

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

2.1.1 Definisi kanker payudara

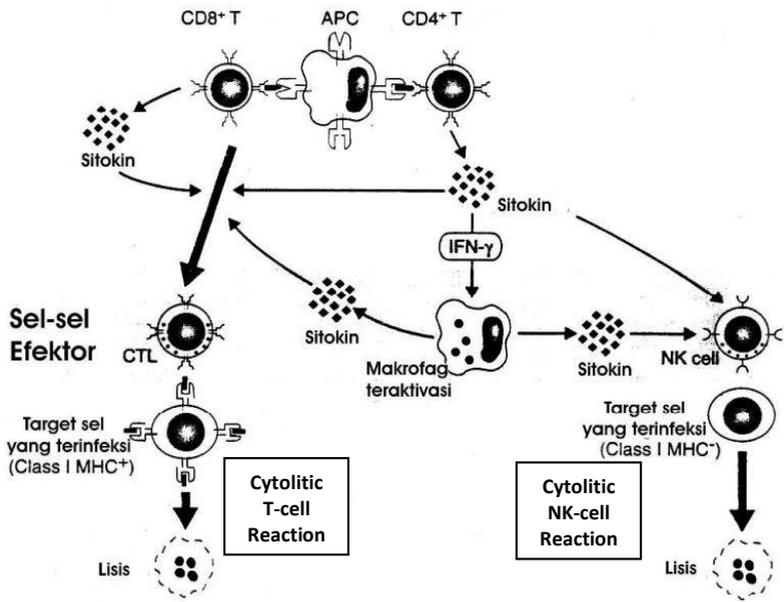
Kanker dapat juga disebut tumor ganas atau neoplasma. Salah satu ciri khas kanker adalah pertumbuhan sel-sel baru secara abnormal yang dapat menyerang bagian tubuh lainnya serta mampu menyebar ke organ lain. Sel-sel kanker membelah secara abnormal dan dapat menyerang jaringan di sekitarnya (metastasis) (Kemenkes RI, 2015).

Kanker payudara (KPD) merupakan tumor ganas yang terdapat pada jaringan payudara dan berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia. Berdasarkan Pathological Based Registration di Indonesia, KPD menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6%. Menurut Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI) diperkirakan angka kejadian penderita kanker di Indonesia adalah 12/100.000 wanita, sedangkan di Amerika adalah sekitar 92/100.000 wanita dengan mortalitas yang cukup tinggi yaitu 27/100.000 atau 18 % dari kematian yang dijumpai pada wanita. Penyakit ini juga dapat diderita pada laki - laki dengan frekuensi sekitar 1 %. Di Indonesia, lebih dari 80% kasus ditemukan berada pada stadium yang lanjut, dimana upaya pengobatan sulit dilakukan. Oleh karena itu perlu pemahaman tentang upaya pencegahan, diagnosis dini, pengobatan kuratif serta upaya rehabilitasi yang baik, agar pelayanan pada penderita dapat dilakukan secara optimal (Kemenkes RI, 2015).

2.1.2 Respon imun terhadap kanker payudara

Sistem imun pada kasus kanker payudara berfungsi menghancurkan / membunuh sel-sel abnormal yang akan tumbuh menjadi kanker. Mekanisme ini disebut *immunosurveillance*.. Sel efektor utama dari sistem imun yang secara langsung berinteraksi dengan sel kanker meliputi sel *natural killer* (NK), sel dendritik (DC), makrofag, *polymorphonuclear leukocytes* (PMN termasuk neutrofil, eosinofil dan basofil), sel mast dan sel T sitotoksik. Sel NK, DC, PMN, sel mast dan makrofag merupakan pelindung pertama terhadap adanya kerusakan sel atau adanya sel kanker. Sel T NK dan sel T $\gamma\delta$ (sel T yang memiliki TCR

yang berbeda pada permukaannya) memainkan peranan penting dalam sistem imun *innate* maupun adaptif melalui interaksi dengan sel-sel yang bekerja dalam sistem imun adaptif seperti sel T CD4 dan sel T CD8 sitotoksik dan memori dapat dilihat pada (Gambar 1). Sel NK merupakan tipe sel *innate* yang bertanggungjawab dalam menghancurkan sel kanker yang tidak melalui ekspresi MHC. Sel NK akan mensekresikan protein sitotoksik perforin dan granzyme sehingga menyebabkan sel kanker mengalami apoptosis. Sel dendritik merupakan APC profesional yang paling berpotensi dalam menjembatani sistem imun *innate* dan adaptif (Liu & Gang, 2012).

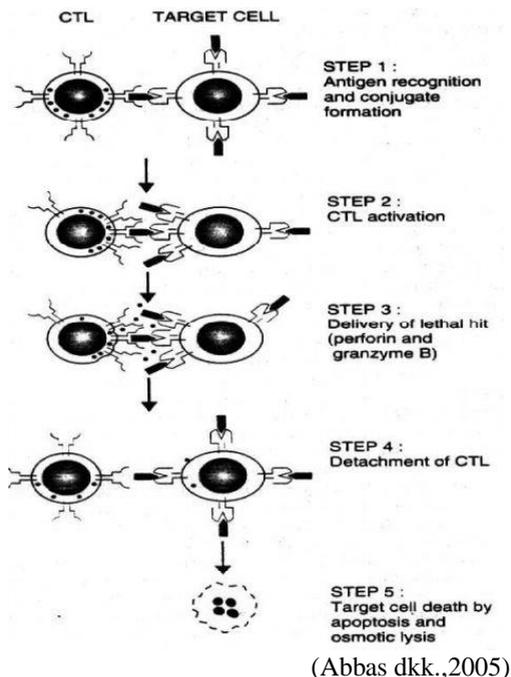


(Abbas dkk.,2005)

Gambar 1. Reaksi sistem imun oleh sel limfosit T

Makrofag lebih efisien dalam mengeliminasi sel tumor dengan cara apoptosis. Hal ini untuk menghindari adanya autoimun. Sel-sel tumor akan mengekspresikan molekul dipermukaan sel kanker sebagai tanda pengenalan untuk difagositosis oleh makrofag (Liu & Gang, 2012). Makrofag bertindak sebagai APC dalam mengolah dan

mempresentasikan imunogen melalui MHC pada sel T spesifik. Sel T CD4 dan sel T CD8 berperan dalam mengeliminasi antigen tumor. Sel yang mengandung antigen tumor akan dipresentasikan oleh MHC kelas I yang membentuk kompleks dengan Sel T CD8 melalui TCR (*T-cell Receptor*) sehingga sel T CD8 teraktivasi dan menghancurkan sel tumor tersebut dapat dilihat pada (Gambar 2). Namun sebagian kecil dari sel tumor akan dipresentasikan melalui MHC kelas II yang akan membentuk kompleks dengan sel T CD4 melalui TCR sehingga sel T CD4 akan teraktivasi dan berdeferensiasi menjadi sel Th1. Sel Th1 akan mensekresikan sitokin IFN- γ dan TNF- α . Kedua sitokin tersebut akan merangsang sel tumor untuk lebih banyak mengekspresikan molekul MHC kelas I sehingga akan memicu penghancuran sel tumor oleh sel T CD8 (Abbas dkk., 2005).



Gambar 2. Mekanisme sitolitik oleh CTL (sel T CD8)

Mekanisme sistem imun pada kanker payudara sangat kompleks. Namun, pada beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara infiltrasi dari sel stroma limfositik dengan parameter patologi klinik (Teixeira dkk., 2016). Respon imun adaptif dan *innate* memiliki peran penting dalam *immunosurveillance* pada kanker payudara serta mampu menghambat pertumbuhan dan perkembangan neoplasma (Martinez dkk., 2014).

2.2 Lemon (*Citrus limon*)

Lemon (*Citrus limon*) merupakan tanaman yang tumbuh dengan tinggi berkisar 25-50 cm. Daun lemon berwarna hijau gelap dan memiliki bunga yang berwarna putih dengan lima kelopak. Lemon merupakan jenis jeruk yang memiliki bentuk oval dengan kulit buah yang halus dapat dilihat pada (Gambar 3). Buah lemon memiliki benjolan kecil disalah satu ujungnya. Lemon memiliki berbagai macam varietas seperti Lemon Bush, Eureka, Lisbon, Ponderosa, Variegated Pink, Verna, Villafranca, Yen Ben dan Yuzu. Warna dari buah lemon umumnya kuning kehijauan sampai kuning cerah. Lemon terlihat mirip dengan limau tetapi lemon berwarna kuning saat masak sedangkan limau berwarna hijau. Lemon merupakan tanaman yang berasal dari daratan asia. Negara produsen lemon ialah India, Meksiko, Argentina, Brazil, Spanyol, Tiongkok, USA, Turki, Iran dan Italia (Mohanapriya dkk., 2013). Berikut ini merupakan klasifikasi ilmiah Lemon (*Citrus limon* L.) menurut Plantamor (2017).

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Sapindales
Famili	: Rutaceae
Genus	: <i>Citrus</i>
Spesies	: <i>Citrus limon</i> (L.)



(Mohanapriya dkk., 2013)

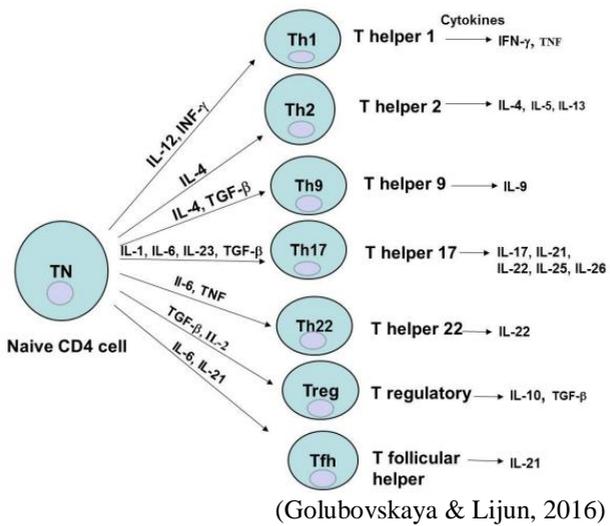
Gambar 3. Lemon (*Citrus limon*)

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Rawson dkk. (2014) menunjukkan bahwa flavonoid dari kulit lemon jenis nobiletin memiliki potensi sebagai anti tumor pada beberapa jenis kanker. Flavonoid jenis *polymethoxyflavones* memiliki potensi dalam melawan karsinogenesis. Selain itu, hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Alshatwi (2011) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak lemon mampu meningkatkan gen pro apoptosis dan caspase-3 serta mampu menurunkan gen anti apoptosis dan bcl-2. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak lemon dapat menginduksi apoptosis dari sel kanker payudara MCF-7 melalui Bax yang berhubungan dengan aktivasi caspase-3.

2.3 Sel Limfosit T CD4

Semua komponen seluler yang terlibat dalam imunitas adaptif berasal dari *Hematopoietic Stem Cells* (HSC). HSC akan berkembang menjadi dua jenis sel punca yaitu progenitor limfoid dan progenitor myeloid. Sel limfosit T berasal dari perkembangan progenitor limfoid yang selanjutnya mengalami diferensiasi di timus. Saat tubuh terinfeksi, maka sel T CD4 dengan cepat merespon antigen yang telah dipresentasikan MHC kelas II. Respon sel T CD4 terhadap antigen bersifat spesifik artinya masing-masing klon merespon antigen yang berbeda. Respon sel T CD4 ditandai dengan pelepasan molekul-molekul efektor dan proliferasi (Rifa'i, 2016).

Sel T CD 4 merupakan salah satu sub besar dari sel T yang mengekspresikan glikoprotein CD4 pada permukaan selnya sehingga disebut sel T CD4 atau sel T helper. Sel T CD4 mampu berdeferensiasi menjadi subset Th (T helper)1, Th2, Th9, Th17, Th22, Treg (sel T regulator), dan Tfh (Sel T helper follicular). Masing-masing sub besar tersebut dapat dibedakan berdasarkan profil sitokin yang dihasilkan. Diferensiasi dari sel T CD4 ini berperan penting dalam sistem imun dan fungsi respon efektor dari sel T. Semua sub besar sel Th berasal dari sel T CD4 naïve yang berdeferensiasi karena adanya sitokin spesifik dapat dilihat pada (Gambar 4). Seperti Th1 disebabkan adanya sitokin IL-12 dan IFN- γ (sitokin pro inflamasi dengan berbagai macam mekanisme seperti peningkatan TLR (Toll-Like Receptor), menginduksi sekresi sitokin atau aktivasi makrofag), Th2 disebabkan adanya IL-4, Treg disebabkan adanya IL-2 dan TGF- β . Selanjutnya setiap Th akan melepaskan sitokin yang spesifik dapat berfungsi sebagai pro atau anti inflamasi. (Raphael, 2015).

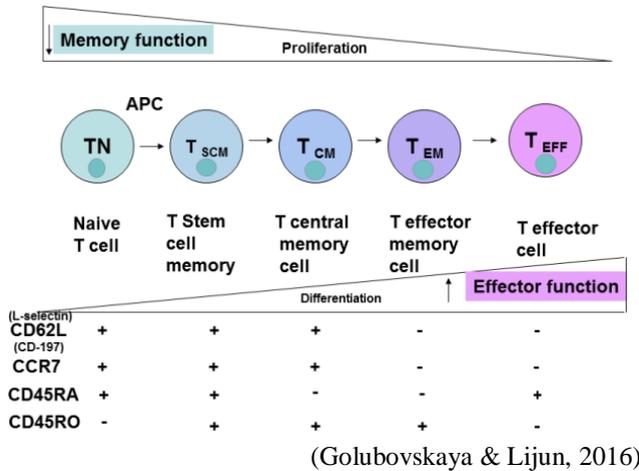


Gambar 4. Diferensiasi sel T CD4⁺ menjadi beberapa sub besar

2.4 Sel Limfosit T CD8

Sel tubuh yang mengalami mutasi level sel selalu dikontrol oleh limfosit T dari populasi CD8⁺ maupun sel *Natural killer* (NK). Perkembangan sel T CD8⁺ didalam timus sangat ditentukan adanya ketersediaan self antigen dan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) yang diekspresikan oleh sel epitel dalam timus. Perkembangan sel T CD8⁺ sangat bergantung adanya molekul $\beta 2$ mikroglobulin. Sel T CD8⁺ disebut juga sel T sitotoksik atau sel T killer (Rifa'i, 2016).

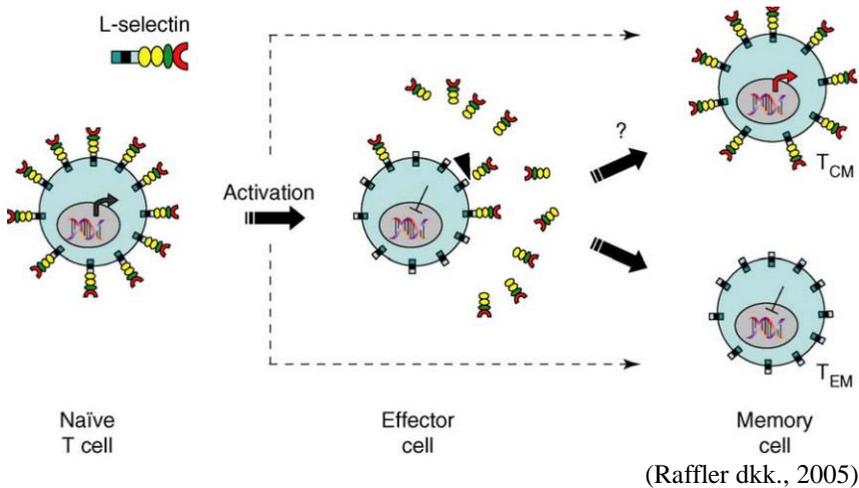
Sel yang mengandung antigen tumor akan mempresentasikan antigen peptida melalui molekul MHC kelas I yang kemudian berikatan melalui TCR (T cell receptor) dengan sel T CD8, sehingga mengaktivasi sel T CD8 untuk menghancurkan sel yang mengandung antigen tumor tersebut. Sebagian sel efektor berperan dalam mekanisme anti tumor adalah sel T CD8. Sel limfosit T yang menginfiltrasi jaringan tumor (*Tumor Infiltrating Lymphocyte* = TIL) juga mengandung sel T CD8 yang memiliki kemampuan melisis sel tumor meskipun respon dari sel T CD8 tidak efektif dalam menghancurkan sel tumor (Eshar dkk., 2014). Sel T CD8 sitotoksik / *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL) memiliki peranan penting dalam mengeliminasi sel tumor baik pada manusia maupun hewan. Sel T CD8⁺ berdiferensiasi menjadi sub besar yaitu Tscm (sel T memori sel punca), Tcm (sel T memori pusat), Tem (sel T memori efektor) dan Teff (sel T efektor). Diferensiasi sel T CD8⁺ berdasarkan pada marker L-selectin (CD62L), CCR7, CD45RA, dan CD45RO dapat dilihat pada (Gambar 5) (Eshar dkk., 2014).



Gambar 5. Diferensiasi sel T CD8⁺ menjadi beberapa sub besar

2.5 CD62L (L-selectin)

CD62L merupakan reseptor sel T yang berfungsi sebagai penanda berkembang tidaknya sel T (Ermann dkk., 2008). Sel T yang teraktivasi akan kehilangan ekspresi CD62L. Sel T naïve yaitu sel T yang belum pernah terpapar antigen mengekspresikan molekul CD62L dapat dilihat (gambar 6) dan pada individu yang sehat umumnya lebih dari 80% sel T mengekspresikan molekul CD62L. CD62L merupakan molekul adhesi. Pada limfosit CD62L berfungsi untuk melakukan pelekatan dan rolling pada sel endothel sepanjang pembuluh darah. Sel T yang kehilangan molekul CD62L dan mengekspresikan molekul CD44 diduga merupakan sel memori yang teraktivasi (CD44⁺CD62L). Pada individu yang sakit akan terjadi aktivasi berbagai sel termasuk sel T, sehingga sel T kehilangan molekul CD62L (Rifa'i, 2016)



Gambar 6. CD62L (L-selectin) pada sel T

2.6 7-12 dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)

Senyawa karsinogenik DMBA sering digunakan untuk menginduksi tumor. DMBA termasuk dalam kelompok *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon* (PAH) yang biasanya ditemukan pada asap rokok. PAH dapat berinteraksi langsung dengan DNA untuk membentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) seperti peroksida, hidroksil, dan anion radikal superoksida. ROS dapat menginduksi kerusakan oksidasi sel melalui oksidasi biomolekul seperti protein dan basa nukleotida, pemutusan rantai DNA dan peroksidasi lipid. Kerusakan oksidasi memicu kerusakan DNA sehingga DNA tidak dapat diperbaiki dan mengakibatkan akumulasi mutasi. Mutasi DNA merupakan bagian penting dalam karsinogenesis (Prasad dkk., 2008). Menurut Ko dkk. (2004) sebagai salah satu jenis dari PAH, DMBA telah terbukti mempengaruhi jalur sinyal seluler untuk menginduksi apoptosis. Hal ini juga diketahui menginduksi sitotoksitas pada berbagai jenis sel termasuk epidermis, hepatoma dan fibroblast pada mencit.