

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Karsinoma duktus invasif payudara stadium III B**

##### **2.1.1. Definisi**

Secara histologis, jaringan ikat padat tersebar berbentuk sarang atau beralur-alur. Sel berbentuk bulat sampai poligonal, bentuk inti kecil dengan sedikit gambaran mitosis. Pada tepi tumor, tampak sel kanker mengadakan infiltrasi ke jaringan sekitar seperti sarang, kawat atau seperti kelenjar. Karsinoma duktus invasif payudara merupakan bentuk paling umum dari kanker payudara. Karsinoma jenis ini merupakan 65-80% dari karsinoma payudara.<sup>13,14,15</sup>

Berdasarkan *American Join Committee on Cancer* telah disepakati bahwa kanker payudara stadium III B merupakan stadium lokal lanjut dengan kriteria yang ditentukan berdasarkan klasifikasi ukuran tumor (T) meliputi T-4 yaitu tumor yang menginvasi dinding dada atau kulit atau keduanya meliputi:<sup>3,13,16</sup>

T4a = Ekstensi ke dinding dada.

T4b = Edema (termasuk peau d'orange), atau ulserasi kulit payudara, atau satelit nodul pada payudara ipsilateral.

T4c = T4a dan T4b

T4d = Karsinoma inflamatoir

N-0 – 2 = Menilai keterlibatan nodul limfatik aksila

M-0= Tidak didapatkan metastasis.

### 2.1.2 Etiologi

Ada 3 pengaruh penting pada karsinoma duktus invasif payudara: <sup>5,16</sup>

#### a. Faktor genetik

Faktor ini berpengaruh dalam peningkatan terjadinya kanker payudara. Pada percobaan tikus dengan galur sensitif kanker, melalui persilangan genetik didapatkan tikus yang terkena kanker. Ada faktor turunan pada suatu keluarga yaitu di lokus kecil kromosom 17q21 pada kanker payudara yang tumbuh di usia muda. <sup>1,5</sup>

#### b. Hormon

Epitel payudara normal memiliki reseptor estrogen dan progesteron. Kedua reseptor ditemukan pada sebagian besar kanker payudara. Berbagai bentuk *growth promoters* (*transforming growth factor-alpha/ epitelial growth factor, PDGF*) disekresi oleh sel kanker payudara manusia. Banyak penelitian mengatakan bahwa *PDGF* terlibat dalam mekanisme autokrin dan kanker. Produksi *PDGF* tergantung pada hormon estrogen, sehingga interaksi antara hormon di sirkulasi, reseptor hormon di sel kanker dan *PDGF* autokrin merangsang kanker menjadi progresif. Berbagai terapi anti hormon telah ditemukan meliputi tindakan operatif berupa ooforektomi, adrenaektomi, serta hipofisektomi, maupun tindakan medikasi berupa pemberian antisteroidal antiestrogen seperti *tamoxifen* maupun aromatase inhibitor dengan hasil yang baik. <sup>5</sup>

### c. Lingkungan

Pengaruh lingkungan diduga karena berbagai faktor antara lain : alkohol, diet tinggi lemak, kecanduan kopi dan infeksi virus. Hal tersebut akan mempengaruhi onkogen dan gen supresi kanker dari sel kanker payudara.<sup>3,5</sup>

## **2.2. Imunitas seluler terhadap sel karsinoma duktus invasif payudara**

Respon imun merupakan hasil interaksi antara antigen dengan sel- sel imunokompeten, termasuk mediator yang dihasilkan. Limfosit merupakan unit dasar terbentuknya respon imun karena mampu berdiferensiasi menjadi seri lainnya, juga karena berperan dalam mengenal sekaligus bereaksi terhadap antigen. Limfosit T dapat bertindak sebagai efektor dalam respon imun, tetapi dapat pula bertindak sebagai regulator respon imun karena kemampuannya dalam mempengaruhi aktivitas sel imunokompeten lainnya melalui limfokin yang dilepaskan.<sup>5,6</sup>

Induksi limfosit T dalam respon imun hampir selalu bersifat makrofag dependent. Makrofag berfungsi untuk memproses imunogen dan menyajikannya sebagai antigen presenting cells (APC) – ke limfosit T spesifik (*Imune* T sel). Pada penelitian in vitro dapat terjadi ikatan limfosit T dengan makrofag, ikatan limfosit T dengan makrofag sangat dipengaruhi imunogen.<sup>5,6</sup>

### **2.2.1. Peran sel T CD8+ pada karsinoma duktus invasif payudara**

Fungsi sistem imun adalah fungsi protektif dengan mengenal dan menghancurkan sel- sel abnormal itu sebelum berkembang menjadi kanker atau membunuhnya kalau

kanker itu sudah tumbuh. <sup>6</sup> Peran sistem imun ini disebut *immune surveillance*, oleh karena itu maka sel-sel Efektor seperti limfosit B, *T-sitotoksik* dan sel NK harus mampu mengenal antigen kanker dan memperantarai kematian sel-sel kanker.

Sel imun yang berada disekitar sel kanker yang berperan dalam perondaan terhadap kanker payudara adalah limfosit T sitotoksik (CTL), Sel NK (*Natural Killer*) dan makrofag setelah mengenal sel kanker sebagai sel asing, ketiga sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker. Sel CTL dan sel NK melakukan sitotoksisitas yaitu dengan mengeluarkan perforin/granzym, sedangkan makrofag menggunakan cara fagositosis. <sup>6</sup>

Dalam memproses antigen kanker *in vivo* akan melibatkan baik respon imun humoral maupun seluler. Sampai saat ini belum ada bukti antibodi secara sendiri dapat menghambat perkembangan dan pertumbuhan sel kanker. Dengan demikian respon imun humoral dalam bentuk antibodi terhadap kanker payudara selalu memerlukan bantuan efektor imun seluler. Komponen efektor pada sistem imun yang memiliki kemampuan bereaksi dengan sel kanker payudara ialah limfosit sel T CD4+, sel T CD8+, baik *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC), sel NK dan makrofag. <sup>5,6</sup>

### **2. 2. 2. Limfosit sel T CD8+ sebagai efektor anti kanker**

Subpopulasi limfosit T, limfosit *T-helper* dan T- sitotoksik sama-sama berperan dalam mengeliminasi antigen kanker. Sel yang mengandung antigen kanker akan mengekspresikan antigennya bersama molekul MHC kelas I yang kemudian membentuk kompleks melalui TCR (*T-cell Receptor*) dari sel T-sitotoksik (sel T CD8+), mengaktifasi sel T-sitotoksik untuk menghancurkan sel kanker tersebut.

Sebagian kecil dari sel kanker juga mengekspresikan antigen kanker bersama molekul MHC kelas II, sehingga dapat dikenali dan membentuk kompleks dengan limfosit *T-helper* (CD4) dan mengaktifasi sel *T-helper* terutama *subset* Th-1 untuk mensekresi limfokin IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  di mana keduanya akan merangsang sel kanker untuk lebih banyak lagi mengekspresikan molekul MHC kelas I, sehingga akan lebih mengoptimalkan sitotoksitas dari sel T-sitotoksik (CD8+).<sup>3,5,6</sup>

Sel T CD4 pada umumnya tidak bersifat sitotoksik bagi kanker, tetapi itu dapat berperan dalam respon antikanker dengan memproduksi berbagai sitokin yang diperlukan untuk perkembangan sel T CD8+ menjadi sel Efektor. Di samping itu sel T CD4 yang diaktifasi oleh antigen kanker dapat mensekresi TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  yang mampu meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I dan sensitivitas kanker terhadap lisis oleh sel CD8+. Sebagian kecil kanker yang mengekspresikan MHC kelas II dapat mengaktifasi sel CD4<sup>+</sup> spesifik kanker secara langsung, yang lebih sering terjadi adalah bahwa APC profesional yang mengekspresikan molekul MHC kelas II memfagositosis, memproses dan menampilkan protein yang berasal dari sel kanker yang mati kepada sel T CD4<sup>+</sup>, sehingga terjadi aktivasi sel-sel tersebut<sup>6</sup>.

Penelitian mengenai imunologi, terbukti bahwa sebagian besar sel Efektor yang berperan dalam mekanisme anti kanker adalah sel T CD8+, yang berperan dalam pembunuhan sel kanker. Sel T CD8+ dapat melakukan fungsi *surveillance* dengan mengenal dan membunuh sel potensial ganas yang mengekspresikan peptida yang berasal dari protein seluler mutan atau protein onkogenik yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I. Proses sitolitik sel T CD8+ terhadap sel

target dengan mengaktifkan penggunaan enzim perforin dan granzym. Limfosit T yang menginfiltrasi jaringan kanker juga mengandung sel T CD8+ yang memiliki kemampuan melisis sel kanker. Peningkatan respon sel T CD8+ merupakan cara pendekatan terapi antikanker yang menjanjikan dimasa mendatang.<sup>6</sup>

### **2.3. Terapi karsinoma duktus invasif payudara.**

#### **2.3.1 Kemoterapi CAF**

Pengobatan kanker payudara selama ini yaitu dengan pembedahan, radioterapi dan sitostatika. Pembedahan dan radioterapi bersifat terapi definitif lokal, sedangkan bila sel kanker telah menyebar/metastasis dilakukan dengan kemoterapi.<sup>2, 17, 18</sup>

Pemberian kemoterapi pada kanker payudara dilakukan dalam bentuk regimen. Regimen lini pertama yang masih direkomendasikan yaitu menggunakan adriamycin (*adriamycin based chemotherapy*), dengan angka objective response (Partial Response dan Complete Response – CR/PR) sekitar 22% - 40%.<sup>2, 17</sup>

Terapi kanker sering dikombinasikan dengan terapi hormonal, *neoadjuvant*, serta *adjuvant* terapi dengan harapan meningkatkan efikasi terapi utama. Untuk keperluan tindakan operasi, sering dipergunakan regimen yang merupakan gabungan antara adriamycin dengan siklofosfamide yang ditujukan sebagai *adjuvant* terapi untuk mengecilkan massa kanker (*Neoadjuvant therapy*) sebelum operasi. Setelah dilakukan operasi dilanjutkan dengan regimen gabungan antara Adriamycin dengan derivat Taxane.<sup>2, 17</sup>

Pemberian kemoterapi membutuhkan waktu yang cukup lama. Biasanya dinamakan dengan istilah siklus. Satu siklus terdiri dari masa pemberian obat, yang biasanya bervariasi antara 1 – 5 hari, yang setelah itu dilanjutkan dengan masa istirahat. Masa istirahat ditentukan berdasarkan lamanya kejadian efek samping. Efek samping yang paling ditakutkan adalah mielosupresi, akan pulih dalam waktu 21 – 28 hari paska kemoterapi.<sup>18</sup> Oleh karena itu, biasanya lama interval istirahat adalah 3 – 4 minggu.<sup>16,17</sup> Pemberian kemoterapi dapat dilakukan sebanyak 4 – 8 siklus, sesuai dengan tujuan pemberian kemoterapi tersebut.<sup>18</sup>

Kemoterapi yang diberikan biasanya merupakan suatu kombinasi. Salah satu tujuan utama pemberian kemoterapi kombinasi adalah untuk mencegah timbulnya sel kanker yang resisten.<sup>17,18</sup> Sampai saat ini tidak ada kemoterapi yang dapat menghancurkan sel kanker secara tuntas atau 100%. Dengan menggunakan kemoterapi kombinasi, diharapkan semakin banyak sel kanker yang dapat mati. Pemberian kemoterapi kombinasi akan menyebabkan bertambahnya kejadian dan kualitas efek samping.

Kemoterapi kombinasi yang biasa digunakan untuk keganasan payudara adalah regimen :<sup>3,4</sup>

1. CAF (doxorubicin (adriamycin), Cyclofosfamide, 5 fluorourasil)
2. CMF (cyclofosfamide, methotrexate dan 5 – FU)
3. FEC (Epirubicin, cyclofosfamide dan 5 – FU)
4. E-CMF (Epirubicin, yang digabung dengan CMF)
5. MMM (methotrexate, mitozantrone, mitomycin)
6. MM (methotrexate dan mitozantrone)

Di bagian Bedah Onkologi RSUP dr. Kariadi Semarang, dasar regimen kombinasi kemoterapi lini pertama yang digunakan adalah CAF ( Cyclofosfamide, Adryamicin, Flurouracil).

### 2.3.1.1. Adriamycin / Anthracyclin

*Adriamycin / anthracyclin* adalah antibiotik golongan anthracyclin yang sitotoksik, yang masih direkomendasikan sebagai *first line chemotherapy* pada kanker payudara. *Anthracyclin* diisolasi dari kultur *Streptomyces peuceetius* varian *caesius*. Adriamycin mengandung rantai inti *naphthacenequinon* yang berikatan dengan gula amino (*daunosamine*) melalui ikatan glikosidik pada cincin atom ke 7.<sup>17</sup>

*Adriamycin* yang tersedia di pasaran berupa adriamycin hidroklorida dengan nama kimianya adalah : *5,12-Naphthacenedione, 10[(3-amino-2,3,6-trideoxy-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-hydrochloride (8S-cis)*.<sup>17</sup>

*Adriamycin* berikatan secara interkalasi spesifik dengan asam nukleat DNA dobel heliks pada bagian planar inti anthracyclin. Cincin *anthracyclin* bersifat lipofil, tetapi ikatan pada cincin terakhir mengandung gugus hidroksil yang terikat pada senyawa gula, sehingga membentuk tempat yang hidrofil. Molekul bersifat amfoter yang memiliki grup cincin fenol yang bersifat sedikit asam. Struktur fungsi dasarnya adalah pada gula amino yang berikatan dengan membrane sel sebagai plasma protein.<sup>17</sup>



Efek sitotoksik *adriamycin* pada sel-sel maligna, dan efek toksik pada berbagai organ berhubungan dengan interkalasi pada nukleotida dan aktivitas ikatan pada membran lipid sel. Efeknya terhadap hematopoiesis yaitu netropenia, anemia dan trombositopenia. <sup>16,17</sup>

Penelitian terbaru menyebutkan bahwa *Adriamycin* memiliki afinitas ikatan yang kuat terhadap *proteasom* dan menghambat aktivitas *proteasom*. *Adriamycin* juga diketahui dapat mengaktifkan enzim *caspase* yang dapat menginduksi apoptosis suatu sel maligna. Mekanisme molekuler yang pasti belum diketahui. <sup>16,17</sup>

#### **2.3.1.2. Siklofosfamide**

Siklofosfamide disebut juga *cytophosphane*, yang merupakan *ankylating agent* dari golongan *nitrogen mustard* dalam kelompok *oxazophorin*. *Ankylating antineoplastic agent* adalah *ankylating agent* yang berikatan dengan kelompok alkyl pada DNA. Zat ini menghentikan pertumbuhan kanker dengan cara *cross-link* baik *interstrand* maupun *intrastrand* di basa *guanin* posisi N-7 pada DNA *double helix*, ikatan ini menyebabkan DNA akan terpisah/pecah, sehingga sel gagal membelah dan mati <sup>16,17</sup>.

Efek utama dari siklofosfamide adalah pada metabolitnya yaitu *phosphoramidate mustard* produk toksik lain yaitu *acrolein*. Metabolit ini terjadi hanya pada sel-sel yang mengandung sedikit *Aldehyde dehidrogenase (ALDH)*.<sup>17,18</sup> Pemberian dalam dosis tinggi dapat mengakibatkan pansitopenia dan cystitis

### 2.3.1.3. 5- Fluorourasil

Merupakan suatu antimetabolit yang termasuk dalam analog *pyrimidine* yang bekerja dengan cara bergabung dengan DNA sel masuk dengan cara urasil transport yang pada saat pembelahan akan mengalami gangguan dan akan menghasilkan ezim-enzim yang memprogram terjadinya kematian sel. Agen ini bekerja saat fase mitotik (M).<sup>17</sup>

### 2.3.2 Respon kemoterapi

WHO membedakan respon kemoterapi menjadi :<sup>18</sup>

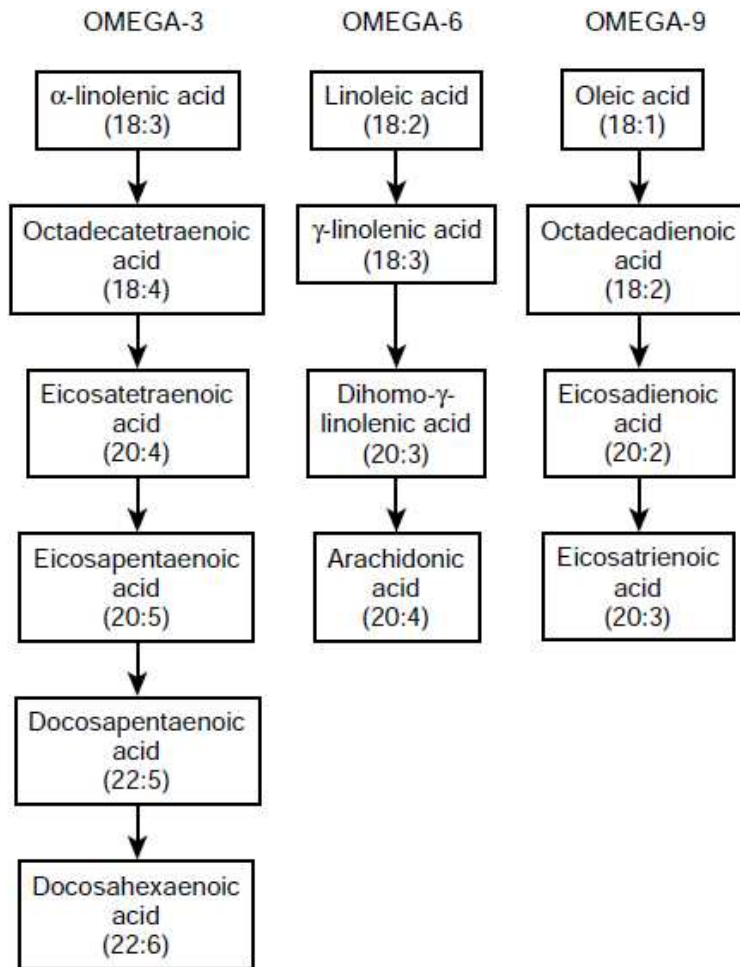
1. *Complete Remission* (CR) : kanker menghilang, yang ditentukan melalui dua penilaian dengan selang waktu yang tidak kurang dari 4 minggu.
2. *Partial Remission* (PR): ukuran kanker berkurang  $\geq 50\%$ , yang ditentukan melalui 2 penilaian dengan selang waktu yang tidak kurang dari 4 minggu, dan tidak ada pertumbuhan kanker baru atau peningkatan lesi yang telah ada
3. *No Change* (NC) : ukuran kanker berkurang  $< 50\%$  atau ada pertumbuhan sebanyak 25 %
4. *Progression* (P) : ukuran kanker bertambah besar  $> 25\%$  atau ada pertumbuhan kanker baru.

#### 2.4. *Eicosapentaenoic acid* (EPA)

*Eicosapentaenoic acid* memiliki nama lain *icosapentaenoic acid*, merupakan golongan asam lemak omega – 3 yaitu asam lemak poliunsaturated (*PUFA/poly unsaturated fatty acid*). Pada literatur fisiologi diberi nama 20:5(n-3) dan juga memiliki sinonim *timnodonic acid*, dengan struktur kimia *carboxylic acid* dengan 20 rantai karbon dan 5 buah *cis double bonds*. EPA dan metabolitnya beraksi dalam tubuh dengan interaksi dengan metabolit dari asam arakidonat. Fungsi EPA antara lain sebagai prekursor prostaglandin – 3 (yang menghambat agregasi trombosit), *tromboxane-3* dan *leukotriene-5* yang semuanya termasuk dalam eicosanoid. Massa molar berkisar 302.451 g / mol.<sup>9,10,19</sup>

Sumber di alam untuk EPA bisa didapat dari ikan yang berminyak, minyak ikan – cod liver, herring, mackerel, salmon, dan sardine. Selain itu EPA bisa didapat di tumbuh- tumbuhan seperti spiruline, purslane dan mikroalgae. Saat ini mikroalgae sedang dikembangkan untuk suplemen.<sup>7</sup>

Studi epidemiologi mendapatkan bahwa kelompok orang yang mengkonsumsi dit tinggi omega 3 mempunyai prevalensi beberapa tipe kanker yang rendah , dan penelitian dalam skala kecil sudah dicobakan untuk menilai efek dari asam lemak omega 3 dalam pengobatan kanker dengan menambah asam lemak omega 3 dalam diet atau sebagai makanan tambahan .<sup>19</sup>



Gambar 1. Sintesis Asam lemak Omega-3, Omega 6, Omega-9.<sup>20</sup>

#### **2.4.1. Peran EPA terhadap sistem imunitas**

Peranan EPA dalam tubuh manusia sering dikaitkan dengan kanker payudara. Prostaglandin (PGE<sub>2</sub>) menginduksi apoptosis limfosit CD4 dan CD8<sup>+</sup> dan sel limfosit T matur yang tidak teraktivasi dan sebaliknya menghambat apoptosis sel T yang teraktivasi. Dengan demikian PGE<sub>2</sub> dapat mempengaruhi cadangan sel limfosit T.<sup>9,10</sup>

Selain itu PGE<sub>2</sub> juga menekan aktivitas sel *natural killer* (NK), menghambat produksi sitokin sel T helper (th)-1 yaitu *Tumor necrosis Factor* (TNF)- $\beta$ , interleukin (IL)-2 dan interferon (IFN) yang merupakan imunitas seluler.

21-23

#### **2.4.2 Peran EPA sebagai antikanker**

Pada keadaan terjadi produksi PGE<sub>2</sub> yang tidak terkontrol maka akan terjadi depresi imunitas seluler yang berlebihan dan peningkatan kepekaan terhadap infeksi. *Leukotrien B4* mempunyai beberapa aktivitas yang sama dengan PGE<sub>2</sub>. *Leukotrien B4* dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler sehingga meningkatkan aliran darah dan juga dapat menghambat proliferasi limfosit. Namun *leukotrien B4* juga mempunyai aktivitas yang berbeda dengan PGE<sub>2</sub>. *Leukotrien B4* dapat meningkatkan sel natural killer, meningkatkan produksi TNF- $\beta$ , *interleukin 1,2,6* dan *interferon*.<sup>19-20</sup> Di samping itu, *leukotrien B4* merupakan mediator kemotaktik dan kemokinetik yang poten menstimulasi migrasi dan aktifitas granulosit. Keadaan ini memudahkan perlekatan granulosit

dengan dinding pembuluh darah, degranulasi, pelepasan enzim lisosomal dan superoksida, serta meningkatkan fagositosis netrofil dan makrofag.<sup>21,23</sup>

Pada pemberian *in vivo*, EPA menunjukkan adanya peningkatan apoptosis pada sel kanker pada tikus, baik pada sel kanker payudara, liver, dan colon. Hal yang sama dengan penambahan EPA dan DHA pada media kultur menunjukkan peningkatan apoptosis pada kultur sel kanker payudara, colon, limfoma, leukemia, pankreas, dan melanoma.<sup>10</sup>

Mekanisme peningkatan apoptosis dengan pemberian omega 3 masih belum diketahui dengan jelas, akan tetapi dipecaya bahwa omega 3 akan merubah cairan membrane dan strukturnya, melalui hasil metabolisme PUFA seperti *lipid peroxides*, aldehyd, prostaglandin, atau leukotrien atau sintesis dari *reactive oxygen species* (ROS)<sup>21,23</sup>.

#### **2.4.3. Mekanisme EPA terhadap sistem imunitas dan antikanker**

Telah banyak penelitian yang melaporkan bahwa asam lemak mempunyai pengaruh imunologi. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa PUFA omega-3 dan kandungannya dalam phospholipid sel imun sangat potensial dan memiliki aktifitas imunomodulator, terutama melalui pengaruh eicosanoid (prostaglandin, leukotrin, dan tromboxan). PGE2 dan prostaglandin yang lain merupakan regulator utama dari respon imun dan dimodulasi oleh asam lemak.<sup>21-24</sup>

Pemberian EPA pada mencit dilaporkan meningkatkan *blast transformation* dan splenosit dalam respon mitogen-mitogen spesifik sel T dan menurunkan kejadian glomerulonephritis pada strain mencit. Pemberian minyak

ikan pada tikus, mencit, atau kelinci memperlihatkan aktifitas sitotoksik limfosit T, aktifitas sel NK dan fagositosis yang dimediasi oleh makrofag.<sup>24,25</sup>

Lebih rinci lagi mekanisme EPA dalam menurunkan resiko kanker adalah dengan menghambat biosintesis *eicosanoid* dari asam arakidonat. Proses oksigenasi siklik dari asam arachidonat akan menghasilkan prostaglandin E2 (PGE2) yang terkait dengan karsinogenesis.<sup>26-31</sup>

Sel perondaan, mampu untuk mendeteksi dan membasmi sel kanker, hal ini bagian terpenting dari imunitas seluler. *T helper* (sel T CD4) dan *cytotoxic T lymphocytes* (sel T CD8+) mempunyai peranan penting dalam perondaan kanker. Keduanya akan mengalami penurunan yang drastis pada pertahanan dan perondaan pada kanker baik pada binatang percobaan dan juga manusia.<sup>9,10,11</sup> Hal tersebut akan mengalami kenaikan bila diberikan omega 3 PUFAs, hal ini baru terbukti secara invitro dan binatang percobaan. Fungsi sistem imun ini sangat tergantung dari tipe sel dan efek dari komposisi membran, maka omega 3 ini potensial untuk menaikkan interaksi keduanya.<sup>31,32</sup>

Dilihat dari perspektif diet, maka minyak ikan mengandung omega 3 (PUFA) merupakan bahan anti inflamasi, tetapi mekanismenya masih belum jelas. Di dalam sistem intestinalis maka omega 3 ini jelas peranannya sebagai anti inflamasi, hal ini ditunjukkan dengan merubah keseimbangan antara CD41 T-helper (Th1 dan Th2) dengan menekan secara langsung pertumbuhan sel Th 1. Hal ini penting karena sel Th 1 sebagai mediator penyakit inflamasi dan resisten terhadap intraselular patogen atau alergi hipersensitif, dan sel Th2 mediator resisten pada patogen ekstraseluler<sup>32</sup>. Oleh karena itu perubahan oleh karena

omega 3 pada T-sel akan menyeimbangkan dan mempunyai fungsi yang penting karena hasil dari keseimbangan tersebut akan menekan terjadinya penyakit autoimun dan mencegah terjadinya kanker. Efek omega 3 (PUFAs) sebagai immunomodulator, yang mempengaruhi hubungan inflamasi dengan terjadinya kanker kolon masih dalam penelitian<sup>31,32</sup>. Hal ini bisa diterangkan dengan bahwa inflamasi akan memfasilitasi inisiasi dan progresi dari sel normal menjadi malignansi dengan melewati produk sitokin (IL-1, TNF, dan IL-6), ROS (*reactive oxygen spesies*) dan *nitrogen spesies*<sup>30,32</sup>.

#### **2.4.4. Dosis dan lama pemberian**

Keseimbangan omega-3 dan omega-6 dalam tubuh turut menentukan tingkat respon imun tubuh terhadap kuman dan peradangan. Dosis yang dianjurkan adalah : 200 gram per hari. Sumber alami omega-3 ditemukan dalam ikan salmon, mackerel dan tuna.<sup>30-32</sup>