

## B A B 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Limfoma

Limfoma adalah keganasan limfosit, yang secara morfologi termasuk pada tumor *solid*. Limfoma sendiri adalah keganasan yang paling umum terjadi di negara – negara maju. Di Amerika Serikat menurut *Surveillance Epidemiology and End Results* tahun 2006, limfoma merupakan 5,3% dari seluruh kejadian kanker dan 55,6% dari seluruh kejadian kanker sel darah.<sup>3</sup> Berdasarkan formulasi Working, limfoma dibagi menjadi 2 kelompok besar, yaitu *Hodgkin Lymphoma* (HL) dan *Non Hodgkin Lymphoma* (NHL).<sup>1</sup>

##### 2.1.1 Hodgkin Lymphoma

*Hodgkin Lymphoma* adalah keganasan limforetikular dengan gambaran khas adanya sel Reed – Sternberg pada pemeriksaan mikroskopik. Analisis PCR menunjukkan bahwa sel Reed – Sternberg berasal dari folikel sel B yang mengalami gangguan struktur immunoglobulin. Sel ini juga mengandung suatu faktor transkripsi inti sel (NFkB). Kedua hal tersebut menyebabkan gangguan apoptosis.<sup>6</sup>

Gejala klinis yang biasa ditampilkan oleh *Hodgkin Lymphoma* adalah adanya limfadenopati dengan konsistensi *rubbery* dan tidak nyeri, demam ( tipe Epstein ),

hepatosplenomegali, neuropati, serta tanda – tanda obstruksi serta edema ekstremitas, sindrom vena cava, kompresi medulla spinalis, dan disfungsi *hollow viscera*.<sup>7</sup>

Klasifikasi yang sering digunakan adalah klasifikasi dari Rye yang didapatkan dari hasil FNA (*Fine Needle Biopsy*). Menurut Rye, limfoma diklasifikasikan menjadi:

- a. *Lymphocyte predominant*
- b. *Nodular sclerosis*
- c. *Mixed cellularity*
- d. *Lymphocyte depletion*<sup>6</sup>

#### **2.1.1 Non Hodgkin Lymphoma**

NHL (*Non Hodgkin Lymphoma*) adalah kelompok keganasan primer limfosit yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T dan terkadang berasal dari sel NK. Pada NHL sebuah sel limfosit berproliferasi secara tak terkendali yang mengakibatkan terbentuknya tumor. Seluruh sel NHL berasal dari satu sel limfosit, sehingga semua sel dalam tumor pasien NHL sel B memiliki immunoglobulin yang sama pada permukaan selnya.<sup>8</sup>

#### **2.2 Hubungan Infeksi dengan Kejadian Limfoma**

Berubahnya sel limfosit normal menjadi limfoma merupakan akibat terjadinya mutasi gen pada salah satu sel dari sekelompok sel limfosit tua yang tengah berada dalam proses transformasi menjadi imunoblas karena

adanya rangsangan imunogen. Hal inilah yang mendasari pemikiran tentang adanya hubungan antara kejadian infeksi dengan kejadian limfoma.

Hal ini semakin diperkuat dengan penemuan HTLV -1 ( *Human T Leukemia Virus type 1* ) sebagai agen kausatif terjadinya *T - cell leukemia* dan *lymphoma*.<sup>9</sup> HTLV - 1 sendiri paling banyak terdapat sebagai provirus yang terikat pada sel dan dapat menginfeksi berbagai jenis sel, antara lain sel B, sel T, monosit, maupun fibroblast. Media transmisi untuk penularan infeksi ini diduga kuat harus mengalami mekanisme kontak antara sel yang terinfeksi dengan sel sehat. Hal ini disebabkan karena virus HTLV -1 hanya memproduksi sedikit virion bebas.<sup>9,10</sup> HTLV - 1 sendiri dapat ditransmisikan melalui 3 cara, yaitu ibu ke anak, pria ke wanita, dan lewat transfusi darah.<sup>10</sup> Mekanisme yang diduga melandasi adalah pada saat B r M M  $\Phi$  ; salah satu jenis makrofag yang terdapat di ASI, yang terinfeksi oleh HTLV -1 terkonsumsi bersama dengan ASI dan sampai pada saluran pencernaan bayi melalui *exposure* pada asam lambung, akan terjadi pertemuan dengan IEL (*Intra Epithelial Lymphocytes*); suatu jenis limfosit T yang berada pada kompartemen mukosa permukaan, dan penularan infeksi melalui IEL. Hal ini dimudahkan dengan fakta bahwa IEL adalah limfosit T yang hanya teraktivasi sebagian, sehingga lebih rentan terhadap penularan infeksi dari HTLV -1.<sup>10,11</sup>

### 2.3 Pengaruh ASI terhadap Kejadian Limfoma pada Anak

ASI atau Air Susu Ibu telah diketahui memiliki peran dalam pencegahan penyakit pada anak. Pemberian ASI eksklusif selama 6 bulan telah terbukti mempengaruhi resiko terjadinya obesitas, cancer, diabetes mellitus, dan penyakit kardiovaskular. Air Susu Ibu juga telah diketahui memiliki banyak agen anti mikroba, anti inflamasi, dan juga imunomodulasi. Banyak penelitian yang menyatakan bahwa pemberian ASI eksklusif selama 6 bulan memiliki fungsi protektif terhadap infeksi traktus gastrointestinal melalui transmisi dari antibodi, makrofag, dan limfosit maternal.

Penelitian – penelitian ini sebenarnya didasarkan pada gabungan komposisi ASI yang memiliki fungsi yang berbeda namun saling melengkapi.<sup>12</sup> ASI yang dikeluarkan oleh seorang ibu pada dasarnya dapat dibedakan menjadi 2 yaitu *foremilk* dan *hindmilk*.<sup>13</sup> Komposisi ini selalu berubah dari hari ke hari untuk menyesuaikan kebutuhan bayi, sehingga mendasari klasifikasi ASI yang lain, yaitu kolostrum, ASI prematur, dan ASI matur.

*Foremilk* sendiri dapat didefinisikan sebagai ASI yang bening yang banyak diproduksi pada awal penyusuan. *Foremilk* banyak mengandung laktosa dan protein.<sup>14</sup> Laktosa sebagai karbohidrat utama dari ASI sebagian akan dipecah di usus halus menjadi glukosa dan galaktosa oleh enzim laktase. Sebagian laktosa yang tidak dimetabolisme akan menuju ke usus besar di mana laktosa ini akan difermentasi oleh bakteri flora normal usus

yaitu *Lactobacillus sp.* Bakteri ini akan menciptakan keadaan asam dalam usus yang akan menekan pertumbuhan agen infeksi lainnya dan menyebabkan peningkatan absorpsi kalsium dan fosfat.<sup>15</sup> Protein sebagai komposisi mayor juga berperan dalam proses penekanan infeksi pada bayi. Kandungan protein pada ASI dalam bentuk *whey* 70% dan kasein 30%, dengan variasi komposisi *whey*:kasein adalah 90:10 pada hari ke 4 sampai 10 setelah melahirkan, 60:40 pada ASI matur dan 50:50 setelah hari ke 240.<sup>16</sup> Protein *whey* tahan terhadap suasana asam dan lebih mudah diserap sehingga akan mempercepat pengosongan lambung. Protein *whey* juga memiliki komposisi laktoferin,  $\alpha$ -lactalbumin, dan IgA (Imunoglobulin A) yang berperan dalam pertahanan tubuh.

Lf (Laktoferrin), sebagai salah satu protein yang terkandung pada ASI, memiliki fungsi anti tumor yang penting untuk proses inhibisi pertumbuhan dan metastasis dari tumor tersebut. Pada studi yang dilakukan di New Zealand, didapati bahwa pemberian Lf dapat menghambat pertumbuhan tumor, bahkan apabila bersinergi dengan kemoterapi, pemberian Lf dapat menghilangkan tumor sepenuhnya.<sup>17</sup> Mekanisme yang diduga berperan di balik fungsi anti tumor dari laktoferrin adalah adanya fungsi Lf untuk meningkatkan aktivitas sitolitik dari tumor. Aktivitas sitolitik ini, seperti dilaporkan oleh Spadaro et al<sup>18</sup>, dilandasi oleh adanya mediasi oleh CTL (*Cytotoxic T-cell*) dan NK (*Natural Killer cells*).

Mekanisme lain yang diduga berperan adalah adanya peran dari komponen Fe yang terkandung di Lf. Lf sendiri berbentuk lipatan yang

membentuk terminal lobus N- dan C- homolog, yang masing – masing memiliki 2 domain *Fe binding site*. *Binding site* ini diduga mengantarkan komponen Fe langsung menuju ke limfosit dan dikaitkan dengan peningkatan fungsi imun dari limfosit. Ikatan antara komponen – komponen yang mengandung besi di dalam limfosit dapat berperan sebagai *immunostimulator* lewat sinyal sensitif redoks yang melibatkan aktivasi p21ras; suatu protein yang mengatur proliferasi dan diferensiasi sel.<sup>19-21</sup>

Teori ini diperkuat dengan penemuan oleh Thibault et al<sup>22</sup> yang menyatakan bahwa terdapat defek pada *cell-mediated immunity* apabila terjadi defisiensi Fe, yang memiliki gejala adanya penurunan produksi IL-2 (*Interleukin 2*) oleh limfosit. Dalam studi yang dilakukan tahun 2008<sup>17</sup>, diketahui bahwa pemberian Lf secara oral juga meningkatkan produksi sitokin *array* dari Th1 (*T-helper cell -1*) yaitu IL-18, IFN- $\gamma$ , dan TNF- $\alpha$ . Selain itu, Lf juga telah diketahui meningkatkan ekspresi dari sitokin – sitokin Th2 (*T-helper cell 2*) yaitu IL-6, IL-5, IL-4, dan IL-10, serta NO (*Nitric Oxide*) sehingga menyebabkan peningkatan aktivasi makrofag.<sup>23,24</sup> Pemberian Lf secara oral juga diketahui memperlihatkan peningkatan produksi IFN- $\gamma$  dan IL-18 di mukosa intestinal yang menambah aktivitas antitumor, lewat mekanisme penghambatan vaskularisasi sel tumor.<sup>25,26</sup>

Apabila Lf dapat langsung mengekspresikan aktivitas antitumornya,  *$\alpha$ -lactalbumin*; protein lain yang terkandung dalam jumlah yang sangat besar dalam ASI, harus berada dalam suasana asam untuk dapat mulai mengekspresikan aktivitas antitumornya. Pada keadaan asam, seperti pada

lambung, struktur  $\alpha$ -lactalbumin terbuka dan berikatan dengan asam oleat untuk membentuk kompleks yang disebut HAMLET (*Human Alpha-lactalbumin Made Lethal to Tumor cells*). Kompleks HAMLET inilah yang berkontribusi terhadap perlindungan pada anak – anak yang diberi ASI eksklusif terhadap kejadian keganasan.<sup>27</sup> HAMLET memiliki karakteristik yang unik, di mana bersifat menginduksi apoptosis untuk sel ganas, namun tidak berefek pada sel sehat. Sejauh ini HAMLET telah diketahui sensitif terhadap sel ganas dari 10 jenis kultur sel primer, salah satunya untuk keganasan limfoma. Untuk limfoma sendiri, HAMLET memiliki afinitas tertinggi dibanding dengan sel – sel keganasan lain. Artinya, ekspresi induksi apoptosis yang dimediasi oleh HAMLET lebih tinggi daripada untuk sel – sel ganas pada limfoma dibanding untuk sel ganas pada penyakit keganasan lain.<sup>28</sup>

Mekanisme kerja HAMLET dalam induksi apoptosis sebenarnya sudah diketahui, walaupun jawaban atas fenomena spesialisasi HAMLET terhadap sel ganas belum ditemukan secara pasti, walaupun ada indikasi bahwa HAMLET tidak dapat memasuki sel sehat; walaupun HAMLET dapat berikatan baik dengan sel sehat maupun sel ganas. Setelah HAMLET berada dalam sel ganas, HAMLET akan berinteraksi dengan mitokondria dengan hasil depolarisasi dari potensial membran mitokondria, berujung pada proses yang disebut transisi permeabilitas dan pelepasan dari *mitochondrial factors* yang mengaktivasi caspase; suatu protease apoptosis spesifik<sup>29-31</sup>. Selain itu, mekanisme lain yang ditemukan adalah HAMLET

dalam jumlah besar akan berpindah dari sitoplasma menuju ke nucleus, dimana HAMLET berinteraksi dengan histon H2a, H2b, H3, H4 dan merusak kromatin sel, yang menyebabkan induksi apoptosis lewat mekanisme *p53-dependent*.<sup>32</sup>

Molekul protein lain yang terkandung di ASI adalah IgA. IgA sendiri telah diketahui secara *in vitro* untuk berikatan dengan *human FcαRI receptor* (CD89); suatu reseptor yang ditemukan pada permukaan neutrofil, eosinofil, monosit, dan beberapa makrofag, serta beberapa sel dendritik, dan meningkatkan endositosis, fagositosis, pelepasan sitokin, dan sitotoksitas selular.<sup>33,34</sup> Hal ini mengakibatkan lisis dari target sel yang bersifat *PMN-mediated*.<sup>35,36</sup>

Berbeda dengan *foremilk*, *hindmilk* memiliki bentuk lebih pekat dan diproduksi pada akhir menyusuan. *Hindmilk* banyak mengandung lemak yang sangat diperlukan sebagai sumber tenaga dan pembentukan otak.<sup>14</sup> Karena sumber tenaga utama ASI berasal dari lemak<sup>16</sup>, kekurangan *hindmilk* pada bayi dapat menyebabkan malabsorpsi yang dapat berujung pada berkurangnya daya tahan tubuh bayi.<sup>37</sup>

Namun demikian, hasil penelitian lain menunjukkan bahwa resiko infeksi seorang bayi dari ibu dengan seropositive HTLV - 1 berbanding lurus dengan *provirus load* pada ASI. Hal ini disinyalir karena adanya sel sel CD4+ yang terinfeksi oleh HTLV - 1 yang terbawa lewat ASI menuju ke darah bayi.<sup>11</sup>