

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan penyakit berbahaya yang sering menyerang seorang wanita. Penyakit ini disebabkan oleh beberapa faktor, mulai dari sel kelenjar dan saluran hingga jaringan pendukung payudara, tidak termasuk kulit payudara. Kanker payudara sering dibedakan menjadi dua jenis, yaitu benign atau sering disebut jinak dan malignant atau ganas. Kanker payudara jinak umumnya ditandai dengan tumor kecil, bulat, dan lunak. Kanker payudara jinak sering kali muncul dengan kondisi dan pertumbuhan non-kanker. Jenis kanker ini dapat dideteksi tetapi tidak akan menyebar atau merusak jaringan di sekitarnya. Kanker payudara ganas ditandai dengan bentuk yang asimetris, kasar, nyeri, dan sebagainya. Kanker payudara seringkali menyebar dan merusak jaringan dan organ lain di sekitarnya. (Cahyanti, 2020).

a. Epidemiologi

Kanker saat ini menjadi salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2030, diperkirakan jumlah ini akan mencapai 26 juta penderita, *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa kanker merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian di seluruh dunia. Terdapat 18,1 juta kasus baru dan 9,8 juta kematian (WHO, 2018). Menurut data GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*) 2020 menyebutkan bahwa angka kejadian kanker payudara di dunia terdapat 2.261.419 atau (11,7%) dengan angka kematian baru terdapat 684.996 atau (6,9%). Data Riset Kesehatan Dasar (2018) menunjukkan bahwa kanker payudara adalah kanker ke tujuh terbanyak di Indonesia dan angka prevalensi kanker di Indonesia tergolong tinggi. Terdapat 396.914 kasus kanker baru di Indonesia termasuk 68.858 atau (16,6%) kasus baru kanker

payudara. Sementara itu, jumlah korban tewas telah melampaui 22.000 orang.

Data dari Institut Kanker Payudara New South Wales (NSW) menunjukkan bahwa fibroadenoma paling sering terjadi pada wanita berusia 21 hingga 25 tahun, dan kurang dari 5% terjadi pada mereka yang berusia di atas 50 tahun. Menurut hasil Laboratorium Histopatologi Yaman, laporan menunjukkan bahwa semua kasus tumor jinak (79,9%), fibroadenoma mammae (MAF) adalah tumor jinak yang paling umum (30,0%) terjadi pada rata-rata usia 22 tahun. Di Indonesia, diperkirakan lebih dari 9% wanita Indonesia menderita tumor jinak yang terjadi pada wanita berusia antara 15 dan 25 tahun. Pemeriksaan dilakukan terhadap 1.925.943 perempuan, 4.030 diantaranya menderita tumor payudara dan 611 diduga menderita kanker payudara (Marhaeni, 2023).

b. Etiologi

Segala sesuatu yang menyebabkan kanker disebut karsinogen. Penyebab kanker payudara masih belum diketahui dengan baik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa perubahan genetik berhubungan dengan kanker payudara, namun penyebab pasti dari perubahan genetik tersebut masih belum diketahui. Perubahan genetik ini berfokus pada perubahan atau mutasi pada gen normal dan efek protein yang mencegah atau mendorong kanker payudara. Seperti disebutkan sebelumnya, karsinogen juga dapat diklasifikasikan menjadi agen biologis, virus, radiasi dan kimia. Karsinogen kimia dapat dikaitkan dengan bahan-bahan yang mengandung hidrokarbon polisiklik, yaitu minyak nabati yang digunakan berulang kali, tembakau, dan alkohol. Tidak ada virus karsinogen yang berhubungan dengan kanker payudara. Penyebab kanker dapat berasal dari sinar UV matahari atau dari radiasi pengion yang digunakan untuk tujuan diagnostik, terapeutik, atau industri. Radiasi ultraviolet diketahui berhubungan dengan kejadian kanker kulit, namun hubungannya dengan kanker payudara belum

dipahami dengan baik. Karsinogen biologis yang terkait dengan kanker payudara adalah hormon yang terlibat dalam karsinogenesis, terutama hormon estrogen yang mendukung pembentukan kanker payudara (Aswar,2019).

c. Patofisiologi

Patofisiologi kanker payudara disebabkan oleh faktor genetik dan penyebabnya belum diketahui. Kanker payudara dapat dideteksi dengan menggunakan banyak faktor risiko yang dapat membantu dalam program pencegahan. Faktor risiko diagnosis kanker payudara adalah 60%. Semua wanita berisiko terkena kanker payudara. Namun, kejadian kanker payudara bisa diminimalisir jika terdeteksi sejak dini. (Aswar, 2019)

Tumor merupakan pertumbuhan sel secara berlebih yang tidak diperlukan. Pertumbuhan sel yang tidak normal dapat mengganggu kinerja sel normal dengan cara menyaring dan menyebar ke organ yang jauh. Perubahan biokimia terjadi pada inti jaringan. Kebanyakan kanker muncul dari sel yang telah mengalami perubahan ganas dan menjadi kumpulan sel ganas di antara sel normal. (Aswar, 2019)

Sel kanker terjadi karena adanya transformasi sel dari normal menuju ganas. Terdapat beberapa tahap pada transformasi sel, yang pertama yaitu hiperplasi sel dan displasia sel, meskipun pada kondisi ini sel dapat kembali normal jika beberapa faktor penyebab diketahui dan segera dilakukan pengobatan dengan baik. Tetapi, keadaan ini seringkali diabaikan karena tidak memberikan gangguan fungsi yang berarti bagi tubuh pasien, sehingga keadaan ini berlanjut pada tahap berikutnya, yaitu adanya benjolan dipayudara, biasanya benjolan tersebut masih disebut juga sebagai tumor jinak. Bila tidak segera ditangani dengan baik maka keadaan tersebut akan berlanjut menjadi tumor ganas.(Budhy, 2019)

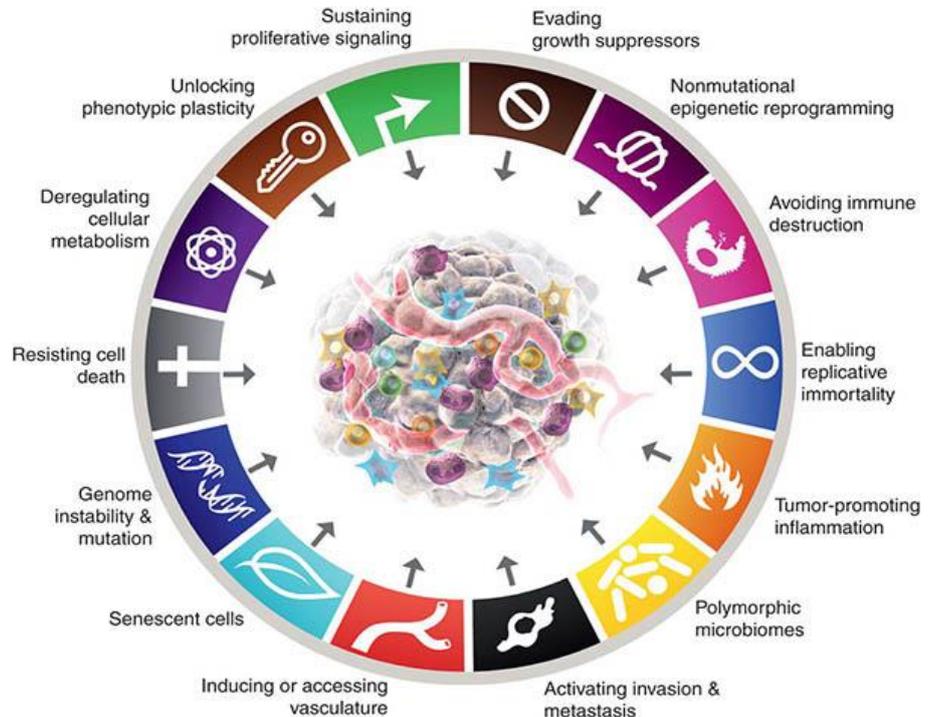
Pada sel yang mengalami transformasi tersebut karena pada genetik pengatur pembelahan sel mengalami mutasi. Hal ini terjadi

karena akibat paparan zat karsinogen seperti asap rokok, asap endaraan bermotor, makanan yang dibakar, paparan sinar UV, sinar X, maupun infeksi virus. Zat karsinogen tersebut dapat merusak DNA pada sel dan mutasi pada gen pengatur apoptosis dan proliferasi sel. Hal tersebut dapat menyebabkan sel mengalami transformasi, membelah terus menerus, sedangkan apoptosis terhambat hingga terjadi proses karsinogenesis/tumorigenesis. (Budhy, 2019)

Proses karsinogenesis ini multistep karena terbagi menjadi 3 tahap:

- 1.) Tahap inisiasi, dimana terjadi kontak antara DNA sel normal dengan zat karsinogen yang memicu sel normal berubah menjadi sel yang tidak terkendali pertumbuhannya.
- 2.) Tahap promosi, dimana sel akan mengalami perubahan dengan membentuk suatu klonal dengan cara pembelahan (poliferasi).
- 3.) Tahap progresi, dimana sel yang telah mengalami pembelahan akan berkembang lebih lanjut dengan satu atau lebih karakteristik menjadi sel kanker ganas.

Kanker umumnya memiliki 14 ciri-ciri, sebagai berikut:



Sumber: Hallmarks of Cancer Handbook, 2023

Gambar 2.1 Ciri-ciri kanker

- 1.) Mempertahankan sinyal poliferatif, pada sel kanker jalur ini terus diaktifkan hingga memungkinkan sel untuk terus membelah dan berkembang biak bahkan tanpa adanya sinyal pertumbuhan normal.
- 2.) Menghindari penekanan pertumbuhan, gen penekan pertumbuhan biasanya berfungsi untuk menghambat pertumbuhan dan pembelahan sel.
- 3.) Pemrograman ulang epigenetika nonmutasional, Sama seperti selama embriogenesis dan diferensiasi jaringan serta homeostasis, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa sirkuit dan jaringan pengatur gen yang berperan dalam tumor dapat diatur oleh sejumlah besar mekanisme yang rusak dan terkooptasi yang tidak tergantung pada ketidakstabilan genom dan mutasi gen.
- 4.) Menghindari kerusakan kekebalan tubuh, Beberapa sel kanker mengadaptasi mekanisme untuk menghindari pengawasan imun dan

serangan sistem imun inang. Salah satu cara sel melakukan hal ini adalah dengan membajak mekanisme kontrol pos pemeriksaan kekebalan yang normal.

- 5.) Potensi replikasi tanpa batas, Berbeda dengan sel tubuh manusia, sel kanker mampu mengatasi 'Batas Hayflick' dan membelah tanpa batas waktu, tanpa mengalami proses penuaan sel yang normal.
- 6.) Tumor pemicu peradangan, sel-sel yang berproliferasi yang menyebabkan kerusakan DNA dan serangan mutagenic (misalnya, sel-sel yang diinisiasi) terus berkembang biak dilingkungan mikro yang kaya akan sel-sel inflamasi.
- 7.) Mikrobioma polimorfik, untuk kanker semakin banyak bukti yang meyakinkan bahwa variabilitas polimorfik dalam mikrobioma antar individu dalam suatu populasi dapat berdampak besar pada fenotip kanker.
- 8.) Mengaktifkan invasi & metastasis, metastasis mewakili proses multi-langkah yang meliputi invasi sel tumor lokal, invasi pembuluh darah yang diikuti dengan keluarnya sel karsinoma dari sirkulasi dan kolonisasi pada jaringan baru.
- 9.) Angiogenesis berkelanjutan, Tumor membutuhkan pembuluh darah baru untuk memberikan oksigen yang cukup ke sel kanker. Untuk melakukan hal ini, sel-sel kanker memperoleh kemampuan untuk menjalani angiogenesis, proses pembentukan pembuluh darah baru.
- 10.) Sel-sel tua, Penuaan sel telah lama dianggap sebagai mekanisme perlindungan terhadap tumor, dimana sel-sel kanker diinduksi untuk mengalami penuaan. Mayoritas pemicu yang disebutkan di atas berhubungan dengan keganasan khususnya kerusakan DNA akibat hiperproliferasi yang menyimpang, juga dikenal sebagai penuaan yang diinduksi onkogen karena sinyal yang hiperaktif.
- 11.) Ketidakstabilan genom & mutasi, akumulasi perubahan genetik mulai dari mutasi nukleotida tunggal hingga penataan ulang kromosom dapat mempengaruhi sel menuju keganasan. Selain itu, ketidakstabilan genom yang berkelanjutan memungkinkan sel kanker

untuk bertahan hidup dibawah tekanan selektif dan beradaptasi dengan lingkungan mikro dengan mengembangkan mekanisme untuk menolak terapi yang berbeda.

- 12.) Menolak kematian sel, kanker mampu melawan kematian sel dengan menghindari apoptosis, mekanisme yang memprogram kematian sel setelah sel rusak.
- 13.) Deregulasi metabolisme seluler, Untuk pertumbuhan tanpa hambatan, tumor tidak hanya mendapat manfaat dari deregulasi kontrol proliferasi sel tetapi juga penyesuaian metabolisme energi untuk mendorong pertumbuhan dan pembelahan sel. Mereka memiliki kemampuan untuk memodifikasi atau memprogram ulang metabolisme sel untuk mendukung proliferasi neoplastik secara efisien.
- 14.) Membuka plastisitas fenotipis, kemampuan khas yang diperoleh yang memungkinkan berbagai gangguan diferensiasi seluler, termasuk dediferensiasi dari keadaan matang ke keadaan progenitor, pemblokiran diferensiasi (terminal) dari keadaan sel progenitor, dan transdiferensiasi ke dalam sel yang berbeda.

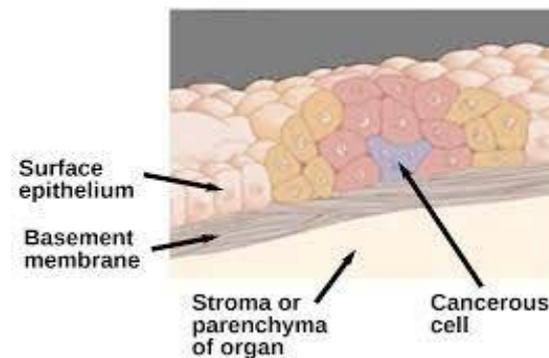
Kanker adalah penyakit kompleks yang disebabkan oleh berbagai faktor genetik dan lingkungan. Beberapa jenis gen yang dapat berperan dalam menyebabkan kanker meliputi:

- 1.) Onkogen, Gen ini biasanya terlibat dalam pengaturan pertumbuhan sel dan dapat menyebabkan kanker jika mengalami mutasi atau aktivasi berlebihan. Contohnya adalah onkogen Ras yang sering terlibat dalam banyak jenis kanker.
- 2.) Gen Supresor Tumor, gen-gen ini biasanya berfungsi untuk menghentikan pertumbuhan sel dan memperbaiki kerusakan DNA. Mutasi pada gen-gen ini dapat menghilangkan fungsi supresi tumor dan memungkinkan pertumbuhan sel kanker. Contoh terkenal adalah gen p53.
- 3.) Gen Stabilitas Genom, gen-gen yang terlibat dalam mempertahankan stabilitas genom dan memperbaiki kerusakan

DNA (seperti gen MMR - mismatch repair genes) jika bermutasi dapat meningkatkan risiko kanker.

Berdasarkan perkembangannya, ada dua jenis kanker payudara yaitu sebagai berikut. (Aswar, 2019) perkembangan kanker dibagi menjadi 4, yaitu:

1.) *Karsinoma in-situ*



Sumber: Rahmah,2022

Gambar 2.2 Karsinoma in-situ

Kondisi dimana sel epitel ganas terdapat di dalam pembuluh darah (saluran) atau lobulus disebut karsinoma in situ.

a.) *Ductal carcinoma in-situ (DCIS)*

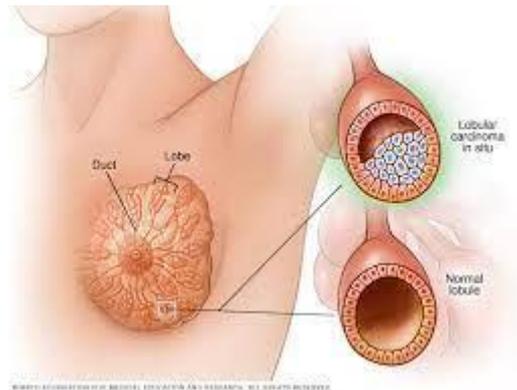


Sumber: Rahmah,2022

Gambar 2.3 Ductal carcinoma in-situ (DCIS)

DCIS mulai berkembang setelah infeksi pada lobulus. Kebanyakan lesi memiliki ukuran kecil (tidak teraba), menyebar disepanjang pembuluh darah dan lobulus payudara, hingga dapat menyebabkan infeksi.

b.) *Lobular carcinoma in-situ (LCIS)*

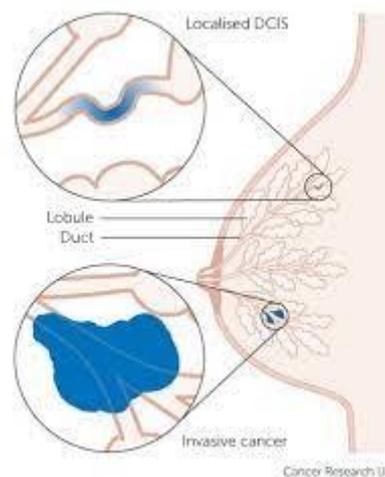


Sumber: Rahmah,2022

Gambar 2.4 Lobular carcinoma in-situ (LCIS)

Struktur lobular dibawah pertumbuhan LCIS mempunyai struktur yang stabil karena proliferasi sel yang bersifat klonal tetapi sel-sel yang tumbuh ini tidak mengubah ruang di sekitarnya, sehingga disebut LCIS. Biasanya terjadi pada sekitar 1-4 % kanker payudara.

2.) *Karsinoma invasif*



Sumber: Rahmah,(2022)

Gambar 2.5 Karsinoma invasif

Karsinoma invasif, disebut juga karsinoma infiltrasi adalah jenis kanker yang menyebar hingga mencapai jaringan membran dasarnya. Pertumbuhan ini secara terus menerus dapat berlanjut tanpa hambatan hingga merusak jaringan parenkim payudara yang kemudian menuju ruang limfovaskular dan bermetastasis pada

jaringan sekitarnya.

d. Gejala Klinis

Menurut (Fatonah, 2021) Manifestasi klinis kanker payudara adalah

- 1.) Tampak adanya massa pada payudara.
- 2.) Ada benjolan di bawah ketiak.
- 3.) Payudara berubah ukuran.
- 4.) Terjadi perubahan pada kulit sekitar puting susu, kulit menebal dan berubah warna menjadi merah/oranye.
- 5.) Keluarnya cairan dari payudara.
- 6.) Terdapat perubahan warna kemerahan akibat perubahan suhu pada daerah payudara.
- 7.) Puting susu mengalami perubahan.
- 8.) Ada sesuatu yang mengganjal di lengan
- 9.) Benjolan yang terasa nyeri.

e. Diagnosa

Diagnosis ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan fisik dan hasil pemeriksaan selanjutnya:

- 1.) Perubahan kulit (“kulit berlubang, oranye” atau bisul)
- 2.) Apakah ada benjolan? (ukuran, bentuk tunggal, imobilitas, nyeri bila ditekan)
- 3.) Keluar cairan dari puting susu (apakah berupa darah?)
- 4.) Puting susu tertarik ke dalam
- 5.) Status kelenjar getah bening aksila, supraklavikula, kiri dan kanan leher.
- 6.) Organ sasaran yang mengalami metastasis: hati, paru-paru, tulang, otak dan organ lainnya untuk mengetahui adanya metastasis.
- 7.) Penyakit penyerta (ko-morbid) seperti manifestasi klinis penyakit ginjal, hati, jantung, paru-paru, dan riwayat alergi (penting untuk pemberian kemoterapi).

Klasifikasi kanker payudara adalah setelah dilakukannya biopsi, sampel sel payudara diperiksa di laboratorium untuk menentukan apakah itu kanker payudara atau bukan. Jika hasil positif, maka akan

dilanjutkan pemeriksaan jenis kanker payudara apa yang terindikasi. Sejumlah tes laboratorium dilakukan untuk membantu mendeteksi pertumbuhan kanker dan menemukan pengobatan yang paling efektif. (Fatonah, 2021)

Stadium kanker payudara sebagai berikut yaitu:

1.) Stadium I

Digambarkan sebagai tumor berukuran 2 hingga 2,25 cm atau lebih kecil dan tidak meluas ke kelenjar getah bening aksila (ketiak). Sekitar 70% potensi penyembuhan terjadi pada tahap ini. Pemeriksaan laboratorium harus dilakukan untuk mengetahui apakah ada kemungkinan penyebaran ke bagian tubuh lain. (Rahmah, 2022)

2.) Stadium II

Pada stadium ini tumor berukuran lebih dari 2,25 cm dan telah menyebar ke kelenjar getah bening di ketiak. Akibatnya, hanya 30-40% potensi kesembuhannya karena pada keadaan tersebut sel kanker sudah jauh menyebar. (Rahmah, 2022)

3.) Stadium III

Tumor ini berukuran relatif besar, 3-5 cm, dan hampir semua sel kanker telah menyebar sehingga tingkat kesembuhannya cukup rendah. Penyinaran dan kemoterapi adalah dua jenis pengobatan yang mungkin dilakukan. Dalam beberapa kasus, pembedahan mungkin dilakukan untuk mengangkat payudara yang berat. Benjolan terbentuk di permukaan kulit, yang bisa pecah-pecah dan berdarah. (Rahmah, 2022)

4.) Stadium IV

Tumor stadium IV berdiameter kurang lebih 5 cm dan letaknya dalam kondisi yang mulai menyebar ke seluruh organ tubuh. Hal ini akan selalu terjadi walaupun dilakukan pengobatan payudara. (Rahmah, 2022).

2. Pengertian Kemoterapi

Kemoterapi merupakan pemberian obat kanker dalam bentuk pil, cairan, kapsul atau infus untuk menghancurkan sel kanker. Obat antikanker sitotoksik dapat digunakan untuk membunuh sel kanker yang tersisa, membantu mengurangi risiko kekambuhan. Semua tindakan pengobatan dengan kemoterapi pada umumnya akan memakan waktu 3-6 bulan. Kemoterapi juga dapat digunakan dalam kondisi paliatif untuk pasien dengan stadium lanjut. (Risnah, 2020)

Kemoterapi, juga dikenal sebagai "kemo" penggunaan obat-obatan yang membunuh kanker. Obat ini dapat diberikan melalui pembuluh darah, suntikan, pil, atau cairan infus. Mereka memasuki aliran darah dan menyebar ke seluruh tubuh, menjadikan pengobatan ini berguna untuk mengobati kanker yang telah menyebar ke organ jauh. Meskipun obat ini membunuh sel kanker, namun juga merusak beberapa sel normal sehingga dapat menimbulkan efek samping (Risnah, 2020). Metode kemoterapi yang umum digunakan pada pasien kanker payudara adalah:

a. Kemoterapi Ajuvant

Kemoterapi adjuvant adalah kemoterapi yang dilakukan setelah operasi. Karena pada saat pra-operasi beberapa tumor sudah bermetastasis ke luar area operasi, kemungkinan besar tumor tersebut akan menjadi lebih ganas dan kebal terhadap pengobatan setelah dieksisi. Secara umum, jika volume tumor semakin besar, maka rasio pertumbuhan tumor relatif tinggi, dan semakin peka terhadap kemoterapi. Jika tumor diobati sejak dini, sel-sel yang resistan terhadap obat akan berkembang lebih sedikit. Oleh karena itu, pengobatan mikrometastasis meningkatkan kemanjuran, mengurangi resistensi obat dan meningkatkan peluang kesembuhan. (Hidayat, 2013)

b. Kemoterapi Neoajuvant

Kemoterapi neoadjuvant merupakan jenis kemoterapi yang dilakukan sebelum dilakukan tindakan operasi. Saat ini kanker yang

berada pada satu tempat dan belum mengalami metastasis ke jaringan disekitarnya hanya dapat diobati dengan pembedahan atau radioterapi bila terdeteksi cukup dini. Jika terdeteksi di kemudian hari, pembedahan atau radioterapi mungkin diperlukan untuk mengecilkan tumor dan meningkatkan kualitas hidup pasien untuk sisa operasi dan sesi radioterapi. Menghasilkan dampak negatif jika tidak dilakukan secara efektif, perlu untuk menggunakan regimen kemoterapi yang sangat efektif untuk lesi stadium lanjut. (Hidayat, 2013)

c. Kemoterapi Paliatif

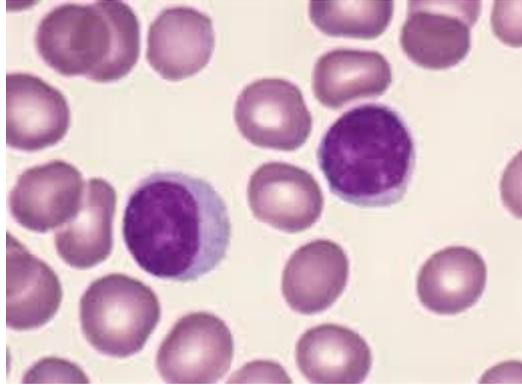
Sebagian besar kanker saat ini seperti kanker paru, kanker hati, lambung, pankreas, usus besar, dan sebagainya, relatif jarang terjadi untuk kanker seperti itu dalam stadium lanjut kemoterapi pada dasarnya penyakit ini masih bersifat paliatif, penyakit ini hanya dapat diobati dengan mengurangi infeksi dan memperpanjang waktu bertahan hidup. Dalam hal ini, dokter harus menekankan manfaat dan kerugian yang diakibatkan kemoterapi terhadap tubuh pasien, menghindari kemoterapi yang sangat kuat hingga pada titik di mana kualitas hidup pasien menurun atau dapat memperpanjang perkembangan penyakitnya. (Hidayat, 2013)

3. Limfosit

Limfosit berjumlah sekitar 20% dari leukosit hadir dalam darah. membantu mengidentifikasi imunogen. Sel limfoid terdiri dari sel T dan sel B. Limfosit dibantu dalam mendeteksi antigen oleh molekul reseptor. Berbeda dengan Sel NK. Sel limfoid terdiri dari sel T (sel Thelper/Th, sel Tsupresor/Ts, sel Tsitotoksik/Tc) dan sel NK. Sel T adalah sel yang berperan utama dalam mekanisme respons imun seluler. (Meilani, dkk. 2023)

Limfosit berada dalam kelenjar limfe dan ditemukan jaringan limfoid, seperti kelenjar getah bening, lapisan bawah saluran pencernaan, dan sumsum tulang. Peningkatan jumlah limfosit umumnya

terjadi setelah peningkatan jumlah neutrofil. Keadaan ini terjadi pada pasien mengalami stres dan infeksi. (Meilani, dkk. 2023)



Sumber: Prasetyaswati, dkk 2020.

Gambar 2.6 (e) Limfosit

Limfosit berperan penting dalam sistem imun tubuh, karena limfosit mempengaruhi respon imun, misalnya terhadap mikroorganisme menular dan benda asing lainnya. Limfosit berperan dalam sistem kekebalan spesifik untuk melindungi tubuh terhadap mikroorganisme dan tumor (misalnya multiple myeloma); dan menyebabkan penolakan cangkok (penolakan jaringan setelah transplantasi organ). (Meilani, dkk. 2023)

Limfosit mempunyai bentuk yaitu bulat atau agak membentuk lingkaran berdiameter 7-20 mikrometer dengan kromatin yang dapat tetap atau berubah. Limfosit memiliki sitoplasma seperti bulatan kecil berwarna biru. Limfosit bersirkulasi secara luas hingga mengarah ke pertukaran yang terus-menerus antara limfosit yang ada di jaringan, cairan bening, dan peredaran darah. Jumlah limfosit yang menurun di bawah kisaran normal berhubungan dengan infeksi virus dan penggunaan agen immunosupresan. Paling sering, aktivitas kekebalan terjadi di luar peredaran darah. Respons terhadap kekebalan biasanya menyoroti fenomena atau perubahan khusus pada sel yang beredar dalam sirkulasi darah. (Meilani, dkk. 2023).

a. Nilai Normal

Nilai normal: 25% - 35% (1700 - 3500 sel/ μ l)

b. Implikasi klinik

- 1.) Limfositosis terjadi sebagai respon terhadap berbagai dan penyakit yang disebabkan virus, bakteri dan gangguan hormonal
- 2.) Limfopenia mengindikasikan masalah dengan sistem kekebalan tubuh dan dapat meningkatkan risiko infeksi terjadi pada penyakit autoimun, malnutrisi dan trauma.
- 3.) Virosites (limfosit stres, sel tipe Downy, limfosit atipikal) merupakan jenis sel yang muncul karena infeksi jamur, virus, dan parasit, setelah transfusi darah, dan sebagai respons terhadap stres.
- 4.) Jumlah absolut limfosit <1000 sel/mikroliter menandakan anergi (kurangnya reaksi mekanisme pertahanan tubuh terhadap zat asing)

c. Peran Limfosit Pada Kanker

Limfosit memiliki peran penting dalam menekan imunitas ganas dan pada fase akhir proses inflamasi. Jumlah limfosit yang rendah dikaitkan dengan prognosis pada pasien kanker stadium lanjut. Dalam hal ini, limfosit (termasuk sel T, B, dan Natural Killer (NK)), serta makrofag, merupakan pemain kunci dalam respons imun yang dipicu terhadap sel tumor. Beberapa sel tumor berhasil menghindari mekanisme penekan tumor intrinsik organisme. Namun, mereka dapat dihancurkan oleh sistem kekebalan tubuh sebelum menjadi ganas dan berkembang. Melalui produksi interferon- γ (INF- γ), serangkaian respons berasal dari sel NK, seperti rekrutmen lebih banyak sel NK dan makrofag (imunitas bawaan). Proses pembunuhan ini juga melibatkan sel T efektor CD4+ dan CD8+, yang mampu mengenali dan menghilangkan sel yang ditransformasi. Meski begitu, sel-sel kanker dapat bertahan dari kehancuran kekebalan tubuh dan mungkin memasuki keadaan

dormansi tumor atau fase keseimbangan. Dalam proses ini, INF- γ dan limfosit memberikan tekanan seleksi yang merangsang munculnya mutasi pada beberapa sel tumor yang memungkinkan mereka memperoleh kemampuan untuk melawan serangan kekebalan.

Sel T memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh untuk melawan kanker. Berikut adalah beberapa tipe sel T yang terlibat dalam respons kekebalan terhadap kanker:

1.) Sel T Sitotoksik (CD8+)

Sel T sitotoksik adalah salah satu komponen utama dalam respons imun adaptif terhadap sel kanker. Mereka mengenali dan menghancurkan sel kanker secara langsung. Aktivasi sel T CD8+ melibatkan pengenalan antigen kanker yang disajikan pada kompleks utama histokompatibilitas kelas I (MHC I). Setelah aktivasi, sel T CD8+ memproduksi sitokin sitotoksik seperti perforin dan granzim, yang berperan dalam membunuh sel kanker dengan memicu apoptosis.

2.) Sel T Pembantu (CD4+)

Sel T pembantu memiliki peran penting dalam mengatur dan memperkuat respons imun terhadap kanker. Mereka membantu aktivasi sel T sitotoksik dan sel B, serta mengatur sel dendritik yang mempresentasikan antigen kanker. Sel T pembantu juga dapat memproduksi sitokin seperti interleukin-2 (IL-2) yang mendukung proliferasi dan aktivasi sel T CD8+.

3.) Sel T Regulator (Treg)

Meskipun umumnya dikaitkan dengan pengendalian respons imun untuk mencegah autoimunitas, Treg juga dapat mempengaruhi respons terhadap kanker. Treg dapat menekan aktivitas sel T sitotoksik dan pembantu, yang dalam beberapa kasus dapat memperlambat respons imun

terhadap sel kanker. Peran Treg dalam kanker masih menjadi area penelitian yang aktif untuk memahami bagaimana regulasi imunitas oleh Treg dapat dimanipulasi untuk meningkatkan respons imun terhadap kanker.

4.) Sel T Memori

Setelah resolusi infeksi atau setelah terapi kanker, sel T memori tetap ada dalam sistem imun tubuh dan dapat memberikan perlindungan jangka panjang terhadap kanker yang berulang. Sel T memori dapat diaktifkan lebih cepat dan lebih efisien dalam respons terhadap kanker yang sama jika terjadi rekurensi.

Sel B yang merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh, memiliki beberapa peran penting dalam respons terhadap sel kanker. Berikut adalah beberapa peran utama sel B dalam konteks kanker:

- 1.) Produksi Antibodi (Imunoglobulin), Sel B adalah penghasil utama antibodi, atau imunoglobulin, yang dapat mengenali dan mengikat spesifik antigen yang ada pada permukaan sel kanker atau produk dari sel kanker. Antibodi ini dapat memfasilitasi pengenalan dan penghancuran sel kanker oleh sistem kekebalan tubuh, seperti oleh sel T sitotoksik atau sel NK.
- 2.) Pengaturan Respon Imun, Sel B juga berperan dalam mengatur respons imun lebih luas terhadap kanker dengan berinteraksi dengan sel T pembantu. Sel T pembantu membantu mengaktifkan dan memperkuat aktivitas sel B, yang kemudian dapat menghasilkan antibodi yang diperlukan untuk menghancurkan sel kanker.
- 3.) Presentasi Antigen, Meskipun biasanya lebih dikenal untuk presentasi antigen oleh sel dendritik atau makrofag, sel B juga dapat berpartisipasi dalam presentasi antigen langsung. Presentasi antigen ini memungkinkan sel B untuk membantu mengaktifkan sel T sitotoksik dan sel T pembantu yang

spesifik terhadap antigen kanker, mengarah pada respons imun yang lebih terkoordinasi dan efektif terhadap sel kanker.

- 4.) Pengeluaran Sitokin, Sel B dapat memproduksi berbagai jenis sitokin yang berkontribusi pada respons imun terhadap kanker. Beberapa sitokin yang diproduksi oleh sel B dapat merangsang atau mengatur aktivitas sel T dan sel lain dalam sistem kekebalan tubuh, meningkatkan respons terhadap sel kanker.
- 5.) Pembentukan Struktur Terspesialisasi (Folikel Limfoid), Sel B berkontribusi pada pembentukan struktur folikel limfoid dalam kelenjar getah bening dan jaringan limfoid lainnya. Folikel limfoid ini adalah tempat pertemuan dan aktivasi antara sel B dengan sel T dan sel lain dalam respons imun, yang penting dalam merespons dan mengontrol pertumbuhan sel kanker.

Sel NK (Natural Killer) memiliki peran penting dalam pengawasan dan penghapusan sel kanker dalam tubuh. Berikut adalah beberapa peran utama sel NK dalam konteks kanker:

- 1.) Pengenalan dan Penghancuran Sel Kanker, Sel NK dapat secara langsung mengenali dan menghancurkan sel kanker tanpa memerlukan aktivasi sebelumnya. Mereka mengenali sel kanker berdasarkan perubahan molekuler pada permukaan sel, seperti penurunan ekspresi MHC kelas I atau ekspresi protein stres seluler. Setelah pengenalan, sel NK melepaskan zat-zat sitotoksik seperti perforin dan granzim yang menyebabkan kematian sel kanker melalui apoptosis.
- 2.) Pengaturan Respon Imun, Sel NK juga dapat mempengaruhi respons imun terhadap kanker dengan memproduksi sitokin seperti interferon gamma (IFN-gamma). IFN-gamma meningkatkan aktivitas sel T sitotoksik dan sel makrofag,

serta memodulasi aktivitas sel imun lainnya untuk merespons dan mengontrol pertumbuhan sel kanker.

- 3.) Pencegahan Metastasis, Sel NK dapat menghambat proses metastasis dengan menghancurkan sel kanker yang telah memasuki sirkulasi darah atau limfatik. Selain itu, mereka juga dapat berinteraksi dengan sel-sel stromal dalam mikro lingkungan tumor untuk mempengaruhi proses metastasis.
- 4.) Imunosurveilans, Sel NK berperan dalam pengawasan atau imunosurveilans terhadap sel-sel kanker yang muncul atau bermutasi di dalam tubuh. Mereka membantu menjaga homeostasis imun dengan menghilangkan sel-sel yang berpotensi menjadi kanker sebelum mereka dapat berkembang menjadi tumor yang lebih besar.
- 5.) Interaksi dengan Terapi Kanker, Sel NK dapat berinteraksi dengan terapi kanker seperti terapi imun, terapi target molekuler, atau terapi sel CAR-T untuk meningkatkan efektivitas penghapusan sel kanker. Ketersediaan dan aktivitas sel NK dalam tubuh dapat mempengaruhi respons terapi kanker dan hasil pengobatan.

Makrofag memiliki peran penting dalam interaksi kompleks sistem kekebalan tubuh dengan sel kanker. Peran utama makrofag dalam konteks kanker meliputi:

- 1.) Fagositosis dan Penghancuran Sel Kanker, Makrofag memiliki kemampuan fagositosis, yaitu kemampuan untuk menelan dan mencerna partikel, termasuk sel kanker. Makrofag dapat mengenali sel kanker berdasarkan perubahan permukaan dan memfagositosisnya untuk menghancurkan sel kanker tersebut. Proses fagositosis ini dapat membantu mengurangi jumlah sel kanker dalam tubuh dan membatasi perkembangan tumor.
- 2.) Presentasi Antigen, Setelah memfagositosis sel kanker, makrofag dapat mempresentasikan pecahan antigen dari sel

kanker kepada sel T dan sel B. Presentasi antigen ini penting untuk mengaktifkan sistem kekebalan tubuh secara lebih luas terhadap sel kanker, termasuk aktivasi sel T sitotoksik dan sel T pembantu yang spesifik terhadap antigen kanker.

- 3.) Produksi Sitokin, Makrofag dapat memproduksi berbagai jenis sitokin, seperti sitokin pro-inflamasi (misalnya, TNF-alpha, IL-1, IL-6) dan sitokin anti-inflamasi (misalnya, IL-10). Sitokin yang diproduksi oleh makrofag dapat mempengaruhi lingkungan sekitar tumor, mengatur respons inflamasi dan imun, serta berperan dalam memodulasi aktivitas sel kanker dan sel imun lainnya.
- 4.) Regulasi Angiogenesis, Makrofag dapat berkontribusi dalam regulasi pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) yang mendukung pertumbuhan tumor. Selain itu, makrofag juga dapat terlibat dalam proses metastasis dengan memfasilitasi migrasi sel kanker ke jaringan lain melalui interaksi kompleks dengan tumor dan mikro lingkungan stromal.
- 5.) Imunosupresi atau Imunomodulasi, Dalam beberapa konteks, makrofag dapat berperan dalam imunosupresi, yaitu menghambat respons imun terhadap sel kanker. Misalnya, makrofag dapat menghasilkan faktor-faktor supresif seperti TGF-beta dan IL-10 yang mempengaruhi aktivitas sel T sitotoksik dan sel T pembantu, memungkinkan tumor untuk berkembang tanpa terganggu oleh sistem kekebalan tubuh (Kerpan, I, 2020).

Efek dari kemoterapi dapat berupa terbentuknya radikal bebas yang bersifat racun bagi tubuh yaitu dapat merusak sel-sel normal tubuh terutama sel-sel sumsum tulang yang menyebabkan penekanan produksi pada sistem pembentukan sel darah pada penderita kanker (Isra, 2021). Salah satu sel yang mengalami

penekanan produksi sehingga mengakibatkan penurunan adalah sel limfosit.

B. Kerangka Konsep

