

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Sebaran limfosit disekitar sel kanker secara histologik mempunyai nilai prognostik yang baik karena kecepatan pertumbuhan sel kanker akan menurun. Secara *in vitro*, beberapa sel imun di sekitar sel kanker terbukti dapat membunuh sel kanker disekelilingnya.<sup>33</sup> Hubungan antara banyaknya limfosit yang ditemukan di antara kelompok sel kanker secara histologi dengan prognosis penderita telah ditunjukkan pada kanker leher rahim.<sup>37</sup>

Subpopulasi limfosit T, limfosit *T-helper* dan T- sitotoksik sama-sama berperan dalam mengeliminasi antigen tumor. Sel yang mengandung antigen tumor akan mengekspresikan antigennya bersama molekul MHC kelas I yang kemudian membentuk kompleks melalui TCR (*T-cell Receptor*) dari sel T- sitotoksik (CD8), mengaktifasi sel T- sitotoksik untuk menghancurkan sel tumor tersebut. Sebagian kecil dari sel tumor juga mengekspresikan antigen tumor bersama molekul MHC kelas II, sehingga dapat dikenali dan membentuk kompleks dengan limfosit *T-helper* (CD4) dan mengaktifasi sel *T-helper* terutama *subset* Th1 untuk mensekresi limfokin IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  di mana keduanya akan merangsang sel tumor untuk lebih banyak lagi mengekspresikan molekul MHC kelas I, sehingga akan lebih mengoptimalkan sitotoksitas dari sel T- sitotoksik (CD8).<sup>32,33</sup>

Makrofag juga berperan sebagai APC dalam mengolah dan mempresentasikan antigen tumor kepada sel T helper, maupun bertindak langsung

sebagai efektor dengan melisis sel tumor.<sup>31,35</sup> Makrofag yang berperan dalam mekanisme tersebut adalah makrofag aktif yaitu makrofag yang telah diaktifasi oleh *Macrophage Activating Factors* (MAF), suatu sitokin yang dihasilkan limfosit T yang distimulasi antigen. Makrofag aktif juga mensekresi sitokin antara lain IL-12 dan Tumor Necrosis Factor (TNF). IL-12 berperan memacu proliferasi dan aktivasi sel T CD4+, sel T CD8+ serta sel NK.<sup>33</sup>

Salah satu komponen minyak volatil yang ditemukan dalam *Nigella sativa* adalah timoquinon (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>, berat molekul: 164,2)<sup>50</sup> pertama kali berhasil diisolasi oleh El-Dakhkhny *et al.* pada tahun 1963. Penelitian-penelitian selanjutnya tentang timoquinon sebagai komponen terbesar minyak volatil menunjukkan bahwa zat ini mempunyai efek anti bakterial, antioksidan, antihistamin, anti inflamasi, anti diabetik, analgesik, anti piretik dan anti neoplastik. Studi anti neoplastik dari timoquinon mendapat perhatian yang besar.<sup>51,52</sup> *Timoquinon* sebagai zat aktif terbesar dalam *Nigella sativa* menginduksi terjadinya apoptosis sel kanker melalui mekanisme yang belum pasti.<sup>53,54</sup>

Sementara peran asam lemak yang juga merupakan kandungan dalam *Nigella sativa* juga mempunyai pengaruh terhadap apoptosis melalui penekanan terhadap bcl-2. Penekanan terhadap bcl-2 disebabkan karena asam lemak dapat menyebabkan *down regulasi* sinyal ErbB3, phosphoinositide3-kinase, Akt pathway, yang dapat menekan ekspresi bcl-2 sehingga dapat menyebabkan apoptosis.<sup>13</sup> Studi *in vitro* pada kanker kolon menunjukkan kemampuan timoquinon menginduksi apoptosis aktivasi caspase<sup>55</sup>. Penelitian lain juga menunjukkan *Nigella sativa* dapat merangsang peningkatan sel splenosit, Th 2 dan

aktivitas NK sel<sup>24</sup>. Studi anti kanker lainnya menyebutkan *Nigella sativa* merangsang peningkatan TNF, IL-6 dan peningkatan produksi VEGF oleh sel monosit, mekanismenya belum sepenuhnya dimengerti<sup>25</sup>. Terhadap sel adenokarsinoma pankreas disebutkan bahwa *Nigella sativa* dapat menghambat inhibisi NK-k $\beta$  dimana mekanismenya juga belum diketahui<sup>26</sup>

Penelitian mengenai efek *Nigella sativa* terhadap jumlah limfosit dan makrofag perlu dilakukan karena limfosit dan makrofag berperan dalam *immuno surveillance* kanker. Dalam penelitian ini didapatkan hasil, bahwa jumlah limfosit dan makrofag pada jaringan tumor ternyata meningkat secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol yang tidak mendapatkan ekstrak *Nigella sativa*. Juga semakin tinggi dosis yang diberikan semakin tinggi pula peningkatan jumlah limfosit dan makrofag (*dose dependent respons*). Peningkatan jumlah limfosit dan makrofag disini dibandingkan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, dimana hasil rerata jumlah limfosit pada kelompok kontrol : 6,4; kelompok P1 : 11,8; kelompok P2 : 15,4; kelompok P3 : 21,2. Hasil rerata jumlah makrofag pada kelompok kontrol : 2,6; kelompok P1 : 5,6; kelompok P2 : 8,6; kelompok P3 : 15,2. Hal ini sesuai dengan hipotesis kami bahwa terdapat peningkatan jumlah limfosit dan makrofag sekitar sel kanker payudara pada mencit C3H yang diberi ekstrak *Nigella sativa* dosis bertingkat dibandingkan dengan yang tidak diberi ekstrak *Nigella sativa*. Dugaan sementara kami mengenai mekanisme peningkatan jumlah limfosit dan makrofag, bahwa *Nigella sativa* dapat secara merangsang peningkatan jumlah limfosit dan makrofag melalui peningkatan TNF- $\alpha$ .