

**PENGARUH VARIASI PEMBERIAN
7,12-DIMETHYLBENZ(A)ANTHRACENE (DMBA) TERHADAP
KEJADIAN TUMOR KULIT PADA MENCIT ALBINO SEBELUM
PEMBERIAN 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETATE
(TPA)**

*IMPACT OF VARIATION 7,12-DIMETHYLBENZ(A)ANTHRACENE (DMBA)
APPLICATION TO THE INCIDENCE OF SKIN CANCER IN ALBINO MICE BEFORE
12-O-TETRADECANOYLPHORBOL-13-ACETATE (TPA) APPLICATION*



MARTHA

P1507210052

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(COMBINED DEGREE)
PROGRAM PASCASARJANA PROGRAM BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

ABSTRACT

MARTHA. *Impact of Compound administration Frequency of 7.12 Dimethylbenz [α] Anthracene on Skin Tumor Formation Albino Mice Before Administration of -13-0 Tetradecanoylphorbol-acetate (supervised by Khairuddin Djawad and Sri Vitayani Muchtar).*

Dosage and frequency of DMBA exposure suspected to affect the rapid growth of squamous cell carcinoma in albino mice. The objective of this study is to find out the impact of compound administration frequency of DMBA on skin tumor formation albino mice before administration of TPA. The research used was a pure experimental method. 25 albino mice divided into 5 groups: group 1 was the control group; group 2 was 5 albino mice with once DMBA 100 µg exposure, continued with three time TPA 4 µg exposures for 12 weeks; group 3 was 5 albino mice with twice DMBA 100 µg exposure, continued with three time TPA 4 µg exposures for 12 weeks; group 4 was 5 albino mice with three time DMBA 100 µg, continued with three time exposures frequencies of TPA 4 µg for 12 weeks; group 5 was 5 albino mice with four time DMBA 100 µg exposure, continued with three time exposures of TPA 4 µg for 12 weeks. Histopathological examination conducted to assess histopathological feature including ulcers, inflammation, degree of dysplasia and squamous cell carcinoma. The results of this study were no significant effect on the occurrence of ulcers, but one mice in the group that given DMBA had ulcers. There is a significant effect on the occurrence of inflammation. There was 19 inflammations in the group that given DMBA and no inflammation in control group. No significant effect on the occurrence of dysplasia. Significant effect on the occurrence of squamous cell carcinoma. Squamous cell carcinoma occurred on 2 mice that received DMBA three times and 3 mice that received DMBA for times. Dosage and frequency of DMBA exposure affects the occurrence of dysplasia and squamous cell carcinoma, which more often DMBA administration will accelerate the growth of squamous cell carcinoma.

Keywords: *DMBA, squamous cell carcinoma, TPA*

ABSTRAK

MARTHA. Pengaruh frekuensi pemberian senyawa *7,12 dimethylbenz [α] anthracene* terhadap pembentukan tumor kulit mencit albino sebelum pemberian *-13-O-tetradecanoylphorbol-acetae* (dibimbing oleh Khairuddin Djawad dan Sri Vitayani Muchtar)

Dosis dan frekuensi paparan senyawa DMBA diduga mempengaruhi cepatnya pertumbuhan karsinoma sel skuamosa pada mencit albino. Tujuan penelitian ini mengetahui pengaruh frekuensi pemberian senyawa DMBA terhadap pembentukan tumor kulit mencit albino sebelum pemberian TPA. Metode penelitian ini adalah eksperimental murni. Sampel penelitian sebanyak 25 mencit albino yang terbagi menjadi 5, yaitu: kelompok 1 adalah kelompok kontrol, kelompok 2 adalah 5 mencit albino yang diberi satu kali paparan DMBA 100 µg dilanjutkan tiga kali paparan TPA 4 µg selama 12 minggu, kelompok 3 adalah 5 mencit albino yang diberi dua kali paparan DMBA 100 µg dilanjutkan tiga kali paparan TPA 4 µg selama 12 minggu, kelompok 4 adalah 5 mencit albino yang diberi tiga kali paparan DMBA 100 µg dilanjutkan tiga kali paparan TPA 4 µg selama 12 minggu, dan kelompok 5 adalah 5 mencit albino yang diberi empat kali paparan DMBA 100 µg dilanjutkan tiga kali paparan TPA 4 µg selama 12 minggu. Dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk menilai gambaran histopatologi termasuk ulkus, inflamasi, derajat displasia dan karsinoma sel skuamosa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh signifikan frekuensi pemberian senyawa DMBA terhadap terjadinya ulkus, namun ditemukan 1 mencit yang mengalami ulkus pada kelompok yang diberikan DMBA terdapat, Terdapat pengaruh signifikan frekuensi pemberian senyawa DMBA terhadap terjadinya inflamasi dimana pada kelompok DMBA terdapat 19 mencit yang mengalami inflamasi sedangkan pada kelompok kontrol tidak terjadi inflamasi. Tidak terdapat pengaruh signifikan frekuensi pemberian senyawa DMBA terhadap terjadinya derajat displasia. Terdapat pengaruh signifikan frekuensi pemberian senyawa DMBA terhadap terjadinya karsinoma sel skuamosa, dimana terjadi karsinoma sel skuamosa pada 2 mencit yang mendapat DMBA 3 kali dan 3 mencit yang mendapat DMBA 4 kali. Dosis dan frekuensi pemberian aplikasi DMBA mempengaruhi terjadinya displasia dan karsinoma sel skuamosa, dimana semakin sering pemberian DMBA akan mempercepat pertumbuhan karsinoma sel skuamosa.

Kata kunci : DMBA, karsinoma sel skuamosa, TPA

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Insiden kanker kulit pada manusia meningkat pada dua puluh tahun terakhir dan mempunyai kecenderungan untuk terus meningkat (Wei *et al.*, 2003). Penelitian lanjutan mengenai mutasi pada kanker manusia membuktikan keterlibatan efek langsung karsinogen lingkungan pada perkembangan beberapa kanker, termasuk kanker kulit (Nigam and Shukla, 2007, Meeran *et al.*, 2009).

Depleksi lapisan ozon yang memudahkan radiasi sinar ultraviolet (UV) mencapai permukaan bumi, poten mutagen dan karsinogen seperti genotoksik polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) berkontribusi pada peningkatan risiko kanker kulit pada manusia dan binatang coba (Meeran *et al.*, 2009, Nigam and Shukla, 2007).

Model PAH pada karsinogenesis kulit sering digunakan untuk mengamati mekanisme kanker kulit yang diinduksi bahan kimia (Yusuf *et al.*, 2009, Rastogi *et al.*, 2007). Karsinogenesis kimia pada kulit mencit telah dipelajari selama beberapa dekade dan terus berkembang untuk membantu identifikasi molekul yang penting dan jalur imunologikal yang terlibat dalam keganasan kulit. Karsinogen kimia ini membuka kesempatan untuk mengamati awal dan akhir pada perkembangan dan progresi kanker (Filler *et al.*, 2007). Penelitian karsinogenesis kimia pada

mencit yang dihubungkan dengan kanker pada manusia membagi tahapan pembentukan tumor menjadi: insiator, promotor atau karsinogenesis komplit (Dulgosz and Yuspa, 2008).

Studi memperlihatkan PAH seperti *7,12-dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA) digunakan untuk mengetahui proses karsinogenesis dalam protokol dua tahap karsinogenesis (*two-stage carcinogenesis*) pada tumor mencit (Rastogi *et al.*, 2007, Yusuf *et al.*, 2009). Selama fase inisiasi, mutasi spesifik pada onkogen H-ras muncul ketika DMBA diaplikasikan ke kulit. Paparan berulang promotor tumor *12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate* (TPA), menghasilkan alterasi genetik yang memudahkan progresi malignansi (Yusuf *et al.*, 2009). Secara alami DMBA dapat ditemukan di alam sebagai hasil dari proses pembakaran yang tidak sempurna, seperti dalam asap tembakau, asap pembakaran kayu, asap pembakaran gas, bensin, minyak, batubara atau daging. (Lukitaningsih dan Noegrohati, 2000).

Hasil penelitian yang berhubungan dengan tumor kulit, yaitu: aplikasi topikal tunggal DMBA pada mencit MT Null dengan dosis 50 dan 100 µg dan dilanjutkan menggunakan TPA dengan dosis 10 µg dua kali seminggu selama 20 minggu yang menghasilkan hampir semua mencit berkembang tumor kulit (Suzuki *et al.*, 2003).

Strain mencit albino yang diteliti di Makassar tidak diketahui secara pasti. Perbedaan frekuensi paparan senyawa DMBA/TPA diduga berpengaruh terhadap cepatnya pertumbuhan tumor kulit. Oleh karena itu

diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui frekuensi optimal yang paling cepat menimbulkan tumor kulit pada mencit albino yang selama ini digunakan dalam berbagai penelitian eksperimental di Makassar.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah tersebut di atas, maka disusun rumusan masalah penelitian sebagai berikut:

- Berapa kali paparan senyawa DMBA dan TPA yang paling cepat menumbuhkan tumor kulit pada mencit albino?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh variasi paparan senyawa DMBA dan TPA terhadap gambaran histopatologi kulit pada mencit albino.

2. Tujuan Khusus

- a. Membandingkan kejadian ulkus antara mencit albino yang diberi paparan aseton (kontrol) dengan mencit albino yang diberi paparan DMBA dosis 100 μg dengan frekuensi satu kali, dua kali, tiga kali dan empat kali
- b. Membandingkan kejadian inflamasi antara mencit albino yang diberi paparan aseton (kontrol) dengan mencit albino yang diberi paparan

DMBA dosis 100 µg dengan frekuensi satu kali, dua kali, tiga kali dan empat kali.

- c. Membandingkan kejadian derajat displasia antara mencit albino yang diberi paparan aseton (kontrol) dengan mencit albino yang diberi paparan DMBA dosis 100 µg dengan frekuensi satu kali, dua kali tiga kali dan empat kali.
- d. Membandingkan kejadian karsinoma sel skuamosa antara mencit albino yang diberi pajanan aseton (kontrol) dengan mencit albino yang diberi paparan DMBA dosis 100 µg dengan frekuensi satu kali, dua kali, tiga kali dan empat kali paparan.

D. Hipotesis Penelitian

- Ho: - Semakin sering frekuensi paparan senyawa DMBA dan TPA, maka semakin cepat terjadinya ulkus pada kulit mencit albino
- Semakin sering frekuensi paparan senyawa DMBA dan TPA, maka semakin cepat terjadinya inflamasi pada kulit mencit albino
 - Semakin sering frekuensi paparan senyawa DMBA dan TPA, maka semakin cepat terjadinya displasia pada kulit mencit albino
 - Semakin sering frekuensi paparan senyawa DMBA dan TPA, maka semakin cepat terjadinya karsinoma sel skuamosa pada kulit mencit albino

- Ha: - Semakin sering frekuensi paparan senyawa DMBA dan TPA, maka semakin kurang terjadinya ulkus pada kulit mencit albino
- Semakin sering frekuensi paparan senyawa DMBA dan TPA, maka semakin kurang terjadinya inflamasi pada kulit mencit albino
 - Semakin sering frekuensi paparan senyawa DMBA dan TPA, maka semakin kurang terjadinya displasia pada kulit mencit albino
 - Semakin sering frekuensi paparan senyawa DMBA dan TPA, maka semakin kurang terjadinya karsinoma sel skuamosa pada kulit mencit albino

E. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat sebagai berikut

:

1. Mengetahui mekanisme paparan DMBA/TPA yang menyebabkan karsinogenesis kulit.
2. Mengetahui frekuensi paparan DMBA/TPA yang paling cepat menimbulkan tumor kulit.
3. Memberikan sumbangan ilmiah sebagai data dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Kulit

1. Proses Pembentukan Tumor Kulit

Kemajuan dalam pemahaman dasar biologi mutasi berhubungan dengan kelainan yang menyebabkan kerusakan genom atau metilasi *deoxyribonucleic acid* (DNA) sehingga terjadi ekspresi gen aberan (supresi gen tumor supresor dan ekspresi onkogenesis yang tidak semestinya) yang berperan penting dalam proses tumorigenesis (Nigam and Shukla, 2007).

Radikal bebas, yang disebut juga *reactive oxygen species* atau *reactive nitrogen species* menyebabkan kerusakan DNA, denaturasi protein dan kerusakan sel serta nekrosis oleh peroksidase pada membran lipid (Aydin *et al.*, 2009).

Deoxyribonucleic acid merupakan target utama karsinogenesis genotoksik. Interaksi DNA tidak random dan setiap kelas agen bereaksi secara selektif dengan target pada purin dan pirimidin. Karsinogen genotoksik adalah mutagen poten, seringkali menyebabkan kegagalan pasangan, delesi kecil, sehingga terjadi mutasi *missense* atau *nonsense*. Mutasi yang terjadi pada semua kasus tumor memperlihatkan kombinasi efek perubahan mutagenik dari produk protein dan efek perubahan

fungsional pada tipe pejamu. Mutasi gen Ras akan menginduksi papiloma skuamous benigna, yaitu prekursor karsinoma sel skuamosa (KSS) dan penggunaan kimia menginduksi tumor pada mencit secara genetik dengan cara delesi alel H-ras. Mutasi ras homozigot dihubungkan dengan progresivitas ke arah KSS, sehingga diperkirakan gangguan pada jalur Ras menyebabkan perubahan tambahan ke arah progresi (Dulgosz and Yuspa, 2008).

Karsinogen genotoksik juga mempunyai kepentingan promosi dan paparan genotoksik konsentrasi rendah secara kontinyu dapat menginduksi tumor lebih efektif daripada beberapa kali paparan dengan dosis total yang sama pada percobaan karsinogenesis. Walaupun mekanisme yang bertanggung jawab pada perubahan stadium kanker kulit manusia tidak diketahui, ada bukti yang menyatakan deregulasi protein kinase C (PKC) dari enzim yang berperan pada diferensiasi aberan keratinosit kulit mencit yang mengekspresikan onkogen Ras (Dulgosz and Yuspa, 2008).

2. Inisiasi Tumor

Karsinogen lingkungan yang mempunyai implikasi pada perkembangan beberapa tipe kanker adalah PAH. Enzim sitokrom P450 (CYP) mempunyai peranan penting perubahan PAH menjadi karsinogen yang berpotensi tinggi. Stres fisiologikal akan melepaskan mediator biokemikal yang mempengaruhi karsinogenesis. Enzim sitokrom P450 pada hati berperan pada metabolisme konversi bahan toksik lingkungan,

namun regulasi enzim-enzim ini oleh faktor intrinsik seperti stres fisiologikal masih kurang dipahami (Flint et al., 2010).

Induksi karsinogenesis kulit pada mencit dengan administrasi topikal kimia membuat perubahan baik lokal, sistemik maupun faktor lingkungan yang mempengaruhi suseptibilitas tumor, pertumbuhan dan progresivitas yang dipelajari di laboratorium (Dulgosz and Yuspa, 2008).

Inisiasi tumor sifatnya ireversibel karena berhubungan dengan mutasi gen yang secara permanen mengganggu respon biologis sel yang diinisiasi (Dulgosz and Yuspa, 2008). *7,12-dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA) adalah PAH yang sangat karsinogenesis, di mana pada model mencit berperan pada formasi inisiasi tumor pada banyak organ, termasuk di dalamnya jaringan mammae, ovarium dan kulit (Flint et al., 2010). Inisiasi tumor oleh karsinogen kimia seperti DMBA menyebabkan mutasi somatik terutama pada onkogen Ha-ras yang bersifat ireversibel (Roomi et al., 2008).

Diketahui bahwa mutasi sel somatik berperan penting pada inisiasi kanker dan stadium karsinogenesis lainnya. Perubahan ini timbul melalui formasi mutasi DNA yang telah dianalisis baik *in vitro* maupun *in vivo* pada mencit dan ditemukan bahwa 99% DNA yang diinduksi oleh DMBA mengalami depurinasi oleh satu elektron oksidasi dimana 12-metil DMBA bereaksi terhadap N-7 dari adenin atau guanin dengan perbandingan 1:4. Formasi DMBA-DNA mengikat kompleks DNA sehingga menginduksi

perubahan DNA dan terjadi transisi karena tidak terbentuk lipatan (Nigam and Shukla, 2007).

Tanpa adanya rangsangan lebih lanjut sel yang telah terinisiasi ini tidak akan tumbuh menjadi sel tumor, namun perubahan ini tetap tinggal dalam sel turunannya (Dulgosz and Yuspa, 2008). Hasil akhir tumor dapat berupa perkembangan ke bentuk papiloma benigna yang berkurang atau berkembang menjadi KSS atau KSS dapat muncul tanpa lesi prekursor yang terlihat (Filler *et al.*, 2007).

3. Promotor Tumor

Tumor pada kulit dapat diinduksi secara efektif pada mencit dengan aplikasi berulang zat karsinogen. Beda halnya dengan fase inisiasi, fase promosi masih bersifat reversibel dan membutuhkan aplikasi berulang untuk mencetuskan tumor kulit. Progresivitas meliputi akumulasi perubahan genetik pada sel, yang dapat berbentuk papiloma kulit yang diperkirakan sebagai sel klon yang terinisiasi (Roomi *et al.*, 2008).

Agen yang membuat ekspansi klonal dari sel yang terinisiasi disebut sebagai promotor tumor (Dulgosz and Yuspa, 2008). Promosi tumor adalah proses non-mutagenik, bersifat pleimorfik yang membuat pertumbuhan aselektif menjadi sel yang terinisiasi dan reversibel pada stadium awal. Agen promotor yang memfasilitasi progresi malignansi pada umumnya bersifat genotoksik (Dulgosz and Yuspa, 2008, Kumar *et al.*, 2007). Mekanisme promosi tumor meliputi aktivasi reseptor permukaan sel, aktivasi atau inhibisi enzim sitosolik dan faktor transkripsi nuklear,

stimulasi proliferasi, inhibisi sel apoptosis dan sitotoksik secara langsung (Dulgosz and Yuspa, 2008). Protokol *two-stage skin carcinogenesis* menggunakan agen DMBA digunakan sebagai agen insiasi dan TPA sebagai agen promosi (Yusuf *et al.*, 2009).

12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA), suatu ester forbol adalah suatu aktivator kuat protein kinase C, suatu enzim yang merupakan komponen penting pada jalur transduksi sinyal, termasuk jalur yang diaktifkan oleh faktor pertumbuhan. Tampaknya walaupun aplikasi suatu inisiator dapat menyebabkan aktivasi mutasional onkogen Ras, aplikasi promotor berikutnya menyebabkan ekspansi klonal sel yang telah mengalami inisiasi (mutasi). Klonal sel yang terinisiasi, karena dipaksa berproliferasi, mengalami mutasi tambahan yang akhirnya berkembang menjadi sel yang ganas (Kumar *et al.*, 2007).

4. Jalur Karsinogenesis

Ras-Raf-mitogen activated dan *extracellular signal-regulated kinase-extracellular signal-regulated kinase* merupakan jalur signal yang meregulasi banyak fungsi sel yang penting termasuk proliferasi sel, apoptosis, diferensiasi, motilitas dan metabolisme. Jalur ini juga mengimplikasikan banyak penyakit pada manusia terutama kanker. Aktivasi mutasi Ras terlihat pada 30% dari seluruh karsinogenesis manusia dan berbagai gen Ras bermutasi pada berbagai karsinogenesis. Dua tipe sel yang sering terkena pada karsinogenesis kulit manusia,

termasuk keratinosit dan melanosit. Karsinogenesis kulit muncul terutama pada keratinosit, dengan bentuk yang paling sering berupa karsinoma sel basal dan karsinoma sel skuamosa (Xie et al., 2008).

Karsinogenesis kulit pada model mencit memerlukan suatu agen mutagenik diikuti oleh aplikasi berulang suatu agen yang menginduksi ekspansi klonal (promosi) dan sel-sel yang telah mengalami mutasi untuk membentuk suatu tumor (Ridd *et al*, 2006). Namun, insiden terjadinya tumor kulit berbeda tergantung dari strain mencit yang digunakan. Pada penelitian menggunakan beberapa strain mencit yang diberi satu kali paparan DMBA dosis tertentu kemudian diikuti paparan berulang TPA dosis rendah menunjukkan persentase timbulnya papilloma 100% dan 53% pada strain SENCAR dan CD 1, 25% pada FVB/N dan 17% pada BAIB/c (Gibbs, 2000). Struktur kulit mencit dan manusia secara fundamental sama. Dalam skala luas, kulit dan adneksa pada kedua mamalia ini secara esensial identik kecuali perbedaan dalam ukuran (tabel 1). Beberapa struktur kulit ditemukan pada mencit, tetapi tidak ditemukan pada manusia, yakni preputial, kelenjar klitorial, dan ekor, sedangkan mencit tidak memiliki kelenjar keringat apokrin. (Sundberg *et al*, 2012)

Tabel 1. Perbandingan Kulit dan Adneksa antara Kulit Manusia dan Kulit Mencit (Sundberg *et al*, 2012)

Feature	Mouse	Human
Epidermal thickness of body (thick) skin	Thin (10-15 μm)	Thicker (50-100 μm)
Epidermal thickness of thin skin	Tail (70-80 μm), footpad (150-400 μm), muzzle (20-30 μm), eyelid (50-60 μm)	Thicker (300-400 μm) Palms of hands, soles of feet
Hair types: body	Guard Auschene Zigzag Awl	Vellus Terminal
Hair types: other	Cilia (eyelashes) Facial/muzzle (vibrissae, specialized somatosensory organ with blood-filled sinus) Perianal Distal limbs (vibrissae, specialized somatosensory organ with blood-filled sinus) Tail Ear	Cilia (eyelashes) Eyebrow Pubic Facial (beard, mustache) Axillary
Sebaceous glands	Yes	Yes
Modified sebaceous glands	Meibomian glands Zymbal's gland Preputial gland Clitoral gland Perianal gland	Meibomian glands Ceruminous glands
Eccrine glands	Yes: footpads	Yes; entire body including palms and soles
Apocrine sweat glands	Mammary glands; mice do not have ceruminous sweat glands	Yes; axilla, genitoanal region, ceruminous gland, mammary glands
Nail	Yes; digits	Same

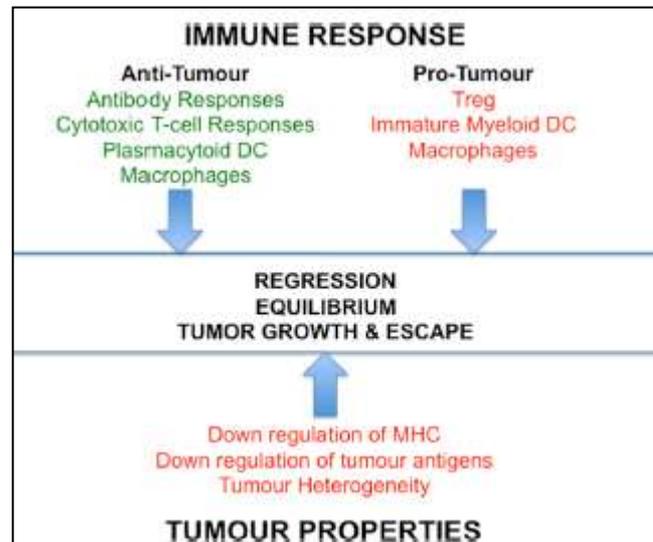
5. Respon Imun pada Tumor Kulit Non Melanoma

Karakteristik awal infiltrat peritumoral pada KSS kulit adalah sel CD3+ poliklonal $\alpha\beta$ dan sedikit CD8+. Banyak penelitian menunjukkan infiltrat inflamatori peritumoral lebih seluler pada individu imunokompeten

dibandingkan pada individu imunokompromais. Subset sel *T suppressor* yang menekan pertumbuhan tumor yang diinduksi oleh ultraviolet adalah Tregs. Tregs saat ini diketahui sangat berperan dalam pengaturan daya tahan terhadap *self antigen* dan merupakan kandidat ideal untuk meningkatkan daya tahan tumor dengan cara menekan respon imun anti tumor. Faktor transkripsi *lineage-specific* dan penanda FOXP3 diperlukan untuk pengaturan fungsi Tregs, yang dianggap dapat menekan fungsi imun dengan cara menghasilkan IL-10 dan TGF- β , berkompetisi dengan efektor sel T untuk IL-2 dan menghambat presentasi antigen oleh sel dendritik. Peningkatan jumlah Tregs berkaitan dengan buruknya prognosis pada karsinoma sel basal (KSB), KSS dan melanoma. Hingga 50% dari sel T pada isolat KSS merupakan FOXP3+ Tregs dan sebuah penelitian menunjukkan bahwa peningkatan jumlah Tregs berkaitan dengan perkembangan keratosis aktinik pre kanker menjadi KSS. Bagaimanapun juga, jumlah Tregs tidak selalu sebanding dengan sel T subset lainnya misalnya sel sitotoksik. FOXP3 secara transien diekspresikan oleh sel T non Treg yang teraktivasi dan fungsi aktual dari Treg pada lingkungan mikro tumor tidak diketahui. Sebelum Tsel dapat teraktivasi, Tsel harus mempresentasikan antigen asal. Sel dendritik berperan pada proses tersebut sebagai sel penyaji antigen dan menginduksi aktivasi dan proliferasi limfosit, bagaimanapun juga sel dendritik mampu menghambat respon imun bergantung pada derajat diferensiasinya. Jumlah sel dendritik myeloid CD 11c+ imatur meningkat pada KSB, hal tersebut menunjukkan

penekanan sistem imun karena sel dendritik imatur dianggap dapat mengaktivasi sel T anergi. Pada KSS, sel dendritik myeloid tumoral kurang mampu menstimulasi proliferasi sel T alogenic pada reaksi limfosit campuran dibandingkan pada kulit normal. Hal tersebut menunjukkan kompromi fungsional. Peningkatan ekspresi IL-10 dan TGF- β di sekitar jaringan tumor diusulkan sebagai mekanisme terjadinya defisiensi tersebut. Sel dendritik plasmaitoid merupakan penginduksi poten IFN- α dan terdapat pada jaringan peritumoral kulit seperti pada tumor yang diterapi imikvimod. *Tumor associate macrophages* (TAM) bereperan penting pada progresi dan supresi tumor. Adanya TAM pada KSB berkaitan dengan peningkatan invasi dan densitas pembuluh darah mikro dan ekspresi COX2 yang berkaitan dengan agresivitas sel kanker. Pada KSS, TAM teraktivasi secara heterogen dengan penanda yang menunjukkan aktivitas pro tumor dan anti tumor dan bekerja pada *vascular endothelial growth factor C* untuk menginduksi limfangiogenesis. Karakteristik peranan sel imun spesifik dimulai pada bagaimana sel imun dapat mengontrol dan merangsang tumorigenesis dan progresi. Awalnya terjadi eliminasi pada lesi pre kanker karena matinya sel yang terkena sistem imun. Alternatif lain, tahap ekuilibrium terjadi bila sel tumor dan sel imun berinteraksi selama periode ukuran tumor stabil. Selama periode itu, sel imun yang menentukan apakah tumor akan menjadi agresif atau kurang imunogenik. Hasil dari proses tersebut adalah tumor berkembang dan terus tumbuh meskipun terdapat respon imun. Pertumbuhan ini dapat

dilihat pada KSS yang tidak dapat regresi spontan (Rangwala and Tsai, 2011).



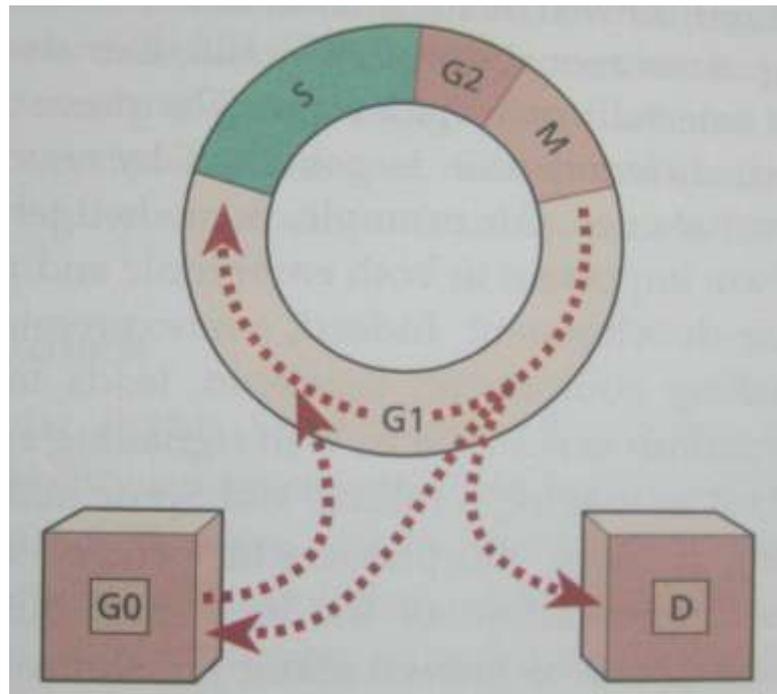
Gambar 1. Respon imun pada tumor kulit non melanoma (Rangwala and Tsai, 2011).

B. Siklus Sel

Siklus sel adalah perkembangan proliferasi sel melalui serangkaian tempat dan fase yang sudah ditentukan. Siklus sel terdiri atas mitosis (M) diikuti oleh interfase atau fase post-mitotik (G1), periode sintesis DNA (S) dan fase istirahat atau fase pertumbuhan premitotik (G2). Beberapa sel berada dalam keadaan istirahat, berada pada fase G0, sehingga sel tersebut akan memasuki kembali siklus sel dan berproliferasi lanjut (McGrath et al., 2004, Mitchell and Cotran, 2007).

Sel yang membagi diri pada pemeriksaan histopatologi dapat dikenali sebagai sel mitotik, namun waktu yang lebih panjang berada pada mitosis pada fase interfase. Timidin berada di jalur pembelahan DNA

spesifik pada periode sintesis DNA atau fase "S" (McGrath et al., 2004). Keseimbangan antara kematian sel, apoptosis, pertumbuhan sel menentukan tingkat pertumbuhan atau penurunan populasi sel (McGrath et al., 2004, Mitchell and Cotran, 2007).



Gambar 2. Sistem proliferasi sel (McGrath et al., 2004)

C. Gambaran Histopatologi Kanker Kulit

Lesi kulit meliputi proliferasi papilar baik papiloma dan keratoakantoma yang dihubungkan dengan berbagai variasi dari hiperplasia epidermis, penebalan dermal, fibrosis serta infiltrasi sel inflamasi ringan sampai sedang (Roomi et al., 2008).

Perubahan histopatologi dapat berupa perubahan displastik pada epidermis dan hiperplasia paraneoplastik dari folikel rambut tanpa

diferensiasi trichohialin. Transformasi malignansi meliputi perubahan epidermis menjadi trikofolikuloma, trikofolikulokarsinoma, karsinoma sel skuamosa dan karsinoma sel basal, kelenjar sebacea menjadi adenokarsinoma sebacea, sel adiposa menjadi liposarkoma, otot menjadi rhabdomiosarkoma dan nodus limfe subkutaneous menjadi prolifotik limfosarkoma (El-Sherry et al., 2007).

Broders membagi histopatologis KSS menjadi: (Grossman and Leffel, 2008, McKee et al., 2005)

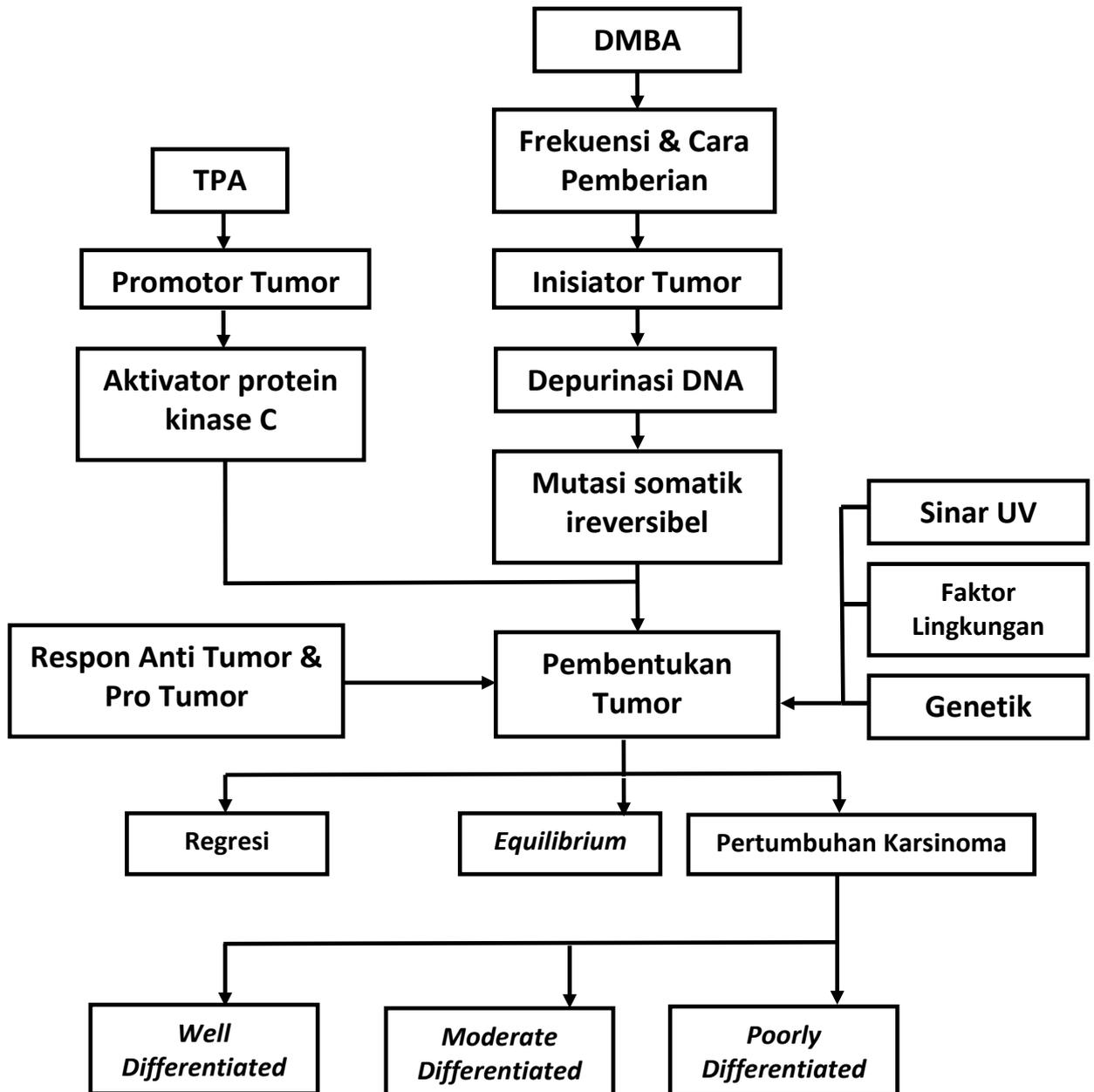
- Stadium I : $\geq 75\%$ sel berdiferensiasi baik
- Stadium II: $\geq 50\%$ sel berdiferensiasi baik
- Stadium III: 25-50% sel berdiferensiasi baik
- Stadium IV: $< 25\%$ sel yang berdiferensiasi baik

Sangat penting untuk diingat bahwa tumor juga diklasifikasikan menurut diferensiasi sel. Berdasarkan diferensiasi sel, tumor terbagi menjadi 3 stadium yaitu: (McKee et al., 2005, Kirkham, 2005)

- *Well differentiated (low grade tumor)*: epitel skuamosa gampang dikenali, adanya sel-sel keratinisasi. Jembatan interseluler masih terlihat, tumor memperlihatkan sedikit pleimorfisme dan sedikit yang mengalami mitosis pada bagian basal. Keratinisasi sering berbentuk *horn pearl*, yang merupakan struktur karakteristik terdiri dari lapisan sel skuamosa yang tersusun secara konsentris dengan keratinisasi ke arah sentral.

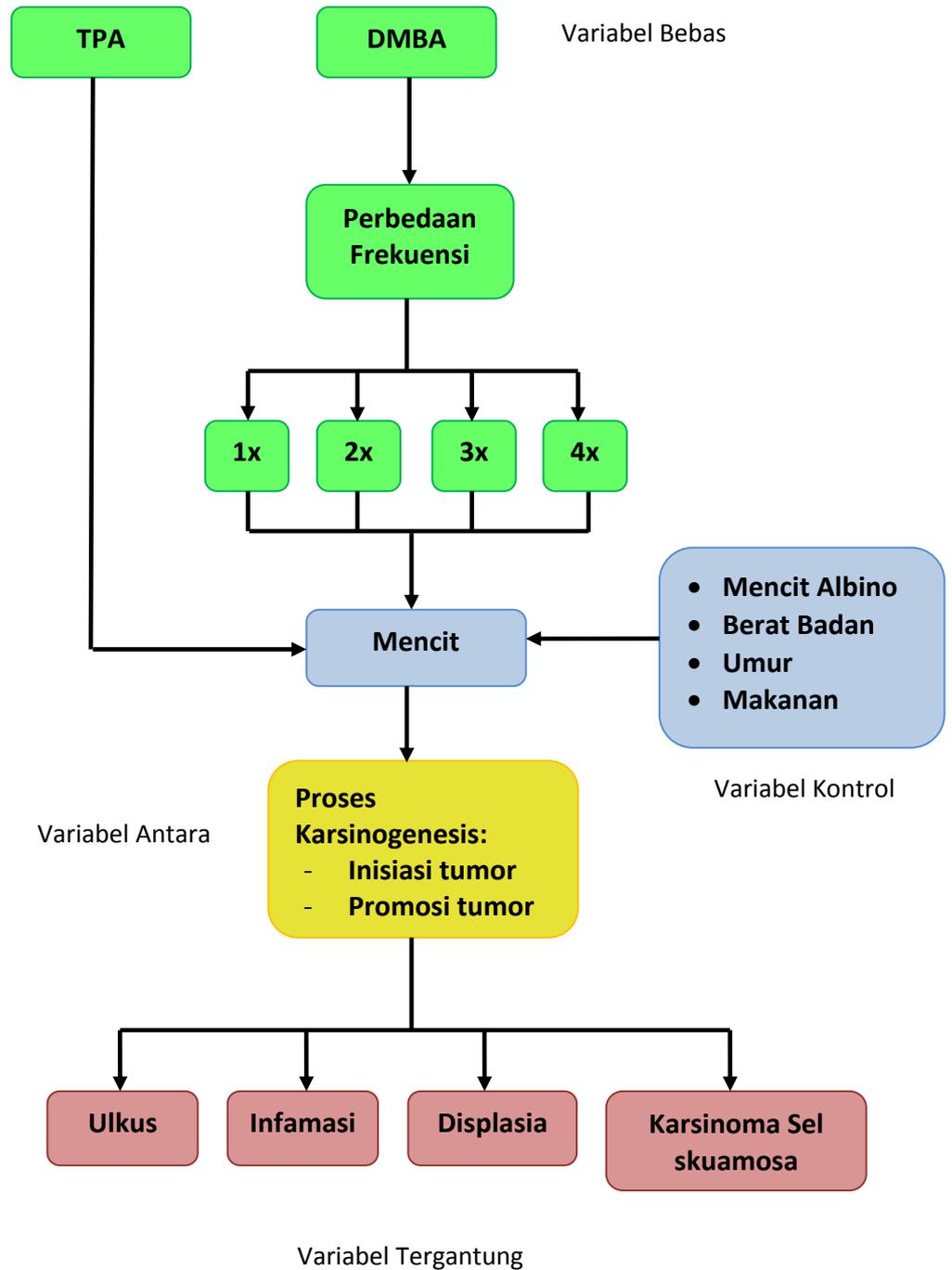
- *Moderate differentiated (moderate grade tumor)*: epitel skuamosa tidak terlalu jelas, formasi keratinisasi lebih sedikit, formasi *horn pearl* minimal. Pleomorfisme nukleus dan sitoplasma lebih terlihat dan sel mitotik (termasuk bentuk sel-sel abnormal) lebih sering terlihat.
- *Poorly differentiated (high grade tumor)*: sel atipik, hilangnya jembatan intraseluler, minimal atau tidak adanya keratinisasi.

D. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori

E. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep