

## Analisis Pemberian Propolis terhadap Kadar CA 15-3 Kasus Kanker Payudara Stadium Lanjut

### Analysis of Administration of Propolis to CA 15-3 Level in Advanced Breasts Cancer Cases

Filandy Pai,<sup>1</sup> Christian Manginstar,<sup>2</sup> Marselus Merung,<sup>2</sup> Fredrik G. Langi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Divisi Onkologi Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

<sup>3</sup>Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: Filandypai@gmail.com

Received: June 1, 2023; Accepted: September 9, 2023; Published online: September 13, 2023

**Abstract:** Breast cancer is the first rank of cancer incidence and the second mortality rate in Indonesia. Propolis is already known as a potential anticancer agent. This study aimed to evaluate the effect of propolis administration on CA 15-3 level in breast cancer patients. This was a quasi experimental study with a pre and post test design. Subjects were patients with advanced breast cancer at the Surgery-Oncology polyclinic and Surgery nursing room at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital Manado from June 2022 to March 2023. There were 20 patients with breast cancer in this study, divided into two groups (treatment and control groups) with age and cancer location. Data were analyzed with the independent t-test. The results showed that the increase of CA 15-3 level in treatment group was  $8.3 \pm 3.5$  U/mL meanwhile in the control group was  $11.4 \pm 3.4$  U/mL. There was no significant difference in the increased level of CA 15-3 in the two groups ( $p=0.069$ ). In conclusion, propolis administration has descriptive effect on breast cancer patients with lower increase of CA 15-3 level compared to the control group, however, there is no significant difference between the two groups.

**Keywords:** propolis; breast cancer; CA 15-3 marker

**Abstrak:** Kanker payudara menduduki peringkat pertama insidensi kanker dan angka mortalitas kedua di Indonesia. Propolis telah dikenal sebagai agen antikanker yang potensial. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek pemberian propolis terhadap kadar plasma CA 15-3 penderita kanker payudara. Penelitian ini menggunakan metode kuasi eksperimental pre dan post tes dengan desain potong lintang. Subjek penelitian ialah pasien kanker payudara stadium lanjut di Poliklinik Bedah-Onkologi dan Ruang Perawatan Bedah RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sejak bulan Juni 2022 hingga Maret 2023. Jumlah subjek penelitian sebanyak 20 pasien, dibagi atas dua kelompok (kelompok uji dan kontrol) dengan data demografi usia dan lokasi kanker. Uji statistik yang digunakan ialah uji t tidak berpasangan. Hasil penelitian mendapatkan peningkatan kadar CA 15-3 kelompok uji ialah  $8,3 \pm 3,5$  U/mL sedangkan pada kelompok kontrol sebesar  $11,4 \pm 3,4$  U/mL. Tidak didapatkan perbedaan bermakna untuk kenaikan CA 15-3 pada kelompok uji dan kelompok kontrol ( $p=0,069$ ). Simpulan penelitian ini ialah pemberian propolis pada pasien kanker payudara stadium lanjut secara deskriptif berefek dengan kadar peningkatan CA 15-3 yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok penelitian.

**Kata kunci:** propolis; kanker payudara; penanda CA 15-3

## PENDAHULUAN

*World Health Organisation* (WHO) yang disadur dari *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN 2020), melaporkan bahwa kanker payudara menduduki peringkat pertama dalam insidensi kanker di dunia yaitu sebesar 2.261.419 (11,7%) dan angka mortalitas kedua setelah kanker paru yaitu sebesar 684.996 (6,9%). Data yang sejalan melaporkan kanker payudara menduduki peringkat pertama insidensi kanker di Indonesia yaitu sebesar 65.858 (16,6%) dan angka mortalitas kedua setelah kanker paru yaitu sebesar 22.430 (9,6%).<sup>1</sup> Perbedaan bermakna dalam jumlah mortalitas disebabkan karena sekitar 80% penderita kanker payudara di Indonesia berobat pada saat stadium lanjut.<sup>2</sup>

Produk lebah Propolis merupakan agen antikanker yang potensial dan telah disaring untuk mekanisme antikankernya. Komposisi kimia Propolis bervariasi dan tergantung pada sumber botaninya.<sup>3-5</sup> Propolis mengandung berbagai senyawa kimiawi, seperti polifenol (flavanoid, asam fenolat dan esternya, aldehyd fenolat, alkohol dan keton), terpenoid, steroid, asam amino dan berbagai komponen anorganik. Komposisi senyawa kimiawi dan aktivitas biologi propolis bervariasi tergantung lokasi geografi, asal tanaman, musim dan spesies lebah.<sup>6</sup> Telah dibuktikan bahwa Propolis memiliki berbagai aktivitas biologis seperti antibakteri, antijamur, antivirus, anestetik lokal, antiinflamasi, antioksidan, hepatoprotektor, imunostimulator, antikanker (antiproliferatif dan proapoptosis) serta berperan pada proses penyembuhan luka.<sup>7-9</sup>

Penanda tumor yang direkomendasikan dan sering digunakan untuk melihat respon terapi, prognosis serta metastasis kanker payudara ialah CA 15-3 serum (*carbohydrate antigen*). CA 15-3 ialah antigen protein yang mengandung karbohidrat yang disebut mucin 1 (MUC 1). MUC 1 adalah glikoprotein transmembran dengan domain ekstrasel yang terbentuk dari inti protein glikosilasi yang saling terkait, terdiri dari sejumlah variabel 20 asam amino yang diklasifikasikan ke dalam tujuh famili, MUC 1 sampai MUC 7, menurut karakteristik dan biomolekulernya. CA 15-3 menghasilkan inti sel yang identik diekspresikan berlebihan pada kanker payudara, sehingga CA 15-3 dapat digunakan sebagai penanda tumor.<sup>10</sup> Pasien dengan kadar CA 15-3 yang meningkat menunjukkan prognosis lebih buruk dibandingkan dengan yang memiliki kadar CA 15-3 normal.<sup>11</sup> Studi terbaru menunjukkan bahwa penentuan CA 15-3 setelah penderita kanker payudara pascaoperasi berguna untuk deteksi dini kekambuhan atau sedang bermetastasis.<sup>12</sup>

Bertolak dari hal-hal yang telah dipaparkan maka penulis tertarik untuk mengevaluasi efek pemberian propolis terhadap kadar plasma CA15-3 penderita kanker payudara.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat eksperimental pre dan post test dengan desain potong lintang dan pendekatan kuasi eksperimental. Penelitian dilaksanakan di Poliklinik Bedah-Onkologi dan Ruang Perawatan Bedah RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado pada bulan Juni 2022 hingga Maret 2023. Jumlah subjek berjumlah 20 pasien kanker payudara stadium lanjut yang dibagi atas dua kelompok yaitu kelompok propolis dan kelompok kontrol dengan data demografi usia dan lokasi kanker. Uji normalitas menggunakan uji Saphiro-Wilk, dan uji statistik menggunakan uji t-test tidak berpasangan

## HASIL PENELITIAN

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan usia pasien kanker payudara stadium lanjut. Rerata usia pasien pada penelitian ini ialah  $50 \pm 9,5$  tahun dengan rentang 29-65 tahun. Rerata usia pasien pada kelompok propolis ialah  $48 \pm 7,4$  tahun dengan rentang 34-59 tahun dan rerata usia pasien pada kelompok kontrol yaitu  $53 \pm 11$  tahun dengan rentang 29-65 tahun. Pada kelompok propolis dan kelompok kontrol, diagnosis terbanyak ialah kanker payudara sinistra dibandingkan kanker payudara dekstra (masing-masing berjumlah tujuh subjek), diikuti kanker payudara dekstra, dan yang paling sedikit ialah kanker payudara bilateral berjumlah satu subjek pada kelompok kontrol.

Tabel 2 dan Gambar 1 memperlihatkan perbandingan kadar CA 15-3 (U/mL) yang dinilai

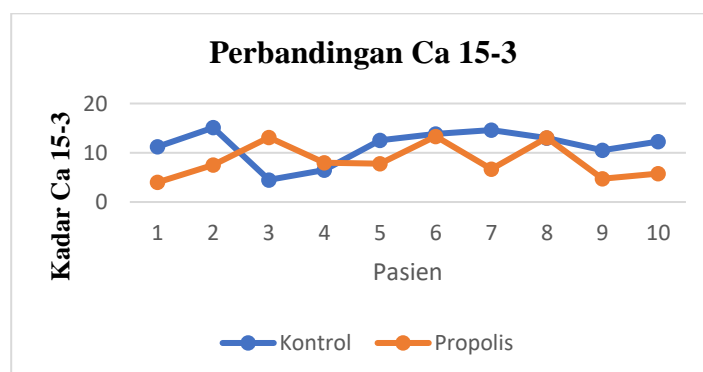
pada penelitian ini. Variabel perbandingan yang diukur ialah kadar CA 15-3 sebelum dan setelah pemberian propolis pada kelompok uji, serta kadar CA 15-3 pada kelompok kontrol. Uji normalitas dilakukan pada semua variabel dengan hasil distribusi normal, sehingga dilanjutkan dengan uji t-independen.

**Tabel 1.** Demografi subjek penelitian

Variabel	Propolis	Kontrol	Keseluruhan
Usia (tahun) rerata±SD	48±7,4	53±11	50±9,5
Rentang usia (tahun) (minimal-maksimal)	50,5 (34-59)	55,5 (29-65)	51,5 (29-65)
Diagnosis			
Kanker payudara sinistra	7	7	14
Kanker payudara dekstra	3	2	5
Kanker payudara bilateral	-	1	1

**Tabel 2.** Hasil perbandingan kadar CA 15-3

Pasien	Kelompok	Usia (tahun)	Ca 15-3 Pre (U/mL)	Ca 15-3 Post (U/mL)	Peningkatan
1	Propolis	59	83,5	87,5	4
2	Propolis	34	10,7	110,2	7,5
3	Propolis	40	120,4	133,5	13,1
4	Propolis	52	90	98	8
5	Propolis	51	68,6	76,4	7,8
6	Propolis	50	76,7	90,04	13,34
7	Propolis	42	73,6	80,3	6,7
8	Propolis	52	53,4	66,42	13,02
9	Propolis	53	89	93,7	4,7
10	Propolis	47	39,8	45,6	5,8
Rerata±SD		48±7,4	53,1±42,5	61,5±42,5	8,3±3,5
11	Kontrol	29	66,4	77,6	11,2
12	Kontrol	45	90,5	105,6	15,1
13	Kontrol	59	43,5	48	4,5
14	Kontrol	59	40,9	47,4	6,5
15	Kontrol	66	104,5	117	12,5
16	Kontrol	48	89,6	103,4	13,8
17	Kontrol	56	85,7	100,3	14,6
18	Kontrol	47	95,7	108,76	12,97
19	Kontrol	55	143,6	154,1	10,5
20	Kontrol	65	74	86,3	12,3
Rerata±SD		53±11	39,7±40,7	51,2±40,4	11,4±3,4



**Gambar 1.** Grafik perbandingan kadar CA 15-3

Kadar CA 15-3 diukur pada kelompok uji dan kelompok kontrol sebanyak dua kali yaitu sebelum dan setelah pemberian propolis pada kelompok uji yang berjumlah masing-masing 10 orang. Rerata peningkatan kadar CA 15-3 pada kelompok uji ialah  $8,3 \pm 3,5$  U/mL dan kelompok kontrol ialah  $11,4 \pm 3,4$  U/mL. Peningkatan kadar CA 15-3 pada kelompok uji secara deskriptif lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna untuk kenaikan CA 15-3 pada kelompok uji dan kelompok kontrol ( $p=0,069$ ).

## BAHASAN

Propolis mengandung berbagai senyawa kimiawi, seperti polifenol (flavonoids asam fenolat dan esternya, aldehid fenolat, alkohol dan keton), terpenoid, steroid, asam amino dan berbagai komponen inorganik.<sup>13</sup> Aktivitas kemopreventif propolis pada hewan uji dan kultur sel kemungkinan dikarenakan kemampuan menghambat sintesis DNA pada sel tumor, menginduksi apoptosis sel tumor, dan mengaktifkan makrofag untuk menghasilkan faktor yang dapat mengatur fungsi sel B, T, dan NK. Telah diketahui bahwa kandungan polifenol pada propolis memiliki aktivitas antimetastasis.<sup>14</sup>

Pada penelitian ini, aktivitas propolis diukur melalui hambatan dalam peningkatan kadar CA 15-3 pada saat pasien didiagnosis tumor payudara stadium lanjut dan selama menunggu hasil biopsi serta regimen kemoterapi dengan durasi penelitian 21 hari. Hasil pengukuran kadar CA 15-3 kelompok propolis secara deskriptif menunjukkan peningkatan yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Hasil uji statistik pada kelompok yang diberikan propolis dan kelompok kontrol menunjukkan hasil yang tidak bermakna secara statistik. Evaluasi CA 15-3 pada penderita kanker payudara pasca operasi berguna untuk deteksi dini kekambuhan atau sedang bermetastasis. CA 15-3 dapat memberikan informasi prognostik *real time* pada pasien dengan kanker payudara.

Ebeid et al<sup>6</sup> meneliti pasien kanker payudara stadium lanjut yang diberikan radioterapi dan propolis sebagai adjuvan terapi. Kombinasi radioterapi dan adjuvan propolis menunjukkan hasil yang baik pada peningkatan parameter penelitian. Propolis juga meningkatkan hemoglobin, kadar antioksidan, dan meningkatkan jumlah trombosit pada pasien yang menjalani radioterapi. Selain itu, pasien dengan radioterapi yang diberikan propolis mengalami waktu bebas gejala lebih panjang dibandingkan yang tidak diberikan adjuvan propolis.<sup>14</sup>

Penelitian yang dilakukan di negara Iran terhadap pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi dan diberikan propolis kemudian diukur efektivitas antioksidan, tingkat inflamasi, status nutrisi, dan kualitas hidup. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa pasien yang menjalani kemoterapi serta mendapatkan adjuvan propolis memiliki kadar TNF- $\alpha$  dan IL-2 lebih rendah dibandingkan kelompok tanpa diberikan propolis. Kelompok yang diberikan propolis pada tiga bulan observasi memiliki status nutrisi yang lebih baik serta kualitas hidup yang lebih baik dibandingkan kelompok yang tidak mendapatkan propolis.<sup>15-17</sup>

Chang et al<sup>18</sup> menunjukkan bahwa propolis menghambat proliferasi sel MDA-MB-231 yang dipicu oleh lipopolisakarida (LPS) dengan menginduksi apoptosis melalui peningkatan kaspase 3 dan poli ADP-ribose polimerase (PARP). Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa propolis menginduksi autofagi dengan meningkatkan ekspresi LC3-II dan mengurangi ekspresi level p62. Selain itu, propolis menurunkan molekul jalur sinyal inflamasi TLR4 seperti TLR4, MyD88, IRAK4, TRIF, dan NF- $\kappa$ B p65. propolis mempengaruhi respons imun dalam kehadiran kanker payudara. Penelitian ini juga melaporkan bahwa propolis secara bermakna mengurangi jumlah relatif sel T regulator CD4+, CD25+, FoxP3+ yang mengekspresikan IL-10 dan TGF- $\beta$  pada tikus dengan kanker payudara. Penekanan IL-10, yang merupakan sitokin immunosupresif, diyakini bermanfaat dalam mengobati kanker.<sup>18</sup>

Seyhan et al<sup>14</sup> meneliti ekstrak propolis dari tiga negara, yaitu China, Argentina, dan Turkey, dan melaporkan bahwa sitotoksitas terhadap tiga jenis sel kanker, yaitu MCF-7, SK-BR-3, dan MDA-MB-231 tidak berkorelasi dengan total fenolik dan/atau flavonoid tetapi lebih berkaitan dengan keragaman fenolik dan/atau flavonoid, yang menunjukkan bahwa aktivitas biologis propolis

disebabkan oleh sinergi senyawa bioaktif. Meskipun demikian, beberapa senyawa bioaktif yang berasal dari propolis, seperti krisin, asam kafeat fenetil ester (CAPE), asam kafeat, kuersetin, hesperidin, apigenin, naringin, mirisetin, luteolin, galangin, artepilin C, pinosembrin, bakarin, kardanol,  $\alpha$ -amirin, dan asam mangiferonik telah terbukti memiliki aktivitas anti-kanker payudara.<sup>19</sup>

## SIMPULAN

Pemberian propolis pada kanker payudara stadium lanjut secara deskriptif memiliki kadar peningkatan CA 15-3 yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok uji dan kontrol.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan pada studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ananda SK, Tragoolpua K, Chantawannakul P, Tragoolpua Y. Antioxidant and anticancer cell proliferation of propolis extracts from two extraction methods. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14(11):6991-5.
2. Chiu DK, Tse AP, Xu IM, Di Cui J, Lai RK, Li LL, et al. Hypoxia inducible factor HIF-1 promotes myeloid-derived suppressor cells accumulation through ENTPD2/CD39L1 in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun.* 2017;8:517. Doi: 10.1038/s41467-017-00530-7.
3. Darvishi N, Yousefinejad V, Akbari ME, Abdi M, Moradi N, Darvishi S, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of oral propolis in patients with breast cancer treated with chemotherapy: a Randomized controlled trial. *Journal of Herbal Medicine.* 2020;23:100385. Available from: 10.1016/j.hermed.2020.100385.
4. Davoodi SH, Yousefinejad V, Ghaderi B, Akbari ME, Darvishi S, Mehrabi Y, et al. Oral propolis, nutritional status and quality of life with chemotherapy for breast cancer: a randomized, double-blind clinical trial. *Nutr Cancer.* 2022;74(6):2029-37. Doi: 10.1080/01635581.2021.1988118.
5. Eales KL, Hollinshead KE, Tennant DA. Hypoxia and metabolic adaptation of cancer cells. *Oncogenesis.* 2016;5:e190. Doi: 10.1038/oncsis.2015.50.
6. Ebeid S, El Moneim NAA, El-Benhawy S, A Hussain N, Hussain M. Assessment of the radioprotective effect of propolis in breast cancer patients undergoing radiotherapy. New perspective for an old honey bee product. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences.* 2016;9(4). Doi: 10.1016/j.jrras.2016.06.001
7. Kartal M, Yildiz S, Kaya S, Kurucu S, Topcu G. Anti-microbial activity of propolis samples from two different regions of Anatolia. *J Ethnopharmacol.* 2003;86(1):69-73. Doi: 10.1016/s0378-8741(03)00042-4.
8. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1940-9. Doi: 10.1200/JCO.2005.02.6187.
9. Kubina R, Dzik AK, Dziedzic A, Bielec B, Wojtczka RD, Buldok RJ, et al. The ethanol extract of polish propolis exhibits anti-proliferative and/or pro-apoptotic effect on HCT 116 colon cancer and Me45 malignant melanoma cell in vitro conditions. *Adv Clin Exp Med.* 2015[24(2):203-12.
10. Khalil ML. Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asia Pac J Cancer Prev.* 2006;7(1):22-31.
11. Toi M, Inada K, Hoshina S, Suzuki H, Kondo S, Tominaga T. Vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor are frequently co-expressed in highly vascularized human breast cancer. *Clin Cancer Res.* 1995;1:961-4.
12. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.
13. Paulino N, Abreu SRL, Machodo G, Silveira E. 2009. Scientific evidences to pharmacological anticancer action of *Baccharis dracunculifolia* Brazilian propolis. *Rev Pesq Inov Farm.* 2009;1(1):15-26
14. Seyhan MF, Yılmaz E, Timirci-Kahraman Ö, Saygılı N, Kısakesen Hİ, Gazioglu S, et al. Different propolis samples, phenolic content, and breast cancer cell lines: Variable cytotoxicity ranging from

- ineffective to potent. *IUBMB Life*. 2019;71(5):619–31.
15. Vatansever HS, Sorkun K, Gurhan SID, Ozdal-Kurt F, Turkoz E, Gencay O, et al. Propolis from Turkey induces apoptosis through activating caspases in human breast carcinoma cell lines. *Acta Histochem*. 2010;112(6):546-56. Doi: 10.1016/j.acthis.2009.06.001
  16. Vaupel P, Mayer A, Hockel M. Tumor hypoxia and malignant progression. *Methods Enzymol*. 2004; 381:335–54. Doi: 10.1016/S0076-6879(04)81023-1
  17. Wagh VD. Propolis: A wonder bees product and its pharmacological potentials. *Adv Pharmacol Sci*. 2013;2013:308249. doi: 10.1155/2013/308249.
  18. Chang H, Wang Y, Yin X, Liu X, Xuan H. Ethanol extract of propolis and its constituent caffeic acid phenethyl ester inhibit breast cancer cells proliferation in inflammatory microenvironment by inhibiting TLR4 signal pathway and inducing apoptosis and autophagy. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):471. Doi: 10.1186/s12906-017-1984-9.
  19. Xuan H, Li Z, Yan H, Sang Q, Wang K, He Q, et al. Antitumor activity of Chinese propolis in human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cells. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:280120. Doi: 10.1155/2014/280120.