

**PERBEDAAN PENGARUH TERAPI SITOSTATIKA KOMBINASI FAC DENGAN
FEC TERHADAP KADAR SITOKIN T-HELPER 1 (IL-2, TNF- α DAN IFN- γ)
PENDERITA KARSINOMA MAMMA**

**(Comparison study of lymphocyte T Helper-1 cytokines (IL-2, TNF- α , and IFN- γ)
level of breast cancer patients undergoing treatment with combined cytostatic
regiments FAC or FEC)**



Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat S-2

HADI

G4A099005

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
PROGRAM PASCA SARJANA UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG 2004**

LEMBAR PENGESAHAN :

TESIS

**PERBEDAAN PENGARUH TERAPI SITOSTATIKA KOMBINASI FAC DENGAN
FEC TERHADAP KADAR SITOKIN T-HELPER 1 (IL-2, TNF- α DAN IFN- γ)
PENDERITA KARSINOMA MAMMA**

disusun oleh :
Hadi
G4A099005

telah dipertahankan di depan Tim Penguji Tesis
Pada tanggal 30 Desember 2004
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui :
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA, FIAC
NIP. 130 368 076

Prof. dr. Edi Dharmana, MSc., PhD., SpParK
NIP. 194703121976031001

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro

Prof. dr. H. Soebowo, SpPA(K)
NIP. 130 352 549

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa :

1. *Tesis ini merupakan bagian dari Riset untuk disertasi S3 berjudul : “Changes In The Molecular and Immunological Profiles Of Breast Cancer Patient Undergoing Treatment In Hospital Kuala Lumpur”. Oleh : dr. Noor Wijayahadi, M.Si*
2. Tesis ini merupakan hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan tinggi yang lainnya.
3. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Desember 2004

H a d i

G4A099005

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala karunianya sehingga tesis ini dapat kami selesaikan.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya kami sampaikan kepada kedua pembimbing : Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA, FIAC dan Prof. dr. Edi Dharmana, MSc., PhD atas bimbingan dan motivasinya sejak mulai persiapan proposal hingga penyelesaian tesis ini.

Kami mengucapkan terima kasih kepada para penguji : dr. H. Djoko Handoyo, SpB., SpBOnk; dr. Parno Widjojo, SpFK dan DR. dr. Hertanto Wahyu Subagyo, MS atas segala masukannya dalam penyusunan tesis ini.

Kami mengucapkan terima kasih kepada dr. Indra Widjaya, SpPA, dr. Lisyani Suromo, SpPK, dr. Andrew Johan, MSi sebagai nara sumber yang sudah memberi masukan di dalam penyusunan tesis ini.

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan segala fasilitas dalam menempuh pendidikan S2 pada Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro.

Tidak lupa kami mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada Bapak Rektor Universitas Diponegoro, Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP dan Kepala Bagian Ilmu Kedokteran Forensik FK UNDIP yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk menempuh program pendidikan S2 pada Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro.

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada dr. Noor Wijayahadi, M.Si & Istri beserta seluruh keluarga yang telah menerima saya sebagai anggota keluarga selama saya di perantauan Kuala Lumpur – Malaysia.

Kami juga mengucapkan terima kasih kepada segenap pasien atas kesediaan dan partisipasinya dalam proses penelitian kami.

Kami juga mengucapkan terima kasih kepada teman-teman dan semua pihak yang belum saya sebutkan satu-persatu yang telah membantu dalam penyelesaian tesis ini. Teriring do'a semoga menjadi amal yang baik dan mendapatkan balasan yang berlipat dari Allah SWT.

Semarang, Desember 2004

Penyusun,

dr. Hadi

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	v
Daftar Gambar.....	ix
Daftar Tabel	x
Daftar Grafik	xi
Abstrak	xii
Abstract	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah.....	3
1.3 Maksud dan Tujuan	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Karsinoma Mamma	5

2.1.1 Karsinoma Mamma non-invasif (in-situ)	6
2.1.2 Karsinoma Mamma ductus invasif	6
2.2 Stadium klinik dan <i>Histological Grading</i>	6
2.2.1 Stadium klinik	6
2.2.2 <i>Histological Grading</i>	7
2.3 Pengelolaan Karsinoma Mamma	8
2.4 Sitostatika pada Karsinoma Mamma.....	8
2.4.1 Sitostatika dan siklus sel	8
2.4.2 Terapi kombinasi FEC dan FAC	11
2.4.2.1 Terapi kombinasi FAC	11
2.4.2.2 Terapi kombinasi FEC.....	12
2.5 Respon Imun Anti tumor	12
2.5.1 Respon imun humoral terhadap sel tumor	13
2.5.2 Respon imun seluler terhadap sel tumor	13
2.5.2.1 Peranan CTLs.	13
2.5.2.2 Peranan sel T Helper (Th)	14
2.5.2.3 Peranan sel NK	14
2.5.2.4 Peranan sel B	17
2.5.2.5 Peranan makrofag	17
2.5.2.6 Peran sel dendritik	17
2.5.3 Peranan sitokin	19
2.5.3.1 Interferon- γ (IFN- γ)	20
2.5.3.2 Interleukin-2 (IL-2)	20

2.5.3.3 Tumor Nekrosis Faktor- α (TNF- α)	21
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	22
3.1 Kerangka Teori.....	22
3.2 Kerangka Konsep.....	23
3.3 Hipotesis.....	23
BAB IV METODE PENELITIAN	25
4.1 Desain penelitian	25
4.2 Tempat dan waktu penelitian	25
4.3 Populasi dan sample.....	26
4.4 Langkah kerja	27
4.5 Variable penelitian	28
4.6 Pengumpulan data	28
4.7 Analisis data	29
4.8 Definisi Operasional	29
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	31
5.1 Karakteristik penderita.....	31
5.2 Kadar IL-2, TNF- α dan IFN- γ sebelum pemberian terapi.....	32
5.3 Kadar IL-2, TNF- α dan IFN- γ setelah pemberian terapi	33
5.4 Perbedaan penurunan kadar IL-2, TNF- α dan IFN- γ sebelum dan sesudah pemberian terapi sitostatika kombinasi FEC dan FAC	33

5.5 Profil IL-2 penderita karsinoma mamma yang diberi terapi sitostatika	
kombinasi FEC dan FAC	34
5.6 Profil TNF- α penderita karsinoma mamma yang diberi terapi sitostatika	
kombinasi FEC dan FAC	36
5.7 Profil IFN- γ penderita karsinoma mamma yang diberi terapi sitostatika	
kombinasi FEC dan FAC	37
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	40
6.1 Kesimpulan	40
6.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41
Foto Dokumentasi Kegiatan Penelitian	47
Biodata Penulis	51

DAFTAR GAMBAR

No.	Judul Gambar	Halaman
1.	Gambar 2.1 Respon sel T Sitotoksik terhadap sel tumor	14
2.	Gambar 2.2 Respon sel NK terhadap sel Tumor	16
3.	Gambar 2.2 Respon sel NK terhadap sel Tumor	18

DAFTAR TABEL

No.	Judul Tabel	Halaman
1.	Tabel 5.1 Karakteristik penderita karsinoma mamma	31
2.	Tabel 5.2 Kadar sitokin Th-1 sebelum terapi dilaksanakan pada kedua kelompok; FEC dan FAC dan kelompok kontrol normal. Angka dalam tabel menunjukkan kadar sitokin dalam pikogram/mikroliter.	32
3.	Tabel 5.3 Kadar sitokin Th-1 sesudah 6 siklus pemberian terapi dilaksanakan pada kedua kelompok; FEC dan FAC dan kelompok kontrol normal. Angka dalam tabel menunjukkan kadar sitokin dalam pikogram/mikroliter.	33
4.	Tabel 5.4 Penurunan Kadar sitokin Th-1 sebelum dan sesudah terapi dilaksanakan pada kedua kelompok; FEC dan FAC dibandingkan dengan kelompok kontrol normal. Angka dalam tabel menunjukkan kadar sitokin dalam pikogram/mikroliter.	34
5.	Tabel 5.5 Kadar TNF- α sebelum dan pada saat 6 siklus terapi pada penderita karsinoma mamma kelompok FEC dan FAC. Angka dalam tabel menunjukkan kadar sitokin dalam pikogram/mikroliter.	35
6.	Tabel 5.6 Kadar IFN- γ sebelum dan pada saat 6 siklus terapi pada penderita karsinoma mamma kelompok FEC dan FAC. Angka dalam tabel menunjukkan kadar sitokin dalam pikogram/mikroliter.	36
7.	Tabel 5.7 Kadar IFN- γ sebelum dan pada saat 6 siklus terapi pada penderita karsinoma mamma kelompok FEC dan FAC. Angka dalam tabel menunjukkan kadar sitokin dalam pikogram/mikroliter.	38

DAFTAR GRAFIK

No.	Judul Grafik	Halaman
1.	Grafik 5.1 Diagram garis perubahan kadar IL-2 dari saat sebelum terapi (pre siklus) sampai dengan 6 siklus terapi penderita karsinoma mamma pada kelompok terapi FEC dan FAC.	35
2.	Grafik 5.2 Diagram garis perubahan kadar TNF- α dari saat sebelum terapi (pre siklus) sampai dengan 6 siklus terapi penderita karsinoma mamma pada kelompok terapi FEC dan FAC.....	37
3.	Grafik 5.3 Diagram garis perubahan kadar IFN- γ dari saat sebelum terapi (pre siklus) sampai dengan 6 siklus terapi penderita karsinoma mamma pada kelompok terapi FEC dan FAC.....	38

Abstrak

Latar belakang : Karsinoma mamma merupakan jenis keganasan yang sering dijumpai pada wanita yang penatalaksanannya meliputi meliputi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal dan imunoterapi. Pemilihan jenis terapi dan prognosinya dipengaruhi oleh umur, status menopause, stadium penyakit, jenis tumor dan gradasi histopathologi dan integrits system imun tubuh. Penelitian ini bertujuan membandingkan efek penekanan sistem imun seluler antara penderita karsinoma mamma yang diterapi dengan sitostatika kombinasi FAC (5-Fluorouracil, Adriamycine, Cyclophosphamide) dengan FEC (5-Fluorouracil, Epirubicine, Cyclophosphamide) dengan melihat perubahan parameter imunologis dari sel T- helper 1 yang memproduksi sitokin IL-2, TNF- α dan IFN- γ .

Tujuan : Membuktikan adanya perbedaan efek penekanan sistem imun antara penderita karsinoma mamma yang diterapi dengan sitostatika kombinasi FAC dengan FEC dengan melihat perubahan parameter imunologis dari sel T Helper 1 yang memproduksi sitokin IL-2, TNF- α dan IFN- γ .

Metodologi : Dari 31 pasien dengan diagnosis karsinoma mamma ductus infiltratif dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok I mendapat terapi sitostatika kombinasi FEC sebanyak 12 orang, Kelompok II mendapat terapi sitostatika kombinasi FAC sebanyak 19 orang. Kelompok kontrol adalah sukarelawan sehat sebanyak 15 orang. Sebelum terapi, dilakukan pengambilan sampel darah tepi untuk pemeriksaan kadar sitokin IL-2, TNF- α dan IFN- γ pada ketiga kelompok. Selanjutnya kelompok I dan II mendapatkan terapi yang sesuai hingga 6 siklus. Pemeriksaan kadar sitokin dilakukan setelah 22 hari pemberian sitostatika. Kadar sitokin sebelum dan sesudah pemberian sitostatika diperbandingkan dan dibuat profil sitokin. Selisih kadar sitokin sebelum dan sesudah pemberian sitostatika kombinasi dianalisis dengan uji beda variasi ANKOVA dengan kadar sitokin pre sebagai kovarian.

Hasil : Tidak terdapat perbedaan bermakna penurunan kadar IL-2 penderita karsinoma mamma yang mendapat terapi sitostatika kombinasi antara FEC dengan FAC serial ($p>0,05$). Tidak terdapat perbedaan bermakna penurunan kadar TNF- α penderita karsinoma mamma yang mendapat terapi sitostatika kombinasi antara FEC dengan FAC serial

($p > 0,05$). Tidak terdapat perbedaan bermakna penurunan kadar IFN- γ penderita karsinoma mamma yang mendapat terapi sitostatika kombinasi antara FEC dengan FAC

serial ($p > 0,05$).

Kesimpulan : Tidak terdapat perbedaan bermakna efek penekanan sistem imun seluler antara penderita karsinoma mamma yang mendapat terapi sitostatika kombinasi FEC dengan FAC berdasarkan penurunan kadar sitokin T helper 1 yang memproduksi IL-2, TNF- α dan IFN- γ .

Kata kunci : Karsinoma mamma, FAC, FEC, Interleukin-2, Tumor Nekrosis Faktor- α , Interferon- γ .

Abstract

Background: Breast cancer is the most common malignancy in women of which treatment modalities include various combinations of surgery, radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy, and immunotherapy. Prognosis and selection of therapy may be influenced by the age and menopausal status, stage of the disease, histological grades of the primary tumour, and the integrity of the immune systems. This study examines the effect of combination chemotherapy 5-Fluorouracil, Adriamycine, Cyclophosphamide (FAC) with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC) regimens on the T-helper-1 cytokines (IL-2, TNF- α , and IFN- γ) of patients with primary breast tumours, before and after treatment.

Objective : Our aim is to determine the profiles of T-helper-1 cytokines (IL-2, TNF- α , and IFN- γ) of breast cancer patients undergoing combined cytostatic therapy in order to make comparison between FAC vs. FEC ability in changing the cellular immune respons.

Methods: Blood from 31 breast cancer patients undergoing chemotherapy with FAC (12 patients) or FEC (19 patients) was taken before chemotherapy and after every cycle (3 weeks) for 6 cycles. Blood taken from 15 normal healthy donors served as normal control. Level of lymphocytes T-helper-1 cytokines (IL-2, TNF- α , and IFN- γ) were analyzed by ELISA using BD ELISA kits. Data were analysed using ANCOVA with pretreatment value as a covariance.

Results: There were no significant differences in changing IL-2 level in both groups of patients undergoing therapy with FAC and FEC ($p>0,05$). There were no significant differences in changing TNF- α level in both groups of patients undergoing therapy with FAC and FEC ($p>0,05$). There were no significant differences in changing IFN- γ level in both groups of patients undergoing therapy with FAC and FEC ($p>0,05$).

Conclusion: There were no significant differences between FAC and FEC therapy regimens suppressed the cellular immune respons.

Keywords: Breast cancer, FAC, FEC, Interleukin-2, Tumor Necrosis Factro- α , Interferon- γ .