

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Karsinoma Sel skuamosa kulit**

Karsinoma sel skuamosa kulit adalah suatu proliferasi ganas dari keratinosit epidermis yang merupakan tipe sel epidermis yang paling banyak dan merupakan salah satu dari kanker kulit yang sering dijumpai setelah basalioma. Faktor predisposisi karsinoma sel skuamosa kulit antara lain radiasi sinar ultra violet, bahan karsinogen, arsenik dan lain – lain.

##### **2.1.1. EPIDEMIOLOGI**

Di Amerika Serikat karsinoma sel skuamosa kulit merupakan tumor ganas kulit non melanoma ke-2 terbanyak setelah karsinoma sel basal dan merupakan 20 % dari keganasan kulit. Pada data American Cancer Society didapatkan perbandingan antara karsinoma sel skuamosa kulit dengan karsinoma sel basal 1 : 3. Karsinoma sel skuamosa kulit lebih sering dijumpai pada orang kulit putih daripada kulit berwarna dan lebih banyak dijumpai pada laki-laki dibandingkan dengan wanita, terutama pada usia 40 – 50 tahun. Insiden karsinoma sel skuamosa kulit meningkat seiring dengan bertambahnya usia.<sup>1,2</sup>

Kekambuhan karsinoma sel skuamosa kulit masih tinggi yaitu 2 % dan 8,9 % paska eksisi luas dengan batas eksisi pada jarak 2 cm dari tepi

tumor, paska radioterapi 7 % - 50 % dan 20 % paska kuretase dan elektrodeseksi.<sup>2</sup>

### 2.1.2. ETIOLOGI

Seperti pada umumnya kanker yang lain, penyebab kanker kulit ini juga belum diketahui secara pasti. Terdapat banyak faktor yang dapat menyebabkan pertumbuhan karsinoma sel skuamosa pada kulit, yaitu faktor paparan sinar matahari, arsen, hidrokarbon, suhu, radiasi kronis, parut, dan virus.<sup>8</sup>

### 2.1.3. GAMBARAN KLINIS

Karsinoma sel skuamosa kulit pada umumnya sering terjadi pada usia 40 – 50 tahun dengan lokasi yang tersering adalah pada daerah yang banyak terpapar sinar matahari seperti wajah, telinga, bibir bawah, punggung, tangan dan tungkai bawah.<sup>2</sup>

Secara klinis ada 2 bentuk karsinoma sel skuamosa kulit :

#### 1. Karsinoma sel skuamosa kulit in situ

Terbatas pada epidermis dan terjadi pada berbagai lesi kulit yang telah ada sebelumnya seperti solar keratosis, kronis radiasi keratosis, hidrokarbon keratosis, arsenikal keratosis, kornu kutanea, penyakit Bowen dan eritroplasia Queyrat. Karsinoma sel skuamosa kulit insitu ini dapat menetap di epidermis dalam jangka waktu lama dan tak dapat

diprediksi, dapat menembus lapisan basal sampai ke dermis dan selanjutnya bermetastase melalui saluran getah bening regional.

## 2. Karsinoma sel skuamosa kulit invasif

Karsinoma sel skuamosa kulit invasif dapat berkembang dari karsinoma sel skuamosa kulit insitu dan dapat juga dari kulit normal, walaupun jarang. Karsinoma sel skuamosa kulit yang dini baik yang muncul pada karsinoma insitu, lesi pramaligna atau kulit yang normal, biasanya adalah berupa nodul kecil dengan batas yang tidak jelas, berwarna sama dengan warna kulit atau agak sedikit eritema. Permukaannya mula - mula lembut kemudian berkembang menjadi verukosa atau papilomatosa. Ulserasi biasanya timbul di dekat pusat dari tumor, dapat terjadi cepat atau lambat, sering sebelum tumor berdiameter 1 – 2 cm. Permukaan tumor mungkin granular dan mudah berdarah, sedangkan pinggir ulkus biasanya meninggi dan mengeras, dapat dijumpai adanya krusta.

### 2.1.4. Stadium Klinis

Klasifikasi dari karsinoma sel skuamosa kulit mempergunakan sistem TNM dari UICC, yaitu :

T untuk besar tumor primer, dibagi atas :

Tx keadaan awal, tumor sulit dijumpai

- Tis karsinoma insitu, sel-sel tumor belum menginfiltrasi lapisan papilaris dermis
- T0 tumor primer tidak ditemukan
- T1 diameter tumor terbesar < 2 cm, terletak superfisial atau di lapisan epidermis atau tumbuh exofitik
- T2 diameter tumor terbesar 2 – 5 cm atau sudah ada infiltrasi minimal ke dermis
- T3 diameter tumor terbesar > 5 cm atau sudah ada infiltrasi ke dalam dermis
- T4 tumor yang sudah mengenai unsur lain : fascia, otot, tulang rawan, tulang

Diameter dari tumor juga berpengaruh terhadap timbulnya metastase dan terjadinya kekambuhan karena pada lesi yang luas umumnya gambaran differensiasinya moderat dan buruk kemungkinannya terjadinya kekambuhan menjadi lebih besar.

N untuk limfonodi yang terkena dibagi atas :

- Nx keadaan awal dari penyebaran ke limfonodi regional sulit diketahui
- N0 tidak dijumpai kelenjar limfe regional yang membesar
- N1 ada pembesaran kelenjar limfe regional

M untuk metastase jauh yang terjadi:

Mx keadaan awal untuk mengetahui metastase sulit

M0 tidak ada metastase jauh

M1 ada metastase jauh pada organ lain (paru, tulang, hepar, otak, pleura)

Metastase karsinoma sel skuamosa kulit yang sebelumnya normal yaitu 3 %, mukokutan metastase 11 %, skar luka bakar atau adanya lesi sebelumnya metastase 10 – 30 %. Sedangkan proses terjadinya metastase dari sakit selang 1 bulan 2,5 %, 6 bulan 40 %, 1 tahun 70 %.

Stadium klinis berdasarkan TNM yaitu :

Stadium I = T1N0M0

Stadium II = T2 – T3 N0M0

Stadium III = T4N0M0 atau any TN1M0

Stadium IV = Any T Any N dan M1

Stadium klinis ini berpengaruh terhadap kekambuhan karsinoma sel skuamosa kulit karena pada stadium yang lebih tinggi sudah terjadi metastase pada kelenjar limfe regional ataupun T dari tumor yang lebih besar atau sudah infiltrasi lebih dalam. Pertumbuhan sel kanker juga dikarenakan *zeta chain* TCR (T cell receptor) yang hilang. Makin banyak *zeta chain* yang hilang maka makin agresif atau makin tinggi stadiumnya.

### 2.1.5. Penanganan<sup>8</sup>

Prinsip penanganan karsinoma sel skuamosa kulit adalah sebagai berikut :

#### 1. Pembedahan

Pembedahan merupakan tindakan pilihan utama dan bisa dipergunakan baik terhadap lesi yang kecil maupun yang besar. Pembedahan harus dilakukan dengan pembiusan total karena pembiusan lokal dapat terjadi penyeberangan dari sel-sel tumor mengikuti ujung jarum suntik yang dipergunakan. Pembedahan yang dilakukan sebagai terapi dari karsinoma sel skuamosa kulit adalah eksisi luas dengan batas irisan dari tepi tumor sebesar 2 cm atau lebih dalam 2 cm. Ada beberapa ahli yang mengatakan bila diameter terpanjang tumor tersebut < 2 cm maka irisan cukup 1 cm dari tepi tumor, sedangkan bila diameter terpanjang dari tumor tersebut > 2 cm maka dianjurkan untuk melakukan irisan 2 cm atau lebih. Penanganan terhadap luka pasca eksisi dapat dilakukan penutupan primer, hanya dianjurkan jangan melakukan pembebasan jaringan subkutis bila luka lebar tapi disarankan untuk melakukan tandur kulit. Hal ini untuk mengurangi terjadinya skar ataupun sikatrik yang dapat merupakan faktor predisposisi untuk terjadinya kekambuhan.

Keuntungan tindakan pembedahan antara lain :

- Dapat dilakukan pada tumor yang kecil maupun besar
- Dapat dilakukan pada kasus yang residif
- Jaringan bawah kulit yang terkena dapat sekaligus dieksisi

Kerugian dari pembedahan adalah :

- Tidak dapat dilakukan pada penderita dengan kontraindikasi operasi (gangguan fungsi ginjal, hepar dan jantung).
- Lokasi tumor yang bila dilakukan eksisi dapat menimbulkan problem baru (seperti palpebra) dan jarak eksisi dari tepi tumor yang tidak dapat optimal.

## 2. Radioterapi

Radioterapi pada penderita karsinoma sel skuamosa kulit dianjurkan diberikan pada penderita yang lesi tumornya terletak pada daerah yang sulit (sekitar mata, bibir dan hidung) bila dilakukan pembedahan ataupun pada penderita yang sudah dilakukan eksisi dan tidak dapat melakukan irisan pada jarak 2 cm dari tumor dan penderita sudah tua. Dosis total yang dianjurkan adalah 4000 – 4500 rad, yang diberikan 300 rad/hari berturut – turut sampai 5 hari atau minggu dan lama pemberia adalah 2 – 3 minggu. Kesembuhan karsinoma sel skuamosa kulit setelah radioterapi jika ukuran tumor < 1 cm, 1 – 5 cm 76 %, dan jika > 5 cm 56 %.

### 3. Sitostatika

Modalitas terapi ini dianjurkan sebagai suatu terapi tambahan dan terutama untuk kasus dengan adanya metastase jauh, juga pada penderita dengan lesi pada tempat sulit untuk melakukan eksisi 2 cm dari tepi tumor. Adapun yang dipergunakan untuk terapi ini adalah Bleomysin dengan dosis 15 mg/m<sup>2</sup> luas permukaan badan (lpb), dapat dikombinasi dengan Metotrexat 30 mg/m<sup>2</sup> atau dikombinasi dengan Cisplatinum 60 mg/m<sup>2</sup> dan Metotrexat 30 mg/m<sup>2</sup> hari kedua, serta diulang tiap 3 minggu. Berreta menganjurkan pemberian Adriamycine dengan dosis 50 mg/m<sup>2</sup> lpb dan Cisplatinum dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> lpb (CP) dengan pemberian setiap 3 minggu sekali atau siklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup> hari kedua, Vinkristin 1,5 mg/m<sup>2</sup> lpb hari ke-1, 8, dan 15, Adriamicin 50 mg/m<sup>2</sup> hari kedua, dan Dakarbasin 250 mg/m<sup>2</sup> hari ke-1 sampai ke-5 (CYDAVIC) serta diulang tiap 3 minggu. Pada stadium lanjut dan tak bisa dioperasi maka modalitas terapi yang lebih baik adalah kombinasi antara sitostatika Karboplatin (turunan Cisplatin) 50 mg/m<sup>2</sup> pada hari ke-1 – 4, minggu ke 1,2,5, dan 6 (hari ke 1 dan 2) diikuti radioterapi mulai minggu ke 3, 6 7,2 Gy dengan 2,1 Gy perhari.

#### 2.1.6 Tindak Lanjut

Tindak lanjut karsinoma sel skuamosa kulit post operasi yaitu 3 bulan pada 2 tahun pertama, 6 bulan 3 tahun kemudian. Selanjutnya tiap tahun. Adapula yang berpendapat kontrol tiap 3 bulan pada 3 tahun pertama, tiap 6 bulan pada tahun ke-4 dan 5, selanjutnya kontrol tiap tahun.



## 2.2. Respon Immunologik Terhadap Sel Tumor

Interaksi antara antigen dengan sel-sel *imunokompeten* merupakan hasil respon imun. Unit dasar terbentuknya respon imun merupakan limfosit dan mampu berdiferensiasi menjadi seri lainnya, berperan dalam mengenal sekaligus bereaksi dengan antigen.<sup>14,18</sup> Limfosit T selain sebagai *efektor* dalam respon imun, dapat pula bertindak sebagai regulator respon imun karena kemampuannya dalam mempengaruhi aktivitas sel *imunokompeten* lainnya melalui limfokin yang dilepaskannya. Limfosit T-*helper* (Th) dan limfosit T-*supresor* (Ts) mempengaruhi produksi *imunoglobulin* oleh limfosit B. Setelah limfosit B berkontak dengan antigen kemudian berproliferasi, sebagian berdiferensiasi menjadi sel plasma yang berfungsi mensintesis serta mensekresi *imunoglobulin*, dan sebagian lagi menjadi limfosit B memori.

Induksi limfosit T dalam respon imun bersifat makrofag “dependent”. Makrofag berfungsi untuk memproses *imunogen* dan menyajikannya sebagai *Antigen Presenting Cells* (APC) ke limfosit T spesifik (*immune T cells*). Pada penelitian *in vitro* dapat terjadi ikatan limfosit T dengan makrofag dan dipengaruhi oleh *imunogen*.<sup>19,20</sup>

### 2.2.1. Antigen tumor

Sel tumor akan mengekspresikan molekul yang akan dikenali sebagai benda asing oleh lymphosit B dan T walaupun tumor tersebut berasal dari jaringan tubuh sendiri, sel. Protein asing pada permukaan sel tumor juga

menjadi target sel-NK. Sedangkan antigen tumor dapat dikelompokkan menjadi :

1. Tumor-associated antigens

Bila tumor antigen juga diekspresikan oleh jaringan normal di dalam tubuh, antigen ini juga dapat menginduksi respon imun tubuh, tetapi biasanya tidak.

2. Tumor-specific antigens

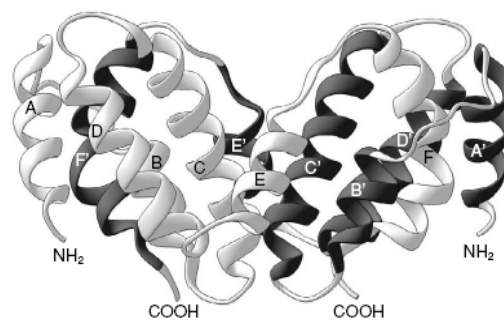
Adalah tumor antigen yang diekspresikan oleh sel tumor tetapi tidak diekspresikan oleh sel-sel normal. Dan bila antigen ini karakteristik untuk satu jenis tumor / satu clone tumor disebut Unique tumor antigen.

Eksresi Major Histocompatibility Complex kelas I (MHC kelas I) dan Antigen tumor akan dikenali oleh sel limfosit T CD8, kemudian jika protein antigen ini terlepas ke medium ekstraseluler maka akan diendositosis oleh APCs dan diekspresikan sebagai MHC tipe II yang akan dikenali oleh limfosit T Helper CD4.<sup>21,22</sup> Antigen tumor yang diekspresikan bisa berasal dari anomali sintesa protein maupun anomali dari sintesa protein tumor supressor pada sel maligna.<sup>23-25</sup>

## 2.3. Mekanisme respon imunologik terhadap tumor

### 2.3.1. Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )

IFN- $\gamma$  (interferon tipe 2), yaitu glikoprotein homodimer yang terdiri dari dua subunit 21 kD sampai 24 kD. Variasi subunit ini disebabkan bervariasinya derajat glikosilasi, tetapi masing-masing subunit identik dengan polipeptida 18 kD yang dikode dari gen yang sama. Diproduksi oleh aktivasi sel T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> dan sel NK.<sup>26</sup>



Gambar 1. Struktur 3D dari Interferon- $\gamma$ .<sup>26</sup>

Interferon- $\gamma$  berfungsi dalam imunoregulasi sebagai berikut:

1. Meningkatkan sel T untuk berdiferensiasi.

Disini IFN- $\gamma$  akan memacu naïve CD4<sup>+</sup> untuk berdiferensiasi ke subset sel Th1 dan menghambat proliferasi Th2 pada percobaan dengan mencit. Efek ini mungkin terjadi karena diperantarai oleh aktivasi sel fagosit mononuklear yang melepaskan IL-12 dan sel T yang mengekspresikan reseptor IL-12. IFN- $\gamma$  juga dibutuhkan untuk maturasi sel T sitolitik CD8<sup>+</sup>.

2. Aktivator poten untuk fagosit mononuklear.

Dapat secara langsung menginduksi sintesis enzim yang memediasi “*respiratory burst*” sehingga memungkinkan makrofag manusia membunuh mikroba yang telah difagositosis. Di makrofag, IFN- $\gamma$  dapat bekerjasama dengan TNF atau LT untuk menginduksi NO Sintase sehingga menghasilkan NO yang berfungsi untuk melakukan “*killing*” intrasel. IFN- $\gamma$  merupakan Macrophage Activating Factors (MAFs) utama. Sedangkan MAFs yang lain adalah GM-CSF, dan yang pengaruhnya kecil yaitu: IL-1, TNF dan LT.<sup>26,27</sup>

3. Meningkatkan ekspresi baik MHC-I maupun MHC-II.

IFN- $\gamma$  akan melipat gandakan fase kognitif respon imun dengan memacu ikatan MHC-II dengan Limfosit T CD4<sup>+</sup>. Dengan pelipatgandaan fase kognitif ini, secara in vivo, IFN- $\gamma$  akan mempercepat respon seluler maupun humoral.

4. IFN- $\gamma$  berfungsi pada sel B untuk memacu *switching* ke sub kelas IgG2a dan IgG3 di menciit dan menghambat *switching* ke IgG1 dan IgE. IFN- $\gamma$  akan mempengaruhi subtype IgG dalam berikatan dengan Fc $\gamma$ Rs pada sel fagosit dan NK, juga berpengaruh secara kuat pada IgG yang diaktivasi oleh komplemen. Jadi IFN- $\gamma$  akan menginduksi respon antibodi yang akhirnya berpengaruh pada eliminasi mikroba oleh fagosit.

5. Mengaktivasi netrofil untuk melakukan *respiratory burst* meskipun pengaruhnya kalah kuat dibandingkan TNF atau LT.

6. Memacu aktivitas sitolitik dari sel-sel NK yang sangat berperan pada imunologi tumor.
7. Aktivator sel-sel endothel vaskuler, membantu adhesi sel T CD4+ dan perubahan morfologiknya untuk melakukan ekstravasasi. IFN- $\gamma$  juga meningkatkan fungsi TNF di sel-sel endothelial.

Hasil akhir dari berbagai aktivitas ini adalah memacu reaksi inflamasi. Pada mencit *knockout* yang telah dirusak IFN- $\gamma$ nya atau dirusak reseptor IFN- $\gamma$ nya menunjukkan defek imunologis yang berat.<sup>27</sup>

Interferon terdiri dari 2 tipe yaitu tipe I dan tipe II (IFN- $\gamma$ ).<sup>26</sup>

Peran biologik Interferon tipe I adalah :

1. Menghambat proliferasi sel
2. Menghambat replikasi virus
3. Dapat memodulasi ekspresi molekul MHC.
4. Meningkatkan kemampuan lisis dari sel-NK

Peran biologik tipe II adalah :

1. Aktivator sel mononuklear yang poten
2. Meningkatkan ekspresi MHC I
3. Membantu diferensiasi pada limfosi T dan B
4. Mengaktifasi neutrofil
5. Menstimulasi aktifitas sitolitik sel-NK
6. Merupakan aktivator sel-sel endotel vaskuler.<sup>28</sup>

### 2.3.2. Sebaran limfosit

Respon imun merupakan hasil interaksi antara antigen dengan sel-sel imunokompeten, termasuk mediator-mediator yang dihasilkannya. Limfosit merupakan unit dasar terbentuknya respon imun karena mampu berdiferensiasi menjadi seri lainnya, juga karena berperan dalam mengenal sekaligus bereaksi dengan antigen.<sup>29</sup> 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 dilepaskannya. Limfosit T-helper (Th) dan T-supresor (Ts) mempengaruhi produksi imunoglobulin oleh limfosit B. Setelah limfosit B berkontak dengan antigen kemudian berproliferasi, sebagian berdiferensiasi menjadi sel plasma yang berfungsi mensintesis serta mensekresi imunoglobulin, dan sebagian lagi menjadi limfosit B memori.<sup>30,31</sup>

Induksi limfosit T dalam respon imun hampir selalu bersifat makrofag "dependen". Makrofag berfungsi untuk memproses imunogen dan menyajikannya ke limfosit T spesifik (immune-T cells).<sup>32</sup> Pada penelitian in vitro dapat terjadi ikatan limfosit T dengan makrofag. Ikatan limfosit T dengan makrofag sangat dipengaruhi oleh imunogen. Jumlah limfosit T yang terikat pada makrofag sangat meningkat secara nyata pada makrofag yang terlebih dahulu dipaparkan dengan imunogen yang dipakai untuk imunisasi.<sup>33</sup>

Mekanisme dari interaksi limfosit T dengan limfosit B pada respons pembentukan antibodi terhadap imunogen menjadi jelas jika limfosit B cukup efisien berfungsi sebagai sel penyaji. Penelitian terdahulu tentang persyaratan yang dibutuhkan untuk produksi antibodi menunjukkan bahwa respon primer pembentukan antibodi terhadap sel darah merah domba in vitro tidak terjadi jika tidak terdapat makrofag dan sel dendritik. Hal ini menuntun ke hipotesis bahwa respon imun diinisiasi oleh pengenalan limfosit T helper terhadap imunogen yang disajikan oleh sel penyaji selain limfosit B. Pada individu yang pertama kali terpapar dengan imunogen, jumlah limfosit B spesifik masih sangat sedikit sehingga dibutuhkan sel penyaji lain. Limfosit B juga kurang efisien untuk memproses imunogen karena limfosit B memiliki lebih sedikit lisosim. Makrofag sangat berperan sebagai sel penyaji untuk induksi respon imun. Respon optimal pembentukan antibodi terhadap t-dependent antigen membutuhkan partisipasi dan interaksi dari minimal tiga tipe sel yaitu makrofag, limfosit T, dan limfosit B.<sup>34</sup>

Sebaran sel limfosit disekitar sel kanker secara histologik mempunyai nilai prognostik yang baik karena kecepatan pertumbuhan sel kanker akan menurun. Secara invitro, beberapa sel imun disekitar sel kanker terbukti dapat membunuh sel kanker disekelilingnya.<sup>36,37</sup> Hubungan antara banyaknya limfosit yang ditemukan diantara kelompok sel kanker secara histopatologi dengan prognosis penderita telah ditunjukkan pada kanker leher rahim.<sup>38</sup>

Sel imun yang berada disekitar sel kanker yang berperan dalam perondaan imun terhadap kanker 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.<sup>37,39</sup>

Sel CTL dan sel NK melakukan cara sitotoksitas yang sam yaitu dengan mengeluarkan perforin, sedangkan makrofag menggunakan cara fagositosis.<sup>37</sup> Setelah mengenal sel tumor dengan caranya masing-masing, CTL dan sel NK melepas granula azurofilik. Granula CTL dan sel NK mengandung perforin, sitotoksin, serine esterase (granzyme) dan proteoglikan. Perforin akan menimbulkan lubang pada membran sel target (sel tumor), dimana lubang tersebut merupakan pintu masuk bagi molekul sitotoksik lainnya dalam sitoplasma dan inti sel. Perforin dapat digunakan sebagai marker dari sel yang bersifat sitotoksik yaitu CTL dan sel NK.<sup>40</sup>

Dalam memproses antigen tumor *in vivo* akan melibatkan baik respon imun humoral maupun seluler. Sampai saat ini belum ada bukti antibodi secara sendiri dapat menghambat perkembangan / pertumbuhan sel tumor. Dengan demikian respon imun humoral dapat bentuk antibodi terhadap tumor selalu memerlukan bantuan efektor imun seluler.<sup>40</sup>

Komponen efektor pada sistem imun yang memiliki kemampuan bereaksi dengan sel tumor ialah limfosit T, *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC), sel NK dan macrofag.

1. Limfosit sebagai efektor antitumor



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), mengaktivasi 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 mengaktivasi sel T-helper terutama subset Th1 untuk mengsekresi limfokin IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  dimana keduanya akan merangsang sel tumor untuk lebih banyak lagi mengekspresikan molekul MHC kelas I, sehingga akan lebih mengoptimalkan sitotoksisitas dari sel T-sitotoksik (CD8).<sup>41</sup> Konsep ini diaplikasikan dalam pengobatan tumor menggunakan TIL (*Tumor-Infiltrating-Lymphocytes*), yaitu sel-sel mononuklear yang berinfiltrasi menuju sekitar jaringan tumor padat karena adanya reaksi inflamasi, sel tersebut diperbanyak secara kultur in vitro dengan penambahan IL-2.<sup>41</sup>

2. Antibodi yang diproduksi limfosit B berperan dalam sitotoksisitas sel tumor

Selain limfosit B berperan dalam membentuk antibodi spesifik terhadap antigen tumor, juga berperan dalam mengikat, memproses dan mempresentasikan antigen tumor untuk menginduksi sel Th agar menghasilkan respon pada sel tumor. Fungsi yang terakhir disebutkan

adalah kapasitas limfosit B sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC).<sup>41</sup> Meskipun pada tumor, imunitas seluler lebih banyak berperan daripada imunitas humoral, tetapi tubuh membentuk juga antibodi terhadap antigen tumor. Antibodi tersebut ternyata dapat menghancurkan sel tumor secara langsung atau dengan bantuan komplemen, atau melalui sel efektor ADCC yang memiliki reseptor Fc misalnya sel NK dan makrofag (opsonisasi) atau dengan jalan mencegah adhesi sel tumor. Pada penderita kanker sering ditemukan kompleks imun, tetapi pada kebanyakan kanker sifatnya masih belum jelas.<sup>40,41</sup>

Antibodi diduga lebih berperan terhadap sel yang bebas (leukemia, metastase tumor) dibandingkan terhadap tumor yang padat, mungkin dengan membentuk kompleks imun dan dengan demikian mencegah sitotoksitas sel T.<sup>41</sup>

### 3. Sel Natural Killer sebagai efektor anti tumor

Sel NK merupakan komponen utama dari perondaan imun, yang dapat bekerja sebagai sel efektor dari imunitas natural maupun spesifik / adaptif. Mekanisme efektor sel NK mirip dengan sel T-sitotoksik (CD8), yang membedakan adalah bahwa sel NK melakukan sitotoksitas terhadap sel tumor tanpa melalui ekspresi antigen tumor bersama molekul MHC kelas I (*MHC-unrestricted manner*). Secara *in vitro*, sel NK dapat melisis sel terinfeksi virus dan cell line dari tumor terutama tumor hematopoetik. Sebagian dari populasi sel NK dapat melisis sel target yang diopsonisasi oleh antibodi, terutama dari kelas

IgG karena sel NK memiliki reseptor Fc $\gamma$ RIII atau CD16 untuk Fc dari IgG. Kapasitas tumorisidal dari sel NK akan ditingkatkan oleh berbagai sitokin, diantaranya IFN, TNF, IL-2 dan IL-12. Konsep ini diadaptasikan dalam imunoterapi tumor menggunakan LAK (*Lymphokine-activated Killer*), yaitu sel mononuklear perifer yang dikultur secara in vitro dengan penambahan IL-2 dosis tinggi.<sup>42</sup>

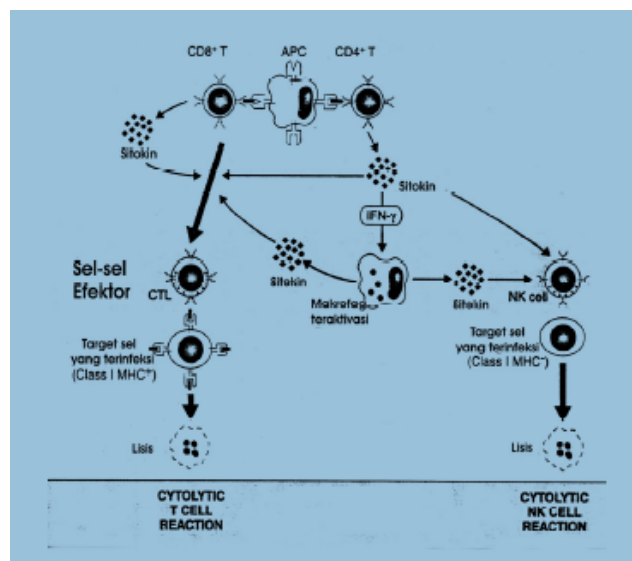
#### 4. Peran makrofag dalam respon antitumor.

Makrofag juga berperan dalam pertahanan melawan sel tumor baik bertindak sebagai APC dalam mengolah dan mempresentasikan antigen tumor kepada sel Th, maupun bertindak langsung sebagai efektor dengan melisis sel tumor.<sup>36,41</sup>

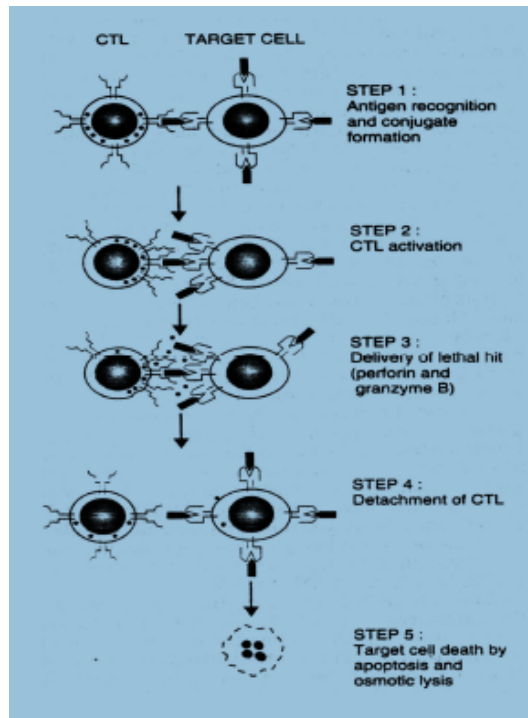
Macrofag yang berperan dalam mekanisme tersebut adalah makrofag aktif yaitu makrofag yang telah diaktivasi oleh MAF, suatu sitokin yang dihasilkan limfosit T yang distimulasi antigen. Macrofag yang tidak aktif telah dibuktikan tidak memiliki kemampuan melisis sel tumor.<sup>36,41</sup>

Seperti juga pada sel NK, mekanisme pengenalan sel tumor sasaran oleh makrofag juga belum jelas. Sedangkan kemampuan untuk berikatan dengan sel tumor terjadi karena sel makrofag juga memiliki reseptor Fc dari IgG, sehingga dapat bekerja sama dengan IgG dalam melisis sel tumor. Penyebab terjadinya lisis sel tumor disebabkan oleh pengaruh enzim lisosomal, metabolit yang reaktif terhadap oksigen dan NO. Makrofag aktif

juga mensekresi sitokin yang dikenal dengan *Tumor Necrosis Factor* (TNF), TNF mampu melisiskan sel tumor melalui cara TNF berikatan dengan reseptor permukaan dari sel tumor dan secara langsung melisis sel tumor dan TNF dapat menyebabkan nekrosis dari sel tumor dengan cara memobilisasi berbagai respon imun tubuh.<sup>36,41</sup>



Gambar 2. Reaksi immune T-Cell mediated.  
 (Dimodifikasi dari : Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: WB Saunders Co. 1997 : 279)



Gambar 3. Tahapan sitolitik sel target oleh CTLs.  
(Dimodifikasi dari : Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: WB Saunders Co.1997:293)

#### 2.4. *Phaleria macrocarpa*

*Phaleria macrocarpa* merupakan *nomenclature binomial* dari Mahkota dewa dan termasuk dalam familia Thymelaeaceae. Tanaman ini dapat dijumpai tumbuh liar di daerah hutan pada ketinggian 10-1200 meter di atas permukaan laut dengan curah hujan sekitar 1000-2500 mm/tahun. Umurnya dapat mencapai puluhan tahun dengan masa produktif 10-20 tahun. *Phaleria macrocarpa* merupakan tumbuhan perdu dan dapat mencapai ketinggian 1-1,5 meter. Daunnya termasuk daun tunggal yang saling berhadapan, warna hijau, dengan panjang 7-10 cm dan lebar 3-5 cm. Bunga berwarna putih, tergolong bunga majemuk tersusun dalam kelompok 2-4 bunga. Buah terdiri dari kulit,

cangkang, daging dan biji. Ketebalan kulit buah 0,5-1,0 mm, tebal daging bervariasi. Cangkang berwarna putih dengan ketebalan mencapai 2 mm. Biji berbentuk lonjong dengan garis tengah 1 cm. Akar termasuk akar tunggang, batang bentuk bulat.

Ekstrak terhadap daging buah dan kulit biji *Phaleria macrocarpa* menunjukkan adanya zat aktif alkaloid, terpenoid, saponin, dan polyphenol berupa *gallic acid* (GA : 3,4,5-trihydroxybenzoic acid).<sup>35-37</sup> Pengujian terhadap toksisitas ekstrak tanaman dilakukan dengan melihat tingkat mortalitas terhadap larva udang *Artemia salina* Leach setelah diinkubasi selama 24 jam. Hasilnya toksisitas sangat tinggi, dengan nilai konsentrasi yang menyebabkan kematian 50% larva udang (LC50) berkisar antara 0,1615 – 11,8351 µg/ml (semakin kecil nilai LC50, semakin toksik tanaman tersebut dan semakin berpotensi untuk memiliki aktifitas biologi / efek farmakologi), dengan batas aktifitas biologi tanaman adalah LC50<1000 µg/ml. Penelitian yang dilakukan terhadap sel Hela, menunjukkan bahwa *Phaleria macrocarpa* mempunyai efek sitotoksik yang cukup kuat. *Phaleria macrocarpa* mempunyai efek sitotoksik yang bermakna dibandingkan efek sitotoksik Doxorubicin sebagai kontrol positifnya.<sup>30</sup>

Polyphenol dalam Tanaman obat dilaporkan mempunyai kemampuan untuk menghambat aktivasi *Nuclear Factor Kappa B* (NF-κB), suatu *transcription factor* yang berperan penting dalam regulasi molekul pembentukan sitokin. Polyphenol juga akan mempunyai efek menginduksi terjadinya apoptosis

melalui jalur  $TNF-\alpha$ , di mana apoptosis sel akan dimulai dari *Fas / TNF-RI receptor*.<sup>31</sup>

Penelitian di Gamaleya Institute of Microbiology and Epidemiology, Moscow, Russia dan Chittaranjan National Cancer Institute, Kolkata, India beberapa peneliti – yang meneliti efek kandungan polyphenol pada herbal medicine – mengemukakan bahwa poliphenol alamiah dapat menstimulasi produksi Interferon- $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) dalam suatu populasi immunosit, yang sangat penting dalam memacu aktivasi CTL's dan sel NK pada sistem perondaan imun terhadap sel-sel kanker. Sel imun yang berperan besar dalam perondaan imun terhadap kanker adalah CTL, Sel-NK (*Natural Killer*). Setelah sel kanker dikenal sebagai sel asing, sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker. Sel CTL dan sel NK melakukan cara sitotoksisitas yang sama yaitu dengan mengeluarkan *perforin* dan *granzyme*, di mana perforin ini sebagai *pore forming* untuk memasukkan *granzyme* ke dalam sitosol. Akibat aktifitas sel-sel efektor immune tersebut maka sel-sel target akan mengalami apoptosis.<sup>11</sup>

Polyphenol dalam Tanaman obat dilaporkan mempunyai kemampuan untuk menghambat aktivasi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- $\kappa$ B), suatu *transcription factor* yang berperan penting dalam regulasi molekul pembentukan protein anti apoptosis.<sup>31</sup>

Penelitian terhadap ekspresi VEGF tumor pada pemberian secara kombinasi Adriamycin, cyclophosphamide dan ekstrak *Phaleria macrocarpa* 0,0715 mg /hari dengan pelarut ethanol terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok

yang diberi ekstrak dan tidak menyebabkan peningkatan SGOT dan SGPT yang bermakna, serta tidak ditemukan adanya toksisitas/kerusakan organ vital seperti ginjal, hepar, lien, dan otot jantung, serta lekopenia.<sup>24</sup>