiat sebagai zat

pengikat radikal bebas. Penggunaan madu juga dapat digunakan pada pasien kanker karena madu berperan sebagai imunomodulator dan antiinflamator yang dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Penggunaan madu juga bertujuan sebagai anti kanker yang dapat mempengaruhi proliferasi sel kanker, apoptosis sel kanker, mempengaruhi aktivitas *Tumor necrosis factor* (TNF), antimutagen, dan modulasi aktivitas estrogen.²¹

Madu menyebabkan depolarisasi membran mitokondria sehingga membuat sel apoptotik pada banyak keganasan.²² Adanya peningkatan aktivasi caspase 3 dan pemecahan *poly*-(ADP-ribose) *polymerase* (PARP) pada keganasan kolorektal, dikaitkan dengan tingginya kadar tryptophan dan phenolic seperti yang disebutkan diatas.²³ Madu menyebabkan sel apoptotik akibat modulasi ekspresi protein antiapoptosis dan pro-apoptosis di kanker kolorektal. ROS (*reactive oxygen species*) yang dihasilkan madu akan memproduksi p53 untuk melakukan modulasi ekspresi protein antiapoptosis dan pro-apoptosis contohnya Bcl-2 & Bax.²⁴

Berdasarkan penelitian, disebutkan bahwa madu dapat mempengaruhi siklus pembelahan sel pada sel kanker. Madu yang diberikan bersana *Aloe vera* menyebabkan adanya protein Ki-67 yang menurun dalam sel tumor di tikus. Protein Ki-67 merupakan *marker* guna mengetahui "fraksi pertumbuhan" pembelahan sel. Protein Ki-67 tidak diekspresikan pada fase *rest* (G0) tetapi diekspresikan pada semua siklus fase pembelahan sel (G1, S, G2, dan mitotik). Hal ini menunjukkan penurunan proliferasi sel tumor dapat terjadi akibat pemberian terapi madu dengan cara menyebabkan penghentian siklus pembelahan sel kanker.²⁵

Madu memodulasi aktivitas dari *tumor necrosis factor* (TNF), telah terbukti menjadi mediasi untuk, progresifitas, pertumbuhan, dan perkembangan sel kanker.²⁶ Khasiat efek pro inflamasi dari TNF disebabkan karena TNF mampu mengaktivasi NF-kB. Aktivasi NFkB ini akan mengarah pada ekspresi gen proinflamasi seperti *lipoxigenase-2* (LOX-2), *cycloxygenase-2* (COX-2), kemokin, molekul adesi sel, *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), dan sitokin inflamasi. Semua komponen ini merupakan faktor pertumbuhan bagi banyak sel tumor.²⁷

Senyawa *phenolic* dalam madu bertanggung jawab untuk aktivitas anti-inflamasi.²⁸ Mekanismenya melibatkan reduksi aktivitas agen pro inflamasi COX-2 dan / *inducible nitric oxide syntesis* (iNOS) lewat *phenolic* / flavonoid. Senyawa pada madu diketahui ikut andil dalam meregulasi *ornithine decarboxylase*, iNOS, tirosin kinase & COX-2.^{29,30}

Konsumsi madu dengan dosis 1,2 g /kgBB yang dilarutkan dalam 250 ml air selama 2 minggu mampu meningkatkan antioksidan, dibuktikan dengan meningkatnya konsentrasi vitamin C darah sebesar 47%, β -karoten 3%, asam urat 12%, *glutathione reduktase* 7%, besi serum 20% dan menurunkan feritin plasma 11%, imunoglobulin E serum 34%, transaminase aspartat 22%, alanin transaminase 18%, dehidrogenase asam laktat 41%, menurunkan kreatinin kinase 33% dan menurunkan gula darah puasa 5%, Madu juga meningkatkan monosit 50%, meningkatkan limfosit, kadar tembaga serum 33%, zinc, magnesium dan hemoglobin. Penelitian tersebut di atas membuktikan bahwa madu meningkatkan antioksidan, besi serum dan indeks darah dan mineral penting dalam darah,

disamping itu menurunkan imunoglobulin E, enzim hati dan otot, dan gula darah puasa.³¹

Berdasarkan uraian tentang efek potensial madu sebagai *Complementary Alternative Medicine* (CAM) yang memiliki kemampuan imunomodulator, anti karsinogenesis, anti proliferasi, efek apoptosis, antioksidan dan anti inflamasi, maka dihipotesiskan bahwa madu yang diberikan selama pengobatan kemoterapi dapat mencegah dan mengurangi efek hepatotoksik pada pasien kanker payudara.^{21,31}

Dalam penelitian ini akan dilihat efektivitas madu dalam mencegah efek hepatotoksik pada pasien kanker payudara tipe duktal invasif yang mendapatkan kemoterapi FAC.

1.2 Perumusan masalah

1.2.1 Permasalahan umum

Apakah pemberian madu multiflora pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC efektif dalam mencegah efek hepatotoksik?

1.2.2 Permasalahan khusus

Permasalahan umum tersebut selanjutnya dijabarkan menjadi permasalahan khusus sebagai berikut:

- a. Apakah pemberian madu multiflora pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC efektif meningkatkan kadar enzim hepar *alanine aminotransferase/ ALT* dan *aspartate aminotransferase/AST*?

- b. Apakah pemberian madu multiflora pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC efektif meningkatkan kadar enzim hepar *alkaline phosphatase/ALP* dan *gamma-glutamyltransferase/ GGT*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis efektifitas pemberian madu multiflora pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC dalam mencegah efek hepatotoksik.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Membuktikan pemberian madu multiflora pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC efektif meningkatkan kadar enzim hepar *alanine aminotransferase/ ALT* dan *aspartate aminotransferase/AST*.
- b. Membuktikan pemberian madu multiflora pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC efektif meningkatkan kadar enzim hepar *alkaline phosphatase/ALP* dan *gamma-glutamyltransferase/GGT*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat klinis

Manfaat klinis pada pasien, diharapkan apabila terbukti pemberian madu multiflora dapat mencegah efek hepatotoksik, maka akan memberikan harapan baru pengelolaan efek samping hepatotoksik pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC.

1.4.2 Manfaat teoritis

Manfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan apabila penelitian ini terbukti maka dapat dijadikan panduan untuk studi lebih lanjut tentang pemberian madu mencegah efek hepatotoksik pada pasien kanker payudara yang di kemoterapi.

1.5 Orisinilitas Penelitian

Berikut beberapa penelitian yang pernah dilaporkan terkait pemberian madu pada pasien kanker payudara jenis duktal invasif yang mendapat kemoterapi FAC.

Tabel 1. Daftar penelitian sebelumnya

No.	Penulis	Judul/Penerbit	Hasil
1.	Zaida Zakaria, et al.	Effects of honey supplementation on safety profiles among postmenopausal breast cancer patients.	Post-intervention, alanine aminotransferase levels were significant higher in the control group than in the honey group. White blood cell & platelet counts, also creatinine were significantly higher following honey supplementation for 12 weeks. Nevertheless, the values were still within normal ranges
2.	Ali Karadeniz, et al.	Royal Jelly Modulates Oxidative Stress and Apoptosis in Liver and Kidneys of Rats Treated with Cisplatin	Pretreatment with the RJ remarkably inhibited CDDP-induced liver damage as evidenced by decreased serum activities of AST and ALT. This protection may be due to antiapoptotic, antioxidant, and free radical scavenging activity of royal jelly and its components.

No.	Penulis	Judul/Penerbit	Hasil
3.	Qing-Yu Zhang, et al.	Natural Product Interventions for Side Effects of Chemotherapy and Radiotherapy	A natural polyphenol due to its anti-oxidative and anti-inflammatory effect can prevent against cardiotoxicity by cisplatin or radiation in rats by decreasing caspase 3 expression and the prominent nuclear DNA fragmentation as well as increasing mitochondrial complexes' activities.
4.	Laura M. Porcza, Claire Simms, Mridula Chopra	Honey and Cancer : Current Status and Future Directions	Before translation of evidence from cell culture & animal studies into the clinical, further study to examine molecular & cell effects of honey in tumour environment are needed.
5.	Sarfraz Ahmed, Siti Amrah Sulaiman, and Nor Hayati Othman	Taulang and Manuka honey Oral Administration Modulates Breast Cancer Progression in Sprague-Dawley Rats Model	Taalang & Manuka honey induces anti breast cancer activity. The mechanism of Tualang and Manuka honey by which TH and MH exert cancertherapeutic effects is through modulation of immune response by ameliorating haematological and serological and by activation of the intrinsic apoptotic pathway through upregulation of proteins proapoptotic such as Caspase-9, Apfa-1, p53, IFN- γ , and IFNGR1 & down regulate the expression of antiapoptotic proteins (Bcl-xL, COX-2, E2, TNF- α & ESR1)

No.	Penulis	Judul/Penerbit	Hasil
6.	Sibin Chandra	Efektivitas madu multiflora dalam mencegah mielosupresi. Studi kasus kanker payudara jenis duktal invasif grade III yang mendapat kemoterapi 5-fluorouracil, adriamicyn dan cyclophosphamide.	Penambahan madu pada kemoterapi FAC berefek mencegah mielosupresi. Terdapat perbedaan perubahan kadar Hb, jumlah leukosit, perubahan hitung jenis leukosit dan trombosit pada kemoterapi FAC dibandingkan FAC dan madu.