

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Kanker payudara merupakan kasus keganasan dengan peringkat mortalitas ke-2 di Indonesia. Menurut data WHO tahun 2018, didapatkan 58.256 (16.7%) kasus kanker payudara dari 348.809 temuan kasus keganasan baru di Indonesia.<sup>1</sup> Kanker payudara merupakan suatu keganasan yang berasal dari jaringan payudara, umumnya dari kelenjar payudara. Kanker terjadi diakibatkan adanya kerusakan tatanan *deoxyribonucleic acid* (DNA) pada kromosom akibat zat karsinogen yang bersifat genotoksik dan menginduksi mutasi. Rusaknya rantai DNA menyebabkan pembelahan sel yang abnormal dan tidak terkendali.<sup>2</sup> Kanker memiliki sifat metastasis yang mampu menyebar ke organ lain di luar lokasi tumor primer. Kemampuan sel kanker untuk bermetastasis merupakan penyebab kematian utama dari kanker sehingga diperlukan tatalaksana yang komprehensif untuk meningkatkan prognosis pasien penderita kanker.<sup>3</sup>

Pembedahan, kemoterapi, radioterapi, terapi hormonal, serta terapi target merupakan tatalaksana umum pada kanker payudara.<sup>4</sup> Kemoterapi merupakan terapi sistemik yang mampu meningkatkan angka keselamatan pasien kanker payudara stadium awal yang telah dilakukan pembedahan. Jenis kemoterapi dapat berupa terapi sistemik berupa hormon, kemoterapi kombinasi atau keduanya.<sup>5</sup> Terapi lini pertama pada pasien yang mendapatkan kemoterapi merujuk pada protokol Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia (PERABOI) adalah 5-

Fluorouracyl – Adriamycin (Doxorubicin) – Cyclophosphamide (FAC) / 5-Fluorouracyl - Epirubicin - Cyclophosphamide (FEC).<sup>4</sup> Pemberian kemoterapi lini pertama diberikan sebanyak 6 siklus, dengan jangka waktu 18 hingga 24 minggu dan pemberian dilakukan secara intermiten dengan interval tiga sampai empat minggu.<sup>6</sup>

Kemoterapi sebagai salah satu modalitas terapi kanker, selain memiliki kemampuan untuk meningkatkan prognosis pasien juga memiliki efek samping yang membebani pasien. Selama kemoterapi pasien juga di monitoring melalui pemeriksaan laboratorium dan didapatkan tanda-tanda kardi toksik.<sup>7</sup> FAC / FEC yang merupakan lini pertama dalam kemoterapi pasien kanker payudara menunjukkan adanya efek kardi toksik. 5-Fluorouracyl yang merupakan analog Pyrimidine memberikan efek spasme dari pembuluh darah koroner. Pasien yang mendapatkan terapi Adriamycin dan Epirubicin juga menunjukkan adanya kardiomiopati hipokinetik. Miokarditis dilaporkan pada pasien yang mendapatkan terapi Cyclophosphamide.<sup>8</sup>

Efek sitotoksik obat kemoterapi tidak hanya mengenai sel kanker, namun juga mengenai sel lain. Kardi toksitas termasuk iskemia, vasospasm dan tromboemboli, hipertensi, disritmia, miokarditis, dan disfungsi ventrikel kiri yang menyebabkan gagal jantung. Beberapa penelitian menunjukkan toksisitas yang diinduksi oleh senyawa obat seringkali reversibel, dan telah diklasifikasikan sebagai tipe 2 kardi toksik.<sup>8,9</sup> Stres redoks, akibat peningkatan sekresi dari *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS), dapat secara langsung atau tidak langsung menginduksi cedera jantung. Inhibitor pensinyalan intraseluler (misal Inhibitor tirosin kinase) memblokir jalur yang merupakan

regulator utama fungsi miokard.<sup>9</sup> Dalam sebuah penelitian pemberian angiotensin-converting enzim inhibitor (ACE-inhibitor) sebagai preventif kardi toksitas pada pemberian kemoterapi, didapatkan sebanyak 114 pasien menunjukkan adanya peningkatan troponin I dari 473 pasien yang mendapatkan dosis tinggi kemoterapi. Dari kelompok yang mengalami peningkatan troponin I, 50 pasien (44%) didapatkan kadar troponin I bertahan hingga 1 bulan setelah pemberian kemoterapi dan diikuti dengan penurunan progresif pada LVEF dan peningkatan volume *end*-diastolik dan *end*-sistolik hanya pada subjek kontrol yang tidak diberikan ACE-inhibitor. Selama penelitian juga didapatkan 31 pasien mengalami gangguan jantung seperti *cardiac death*, edema paru akut, gagal jantung dan aritmia pada kelompok yang mengalami peningkatan troponin I.<sup>10</sup>

Selama beberapa dekade terakhir, penggunaan biomarker jantung telah diteliti sebagai alat baru yang dapat digunakan untuk identifikasi awal kardi toksitas yang diinduksi obat kemoterapi. Pemeriksaan biomarker jantung memiliki keuntungan invasif minimal, ekonomis, mudah untuk dievaluasi ulang, tidak membebani pasien, dan tidak tergantung operator. Sebagian besar penelitian mengenai penggunaan biomarker jantung dalam memonitor kardi toksitas kemoterapi merekomendasikan troponin, yang terkait dengan cedera kardiomyosit, serta *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) yang dilepaskan dari jantung sebagai respons terhadap ekspansi volume dan peningkatan tekanan dinding.<sup>8,11,12</sup>

Madu diketahui memiliki potensi dalam mengurangi efek kardi toksik.<sup>13</sup> Penelitian oleh Hassan et al. menunjukkan peningkatan aktivitas CK-BM pada hewan coba yang diberi paclitaxel, sedangkan kelompok yang menerima madu

Royal Jelly menunjukkan berkurangnya aktivitas CK-BM setelah 28 hari pemberian kemoterapi dan madu *Royal jelly*. Royal Jelly pada dosis 100 dan 150 mg/kg juga menurunkan kadar lipid peroksidase secara signifikan.<sup>14</sup>

Pemberian madu merupakan salah satu rekomendasi terapi komplementer pada kanker payudara, dengan melihat adanya zat flavonoid yang memiliki efek antioksidan dan berperan dalam pengikatan radikal bebas. Flavonol, flavanon, isoflavon, flavon, katekin, antosianidin, dan kalkon merupakan struktur kimia yang terdapat dalam zat ini. Selain mengandung antioksidan, madu merupakan bahan yang banyak beredar di masyarakat dan dapat diperoleh dengan biaya yang terjangkau. Selain itu, madu juga dapat digunakan pada pasien kanker karena berperan sebagai imunomodulator dan antiinflamator. Penggunaan madu juga bertujuan sebagai anti kanker yang dapat mempengaruhi proliferasi sel kanker, apoptosis sel kanker, mempengaruhi aktivitas *Tumor necrosis factor* (TNF), dan antimutagen.<sup>15</sup>

Peran madu sebagai terapi pada keganasan juga berkaitan dengan kemampuannya dalam menginduksi apoptosis sel melalui depolarisasi membran mitokondria.<sup>16</sup> Tingginya kadar tryptophan dan phenolic dalam madu berkaitan dengan perannya dalam meningkatkan aktivasi caspase 3 dan pemecahan poli-(ADP-ribosa) polimerase (PARP), khususnya pada keganasan kolorektal.<sup>17</sup> Madu menghasilkan p53 untuk memodifikasi pengeluaran protein pro dan antiapoptotik seperti Bax dan Bcl-2.<sup>18</sup>

Madu mempengaruhi penghentian siklus pembelahan sel kanker yang menyebabkan penurunan proliferasi sel tumor. Pemberian madu dengan *Aloe vera* menunjukkan adanya penurunan ekspresi Ki67-LI pada tikus. Protein Ki-67

merupakan *marker* untuk mengetahui "fraksi pertumbuhan" proliferasi sel. Protein ini diekspresikan pada keseluruhan fase proliferasi, meliputi fase G1, S, G2, dan mitosis; namun tidak diekspresikan pada fase istirahat (G0).<sup>19</sup>

Madu memodulasi aktivitas dari *tumor necrosis factor* (TNF), telah terbukti menjadi mediasi untuk progresifitas, pertumbuhan, dan perkembangan sel kanker.<sup>20</sup> TNF memiliki kemampuan proinflamasi dengan mengaktifkan NF- $\kappa$ B yang menginduksi gen proinflamasi seperti *lipoxigenase-2* (LOX-2), *cyclooxygenase-2* (COX-2), molekul adhesi sel, kemokin, *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), dan sitokin inflamasi. Semua komponen ini merupakan faktor pertumbuhan sel tumor.<sup>21</sup>

Senyawa *phenolic* dalam madu bertanggung jawab untuk aktivitas anti-inflamasi.<sup>22</sup> Mekanisme anti inflamasi melibatkan reduksi aktivitas agen proinflamasi, seperti COX-2 dan /atau iNOS. Madu diketahui terkait dalam regulasi protein ornithine decarboxylase, tirosin kinase, iNOS, dan COX-2.<sup>23,24</sup>

Berdasarkan uraian tentang efek potensial madu sebagai zat alami yang memiliki kemampuan immunomodulator, anti karsinogenesis, anti proliferaif, efek apoptosis, antioksidan dan anti inflamasi.<sup>15,25</sup> Pada penelitian sebelumnya terbukti pemberian madu multiflora dengan dosis pemberian 90 ml/hari setara dengan 3x2 sendok makan selama 14 hari mampu menghambat mielosupresi, maka muncul pertanyaan apakah madu yang diberikan selama kemoterapi pada kanker payudara dapat mencegah dan mengurangi efek kardiotoxik yang ditimbulkan.<sup>26</sup>

Penelitian ini akan melihat efektivitas madu dalam mencegah efek kardiotoxik pada pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi FAC.

## **1.2. Permasalahan masalah**

### **1.2.1. Permasalahan umum**

Apakah penambahan madu pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC dapat mencegah efek kardiotoxik?

### **1.2.2. Permasalahan khusus**

- a. Apakah terdapat perbedaan kadar troponin I antara pasien kanker payudara yang mendapatkan kemoterapi FAC dibandingkan yang mendapatkan kemoterapi FAC dan madu?
- b. Apakah terdapat perbedaan kadar NT-proBNP dalam darah antara pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC dibandingkan yang mendapat kemoterapi FAC dan madu?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Menganalisis efektivitas penambahan madu dalam mencegah efek kardiotoxik pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- a. Membuktikan bahwa terdapat perbedaan kadar troponin I dalam darah pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC dibandingkan dengan yang mendapat kemoterapi FAC dan madu.
- b. Membuktikan bahwa terdapat perbedaan hormon NT-proBNP dalam darah pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi FAC dibandingkan dengan yang mendapat kemoterapi FAC dan madu.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan**

Memberikan pengetahuan bahwa suplementasi madu dapat memproteksi jantung dari kardiotoxicitas akibat kemoterapi.

### **1.4.2. Manfaat untuk Masyarakat**

Memberikan harapan baru pengelolaan efek samping kardiotoxic dari kemoterapi FAC apabila terbukti pemberian madu dapat mengurangi efek kardiotoxic.

### **1.4.3. Manfaat untuk penelitian**

Memberikan referensi untuk penelitian berikutnya dalam pengembangan tatalaksana preventif efek samping kemoterapi FAC terutama di bidang ilmu onkologi.

## **1.5. Orisinalitas Penelitian**

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

**Tabel 1.** Daftar penelitian sebelumnya

No.	Penulis, judul, nama jurnal, tahun terbit	Metode penelitian	Hasil
1.	Sibin Chandra dkk. Efektivitas madu multiflora dalam mencegah mielosupresi. Studi kasus kanker payudara jenis duktal invasif grade III yang mendapat kemoterapi 5-fluorouracil, adriamicyn dan cyclophosphamide. FK Undip : Semarang. 2017 <sup>26</sup>	Desain: Randomized controlled trial Setting: RSUP dr. Kariadi Semarang Subyek: Wanita dengan kanker payudara jenis duktal invasif grade III usia 30-60 tahun yang berobat di RSUP Dr. Kariadi Semarang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok madu yang mendapatkan madu selama 14 hari sejak kemoterapi siklus I. Dilihat perubahan kadar Hb, jumlah leukosit, perubahan hitung jenis leukosit dan trombosit pada kemoterapi FAC dibandingkan FAC dan madu.	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.
2.	Zaida Zakaria dkk. <i>Effects of honey supplementation on safety profiles among postmenopausal breast cancer patients. J Taibah Univ Med Sci.</i> 2018. <sup>27</sup>	Desain: <i>Randomized controlled trial</i> Setting: <i>Oncology Clinic at Hospital Universiti Sains Malaysia (USM)</i> Subyek: Pasien wanita dengan kanker payudara stadium I, II, atau III yang didapatkan reseptor estrogen dan/atau progesterone positif. Peneliti membagi 2 kelompok yaitu kelompok	Pasca intervensi, kadar alanine aminotransferase secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kontrol daripada pada kelompok madu. Pada kelompok madu, jumlah sel darah putih, jumlah trombosit, dan kadar kreatinin secara signifikan lebih tinggi setelah suplementasi madu selama 12 minggu. Namun demikian, nilainya masih dalam kisaran normal



No.	Penulis, judul, nama jurnal, tahun terbit	Metode penelitian	Hasil
		dengan suplementasi madu dan kelompok kontrol	
3.	Hassan Malekinejad dkk. <i>Cardioprotective effect of royal jelly on paclitaxel-induced cardiotoxicity in rats. Iran J Basic Med Sci.</i> 2016. <sup>14</sup>	Desain: Eksperimental Setting: <i>Pharmacology &amp; Toxicology Department in Urmia University, Urmia, Iran</i> Subyek: Tikus Sprague Dawley jantan dibagi ke dalam lima subkelompok yaitu 4 kelompok, mendapatkan paclitaxel (7,5 mg / kg BB, mingguan), dan menerima berbagai dosis royal jelly (50, 100, dan 150 mg / kg BB) selama 28 hari berturut-turut. Kelompok terakhir hanya menerima royal jelly 100 mg / kg.	Studi ini menunjukkan efek kardioproteksi royal jelly terhadap tikus yang mendapat Paclitaxel yang bersifat kardiotoxik. Efek kardioproteksi dilihat dari perubahan biokimia seperti peningkatan laju peroksidasi lipid jantung dan kadar NO, penurunan kadar serum CK-BM, penurunan TAC, dan cedera histopatologis termasuk nekrosis miokard, edema dan kongesti.
4.	Sarfraz Ahmed dkk. <i>Oral Administration of Tualang and Manuka Honeys Modulates Breast Cancer Progression in Sprague-Dawley Rats Model. Evid Based Complement Alternat Med.</i> 2017. <sup>28</sup>	Desain: Eksperimental Setting: <i>Universiti Sains Malaysia, Malaysia</i> Subyek: Tiga puluh ekor tikus betina Sprague-Dawley (SD) diinduksi oleh karsinogen 1-metil-1-nitrosourea (MNU) 80 mg / kg. Perlakuan dimulai ketika tumor pertama yang muncul teraba mencapai ukuran 10-12 mm. Tikus dibagi menjadi beberapa kelompok	Madu Tualang dan Manuka menunjukkan efek antikanker. Mekanisme madu Tualang dan Manuka memberikan efek terapi kanker melalui modulasi respon imun dengan memperbaiki struktur hematologi dan serologi serta melalui aktivasi jalur apoptosis intrinsik dengan meningkatkan regulasi ekspresi protein proapoptotik seperti Caspase-9, Apfa-1, p53, IFN- $\gamma$ , dan IFNGR1.

No.	Penulis, judul, nama jurnal, tahun terbit	Metode penelitian	Hasil
		<p>sebagai berikut: Kelompok 0 (kontrol negatif); Kelompok 1 (kontrol positif); dan Kelompok 2 dan 3 yang masing-masing menerima 1,0 g / kg berat badan / hari madu Tualang (TH) dan madu Manuka (MH), selama 120 hari.</p>	<p>Secara bersamaan, madu ini mengatur ekspresi protein antiapoptotik seperti Bcl-xL, TNF-<math>\alpha</math>, COX-2, E2, dan ESR1</p>
5.	<p>Nagla A . El-Shitany dkk. <i>Protective Effect of Carvedilol on Adriamycin-Induced Left Ventricular Dysfunction in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of Cardiac Failure.</i> 2012.<sup>29</sup></p>	<p>Desain: Eksperimental Setting: <i>Hematology and Oncology Unit, Pediatric Department, Faculty of Medicine, Tanta University, Tanta, Egypt</i>  Subyek: Lima puluh anak dengan <i>acute lymphoblastic leukemia</i> (ALL) yang baru didiagnosis diikutkan dalam penelitian ini. Mereka dibagi menjadi 2 kelompok yang sama: 1) Adriamycin (ADR); dan 2) ADR + carvedilol. Pasien dievaluasi dengan pemeriksaan ekokardiografi konvensional 2 dimensi (2D), <i>pulsed tissue Doppler</i> (PTD), dan 2-dimensi <i>longitudinal strain echocardiography</i> (2DS) sebelum dan sesudah terapi. Plasma <i>lactic dehydrogenase</i> (LDH), <i>creatinine</i></p>	<p>Pasien yang mendapatkan ADR dengan carvedilol didapatkan peningkatan yang signifikan dalam <i>fractional shortening</i> (2D) dan <i>global peak-systolic strain</i> (2DS). Pemberian carvedilol terbukti menghambat peningkatan troponin I dan LDH dalam plasma yang diinduksi ADR.</p>

No.	Penulis, judul, nama jurnal, tahun terbit	Metode penelitian	Hasil
		<i>fosfokinase</i> (CPK), dan kadar troponin I juga dinilai sebelum dan sesudah terapi.	
6.	Ali Karadeniz dkk. <i>Royal Jelly Modulates Oxidative Stress and Apoptosis in Liver and Kidneys of Rats Treated with Cisplatin. Oxidative Medicine and Cellular Longevity</i> . 2011. <sup>30</sup>	Desain: Eksperimental Setting: <i>The Ataturk University's Experimental Research Centre</i> , Erzurum, Turkey Subyek: 24 Tikus Sprague Dawley dibagi ke dalam 4 kelompok yaitu: kelompok <i>control</i> (C), kelompok yang diinjeksi cisplatin (CDDP), kelompok yang diberi suplementasi royal jelly (RJ), kelompok yang diinjeksi cisplatin + suplementasi royal jelly (CDDP+RJ).	Pemberian RJ mampu menghambat kerusakan hati yang diinduksi CDDP sebagaimana dibuktikan dengan penurunan aktivitas serum AST dan ALT. Perlindungan ini kemungkinan disebabkan oleh aktivitas antiapoptotik, antioksidan, dan radikal bebas dari royal jelly dan komponen-komponennya.

Penelitian ini akan meneliti efek pemberian madu selama 14 hari pada pasien kanker payudara yang memperoleh kemoterapi FAC siklus pertama dibandingkan dengan pasien kanker payudara yang memperoleh kemoterapi FAC siklus pertama tanpa pemberian madu sebagai kontrol. Kedua kelompok akan diamati kadar troponin I dan NT-proBNP dalam darah sebelum mendapatkan kemoterapi dan 14 hari setelah kemoterapi siklus pertama diberikan. Efek dari madu menahan kardi toksitas dari FAC diharapkan dapat terlihat dari peningkatan troponin I dan NT-proBNP yang lebih minimal dibandingkan kadar troponin I dan NT-proBNP pada kelompok kontrol.