

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Karsinoma Epidermoid**

Karsinoma epidermoid 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.<sup>2,5,10</sup>

##### 2.1.1. 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>3</sup>

##### 2.1.2. Gambaran Klinis

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 epidermoid :

1. Karsinoma epidermoid *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

epidermoid 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 epidermoid invasif

Karsinoma epidermoid invasif dapat berkembang dari karsinoma epidermoid insitu dan dapat juga dari kulit normal, walaupun jarang. Karsinoma epidermoid 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 papilamatososa. 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.

### 2.1.3. Stadium Klinis<sup>8</sup>

Klasifikasi dari karsinoma epidermoid 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 diferensiasinya moderat dan buruk kemungkinannya terjadinya kekambuhan menjadi lebih besar.

- N untuk limfonodi yang terkena dibagi atas :
- Nx 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 epidermoid 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 epidermoid 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.

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

Prinsip penanganan karsinoma epidermoid 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 epidermoid 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.

## 2. Radioterapi

Radioterapi pada penderita karsinoma epidermoid 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 epidermoid 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 *Cysplatinum* 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 *Cysplatinum* dengan dosis 75 mg/m<sup>2</sup> lpb (CP) dengan pemberian setiap 3 minggu sekali atau siklofosfamid 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 *Cysplatin*) 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.

#### 2.1.5. Tindak Lanjut

Tindak lanjut karsinoma epidermoid 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.<sup>2,8</sup>

## **2.2. *Immunosurveillance* kanker epidermoid**

*Immunosurveillance* merupakan mekanisme yang digunakan oleh tubuh untuk bereaksi melawan setiap antigen yang diekspresikan oleh neoplasma. Fungsi primer dari sistem imun adalah untuk mengenal dan mendegradasi antigen asing yang timbul dalam tubuh. Dalam *immunosurveillance*, sel mutan dianggap akan mengekspresikan satu atau lebih antigen yang dapat dikenal sebagai antigen asing. Sel mutan dianggap sering timbul dalam tubuh manusia dan tetapi secara cepat dihancurkan oleh mekanisme imunologis. Pada tikus yang kehilangan imunitas seluler dan terpapar agen onkogenik akan lebih cepat timbul tumor. Hal ini dianggap merupakan bukti mekanisme *immunosurveillance*. Sel NK, CTL dan makrofag ternyata paling berperan dalam *immunosurveillance* tumor, setelah mengenal sel kanker sebagai sel asing, ketiga sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker. Sel CTL dan sel NK melakukan cara sitotoksitas yang sama yaitu dengan mengeluarkan perforin, sedangkan makrofag menggunakan cara fagositosis.<sup>7,8,9,23</sup>

## **2.3. Respon Imunologik Terhadap Sel Kanker**

Sel kanker dikenal oleh tubuh sebagai benda asing, sehingga mekanisme imunologi tubuh akan bereaksi secara humoral maupun seluler.

Tubuh mempunyai kemampuan *immunosurveillance* terhadap semua sel kanker maupun sel yang bermutasi untuk mencegah perkembangan sel kanker tersebut, namun terkadang terjadi *immunological escape* yaitu sel kanker luput dari pengawasan sistem imun, sehingga terjadilah kanker. Penderita kanker sendiri juga mengalami supresi imun dan modalitas terapi kanker juga mempengaruhi sistem imun itu sendiri. Respon sistem imun terhadap sel kanker dapat dibagi dua yaitu humoral dan seluler.<sup>7,8,9,23,24</sup>

### 2.3.1. Peranan sistem imun seluler terhadap sel kanker

Pada pemeriksaan Patologi Anatomi tumor atau sitologi, sering ditemukan infiltrat sel-sel yang terdiri atas sel fagosit mononuklear, limfosit, sedikit sel plasma dan sel mastosit. Meskipun pada beberapa neoplasma, infiltrasi sel mononuclear merupakan indikator untuk prognosis yang baik, pada umumnya tidak ada hubungan antara infiltrasi sel dengan prognosis. Sistem imun yang nonspesifik dapat langsung menghancurkan sel tumor tanpa sensitisasi polimorfonuklear, sel NK. Aktivasi sel T melibatkan sel Th dan CTL. Sel Th penting pada pengerahan dan aktivasi makrofag dan sel NK.<sup>8,23,24</sup>

#### a) Sitotoksitas melalui sel T

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 T-cell Receptor (TCR) dari sel T-



sitotoksik ( $CD8^+$ ), mengaktifasi sel T-sitotoksik untuk menghancurkan sel tumor tersebut. Sebagian kecil sel tumor juga mengekspresikan antigen tumor bersama molekul MHC kelas II, sehingga dapat dikenali dan membentuk kompleks dengan limfosit T-helper (Sel T  $CD4^+$ ) dan mengaktifasi sel T-helper terutama subset Th1 untuk mensekresi 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 sitotoksitas dari sel T-sitotoksik ( $CD8^+$ ). Konsep ini diaplikasikan dalam pengobatan tumor menggunakan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL), yaitu sel-sel mononuklear yang berinfiltrasi menuju ke sekitar jaringan tumor padat karena adanya reaksi inflamasi, sel tersebut diperbanyak secara kultur *in vitro* dengan penambahan IL-2.<sup>23,24</sup>

b) *Sel Natural Killer*

Sel NK berukuran sedikit lebih besar dari pada sel limfosit kecil, berjumlah 10-15% limfosit darah perifer. Secara morfologi sel NK termasuk dalam populasi *Large Granular Lymphocyte* (LGL). Granular Ini terdiri atas granula sitotoksik dari sitoplasma yang dikeluarkan saat aktivitas sitotoksik. Sel NK dapat berperan dalam respon imun spesifik maupun non spesifik. Sel NK merupakan sel efektor terhadap sitotoksitas spontan berbagai jenis sasaran, tidak memiliki sifat klasik dari makrofag, granulosit maupun CTL dan sitotoksitasnya tidak

tergantung pada MHC. Mekanisme lisis yang digunakan sama dengan yang dilakukan oleh CTL yaitu dengan mengeluarkan perforin dan granzym yang menyebabkan sel kanker lisis, mengeluarkan IFN $\gamma$  sehingga meningkatkan kerja fagositosis makrofag, melakukan *recognition* dengan sel kanker dengan perantara FAS Ligan terhadap sel kanker yang telah diopsonisasi sehingga sel kanker diprogram apoptosis.<sup>23,24</sup>

Kemampuan sel ditingkatkan oleh IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-12, sehingga peran anti tumor sel NK bergantung pada rangsangan yang terjadi secara bersamaan pada sel T dan makrofag yang memproduksi sitokin tersebut. IFN $\gamma$  mengubah sel pre-NK menjadi sel NK. Aktivitas sel NK sering dihubungkan dengan prognosis karena sel NK mempunyai peran penting dalam mencegah metastasis dengan mengeliminasi sel tumor dalam sirkulasi. Hal ini dibuktikan dengan adanya penelitian yang mengungkapkan bahwa 90%-99% sel tumor yang dimasukkan intravena akan hilang dalam 24 jam.<sup>23,24</sup>

c) Sitotoksitas melalui makrofag

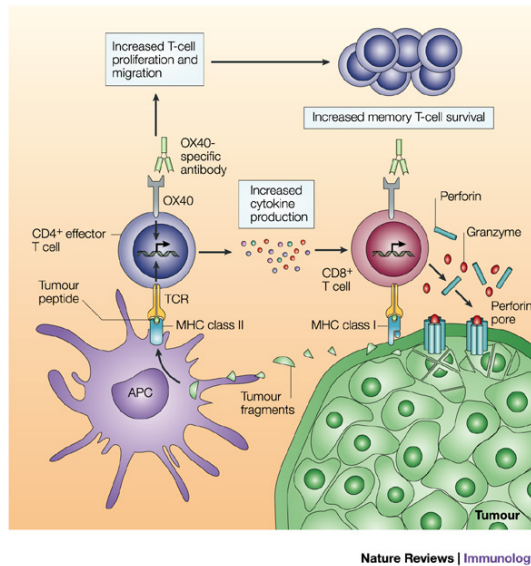
Makrofag dapat berperan dalam melawan sel tumor dengan berperan sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) menghasilkan sitokin yang mengaktifkan sel imunitas lain dan bertindak langsung sebagai efektor dengan melisis sel tumor apabila sudah diaktivasi oleh *Macrophage Activating Factor* (MAF).<sup>23,24</sup>

Kemampuannya berikatan dengan sel tumor karena makrofag juga mempunyai reseptor Fc yang mampu bekerjasama dengan IgG. Penyebab sel tumor lisis akibat reaksi enzim lisosom, metabolit reaktif terhadap oksigen dan NO. Makrofag juga aktif mensekresi TNF, IL-12 yang berperan memacu proliferasi dan aktivasi Sel T CD4, CTL serta sel NK. TNF sesuai dengan namanya mampu melisiskan sel tumor dengan berikatan pada reseptor permukaan sel tumor dan menyebabkan nekrosis dari sel tumor dengan cara memobilisasi berbagai respon imun tubuh.<sup>8, 23, 24</sup>

### 2.3.2. Limfosit T sebagai efektor anti tumor

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 CD8<sup>+</sup>, selanjutnya 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 sel T CD4 dan mengaktifasi sel *T-helper* terutama *subset* Th1 untuk mensekresi IFN $\gamma$  dan TNF $\alpha$  dimana keduanya akan merangsang sel tumor untuk lebih banyak

lagi mengekspresikan molekul MHC kelas I, sehingga akan lebih mengoptimalkan sitotoksitas dari sel T  $CD8^+$ .<sup>5,28</sup> (Gambar 1)



Gambar 1. Peran Limfosit T sebagai Efektor anti tumor

Sumber: Nature Reviews Immunology<sup>33</sup> 4, 420-31 (June 2004)

Pada banyak penelitian terbukti bahwa sebagian besar sel efektor yang berperan dalam mekanisme anti tumor adalah  $CD8^+$ , yang secara fenotip dan fungsional identik dengan CTL yang berperan dalam pembunuhan sel yang terinfeksi virus atau sel *alogenik*. CTL dapat melakukan fungsi *surveillance* dengan mengenal dan membunuh sel-sel potensial ganas yang mengekspresikan peptida yang berasal dari protein seluler mutant atau protein virus onkogenik yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I.

Sel T CD4 pada umumnya tidak bersifat sitotoksik bagi tumor, tetapi sel-sel itu dapat berperan dalam respon antitumor dengan memproduksi berbagai sitokin yang diperlukan untuk perkembangan sel-sel CTL menjadi sel efektor. Di samping itu sel T CD4 yang diaktifasi oleh antigen tumor dapat mensekresi TNF $\alpha$  dan IFN $\gamma$  yang mampu meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I dan sensitivitas tumor terhadap CTL. Beberapa tumor yang antigennya diekspresikan bersama dengan MHC kelas II dapat mengaktifasi sel T CD4 spesifik tumor secara langsung, yang lebih sering terjadi adalah bahwa APC yang mengekspresikan molekul MHC kelas II, memproses dan menampilkan protein yang berasal dari sel-sel tumor yang mati kepada sel T CD4, sehingga terjadi aktivasi sel-sel tersebut. Proses sitolitik CTLs terhadap sel target dengan mengaktifkan enzim Perforin dan Granzym, ada beberapa langkah proses sitolitik CTLs terhadap sel target.<sup>23, 24,</sup>

### 2.3.3. Peran sel T CD4 dalam respon imunitas seluler

Sel T CD4 yang telah teraktifasi akan berdiferensiasi tergantung tipe stimulan terutama adalah sitokin yang dihasilkan pada saat pengenalan antigen. Sitokin terpenting yang dihasilkan sel Th1 pada fase efektor adalah IFN $\gamma$ . IFN $\gamma$  akan memacu aktifitas pembunuhan mikroba sel-sel fagosit dengan meningkatkan destruksi intrasel pada mikroba yang difagositosis. Jadi fungsi pokok efektor Th1 adalah sebagai pertahanan infeksi dimana proses fagositosis sangat diperlukan. Th1 juga mengeluarkan IL-2

yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan autokrin dan memacu proliferasi dan diferensiasi CD8<sup>+</sup>. Jadi Th1 berfungsi sebagai pembantu (helper) untuk pertumbuhan CD8<sup>+</sup> yang juga meningkatkan imunitas terhadap mikroba intrasel. Sel-sel Th1 memproduksi IL yang meningkatkan pengambilan dan aktivasi netrofil.<sup>32</sup>

Karakteristik sitokin yang dihasilkan Th2 adalah IL-4 dan IL-5. Th2 adalah mediator untuk reaksi alergi dan pertahanan infeksi terhadap cacing, arthropoda dan kuman ekstra sel. Th2 juga memproduksi sitokin seperti IL-4, IL-13 dan IL-10 yang bersifat antagonis terhadap IFN- $\gamma$  dan menekan aktivasi makrofag. Jadi Th2 kemungkinan berfungsi sebagai regulator fisiologis pada respon imun dengan menghambat efek yang mungkin membahayakan dari respon Th1. Pertumbuhan yang berlebihan dan tak terkontrol dari Th2 berhubungan dengan berkurangnya imunitas seluler terhadap infeksi mikroba intraseluler seperti mikobakteria.<sup>32</sup>

Diferensiasi sel T menjadi Th1 dan Th2 tergantung sitokin yang diproduksi pada saat merespon mikroba yang memacu reaksi imunitas. Beberapa bakteri intaseluler seperti *Listeria* dan *Mycobacteria* dan beberapa parasit seperti *Leishmania* menginfeksi makrofag dan makrofag merespon dengan mengeluarkan IL-12. Mikroba lain mungkin memacu produksi IL-12 secara tidak langsung. Misalnya virus dan beberapa parasit memacu sel NK

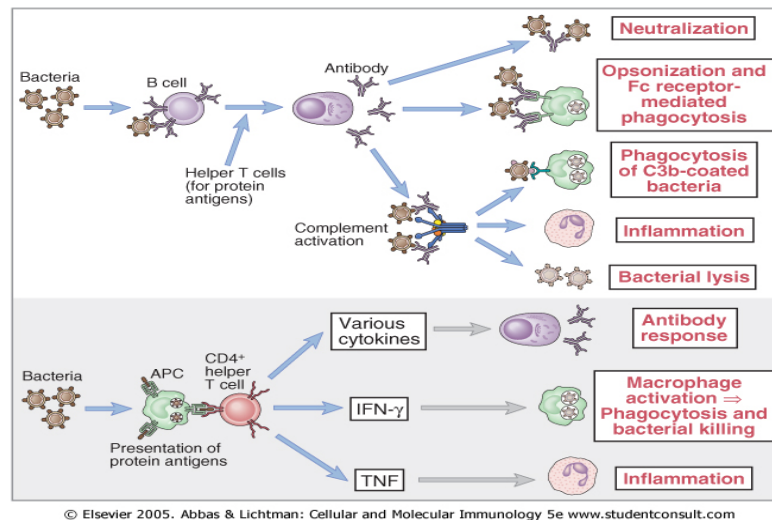
untuk memproduksi IFN $\gamma$  yang memacu makrofag mengeluarkan IL-12. IL-12 berikatan dengan sel T CD4<sup>+</sup> sehingga memacu untuk menjadi sel Th1. IL-12 juga meningkatkan produksi IFN $\gamma$  dan aktifitas sitolitik yang dilakukan oleh sel T sitotoksik dan sel NK sehingga memacu imunitas seluler. IFN $\gamma$  yang diproduksi Th1 akan menghambat proliferasi sel Th2 sehingga meningkatkan dominasi sel Th1.<sup>29</sup>

Pada banyak kasus, inhibisi tumor tergantung secara langsung dari aktivitas CD8 sitotoksis. Meskipun demikian ternyata sel T CD4<sup>+</sup> mempunyai peranan yang penting dalam modulasi sistem imun terutama dalam hal efek jangka panjang anti tumor.<sup>10</sup> Pada karsinoma mammae, sel T CD4<sup>+</sup> mempunyai fungsi sebagai helper atau effektor sel untuk respon anti tumor. Sel T CD4<sup>+</sup> menunjukkan peran penting dalam hal imunitas anti tumor oleh adenoviral HER2 vaksin. CD8<sup>+</sup> dalam hal ini justru tidak mempengaruhi respon anti tumor.<sup>29</sup>

Sel T CD4<sup>+</sup> dapat memfasilitasi imunitas anti tumor melalui beberapa jalan yaitu

1. Sel T CD4 melalui Th1 akan memproduksi IL2, IFN $\gamma$  dan TNF $\beta$  dimana secara *in vitro* akan membantu meningkatkan aktivitas CTL.
2. Sel T CD4<sup>+</sup> melalui Th1 ini mampu mengaktifkan makrofag dan eosinofil menghasilkan nitrid oksida dan superoksida yang mampu melisiskan sel.<sup>17,18,20</sup>

3. Sel T CD4<sup>+</sup> melalui Th2 akan mensekresi IL4, IL5, IL6 dan IL10 yang dibutuhkan untuk diferensiasi dari sel limfosit B untuk memproduksi imunoglobulin.



Gambar 2. Respon imun terhadap antigen berupa produksi antibodi dan aktivasi sel T helper CD4.

Sumber: Abbas & Lichtman<sup>10</sup>

## 2.4. Kemoterapi

### 2.4.1. Cysplatin

*Cysplatin* atau *Cysplatinum* atau *cys*

*Diamminedichloroplatinum* (II) adalah obat kemoterapi kanker yang berbasis logam platinum. Pada dasarnya senyawa turunan platinum yang menunjukkan antitumor/antikanker telah ribuan yang disintesis. Tetapi hanya 28 dari mereka yang telah diuji coba secara klinis dan hanya 2 yang sangat aktif yaitu *Cysplatin* itu sendiri dan carboplatin.

#### a. *Cysplatin* dan Pengobatan Kanker

Dewasa ini *Cysplatin* secara luas digunakan untuk mengobati berbagai kanker terutama sangat efektif untuk kanker



testicular dan bila dikombinasi dengan obat lain akan bekerja sangat efektif dalam mengobati kanker ovarian, kanker kandung kemih, kanker paru, kanker kepala dan leher. Kombinasi *Cysplatin* tersebut dapat meliputi kombinasi dengan radioterapi atau dengan obat tertentu seperti paclitaxel, aphidicolin dan hydroxyurea atau 5-fluorouracil.

b. Efek Samping dan Penghantar Obat *Cysplatin*

*Cysplatin* sebagaimana obat-obat umum lain yang digunakan untuk kemoterapi, juga mempunyai efek samping yang parah. Termasuk didalamnya Nefrotoksisitas yang sangat kronis dan berbahaya, tetapi nefrotoksisitas ini dapat diminimalisasi dengan cara hidrasi sang pasien dan menggunakan manitol untuk diuretik. Selain itu efek samping yang lain adalah neurotoksisitas, mual, muntah, keracunan sumsum tulang, kerontokan rambut (alopesia), dan penurunan kekebalan tubuh. Namun untungnya untuk kerontokan rambut dan penurunan kekebalan tubuh umumnya akan kembali normal setelah pengobatan.

Pengobatan kanker dengan *Cysplatin* yang telah dilakukan selama ini telah memberikan harapan sehat lebih lama bagi banyak penderita kanker. Meskipun *Cysplatin* telah terbukti efektif untuk mengobati kanker, namun geliat penelitian dan pengembangan *Cysplatin* tidak berhenti begitu saja. Berbagai penelitian yang mengarah pada kombinasi dua obat antara *Cysplatin* dengan

kandidat obat kanker lainnya masih terus diriset oleh berbagai peneliti sampai sekarang. Dengan mengerti fenomena-fenomena ilmiah dari *Cysplatin* dan berbagai efek sampingnya diharapkan penelitian-penelitian selanjutnya akan lebih mampu membuat *Cysplatin* ataupun turunan senyawanya menjadi obat kanker yang benar-benar efektif.

#### 2.4.2. *Paclitaxel*

Nama lain : Taxol, Anzatax, Mitotax<sup>18</sup>

*Paclitaxel* adalah senyawa kimia diterpenoid yang termasuk dalam kategori obat golongan Taxanes.

*Paclitaxel* adalah inhibitor mitosis digunakan dalam kemoterapi kanker. Hal ini ditemukan dalam program *National Cancer Institute* di *Research Triangle Institute* pada tahun 1967 ketika Monroe E. Wall dan mansukh C. Wani diisolasi dari kulit kayu pohon *Yew Pacifik* , "*Taxus brevifolia*" dan menamakannya 'taksol'.

##### a. Cara pemberian

*Paclitaxel* diberikan dalam bentuk infus intravena selama 3-24 jam. *Paclitaxel* juga sering diberikan sebagai kombinasi dari obat-obat lainnya.

##### b. Manfaat

*Paclitaxel* digunakan dalam banyak jenis kanker, seperti kanker ovarium, kanker servik, kanker paru dan kanker payudara.

Selain dari penggunaan langsung klinis, *Paclitaxel* digunakan secara luas dalam penelitian biologi dan biomedis sebagai penstabil mikrotubulus. Dalam uji *in vitro* yang melibatkan mikrotubulus, seperti tes motilitas, umumnya bergantung pada *Paclitaxel* untuk menjaga integritas mikrotubulus dalam ketiadaan berbagai faktor nukleasi dan elemen menstabilkan lain yang ditemukan dalam sel. Sebagai contoh, digunakan untuk tes *in vitro* obat yang bertujuan untuk mengubah perilaku protein motor mikrotubulus atau untuk studi protein motor mutan.

*Paclitaxel* kadang-kadang digunakan dalam studi *in vivo* serta, bisa untuk menguji organisme seperti lalat buah atau disuntikkan ke dalam sel-sel individual, untuk menghambat mikrotubulus pembongkaran atau untuk meningkatkan jumlah mikrotubulus dalam sel.

c. Efek samping

Efek samping yang menyertai pemberian *Paclitaxel* antara lain *white cell suppression*, alergi, septikemi, anemi, hipotensi, trombositopeni, bradikardi, aritmi, alopesia, emesis, diarea, mukositis, netropeni, *peripheral neuropathy*. Ada yang menyebutkan bahwa *Paclitaxel* sebaiknya diberikan secara intrapritoneal, karena struktur molekul, BM besar.

## 2.5. *Phaleria macrocarpa* (Mahkota Dewa)

*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.<sup>7, 11, 14</sup>

Ekstrak terhadap daging buah dan kulit biji *phaleria macrocarpa* menunjukkan adanya zat aktif *polyphenol*, *alkaloid*, *terpenoid* dan *saponin*. Pengujian aktivitas anti kanker dilakukan secara *in vitro*, dengan mengetahui daya hambat pertumbuhan sel leukemia L1210. Dari hasil pengujian ekstrak *Phaleria macrocarpa* diketahui daya hambat pertumbuhan terhadap 50 % sel leukemia setelah diinkubasi selama 48 jam (IC50) sangat rendah yaitu < 10 ug/ml (4,99-7,71 ug/ml), dengan batas IC50 suatu ekstrak tanaman untuk dapat dinyatakan berpotensi sebagai suatu anti kanker adalah 10 ug/ml.<sup>(45,46)</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Hartati dkk terhadap sel HeLa, menggunakan ekstrak buah dengan dosis 1, 5, 10, 50, 100, 200 ug/ml; dan dengan menggunakan kontrol positif *Doxorubicin* dengan dosis 0,5; 1,5; 10; 20; 50 ug/ml, menampilkan hasil bahwa pada 24 jam inkubasi sel IC50 *Phaleria macrocarpa* 196,74 ug/ml, sedangkan IC 50 doxorubicin hanya < 1 ug/ml. Pada pengamatan setelah diinkubasi 48 jam, IC 50 *Phaleria macrocarpa* 114,34 ug/ml, sedangkan IC50 doxorubicin hanya < 0,5 ug/ml. Senyawa *polyphenol* yang terkandung dalam *Phaleria macrocarpa* akan mempunyai efek memblok reseptor *growth factor*, dan menghambat *mitogen – activated protein kinase* (MAPK), pada jalur sinyal *receptor tirosin kinase* (RTKs).

*Polyphenol* juga akan memblok berbagai RTKs, seperti *epidermal growth factor receptor* (EGFR), *platelet derived growth factor receptor* (PDGF), *fibroblast growth factor receptor* (FGR). Jalur signal pada RTKs mempunyai fungsi yang luas dalam regulasi pembelahan sel, diferensiasi, *survival* dan pengaturan metabolisme sel p 21. Pada sel maligna diidentifikasi adanya bentuk mutan pada *growth receptor*-nya, sehingga akan memberikan signal yang terus – menerus pada inti sel, meskipun tidak ada stimulasi *growth factor*.<sup>(8,10)</sup>

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 *polyphenol* alamiah dapat menstimulasi produksi *Interferon-γ* (IFN-  $\gamma$ ) dalam suatu populasi imunosit, yang sangat penting

dalam memacu aktivasi CTL's dan sel NK pada sistem perondaan imun terhadap sel-sel kanker. <sup>(3)</sup>

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 sitotoksitas 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 imun tersebut maka sel-sel target akan mengalami apoptosis. <sup>(8,10)</sup>

*Polyphenol* dalam tanaman obat dilaporkan mempunyai kemampuan untuk menghambat aktivasi *nuclear faktor kappa B* (NF- $\kappa$ B), suatu *transcription faktor* yang berperan penting dalam regulasi molekul pembentukan protein anti apoptosis. *Polyphenol* juga akan mempunyai efek menginduksi terjadinya apoptosis melalui jalur TNF- $\alpha$ , di mana apoptosis sel akan dimulai dari *Fas / TNF-RI receptor*. <sup>(8,10)</sup>

Salamat B dkk, melakukan penelitian pada mencit C3H yang menderita adenokarsinoma mammae, di mana diberikan ekstrak *Phaleria macrocarpa* dengan pelarut etanol melalui cara sokletasi. Perlakuan selama 3 minggu dengan dosis 0,0715 mg/ hari atau setara 5 gram crude/ hari yang sudah diberikan pada manusia, mendapatkan hasil bahwa ekspresi *perforin* CTL dan sel-NK serta indeks apoptosis sel tumor (dengan pengecatan HE) mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan kontrol, dan terjadi hambatan pertumbuhan diameter tumor yang signifikan. Pada

pemberian dosis sampai dengan 0,140 mg/ hari tidak ditemukan adanya toksisitas/ kerusakan organ vital seperti ginjal, hepar, lien dan otot jantung.<sup>31</sup>

Berdasarkan penelitian Endang Astuti dkk mengenai uji sitotoksitas ekstrak daging dan biji buah *Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl terhadap sel mononuklir normal perifer manusia menunjukkan bahwa ekstrak etanol daging dan buah *Phaleria macrocarpa* bersifat tidak toksik terhadap sel mononuklir normal. Ekstrak etanol biji buah *Phaleria macrocarpa* bersifat lebih toksik dibandingkan dengan daging buah terhadap sel mononuklir normal ( $P < 0.05$ ). Penyebab perbedaan aktivitas sitotoksik antara ekstrak etanol daging dan biji buah *Phaleria macrocarpa* diperkirakan karena adanya perbedaan kandungan senyawa dari kedua ekstrak etanol tersebut.

Telah diketahui bahwa senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalam ekstrak etanol daging dan biji buah *Phaleria macrocarpa* adalah alkaloid dan flavonoid. Ekstrak etanol daging dan fraksi – fraksi hasil kromatografi kolom mengandung alkaloid, triterpenoid, dan flavonoid, sedangkan bagian biji hanya mengandung senyawa alkaloid yaitu nalorfin (*N-Alilnormorfin*). Alkaloid bersifat racun pada manusia tetapi sebagian besar mempunyai aktivitas fisiologis yang menonjol dan dapat digunakan secara luas dalam pengobatan.

Oleh karena itu, dapat dimungkinkan alkaloid yang terkandung dalam biji buah mempunyai pengaruh yang lebih besar daripada flavonoid yang terkandung dalam ekstrak etanol daging buah terhadap kematian sel mononuklir normal. Menurut hasil analisa dari penelitian ini, toksisitas

ekstrak etanol biji buah *Phaleria macrocarpa* terhadap sel mononuklir normal masih lebih rendah dibandingkan terhadap sel kanker antara lain terhadap T47D cell line dan sel Raji, sedangkan bagian daging bersifat toksik terhadap sel Raji. Toksisitas yang lebih kecil terhadap sel normal ini dimungkinkan karena terdapat tiga perbedaan antara sel kanker dan sel normal. Antigen spesifik tumor sebagai target immunoterapik yaitu :

- a. Onkogen spesifik tumor adalah target potensial untuk agen terapik.
- b. Hilangnya fungsi gen tumor-supressor, yang mempermudah tahapan dalam onkogenesis, sebagai target dari agen terapik.

Selain itu, sel mononuklear normal merupakan pertahanan tubuh (sistem imun) yang berfungsi melawan agen asing yang masuk seperti bakteri, virus dan antigen lainnya. Oleh karena itu, dengan adanya perbedaan toksisitas ekstrak etanol daging dan biji buah *Phaleria macrocarpa* terhadap sel normal dan sel kanker maka diharapkan *Phaleria macrocarpa* dapat digunakan sebagai terapi tambahan anti kanker yang bersifat selektif terhadap sel kanker.

Dalam kaitannya dengan pengobatan kanker, tantangan utama dalam terapi kanker adalah mengidentifikasi perbedaan spesifik antara sel kanker dan sel normal yang menjadi target dari obat – obat kemoterapi sehingga berakibat kematian pada sel kanker dan memiliki toksisitas sekecil mungkin terhadap sel normal.