

DAFTAR ISI

Penelitian	Judul dan Sinopsis	Halaman
Endang Sawitri	<p>Judul: Pola Histopatologik dan Sebaran Umur Kanker Serviks di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD A. W. Syahrani Samarinda</p> <p>Sinopsis: Kanker serviks yang terbanyak adalah jenis karsinoma sel squamous dengan tipe paling sering merupakan tipe karsinoma tanpa keratinisasi. Ini berarti prognosis penderita kanker serviks di daerah Kalimantan Timur pada umumnya dan Samarinda pada khususnya bisa dikategorikan buruk karena sebagian besar kasus yang ada merupakan karsinoma invasif. Insidens kanker serviks ini banyak terjadi pada kelompok umur produktif dengan puncaknya paling sering pada kelompok umur 31-45 tahun.</p>	1-7
Maria Nindatu, dkk	<p>Judul: Efek Biolarvasida Ekstrak Etanol Biji Hutun Terhadap Mortalitas Larva <i>Anopheles maculatus</i> (Diptera: Anophelidae) In Vitro</p> <p>Sinopsis: Ekstrak etanol biji hutun (<i>B. Asiatica</i>) memiliki aktivitas larvasidal terhadap larva nyamuk <i>Anopheles maculatus</i> dengan nilai LC_{50} sebesar 0,061% dan semakin tinggi konsentrasi ekstrak biji hutun maka semakin tinggi pula mortalitas nyamuk <i>Anopheles maculatus</i> stadium larva.</p>	8-15
Rosaniya E. Rehiara	<p>Judul: Pengaruh Fotoperiode Pralahir dan Pascalahir Terhadap Jumlah Lapisan Sel Spermatogenik Testis Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i> L.)</p> <p>Sinopsis: Jumlah lapisan sel-sel spermatogenik <i>Rattus norvegicus</i> L. umur 35 hari semakin rendah sejalan dengan semakin meningkatnya umur kebuntingan induk. Jumlah lapisan sel-sel spermatogenik tertinggi diperoleh setelah perlakuan fotoperiode panjang pralahir dan pascalahir dengan umur kebuntingan induk hari ke 1.</p>	16-22
Pieter Kakisina	<p>Judul: Suatu Kajian Mekanisme Maturasi Oosit</p> <p>Sinopsis: Maturasi sitoplasma dan inti oosit selama perkembangan pra-ovulasi dapat dipandang sebagai sesuatu yang terpisah. Penentuan aktivitas MPF digunakan sebagai indikator maturasi sitoplasma oosit dan aktivitasnya dipicu oleh penurunan cAMP. Maturasi inti ditandai dengan pecahnya selubung inti atau vesikula germinalis yang dipicu oleh hormon LH. Protein kinase oosit yang spesifik yaitu c-mos, berperan penting dalam meng-upregulasi aktivitas MPF pada berbagai tahap maturasi oosit akhir (kelanjutan maturasi meiosis, penghambatan replikasi DNA antar meiosis I dan II serta pemeliharaan oosit pada perhentian metafase II hingga dibuahi). Protein kinase Rsk juga tampak berperan penting selama siklus sel meiosis karena berperan serta pada entri meiosis I dan dapat mendownregulasi S-phase antara meiosis I dan II. Kelompok kinase lain yang berperan penting dalam mendorong resumsi meiosis adalah mitogen-activated protein kinases (MAPK) yang memfosforilasi protein sitoskeleton dan lamina nukleus dalam pembelahan sel meiosis.</p>	23-38
Ruslin Hadanu	<p>Judul: Senyawa Baru Potensial Antimalaria Turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin: Sintesis dan Uji Aktivitas</p> <p>Sinopsis: Sintesis senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin dari bahan dasar 1,10-fenantrolin monohidrat melalui 2 tahap reaksi yang menghasilkan 5-bromo-1,10-fenantrolin, 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium sulfat, dan 6-bromo-(1)-N-etil-1,10-fenantrolinium sulfat yang mempunyai rendemen berturut-turut sebesar 74,11%, 94,24% dan 86,36% dan senyawa yang mempunyai aktivitas antiplasmodium paling tinggi pada seri senyawa turunan 5-bromo-1,10-fenantrolin adalah 6-bromo-(1)-N-metil-1,10-fenantrolinium sulfat yang mempunyai nilai $IC_{50} = 0,06 \pm 0,04$ μM terhadap strain FCR-3 dan mempunyai nilai $IC_{50} = 0,03 \pm 0,01$ μM terhadap strain D10 <i>P. falciparum</i> dan hampir setara dengan aktivitas antimalaria klorokuin.</p>	39-46

nama ini bisa sll g. sebetulnya : Terutama bebede

Dorta Simamora dan Loeki Enggar Fitri	<p>Judul: Antioksidan Pada Infeksi Malaria</p> <p>Sinopsis: Penggunaan antioksidan yang tepat pada infeksi malaria menunjukkan percepatan kesembuhan, adanya perbaikan pada eritrosit, penurunan parasitemia, penurunan aktivitas radikal bebas dan peningkatan aktivitas magrofaq dan fungsi fagositosis. Diketahui bahwa antioksidan eksogen seperti vitamin A, vitamin C vitamin E, NAC dan riboflavin dapat digunakan sebagai <i>adjunctive /supporting</i> terapi pada infeksi malaria yang akut maupun yang kronis.</p>	47-56
Martha Kaihena dan Meske Ferdinandus	<p>Judul: Kelimpahan Bakteri Pada Daging Ayam Ras Yang Dijual di Pasar Tradisional Mardika Ambon</p> <p>Sinopsis: Kelimpahan bakteri pada daging ayam ras yang dijual di pasar tradisional Mardika Ambon telah terkontaminasi dengan nilai total bakteri yakni $4,54 \times 10^5$ CFU (<i>Colony Forming Unit</i>) per gram dan kelimpahan bakteri pada daging ayam ras yang dijual di pasar tradisional Mardika Ambon telah berada di atas ambang batas maksimum cemaran mikroba yang ditetapkan oleh SNI : 01-6366-2000 yaitu sebesar 1×10^4 CFU (<i>Colony Forming Unit</i>) per gram.</p>	57-63
Theopilus W. Watuguly, dkk	<p>Judul: Model Psikobiologis Tumor Secara Umum: Pembahasan Ditinjau dari Aspek Biologis</p> <p>Sinopsis: Heterogenitas biologis yang sangat heterogen pada tumor manusia menunjukkan bahwa tidaklah mungkin untuk membuktikan faktor psikologis yang memiliki peran yang independen dalam perkembangan tumor. Namun, pertumbuhan organisme secara keseluruhan dan bagian konstituennya berada dibawah kontrol hormonal. Respon psikologis, terutama tanggapan emosional, menyebabkan perubahan pada banyak jaringan melalui pelepasan hormon stress limbik-hipotalamik-pituitari. Kanker adalah gangguan pertumbuhan sel yang melibatkan ketidakseimbangan di dalam regulasi jaringan normal. Oleh karena itu, cukup beralasan untuk mengungkapkan bahwa mekanisme psikoneuroendokrin memiliki peranan di dalam perkembangan kanker.</p>	64-82
I Nengah Kundera	<p>Judul: Crude Extract of Alkaloid Jackfruit Flowers (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lamk) Expression towards Outer Membrane Protein (OMP) virulence <i>salmonella typhi</i></p> <p>Sinopsis: Alkaloid ekstrak bunga <i>Artocarpus heterophyllus</i> Lamk., memiliki efikasi antibakteri terhadap <i>Salmonella Typhi</i>. Konsentrasi optimal daya antibakteri alkaloid berdasarkan MIC/MBC pada konsentrasi < 30%, karena pada konsentrasi ini mampu menghambat atau membunuh sel bakteri <i>Salmonella Typhi</i>. Beberapa ekspresi profil protein OMP yang dimiliki <i>Salmonella Typhi</i> yaitu : protein 34,5 kDa, 376,5 kDa, dan 38.5 kDa. Selain itu masih ada beberapa protein yang dikelompokkan protein mayor dengan BM 19 kDa -144 kDa. Belum ditemukan adanya perubahan ekspresi <i>outer membrane protein</i> (OMP) faktor virulensi bakteri <i>Salmonella Typhi</i> yang terpapar alkaloid, karena sesuai target penelitian ini akan diperoleh hasilnya pada riset tahap ke-2.</p>	83-91
Hamdi Mayulu	<p>Judul: Tinjauan Perkembangan Kemajuan Bioteknologi Menurut Aspek Etika, Sosial dan Hukum.</p> <p>Sinopsis: Melalui dukungan dan kemajuan bioteknologi, pemanfaatan komponen asal binatang, baik berupa jaringan, sel-sel atau organ tertentu untuk ditransplantasikan ke tubuh manusia yang sampai kini masih diupayakan oleh para ilmuwan, telah memberikan secercah harapan dalam mengatasi keterbatasan organ yang dibutuhkan puluhan ribu penderita. Pendapat mengenai teknologi transgenik sampai saat ini masih terpecah dua, yakni pro dan kontra. Transgenik memang menjanjikan sebagai solusi masalah pangan, pengobatan, dan masih banyak hal lain, mengingat efeknya terhadap lingkungan bisa membahayakan maka semestinya dilakukan secara hati-hati. Kepentingan moral dan hukum dalam mengklasifikasikan penemuan baru terhadap kehidupan manusia ataupun yang bukan manusia haruslah berpegang pada standar kehati-hatian yang tinggi. Walaupun secara tegas bukti status etika moral dapat memproteksi tetapi hal ini tidak dapat diukur atau dibuktikan secara nyata dalam semua kasus.</p>	92-99

Handwritten notes at the bottom of the page, including a signature and some illegible text.

MODEL PSIKOBIOLOGIS TUMOR SECARA UMUM: PEMBAHASAN DITINJAU DARI ASPEK BIOLOGIS

Theopilus Wilhelmus Watuguly^{a)}, Tjahjono^{b)}, Edi Dharmana^{c)}

^{a)}Program Pendidikan Biologi & Program Pendidikan Dokter Universitas Pattimura

^{b)}Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

^{c)}Laboratorium Imunologi Molekuler Fakultas Kedokteran Univeritas Diponegoro

Diterima 16 Agustus 2009/Disetujui 08 September 2009

Abstract

The marked biological heterogeneity of human tumours means that it may not be possible to prove that psychological factors play an independent part in their development. However, growth of the whole organism and its constituent parts is under hormonal control. Psychological responses, particularly emotional reactivity, produce alterations in many tissues via limbic-hypothalamic—pituitary release of 'stress' hormones. Cancer is a disorder of cell growth involving some imbalance in normal tissue regulation. It seems reasonable therefore to postulate that psychoneuroendocrine mechanisms may play a part in cancer development. The control of tissue homeostasis is extremely complex and many factors contribute to the growth and development of tumours. Although the immune system has been regarded as an essential intermediary between putative psychological factors and the development or restraint of malignant tumours, this review indicates that many other possible mechanisms also exist. Current aspects of tumour biology, immunology and hormonal control systems are reviewed, and detailed psychobiological mediating mechanisms are considered at each stage of tumour development.

Keywords: *psychobiological model, tumor biology, immunology and hormonal control systems*

Abstrak

Heterogenitas biologis yang sangat heterogen pada tumor manusia menunjukkan bahwa tidaklah mungkin untuk membuktikan faktor psikologis yang memiliki peran yang independen dalam perkembangan tumor. Namun, pertumbuhan organisme secara keseluruhan dan bagian konstituennya berada dibawah kontrol hormonal. Respon psikologis, terutama tanggapan emosional, menyebabkan perubahan pada banyak jaringan melalui pelepasan hormon stress limbik-hipotalamik-pituitari. Kanker adalah gangguan pertumbuhan sel yang melibatkan ketidakseimbangan di dalam regulasi jaringan normal. Oleh karena itu, cukup beralasan untuk mengungkapkan bahwa mekanisme psikoneuroendokrin memiliki peranan di dalam perkembangan kanker. Pengontrolan homeostasis

jaringan sangat kompleks dan banyak faktor memberikan kontribusi bagi pertumbuhan dan perkembangan tumor. Meskipun sistem imun telah dianggap sebagai suatu intermediasi yang esensial antara faktor psikologis yang masih bersifat dugaan (putative) dengan tumor malignan yang tengah bertumbuh atau yang pertumbuhannya tertahan, kajian ini menunjukkan bahwa masih ada pula mekanisme lain yang mungkin berperan. Di sini dikaji aspek-aspek terkini dari biologi tumor, imunologi dan sistem pengontrolan hormonal, dan mekanisme mediasi psikobiologis yang detail dipertimbangkan pada setiap tahapan perkembangan tumor.

Kata kunci: model psikobiologis, biologi tumor, imunologi dan sistem pengontrolan hormonal

PENDAHULUAN

Perkembangan era molekuler saat ini memberi kesempatan untuk memeriksa kembali biologi tumor serta lebih jauh mengembangkan terapi yang spesifik dan rasional. Sel kanker adalah akumulasi sejumlah perubahan genetik yang berperan terhadap kejadian tumorigenesis, tumor progression dan resistensi terhadap kemoterapi. Sebagian besar perubahan genetik ini berakibat terhadap regulasi siklus sel. Pada sel normal, terdapat keseimbangan antara proliferasi sel dengan kematian sel yang diregulasi melalui siklus sel dengan cellular checkpoint. Kehilangan beberapa molecular checkpoint dapat ditemukan pada perkembangan beberapa tumor, hal ini dikarenakan progresi siklus sel menjadi disregulasi. Akumulasi perubahan genetik juga berperan pada timbulnya kemoresisten, yang mengakibatkan hilangnya kemampuan DNA merespon kerusakan. Angiogenesis memegang peranan penting dalam biologi tumor terutama dalam perkembangan tumor dan adanya metastasis. Faktor psikologis juga dapat memiliki peranan dalam fase ini melalui beberapa cara. *Pertama*, keadaan psikologi pasien dapat mempengaruhi perilaku mereka yang dimana pada gilirannya akan meningkatkan paparan agen karsinogenik pada diri mereka. Contoh mekanisme ini yang paling gamblang adalah merokok tembakau, selain itu juga diet tertentu dan berjemur matahari juga dapat bersifat merugikan. *Kedua*, berbagai faktor psikologis juga dapat mempengaruhi transformasi malignan secara langsung, baik dengan cara mempengaruhi keretakan sel dalam merespon karsinogen ataupun dengan mempengaruhi berbagai enzim yang bertugas memperbaiki DNA. Lebih jauh tentang hal ini dapat dibahas pada beberapa kajian penting

berikut yang berkaitan dengan bahasan biologi tumor antara lain pertumbuhan tumor, angiogenesis tumor, kematian sel tumor, metastasis biologis tumor dan imunologi tumor.

BIOLOGI TUMOR

Kinetika Pertumbuhan Tumor

Istilah 'kanker', sayangnya, menyiratkan seolah-olah kanker adalah suatu entitas tunggal, padahal sebenarnya kanker terdiri dari kumpulan kondisi yang heterogen yang menunjukkan gangguan pada replikasi sel. Ada perbedaan yang sangat besar pada perilaku dan riwayat alamiah tumor tergantung pada faktor-faktor seperti sifat dasar jaringan, tipe sel yang terlibat dan derajat diferensiasi histologisnya. Saat pasien memiliki tumor yang dapat dideteksi secara klinis, sesungguhnya proses malignan sudah lanjut. Karena satu sentimeter kubik jaringan mengandung sekitar 10^9 sel (1g), maka sebagian besar tumor yang tampak secara klinis telah terdiri atas 10^9 sampai 10^{10} sel, suatumassa yang sangat substansial. Tidak semua sel tersebut adalah sel tumor, karena tumor mengandung sel yang membentuk stroma dan sel endotelial, yang sifatnya esensial untuk membentuk mikrosirkulasi. Selain itu, semua tumor diinfiltrasi oleh leukosit, biasanya mononuklear fagosit, yang jumlahnya mungkin lebih dari seperempat dari seluruh sel pada suatu tumor (Alexander, *et al.*, 2006). Sel tumor itu sendiri sangat heterogen, beberapa ada yang mati, beberapa lagi berhenti tumbuh pada stadium tertentu dari pertumbuhan tumor, beberapa lagi berdiferensiasi menjadi sel matur yang tidak mampu lagi untuk membelah (non clonogenic), beberapa sel istirahat tetapi masih mampu untuk membelah lagi menjadi sel

tumor lebih lanjut (clonogenic), beberapa sel lagi aktif membelah menjadi sel tumor yang lebih lanjut. Perbandingan jumlah populasi sel tumor yang berdiferensiasi sangatlah bervariasi, bahkan pada sel tumor yang tipenya sama dan laporan laju pertumbuhan sel tumor ini sangatlah berbeda pada jenis tumor yang berbeda (Steel G. G and Lamerton L. F, 2006). Beberapa tumor mempunyai "doubling time" seminggu, beberapa lagi yang lainnya mempunyai "doubling time" satu tahun atau lebih. Penelitian mengenai pertumbuhan tumor juga telah menunjukkan bahwa sebagian besar tumor pada manusia tumbuh secara sangat lambat. Pada umumnya sel kanker tidak mampu membelah diri lebih cepat dibandingkan dengan sel normal yang membelah oleh karena kebutuhan fisiologis. Juga, pada kebanyakan tumor, hanya bagian kecil saja dari sel tumor yang berproliferasi secara aktif, dan laju hilangnya sel oleh karena diferensiasi, desquamasi atau kematian sebanding dengan laju produksi sel. Pertumbuhan dari kebanyakan tumor primer nampaknya berada di bawah pengekanan. Pengekanan secara immunologis mungkin hanya memiliki peranan yang kecil, karena sel tumor yang diduga merupakan antigen yang sangat kuat berada di antara kategori yang memiliki laju pertumbuhan yang paling tinggi (Cooper E. H, *et al*, 2006). Pertumbuhan dari sebagian besar tumor sesuai dengan persamaan eksponensial sehingga pertumbuhan tumor semakin melambat ketika massa tumor semakin besar (Collins, *et al.*, 2006). Namun, data mengenai pertumbuhan tumor manusia didasarkan atas pengamatan yang dilakukan hanya pada tahapan di mana tumor dapat diukur, dan sesungguhnya tidak ada yang diketahui mengenai kinetika pertumbuhan tumor sebelum tumor tersebut dapat dideteksi secara klinis.

Angiogenesis Tumor

Faktor utama di dalam pertumbuhan tumor solid adalah kemampuannya untuk membentuk mikro-sirkulasi. Banyak tumor yang menjadi nekrosis karena suplai darahnya inadekuat dan dari pengamatan ini menunjukkan bahwa tumor bisa mensintesis faktor angiogenesisnya sendiri. Kemudian Folkman, *et al.* (2001) secara *in vivo* telah membuat ekstrak

dan karakteristik dari faktor-faktor tumor manusia dan hewan yang bisa menyebabkan neovaskularisasi (Folkman, *et al.*, 2001). Adanya tambahan suatu sifat angiogenik mungkin bisa dijadikan sebagai pertanda awal dari sel preneoplastik. Namun, angiogenesis tidak selalu mempunyai sifat yang khas untuk sel neoplastik dan hal ini bisa terjadi oleh karena aktivasi makrofag dan limfosit serta daspat pula terjadi pada penyakit seperti diabetes, arthritis dan psoriasis. Inhibitor dari *Tumor Angiogenesis Factor* (TAF) juga telah diisolasi, dimana faktor ini juga mempunyai efek inhibitor pada sel endotel vaskular (Kumar S, 2000).

Kanker merupakan hasil dari mutasi genetik dan gangguan regulasi dalam sel yang mengakibatkan terbentuknya pembuluh darah baru (angiogenesis). Angiogenesis merupakan proses yang penting dalam pertumbuhan tumor serta penyebarannya (Prasenohadi, 2005; J. Esteban Castelao, *et al.*, 2003)

Angiogenesis adalah proses yang penting untuk pertumbuhan neoplasma dari tumor yang berukuran kecil yang terlokalisir menjadi tumor besar yang mempunyai kemampuan metastasis (Hayes A. J, *et al*, 1999).

Proses angiogenesis dalam tumor berlangsung dengan urutan sebagai berikut: (a) tumor atau jaringan yang rusak memproduksi dan melepaskan factor pertumbuhan angiogenik (protein yang kemudian berdifusi ke jaringan sekitar), (b) factor angiogenik tersebut kemudian berikatan dengan reseptor spesifik yang berada pada sel-sel endotel yang berdekatan dengan pembuluh darah lama, (c) segera setelah factor angiogenik berikatan dengan reseptornya sel-sel endotel menjadi aktif. Sinyal-sinyal dikirim dari permukaan sel ke nucleus. Mesin sel endotel mulai memproduksi molekul baru termasuk di antaranya enzim-enzim, (d) enzim mencernakan lubang-lubang kecil pada membrane basalis, yang menyelubungi seluruh pembuluh darah yang telah tercerna tadi menuju jaringan tumor, (e) molekul-molekul spesifik seperti molekul adhesi atau intergrin (alfa, v, $\beta 3$, $\alpha v\beta 5$) berperan sebagai pengait untuk membantu menarik tunas-tunas pembuluh darah yang baru untuk menyebar, (f) enzim-enzim tambahan

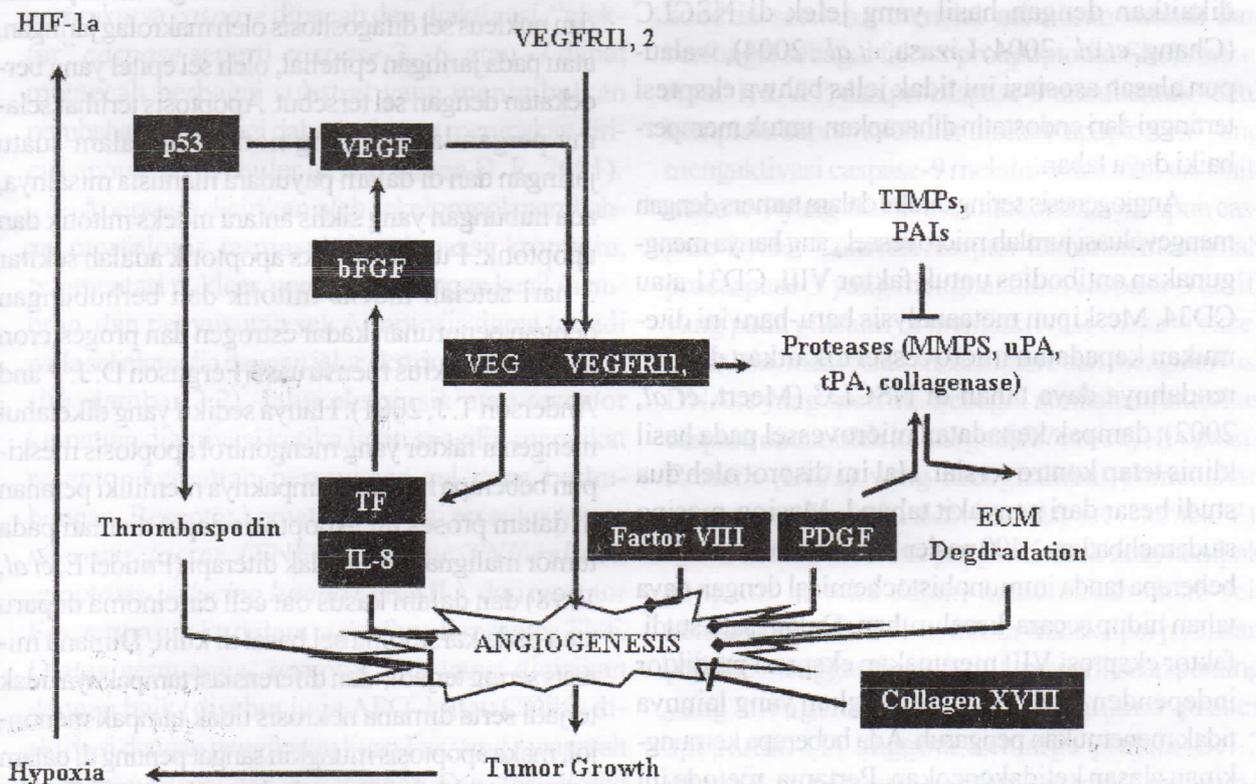
(matrix metalloproteinase) diproduksi untuk mencernakan jaringan di depan ujung tunas pembuluh darah sehingga dapat ditempati. Bersamaan dengan perluasan pembuluh darah, jaringan terbentuk disekitar pembuluh darah, (g) tunas-tunas sel-sel endotel tadi kemudian menggulung untuk membentuk membrane basalis baru yang tumbuh menjadi lumen pembuluh darah, (h) masing-masing lumen pembuluh darah baru saling beranastomosis membentuk jaringan pembuluh darah yang berfungsi mengalirkan darah dan (i) akhirnya lumen pembuluh-pembuluh darah baru yang telah terbentuk diperkuat oleh sel-sel otot khusus (sel otot polos, perisit) yang melengkapi struktur pendukung. Aliran darah kemudian dimulai (Judah Folkman, 2003).

Angiogenesis dalam tumor melibatkan factor-factor angigenik antara lain bFGF, FEGF, angiogenin, *transforming growth factor-alfa* (TGF-alfa), thrombopoeitin, angiopoietin 1 (ang-1),

sitokin, enzim-enzim angiogenik, *indirect activated factor* seperti TNF-alfa dan sel NK. Factor-factor angiogenik dapat dihasilkan oleh tumor itu sendiri, oleh jaringan sekitar tumor, atau oleh magrofag dan fibrblas yang menginfiltrasi (Lopez-Ocejo O, *et al*, 2000). Sebagian besar factor-factor angiogenik tersebut bekerja melalui reseptor-reseptor pada permukaan endotel, di mana mereka berikatan yang kemudian menyebabkan sekresi dari factor angiogenik lainnya. Selain itu keadaan berikut seperti hipoksia, hipoglikemia dan stress mekanik yang menjadi stimulator juga (Raghu Kalluri, 2003).

Factor angiogenik yang pertama kali ditemukan adalah bFGF, yang mempunyai peranan sebagai factor pertumbuhan kapiler tumor. Sedangkan VEGF adalah mitogen yang sangat spesifik untuk sel endotel pembuluh darah yang juga berfungsi sebagai factor anti-apoptosis untuk sel-sel endotel pada pembuluh darah baru. Angiopoietin 1 juga spesifik untuk sel

ANGIOGENESIS



Gambar 1. Jalur Angiogenesis (Sunil Singhal, *et al*, 2005; Kojima H, *et al*, 2002)

endotel pembuluh darah, tapi sifatnya sekuat VEGF (Kerbel, 2000; Ferrara, 2004).

Terjadi transformasi malignant sel-sel tumor, seperti sel, memerlukan oksigen dan nutrisi untuk ekspansi. Bila Tumors kecil (<1 mm dalam diameter), mereka bergantung pada difusi untuk memenuhi kebutuhan ini. Untuk tumbuh lebih besar, tumor memerlukan persediaan darah baru untuk memberikan nutrisi dan oksigen serta membuang limbah produk. Angiogenesis adalah proses dimana kapiler baru dibentuk dari aliran masukan sebelumnya. Proses angiogenic diatur oleh keseimbangan antara stimulator dan faktor penghambat yang dapat dilepaskan oleh tumor itu sendiri atau oleh jaringan di sekitarnya (Gambar 1) (Sunil Singhal, *et al*, 2005).

Tumors mungkin mengaktifkan penghambat angiogenic seperti angiostatin dan endostatin yang dikontrol pertumbuhan melalui proliferasi sel endothelial dan angiogenesis dan secara langsung oleh peningkatan apoptosis dalam sel tumor. Ekspresi angiostatin telah dikaitkan dengan perbaikan hidup, namun studi ini tidak kontrol untuk faktor risiko klinis. Kolagen XVIII, pelopor dari endostatin, dikaitkan dengan hasil yang jelek di NSCLC (Chang, *et al*, 2004; Lizasa, *et al*, 2004), walaupun alasan asosiasi ini tidak jelas bahwa ekspresi tertinggi dari endostatin diharapkan untuk memperbaiki daya tahan.

Angiogenesis sering dinilai dalam tumors dengan mengevaluasi jumlah microvessel yang hanya menggunakan antibodies untuk faktor VIII, CD31 atau CD34. Meskipun metaanalysis baru-baru ini ditemukan kepadatan microvessel dikaitkan dengan rendahnya daya tahan di NSCLC (Meert, *et al*, 2002), dampak kepadatan microvessel pada hasil klinis tetap kontroversial. Hal ini disorot oleh dua studi besar dari penyakit tahap I. Masing-masing studi melibatkan >400 pasien dan dievaluasi asosiasi beberapa tanda immunohistochemical dengan daya tahan hidup secara keseluruhan. Dalam satu studi, faktor ekspresi VIII merupakan ekspresi prediktor independen daya tahan, sedangkan yang lainnya tidak menemukan pengaruh. Ada beberapa kemungkinan alasan ketidakcocokan. Pertama, metode ini menganggap bahwa daerah yang paling angiogenic

mencerminkan aktivitas kegiatan tumor secara keseluruhan. Selain itu, tanda-tanda ini tidak membedakan antara baru dan lama atau apakah sebenarnya ada aliran darah melalui neovessels ini (Cox, *et al*, 2000). Tinggi perhitungan ini mungkin mencerminkan ukuran tumor dan status pusat dan oleh karena itu mungkin diandalkan tanda dalam tahap awal penyakit.

Kematian Sel – Apoptosis

Pemusnahan sel (deletion) yang terkontrol (sejak masa embriologi) sama pentingnya dengan multiplikasi sel di dalam meregulasi ukuran dan bentuk sel, telah merangsang ketertarikan terhadap permasalahan ini terutama dalam hubungannya dengan tumor. Pola kematian sel yang berbeda, yang diistilahkan dengan apoptosis, terlihat pada jaringan normal lebih pada sel-sel tunggal dari pada suatu kumpulan sel yang saling berdampingan. Proses ini memerlukan energi untuk inisiasinya dan baru-baru ini telah dikaji (Duvall E and Wyllie A. H, 2003). Berbeda dengan nekrosis, apoptosis tidak menginduksi suatu reaksi inflamasi dan fragmen sitoplasma dan nukleus sel difagositosis oleh makrofag jaringan atau pada jaringan epitelial, oleh sel epitel yang berdekatan dengan sel tersebut. Apoptosis terlihat selama pergantian sel yang normal di dalam suatu jaringan dan di dalam payudara manusia misalnya ada hubungan yang siklis antara indeks mitotik dan apoptotik. Puncak indeks apoptotik adalah sekitar 3 hari setelah indeks mitotik dan berhubungan dengan penurunan kadar estrogen dan progesteron pada akhir siklus menstruasi (Ferguson D. J. P and Anderson T. J, 2001). Hanya sedikit yang diketahui mengenai faktor yang mengontrol apoptosis meskipun beberapa hormon tampaknya memiliki peranan di dalam proses ini. Apoptosis dapat diamati pada tumor malignan yang tidak diterapi (Frindel E, *et al*, 1998) dan dalam kasus oat cell carcinoma di paru atau pada karsinoma sel basal di kulit. Dimana mitosis sering terjadi, dan diferensiasi tampaknya tidak terjadi serta dimana nekrosis tidak tampak menonjol, maka apoptosis mungkin sangat penting di dalam mengontrol laju pertumbuhan (Kerr, and Searle 2002). Apoptosis tampaknya menjadi bentuk kema-

tian sel yang dirusak oleh sinar X, sitotoksik akibat obat dan hormon pada tumor yang bergantung hormon, demikian pula oleh akibat pembunuhan oleh sistem imun yang dimediasi oleh sel.

Apoptosis juga terlibat di dalam pengenalan dan pemusnahan sel yang DNA dan berubah atau rusak, termasuk sel-sel yang malignan. Suatu sistem pengawasan jaringan (*surveillance*) tipe non-imun.

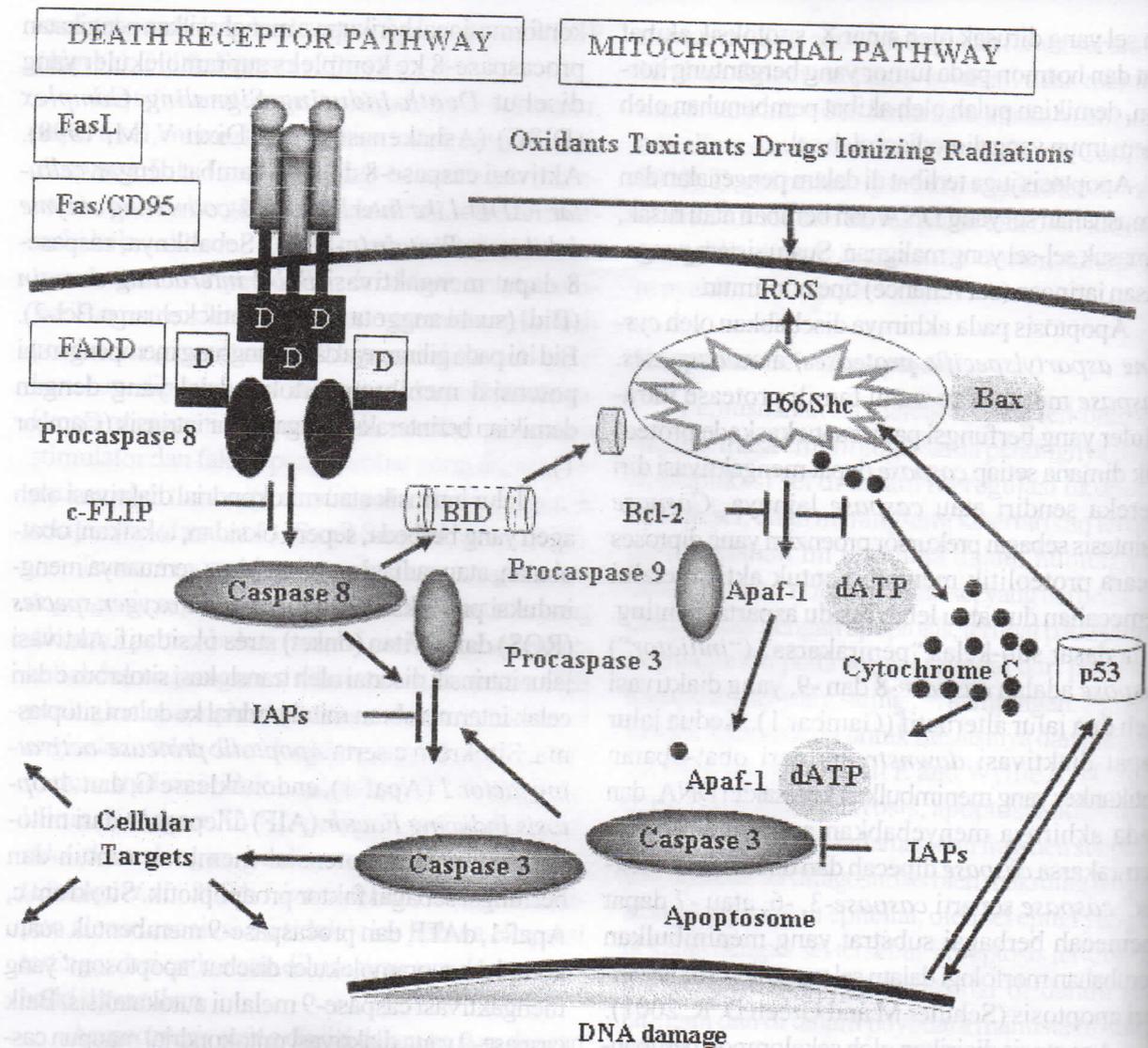
Apoptosis pada akhirnya disebabkan oleh *cysteine aspartylspecific proteases*, atau *caspases*. *Caspase* merupakan suatu famili protease intraseluler yang berfungsi pada suatu kaskade proteolitik dimana setiap *caspase* dapat mengaktivasi diri mereka sendiri atau *caspase* lainnya. *Caspase* disintesis sebagai prekursor proenzim yang diproses secara proteolitik menjadi bentuk aktif melalui pemecahan dua atau lebih residu aspartat penting. Pola dasar sub-kelas "pemrakarsa" ("*initiator*") *caspase* adalah *caspase*-8 dan -9, yang diaktivasi oleh dua jalur alternatif (Gambar 1). Kedua jalur dapat diaktivasi *downstream* dari obat-obatan antikanker yang menimbulkan kerusakan DNA, dan pada akhirnya menyebabkan apoptosis. Ketika pemrakarsa *caspase* dipecah dan diaktivasi, "efektor" *caspase* seperti *caspase*-3, -6, atau -7 dapat memecah berbagai substrat yang menimbulkan perubahan morfologi dalam sel yang merupakan ciri-ciri apoptosis (Schuler M and Green D. R, 2001).

Apoptosis dicirikan oleh sekelompok perubahan morfologis termasuk kondensasi kromatin, fragmentasi nuklear, pengelembungan kecil membran, dan penyusutan sel. Apoptosis dapat terjadi pada sel mamalia dengan jalur ekstrinsik atau intrinsik (*lih.* gambar 2.2). Jalur ekstrinsik atau reseptor kematian diaktivasi ketika ligan spesifik mengikat reseptor kematian permukaan-sel yang berhubungan. Reseptor kematian, seperti reseptor *tumor necrosis factor* (TNF), reseptor *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL), dan reseptor Fas, termasuk ke dalam superfamili reseptor TNF. Diatas semuanya, reseptor Fas yang dicirikan dengan baik (disebut juga APO-1 atau CD95) diaktivasi dengan pengikatan ligan Fas yang mengarah pada trimerisasi dan pengerahan *Fas-Associated Protein with Death Domain* (FADD). Perubahan

konformasional berikutnya menghasilkan pengikatan procaspase-8 ke kompleks supramolekuler yang disebut *Death-Inducing Signaling Complex* (DISC) (Ashkenasi A and Dixit V. M, 1998). Aktivasi caspase-8 dapat dihambat dengan *cellular FADD-Like Interleukin-1 α -converting enzyme Inhibitory Protein* (c-FLIP). Sebaliknya, caspase-8 dapat mengaktivasi *Bcl-2 interacting domain* (Bid) (suatu anggota proapoptotik keluarga Bcl-2). Bid ini pada gilirannya dapat langsung mempengaruhi potensial membran mitokondrial yang dengan demikian berinteraksi dengan jalur intrinsik (Gambar 1).

Jalur intrinsik atau mitokondrial diaktivasi oleh agen yang berbeda, seperti oksidan, toksikan, obat-obatan, atau radiasi pengion, yang semuanya menginduksi produksi-berlebih *reactive oxygen species* (ROS) dan awitan (onset) stres oksidatif. Aktivasi jalur intrinsik disertai oleh translokasi sitokrom c dari celah intermembran mitokondrial ke dalam sitoplasma. Sitokrom c serta *Apoptotic protease-activating factor 1* (Apaf-1), endonuklease G, dan *Apoptosis Inducing Factor* (AIF) dilepaskan dari mitokondria setelah potensial membran runtuh dan berfungsi sebagai faktor proapoptotik. Sitokrom c, Apaf-1, dATP, dan procaspase-9 membentuk suatu kompleks supramolekuler disebut 'apoptosom' yang mengaktivasi caspase-9 melalui autokatalisis. Baik caspase-9 yang diaktivasi mitokondrial maupun caspase-8 yang diaktivasi reseptor-kematian membelah procaspase-3 yang menghasilkan caspase-3 aktif, yang pada gilirannya mengaktivasi caspase eksekutor lain, membelah sitoskeleton, dan mengaktivasi DNase yang spesifik. Sebagai tambahan, aktivitas caspase diatur oleh keluarga *Inhibitors of Apoptosis Protein* (IAPs) yang menghambat pemecahan procaspase dan/atau aktivitas caspase (Gambar 2).

Diantara molekul yang mendesakkan dampak pengatur mereka dalam menentukan nasib sel, keluarga protein Bcl-2, faktor transkripsi p53, dan p66Shc menggambarkan titik pemeriksaan penting yang mengendalikan langkah utama proses apoptotik. (1) anggota keluarga protein Bcl-2 merupakan pengatur penting potensial membran mitokondrial. Protein Bcl-2 melokalisasi, atau



Gambar 2. Jalur Apoptosis (Giovannini Claudio, *et al*, 2007)

bertranslokasi ke membran mitokondrial dan memodulasi apoptosis dengan permeabilisasi membran dalam dan/atau luar yang mengarah pada pelepasan sitokrom c, atau dengan menstabilkan *barrier function*. Sebagian besar keluarga protein Bcl-2 sanggup berinteraksi satu sama lain, membentuk homo- atau hetero-dimer, dan berfungsi timbal-balik sebagai agonis atau antagonis (Antonsson B and Martinou J. C, 2000). Pemeliharaan atau perturbasi potensial membran mitokondrial bergantung pada rasio antara anggota keluarga Bcl-2 proapoptotik (Bax, Bad, Bak, Bid, Bcl-Xs) dan keluarga Bcl-2 anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-XL, Bag-1, Bcl-W) (Roset R, *et al*, 2007; Del Principe M. I, *et al*, 2005). (2) p53,

disebut juga protein tumor 53, merupakan suatu faktor transkripsi yang mengatur siklus sel dan apoptosis, dan oleh sebab itu merupakan penekan tumor. Pada kerusakan DNA, protein p53 menahan siklus sel yang menyediakan waktu bagi sel untuk memperbaiki DNA yang rusak. Saat kerusakan tidak dapat diperbaiki dengan sukses, p53 bertindak sebagai sinyal apoptotik. Kehilangan p53, atau mutasinya, menurunkan aktivasi caspase dan dengan demikian terjadinya apoptosis. p53 men-down-regulation gen anti-apoptotik. Sebagai tambahan p53 dapat secara langsung mengajukan translokasi reseptor kematian Fas dari penyimpanan sitoplasma ke membran plasma (Bennet, *et al.*, 1998), serta

translokasi protein Bax dari sitoplasma ke mitokondria (Schuler M, *et al*, 2000). Dengan demikian, hal tersebut memungkinkan berturut-turut, aktivasi jalur ekstrinsik dan intrinsik. Tambahan pula, p53 dapat menggantikan Bax atau Bid dari kompleks yang ada sebelumnya dengan Bcl-XL, dengan terikat pada Bcl-XL itu sendiri, dan sebagai akibatnya memicu apoptosis (Chipuk J. E, 2004). (3) p66Shc merupakan suatu protein sensor stres oksidatif yang baru-baru ini diidentifikasi sebagai transduser sinyal sitoplasmik penting yang mengatur respons apoptotik terhadap stres oksidatif (Purdom S and Chen Q. M, 2003). p66Shc telah diidentifikasi sebagai varian sambungan p52Shc/p46Shc, namun tidak seperti varian yang terutama terlibat pada transmisi sinyal mitogenik ini, p66Shc berfungsi pada jalur intraseluler dengan mengkonversi sinyal oksidatif menjadi apoptosis. Mekanisme aksi p66Shc masih belum diuraikan. Namun, dianggap bahwa p66Shc bertindak sebagai sensor bagi produksi ROS dan sebagai *downstream target* teraktivasi p53, pada apoptosis bergantung-p53 (Pacini, *et al.*, 2004). Telah dibuktikan bahwa p53 penekan tumor menginduksi *up-regulation* p66Shc dengan meningkatkan stabilitasnya serta meningkatkan fraksi mitokondrial p66Shc. Ekspresi p66Shc diperlukan bagi kemampuan p53 meningkatkan produksi ROS, mengarahkan pelepasan sitokrom c, dan sebagai akibatnya menimbulkan apoptosis. Akhirnya, p66Shc telah dibuktikan menjadi penghasil ROS dalam mitokondria karena p66Shc bertindak sebagai enzim oksido-reduktase yang mampu mengoksidasi sitokrom c dan menginduksi produksi H_2O_2 , yang menyebabkan pembukaan *permeability transition pores* (PTP) dan pelepasan sitokrom (Giorgi, *et al.*, 2005).

ROS merupakan agen paling mirip yang mampu menginduksi kerusakan DNA pada aterosklerosis, mengarah pada apoptosis sel dinding arterial. Demikian pula, stres oksidatif telah ditemukan pada beragam sel kanker dan mutasi DNA, yang dihasilkan dari kerusakan oksidatif, menggambarkan langkah pertama yang terlibat dalam mutagenesis dan karsinogenesis. Sel kanker secara konstitutif menghasilkan sejumlah besar *reactive oxygen species* (ROS) yang masih dapat ditoleransi jumlahnya. ROS

tersebut menyatakan bahwa kadar stres oksidatif tertentu mungkin diperlukan untuk memelihara keseimbangan antara proliferasi dan apoptosis (Loo G, 2003). Jelasnya, ROS berfungsi sebagai molekul pensinyalan pada jalur *mitogen-activated protein kinases* (MAPKs) (Sun Y, Oberley L. W, 1996) untuk mengaktivasi faktor transkripsi sensitif-redoks dan gen responsif yang terlibat pada ketahanan dan proliferasi sel.

Metastase Biologis

Meskipun beberapa tumor tidak mengalami metastase atau hanya berada di area tertentu saja, tetapi sebagian banyak tumor pada manusia seperti kanker paru dan payudara, akan menyebar luas melalui aliran darah dan sistem limfatik. Penyebaran tumor ini, seringkali terjadi pada pasien dengan tumor primer. Faktor-faktor yang menentukan terjadinya metastase sebagian besar masih belum diketahui. Sel-sel malignan telah ditunjukkan menyebar melalui aliran darah lebih mudah dan lebih sering dibandingkan dengan penyebaran sel malignan melalui suatu lesi yang kemudian masuk ke dalam sirkulasi darah atau akibat biopsi tumor, manipulasi bedah atau prosedur-prosedur lainnya (Fleming J. A, 2003). Namun kebanyakan dari sel malignan yang dilepaskan dari tumor dan tumpahan sel malignan ke dalam darah atau limfe tidak menimbulkan lesi metastatik, tetapi sel itu mati, berdiferensiasi atau mengalami dormansi. Berdasarkan heterogenitas sel yang telah diketahui di dalam tumor, telah ditunjukkan bahwa metastase berasal dari suatu subpopulasi sel tertentu dengan sifat-sifat khusus yang lebih mudah tersebar dan mengimplantasi, namun data eksperimental yang tersedia tidak mendukung pendapat ini (Alexander P, 2004). Pengaktifan sistem koagulasi darah dan sistem fibrinolitik dan manipulasi pada keduanya oleh agen antiplatelet atau fibrinolitik secara berarti akan mempengaruhi laju metastase eksperimental. Sel-sel tumor nampaknya bermetastase secara bergelombang dan jarang yang selnya bermetastase secara sendiri-sendiri dan ukuran gerombolan sel tumor mempunyai arti penting untuk kelangsungan hidup tumor itu sendiri serta produk-produk yang dihasilkannya. Enzim lisosom dihasilkan dari tumor, yang

mungkin mempunyai peran penting di dalam memfasilitasi untuk invasi lokal pada jaringan sekelilingnya (Robertson D. M and Williams D. C, 1999). Enzim ini dan enzim proteolitik permukaan lainnya bisa mengaktivasi plasminogen (Ossowski L, 2003) dan menginduksi fibrinolisis yang memungkinkan gerombolan sel-sel malignan untuk bisa menghilangkan efek gumpalan (*clotting*) darah yang mengelilingi sel-sel malignan tersebut.

Tampaknya ada sedikit korelasi antara distribusi sel-sel malignan pada suatu tubuh dengan tempat berakhirnya suatu metastase. Pemberian label pada sel tumor yang diinjeksikan secara intravena telah dapat menunjukkan lokasi metastase yang kira-kira berjumlah hampir sama di dalam paru dan hati, tetapi tiga minggu kemudian koloni metastase hanya berkembang di paru. Daya lekat (*adhesi*) dari shed tumor cells dengan sel organ sekunder telah ditunjukkan sebagai sesuatu yang penting pada lokasi ini. Produk-produk tumor bisa juga menentukan tempat metastase, sebagai contoh sintesis prostaglandin telah menunjukkan sebagai sesuatu yang penting di dalam produksi *bone metastase* pada kanker payudara (Bennet A, 2005).

Immunologi Tumor

Sistem imun merupakan pertahanan yang paling utama dalam melawan organisme mikrobiologi. Ini merupakan suatu sistem yang kompleks yang menunjukkan akan meningkatnya sistem imun dengan adanya pengalaman-pengalaman dalam perkembangan filogenetik, sehingga seorang manusia memungkinkan sebagai sistem yang paling rumit. Karena ciri yang paling esensial dari sistem ini adalah kemampuannya untuk membedakan jaringan sendiri (*self*) dari substansi asing (*nonsel*), maka telah diusulkan bahwa sistem imun dapat digunakan sebagai suatu fungsi pengawasan (*surveillance*), baik dengan cara mendeteksi ataupun menghancurkan sel-sel malignan yang membahayakan atau kemudian membatasi pertumbuhan dari suatu tumor (Burnet F. H, 1995). Namun, sistem imun tidaklah sempurna, mempunyai kesulitan di dalam menerima beberapa antigen, seperti *bacillus tuberkel* yang hanya dapat di dormankan di jaringan fibrous dan

gangguan toleransi sistem "self" akan bisa menimbulkan bermacam-macam penyakit autoimun. Respon imun tidaklah selalu berguna terhadap suatu organisme dan banyak penyakit yang asalnya disebabkan oleh suatu respon imun yang hipersensitif. Berbagai mekanisme sudah diusulkan untuk dipertimbangkan sebagai jalan keluar bagi sel tumor dari sistem pengawasan yang bersifat hipotetis ini. Keseluruhan teori bergantung pada apakah sel-sel tumor yang muncul spontan pada awalnya timbul dengan bersifat antigenik, yaitu dapat dikenali sebagai benda asing dan akan menginduksi respon imun sitotoksik. Tumor pada penelitian telah menunjukkan bahwa tumor bersifat antigenik dan transplantasi antigen tumor spesifik telah digambarkan pada tumor yang disebabkan oleh agen onkogenik. Antigenisitas tumor manusia lebih sulit untuk dipelajari tetapi ada bukti mengenai reaksi imunologi yang spesifik pada pasien dengan berbagai jenis tumor. Bila immunosurveillance begitu pentingnya di dalam perkembangan tumor, maka ada kemungkinan meningkatnya angka kejadian kanker pada pasien dengan immunodefisiensi dan immunosupresi oleh karena obat-obatan. Memang demikianlah persoalannya, tetapi tipe keganasan yang diamati pada pasien masih terbatas pada tipe keganasan tertentu yang tidak biasa. Tumor-tumor limfoproliferatif tampak menonjol, khususnya limfoma non hodgkin's dan limfoma seringkali melibatkan sistem saraf pusat. Kaposi's sarkoma (Hoover R and Fraumeni J. F, 2003), mikroglioma serebral dan berbagai tumor kulit juga ditemukan dan sebagian dari tumor ini mempunyai hubungan dengan virus onkogenik.

Bukti yang baru menunjukkan bahwa perubahan dari sel normal ke sel malignan tidaklah melibatkan suatu perubahan komposisi sel secara kualitatif tetapi melibatkan perubahan secara kuantitatif pada fisiologi sel. Perubahan sel malignan melibatkan overproduksi protein dimana protein itu merupakan komponen esensial pada sel normal (Alexander P, 2003). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada cara lagi untuk sistem *surveillance* untuk dapat mendeteksi sangat dini akan adanya sel malignan dan hanya bisa dideteksi bila ada perubahan fungsi akibat perubahan kualitatif pada sel membran yang akhir-

nya menyebabkan sel dapat dikenali dan dieliminasi.

Sistem imun terdiri dari sejumlah efektor mekanisme yang dapat mengeliminasi sel kanker, termasuk bermacam sel sitotoksik dan produk yang dihasilkannya. Sitotoksik T limfosit dapat membunuh sel target yang sebelumnya disensitisasi sebagai antigen pada sel. Seperti halnya sitotoksik T limfosit telah bisa dijelaskan pada pasien dengan tumor metastase (Yu, *et al.*, 1997), meskipun temuan biologi yang signifikan belum diketahui. Jenis lain dari sel sitotoksik disebut *Natural Killer (NK) Cell* ditemukan secara normal pada darah perifer dan dapat membunuh sel tumor pada kultur *in vitro*.

Sel-sel ini dapat dibedakan dari sitotoksik T limfosit, tetapi kemungkinan mempunyai garis keturunan atau silsilah sel T dan bisa mengekspresikan fungsi *Natural Killer (NK) Cell* pada stadium tertentu saat proses diferensiasi sel. *Natural Killer (NK) Cell* tidaklah memerlukan pengaktifan sebelumnya dan fungsi litiknya diaktifasi oleh limfokin, interferon dan interleukin-2. Hal ini menunjukkan bahwa *Natural Killer (NK) Cell* merupakan pertahanan lapis pertama dalam melawan sel tumor atau metastasinya. Defisiensi selektif NK sel pada tikus mutan abu-abu homozigot lebih mudah terkena pengaruh pertumbuhan dan penyebaran tumor yang ditransplantasikan ke dalam tubuhnya dari pada tikus yang secara fenotip tampak normal (Roder J. C and Haliotis T, 2002). Namun, inokulasi sel pada jumlah yang relatif besar ke dalam suatu hewan tidaklah semuanya seperti pertumbuhan secara spontan pada tumor manusia, dan peran dari NK sel pada fisiologi yang normal masih belum dapat dijelaskan.

Berbeda dengan *Natural Killer* sel, sel makrofag diketahui sangat penting sebagai efektor sel. Seperti halnya yang didiskusikan sebelumnya, sel makrofag bisa merupakan seperempat dari total massa tumor dan derajat infiltrasi makrofag berhubungan secara langsung dengan prognosis yang baik. Makrofag juga berperan pada proses antigen, dan juga membuat limfosit lebih immunogenik. Makrofag menstimulasi fungsi limfosit dengan memproduksi interleukin-1, yang memfagosit sel apoptosis dan juga mensintesis sejumlah faktor-faktor lain seperti faktor angiogenesis.

Sel-sel pada sistem imun menghasilkan molekul efektor yang mungkin mempunyai efek secara langsung pada sel tumor. Diantaranya termasuk antibodi sitotoksik yang bergantung pada komplemen. Sel yang bergantung pada antibodi dan limfokin sitotoksik contohnya adalah interferon. Sejak antibodi antitumor diketahui mampu meningkatkan pertumbuhan tumor (Kaliss N, 2002), respon antibodi terhadap tumor telah dianggap sebagai sesuatu yang buruk. Namun hal ini sering disebut sebagai faktor *serum blocking* yang kemudian ditunjukkan baik sebagai antigen-antibodi kompleks atau sirkulasi antigen bebas yang sendirian dan peran antibodi di dalam respon imun terhadap tumor masih belum jelas. Interferon adalah keluarga glikoprotein yang dihasilkan oleh limfosit dan fibroblas dalam respon terhadap infeksi virus dan stimulasi imun. Interferon mempunyai sejumlah efek pada fungsi sel yang baru saja kita kaji (Toy J. L, 2003). Interferon memiliki efek langsung pada sel tumor, memperlambat waktu siklus pembelahan sel, merubah permukaan membran dan sitoskeleton dan menyebabkan kematian sel. Interferon juga memiliki efek sistem imun yang luas yang pada gilirannya akan menimbulkan efek yang tidak langsung terhadap sel tumor. Makrofag, sel T sitotoksik, sel K dan sel NK semuanya distimulasi oleh interferon dan antibodi juga dapat dihambat atau distimulasi oleh interferon.

Meskipun jika sistem imun surveilans yang telah diusulkan tidak mendeteksi perubahan malignan yang sangat dini, sistem imun tampaknya terlibat di dalam beberapa tahap pertumbuhan dan perkembangan tumor manusia.

SISTEM PENGONTROLAN

Sistem pengontrol tubuh yang utama adalah sistem saraf dan endokrin. Kedua sistem ini dapat mensintesis dan melepaskan agen kimia yang spesial yang dapat menyebar dalam jarak yang berbeda-beda. Integrasi fungsional dari kedua sistem sangat sempurna sehingga dapat dianggap sebagai suatu sistem tunggal.

Jika respon psikologis dapat mempengaruhi perilaku tumor, maka mekanisme mediasi utamanya

pasti merupakan sistem neuroendokrin. Pembahasan yang mendetail mengenai organisasi sistem ini melampaui bidang pembahasan artikel ini, sehingga hanya beberapa aspek tertentu saja yang akan dipilih untuk didiskusikan di sini. Secara umum, koordinasi fungsi tubuh yang cepat dikontrol oleh sistem saraf melalui perubahan elektrik yang dimodulasi oleh frekuensi, sementara pengaturan yang sifatnya lebih pada durasi dibandingkan kecepatan, seperti pertumbuhan, regenerasi, laju metabolik, dan reproduksi, melibatkan perubahan hormonal.

Sesungguhnya istilah hormon terbatas pada agen kimia yang disintesis di dalam organ khusus tertentu dan terbawa di dalam darah ke bagian yang lebih jauh di dalam tubuh dimana hormon tersebut akan menimbulkan efek. Namun, ada penyampai pesan kimia (messenger) yang lain yang bekerja secara lokal pada sel yang berdekatan yang konsentrasinya tidak efektif atau tidak dapat terdeteksi di dalam aliran darah. Hormon lokal ini meliputi neurotransmitter, beberapa peptida regulator, faktor pertumbuhan jaringan dan prostaglandin. Kerja hormon seluruhnya tergantung pada respon jaringan. Hormon tidak menciptakan potensi yang baru, hormon hanya memicu kerja metabolisme yang telah dimiliki sebelumnya. Hormon berikatan dengan reseptor dan jika tempat pengikatan reseptor tidak ada atau telah ditempati, maka hormon tidak dapat memberikan efek. Seringkali, hormon yang multipel diperlukan di dalam urutan yang benar untuk menimbulkan respon yang maksimal di dalam jaringan target. Sebagai contoh, fungsi kelenjar mamma yang sempurna dan normal memerlukan estrogen, progesteron, insulin, prolaktin, oksitosin, steroid adrenal, gonadotropin pituitari, hormon tiroid dan mungkin hormon-hormon yang lain. Hormon-hormon tidak pernah bekerja sendiri dan satu jenis hormon mungkin dimodifikasi oleh hormon yang lain yang hadir bersamaan dengannya. Somatotropin pituitari (hormon pertumbuhan) memiliki efek yang terbatas jika terjadi defisiensi hormon tiroksin. Demikian pula, hormon tersebut juga meningkatkan keefektifan hormon tropik pituitari yang lain pada target organnya masing-masing. Hormon yang bersirkulasi normalnya berada di dalam konsentrasi yang luar biasa

rendah (misalnya, 10^{-11} – 10^{-8} M) sehingga jaringan target haruslah sangat sensitif terhadap perubahan konsentrasi hormon tiap menitnya dan interaksinya haruslah bersifat spesifik dan reversibel.

Mekanisme Kerja Hormon

Hormon yang terlarut di dalam lemak, seperti hormon steroid, dapat melintasi membran sel target dan berdifusi ke dalam sitoplasma dimana hormon tersebut akan mengikat protein reseptor. Kompleks hormon-reseptor ini kemudian memasuki nukleus sel dan menempel pada kromatin nuklear. Interaksi nuklear ini mengaktifkan atau menekan gen-gen tertentu yang pada gilirannya merubah sintesis molekul enzim yang khusus. Perubahan di dalam sintesis enzim ini kemudian merubah fungsi sel. Hormon tiroid menyerupai steroid dalam berinteraksi dengan suatu reseptor pada nukleus sel target. Sebaliknya, sebagian besar hormon polipeptida dan hormon protein termasuk katekolamin berinteraksi dengan reseptor pada membran sel target. Interaksi ini mengaktifkan adenil siklase, suatu enzim di dalam sel membran yang merubah adenosin trifosfat ATP menjadi 3', 5'- adenosin monofosfat siklik (cyclic AMP). Produksi cyclic AMP sebagai suatu 'penyampai pesan kedua (second messenger)' pada sel target telah menimbulkan efek fungsi sel yang beraneka ragam tergantung sifat dasar dari jaringannya. Karena hormon ini bekerja langsung pada sistem enzim yang telah ada sebelumnya, maka onset dari efek fisiologisnya akan lebih cepat dibandingkan dengan hormon yang bekerja di dalam nukleus. Nukleotida yang lain, guanosin siklik monofosfat (GMP) juga terlibat di dalam beberapa sistem enzim dan memiliki suatu efek yang berlawanan dengan AMP siklik, sehingga memunculkan kontrol fungsi sel yang bersifat dua arah.

Sensitivitas suatu sel tertentu terhadap hormon diduga tergantung pada jumlah dan afinitas reseptor protein. Reseptor-reseptor terus menerus diperbarui dan sintesisnya diatur oleh protein regulator. Kadangkala molekul lain dapat berikatan dengan reseptor hormon dan memicu sel target. Contohnya pada Grave disease, terjadi overaktivitas tiroid yang disebabkan oleh molekul antibodi IgG (yang sifatnya

melawan membran folikel tiroid) berinteraksi dengan reseptor untuk *tiroid stimulating hormon* (TSH). Interaksi antara antibodi dan reseptor TSH memicu sintesis tiroksin yang persisten. Sel kanker dapat menghasilkan reseptor ektoik sehingga sel mulai merespon hormon yang tidak memiliki efek terhadap sel normal pada jaringan tersebut. Reseptor estrogen, progesteron dan androgen dapat dijelaskan dengan baik pada tumor sel payudara demikian pula pada tumor pankreatik, paru dan tumor sel-sel yang lain.

Kontrol Sentral Sekresi Hormon

Pada tingkatan yang lebih luas, kelenjar endokrin berfungsi dalam mempertahankan keadaan yang relatif konstan di dalam lingkungan cairan internal tubuh, sementara itu kelenjar endokrin juga harus dapat bekerja sama dengan sistem saraf dalam merespon rangsangan internal dan eksternal yang sangat bervariasi. Oleh karena itu, ada sistem pengontrol yang kompleks untuk sekresi hormonal dengan umpan balik negatif dan kadang-kadang umpan balik positif dari aktivitas sel target. Hipotalamus, suatu bagian dari diensefalon dan yang secara anatomis berkaitan erat dengan pituitari, bersifat esensial dalam pengontrolan fungsi pituitari. Hipotalamus memiliki neuron peptidergik, yang bersifat neurosekretori, dan membentuk pelepasan dan penghambatan hormon yang bekerja pada sel pituitari. Ada juga neuron monoaminergik yang mengontrol peptida penskresi neuron. Jalur bioamin yang utama bersifat dopaminergik, noradrenergik dan serotonergik. Pada gilirannya sistem bioaminergik sentral menerima *input* yang berasal dari berbagai bagian lain di otak dan oleh karenanya sistem ini bersifat responsif terhadap gangguan stress dan emosional. Pengontrolan ini sangat kompleks, contohnya, pelepasan hormon pertumbuhan yang diinduksi oleh tidur dimediasi oleh serotonin sementara pelepasan hormon pertumbuhan yang diinduksi oleh hipoglikemia adalah suatu fungsi yang bergantung pada noradrenergik. Sistem bioaminergik sentral juga terlibat di dalam banyak fungsi seperti suasana hati (*mood*), tidur dan bangun, nafsu makan

dan kebiasaan minum serta kontrol suhu tubuh.

Selama dekade terakhir sejumlah besar sistem neuron peptidergik sentral telah ditemukan, termasuk somatostatin, neurotensin, kolesistokinin, polipeptida penghambat vasoaktif, substansi P dan peptida keluarga opiat. Peptida opiat memiliki sejumlah efek fisiologis termasuk pelepasan hormon 'stress' dari hipotalamus. Sistem regulasi peptida yang bersifat massif ini berada di dalam semua jaringan di seluruh tubuh dan sistem neuroendokrin yang difus ini jauh lebih luas dan lebih kompleks, menunjukkan adanya fungsi yang lebih terintegrasi daripada yang telah disadari sebelumnya.

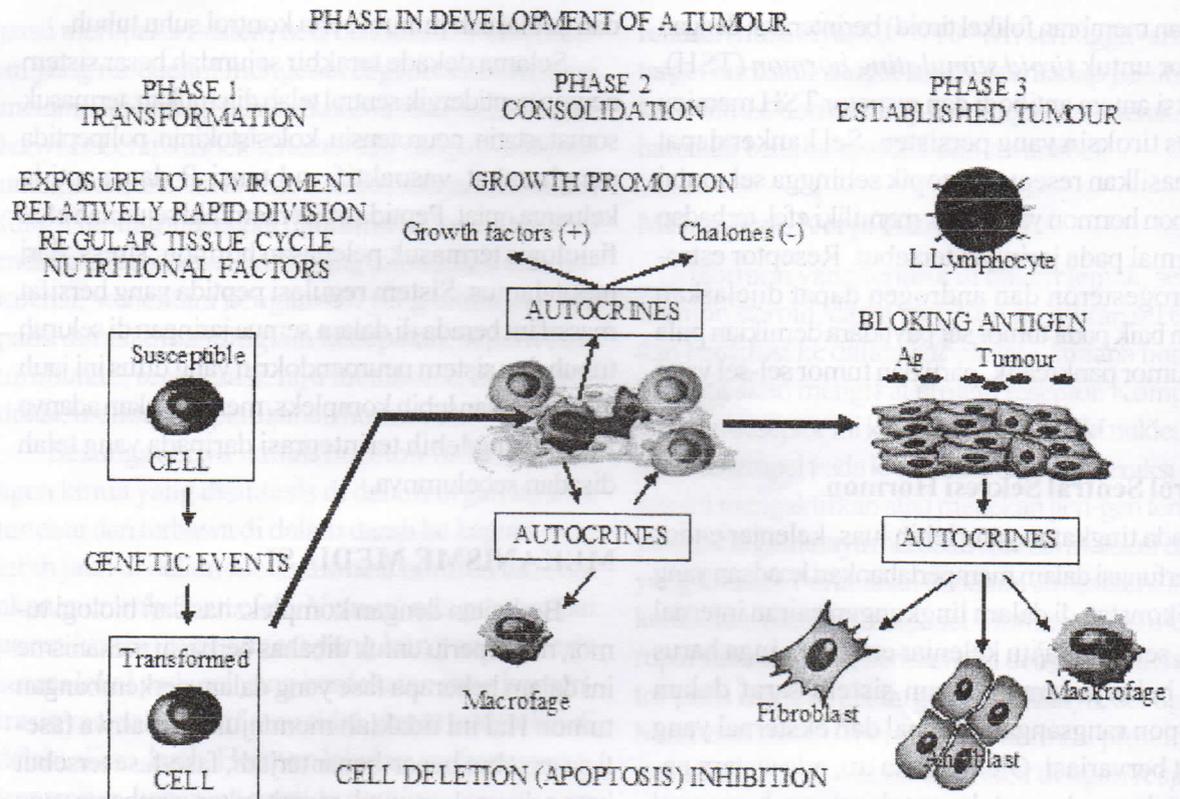
MEKANISME MEDIASI

Berkaitan dengan kompleksitas dari biologi tumor, maka perlu untuk dibahas berbagai mekanisme ini dalam beberapa fase yang dalam perkembangan tumor. Hal ini tidaklah menunjukkan bahwa fase-fase tersebut benar-benar terjadi, fase-fase tersebut hanya digunakan untuk memberikan gambaran yang memudahkan pemahaman. Fase-fase tersebut diilustrasikan pada Gambar 3.

Fase 1. Inisiasi atau Transformasi Malignan

Tidak diketahui apakah transformasi malignan awal (*initial*) tumor pada manusia, berawal dari satu sel tunggal atau dari sekelompok kecil sel. Sebagian besar tumor manusia muncul dari jaringan baik yang terpapar dengan karsinogen dari lingkungan (seperti pada paru, traktus gastrointestinal atau kulit) maupun yang mengalami perubahan siklik yang teratur (seperti pada payudara, uterus, prostat, ovarium dan testis). Berbagai agen karsinogenik seperti agen-agen bersifat kimiawi maupun fisik, virus dan onkogen diduga menginduksi transformasi malignan baik dengan cara menginduksi perubahan yang bersifat kualitatif pada DNA, yaitu suatu *point mutation* maupun dengan cara menginduksi transposisi materi genetik. Setidaknya ada dua kecelakaan genetik (*genetic accident*) menyebabkan suatu sel berubah menjadi malignan.

Faktor psikologis juga dapat memiliki peranan dalam fase ini melalui beberapa cara. Pertama,



Gambar 3. Fase Perkembangan Tumor (Hugo O. Besedovsky, *et al*, 2000; Pettingale K. W, 1995)

keadaan psikologi pasien dapat mempengaruhi perilaku mereka yang dimana pada gilirannya akan meningkatkan paparan agen karsinogenik pada diri mereka. Contoh mekanisme ini yang paling gamblang adalah merokok tembakau, selain itu juga diet tertentu dan berjemur matahari juga dapat bersifat merugikan. Kedua, berbagai faktor psikologis juga dapat mempengaruhi transformasi malignan secara langsung, baik dengan cara mempengaruhi kerentanan sel dalam merespon karsinogen ataupun dengan mempengaruhi berbagai enzim yang bertugas memperbaiki DNA.

Kerentanan sel untuk berubah menjadi malignan diketahui dapat ditingkatkan oleh berbagai agen "promoting" (penyebab peningkatan) tertentu. Contoh yang klasik adalah seperti yang terlihat saat dilakukan induksi ekperimental tumor kulit oleh berbagai karsinogen kimiawi. Suatu dosis kecil dari karsinogen yang telah diketahui, yaitu dimetil benzathracen tidak akan menyebabkan perubahan malignan kecuali bila ditambahkan agen kedua, croton oil. Agen yang pertama dikenal sebagai inisiator dan

agen yang kedua dikenal sebagai promoter. Tahap promosi tampaknya menyebabkan induksi enzim-enzim tertentu, khususnya ornitin dekarboksilase dan induksi terhadap enzim ini dapat dihambat oleh berbagai agen kimia yang lain, terutama derivat vitamin A, yaitu retinoid (Lowe N. J and Breeding J, 2002). Retinoid telah ditunjukkan dapat menginduksi diferensiasi sel-sel yang jelas malignan dan retinoid bekerja di dalam sel seperti cara kerja hormon steroid. Setelah terikat dengan reseptor sitoplasmik, kompleks reseptor-retinoid bekerja pada nukleus untuk mempengaruhi ekspresi gen. Retinoid juga memiliki berbagai efek yang lain: yaitu retinoid dapat membalikkan abnormalitas permukaan sel malignan, mempengaruhi respon sel terhadap faktor pertumbuhan dan menstimulasi sitotoksitas yang dimediasi oleh sel baik oleh sel T limfosit pembunuh maupun oleh makrofag (Rustin G J. S, 2003). Hampir semua simpanan vitamin A tubuh berada di hati dan pelepasan vitamin tersebut dari hati ke dalam darah akan ditingkatkan oleh tiroksin dan testosteron tetapi diturunkan oleh steroid yang lain. Oleh karena itu fak-

tor psikologis mungkin dapat mempengaruhi diferensiasi seluler melalui mekanisme intermediasi hormonal yang dapat mempengaruhi metabolisme vitamin A. Serupa dengan itu, hormon stress, terutama yang bekerja pada ekspresi gen, dapat secara langsung menghambat atau meningkatkan kerentanan sel yang mengalami perubahan malignan.

Terakhir, ada beberapa sistem enzim yang memperbaiki DNA jika DNA tersebut rusak akibat bahan kimia atau radiasi. Defisiensi yang diturunkan dari salah satu sistem ini menyebabkan suatu kondisi premalignan, xeroderma pigmentosum, dimana kulit pasien terlalu sensitif terhadap kerusakan yang disebabkan oleh sinar ultraviolet. Sedikit hal yang diketahui dalam pengontrolan sistem perbaikan DNA ini tetapi sistem ini mungkin dipengaruhi oleh perubahan dalam keseimbangan yang terjadi akibat gangguan psikologis.

Fase 2. Konsolidasi atau Ekspansi Klonal

Transformasi malignan dari satu atau dua sel di dalam jaringan tidak cukup untuk dapat diperhitungkan untuk perkembangan akhir tumor yang terdiri antara 10^{10} sampai 10^{12} sel. Haruslah ada kontribusi dari faktor yang lain, baik untuk meningkatkan pertumbuhan dari sel yang bertransformasi ataupun untuk menghambat penghapusan sel (Gambar 1). Sel tidak berproliferasi tanpa faktor pertumbuhan yang spesifik. Berbagai macam kelompok polipeptida ditemukan di banyak jaringan, khususnya di plasma darah, platelet, kelenjar submaksila, kelenjar pituitari dan di otak. Sejumlah faktor pertumbuhan ini memiliki aktivitas yang mirip insulin, dan di antaranya, yaitu somatomedin di regulasi oleh hormon somatotrofik pituitari (hormon pertumbuhan). Peran fisiologis yang pasti dari banyak faktor pertumbuhan ini masih belum jelas dan hanya sedikit yang diketahui mengenai regulasi homeostatiknya. *Platelet derived growth factor* (PDGF) dihantarkan secara selektif melalui pelepasan oleh platelet ke lapisan intima dinding arterial dan dapat memiliki peranan dalam perbaikan endotelium dan inisiasi dari atherosklerosis. Karena PDGF juga merangsang sintesis prostasiklin dari sel-sel vaskular, dan prostasiklin pada gilirannya akan menghambat

agregasi platelet dan pelepasan PDGF lebih jauh, jadi hal ini memberikan umpan balik negatif.

Sel malignan dapat memberikan respon yang berbeda terhadap faktor pertumbuhan bila dibandingkan dengan sel normal. Seperti yang telah didiskusikan di dalam bagian yang pertama, tumor dapat memproduksi PDGF dan reseptor PDGF nya sendiri dimana hal ini akan menyebabkan stimulasi yang tidak terbatas terhadap sel tumor itu sendiri. Namun, hanya tumor jaringan ikat tertentu saja yang dapat merespon PDGF dan beberapa sarkoma dapat bersama-sama melampaui PDGF dengan langsung mengaktifkan suatu set gen yang kedua yang pada keadaan normal hanya dapat diaktifkan oleh PDGF (Cochran, *et al.*, 2003). Antibodi Anti PDGF juga tampaknya tidak berpengaruh terhadap pertumbuhan kultur sel tumor, sehingga mungkin faktor pertumbuhan hanya dibutuhkan selama fase yang terbatas pada perkembangan tumor, kemungkinan sebelum sel dapat dideteksi. Beberapa faktor pertumbuhan dapat bekerja secara sinergis dan bertahap serta dipengaruhi oleh kerja hormon yang lain. Glukokortikoid dan estrogen menghambat produksi somatomedin, sementara hormon pertumbuhan merangsang pembentukannya di hati (Van Wyk, and Underwood, 2005). Jadi, ekspansi awal dari klon yang malignan tampaknya langsung dipengaruhi oleh hormon stress yang bekerja pada pembentukan faktor pertumbuhan di banyak jaringan termasuk di dalam hati, jaringan ikat, endotelium vaskular dan di dalam sel tumor itu sendiri (Gambar 2). Faktor penghambat pertumbuhan atau *chalone* telah dipostulatkan selama bertahun-tahun, dan meskipun keberadaannya tidak dibuktikan, tumbuh hampir selalu memiliki faktor stimulasi dan penghambat untuk setiap fungsi.

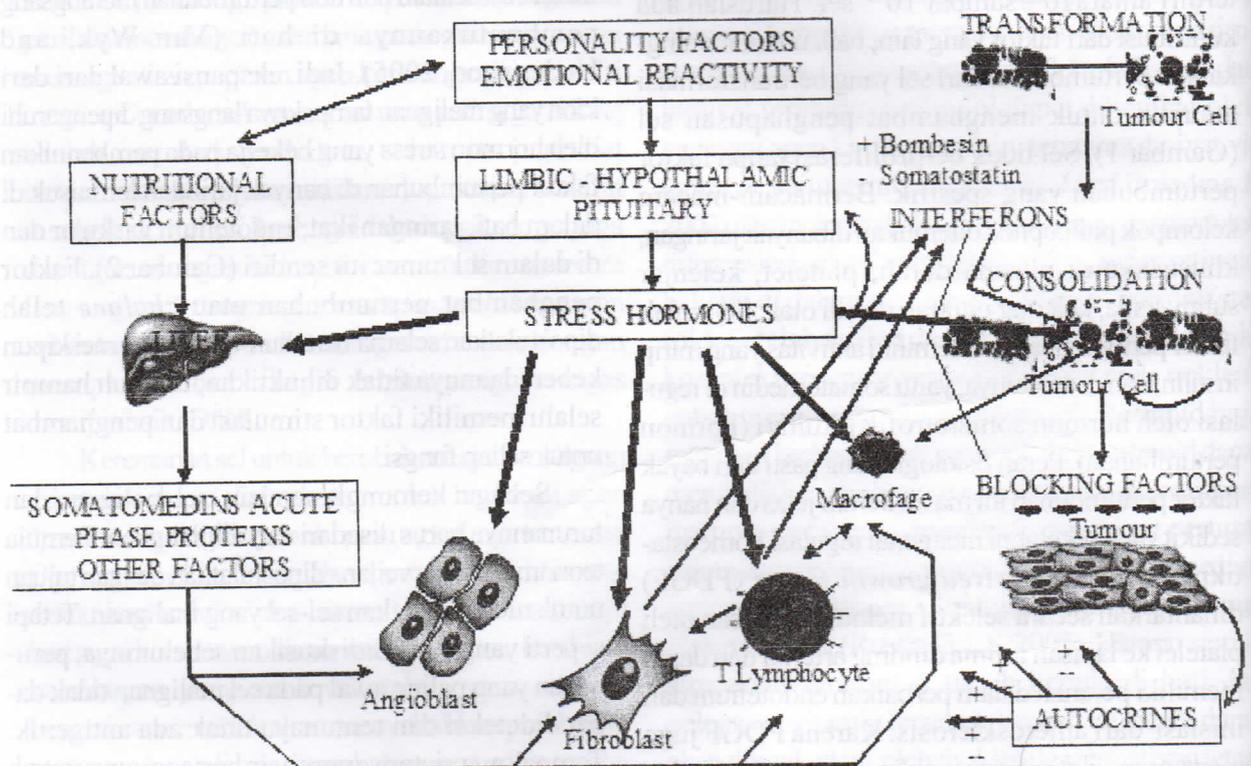
Sebagai kemungkinan lain, sel malignan dan turunannya harus disadari dan dihilangkan. Semula teori immunosurveilans dipostulatkan dengan tujuan untuk menghilangkan sel-sel yang malignan. Tetapi seperti yang telah didiskusikan sebelumnya, perubahan yang paling awal pada sel malignan tidak dapat dideteksi dan tentunya tidak ada antigenik. Tampaknya sistem apoptosis bertanggung jawab dalam pengenalan sel yang mengalami transformasi

segera setelah beberapa perubahan permukaan sel telah berkembang. Pengenalan permukaan sel mungkin meliputi enzim pengikat gula tertentu, yaitu gilotransferasem yang berada di membran lipid. Semua permukaan sel bermuatan negatif dan sel tumor memiliki muatan yang lebih negatif dari pada sel normal. Selain itu, permukaan sel tersebut tidak berespon secara normal terhadap kontak dari sel yang lain. Sel yang normal di dalam jaringan dihambat oleh sel yang berdekatan dan tidak akan tumbuh. Sel-sel normal juga akan membentuk penghubung khusus dengan sel tetangganya, yang disebut dengan 'gap junction', yang memungkinkan molekul yang kecil untuk melakukan permeasi di komunitas sel yang luas dengan cepat. Sel tumor tidak menunjukkan 'kontak penghambat pertumbuhan' yang seperti itu, dan tumbuh menjadi suatu massa yang bercampur baur. Sel tumor tidak membentuk gap junction sehingga regulator sel tidak dapat menyebar melalui jaringan dengan mudah untuk mempengaruhi seluruh sel. Jika sel yang mengalami transformasi tidak memiliki perubahan kualitatif yang dapat dikenali baik oleh sel normal yang berdekatan,

makrofag, atau sel NK, sampai akhirnya relatif terlambat untuk dikenali, maka jumlah turunan sel sudah menjadi terlalu banyak untuk dapat disingkirkan. Penting untuk diingat hal ini menyebabkan tidak ada pengurangan sel dan setiap sel terus membelah diri, hanya perlu membelah diri sebanyak tiga puluh kali untuk menghasilkan sel dari satu sel menjadi 10^{10} sel. Proses apoptosis mungkin berada di bawah kontrol hormonal, seperti yang telah didiskusikan sebelumnya, dan mungkin dipengaruhi oleh faktor psikologis yang melibatkan hormon yang memediasi tersebut. Jika sistem pengaman jaringan yang lain, yang melibatkan makrofag atau sel NK berfungsi secara in vivo, maka diketahui sel-sel tersebut juga dipengaruhi oleh mekanisme hormonal.

Fase 3. Tumor Yang Telah Terbentuk

Pada tahapan ini pertumbuhan dari sel malignan telah melampaui efek penghambatan dalam proses penghapusan sel dan suatu masa kecil tumor telah terbentuk. Keseimbangan antara jaringan tumor dan



Gambar 4. Model Psikobiologis Tumor (Pettingale K. W, 1995)

jaringan normal telah berubah lebih menguntungkan sel tumor, tetapi perlu tetap seperti itu. Ada beberapa fenomena yang menunjukkan suatu hubungan yang dinamis yang terus bekerja di antara tumor dan sebagian pasien. Tidak diketahui sampai pada tingkatan apa tumor bersifat otonom atau akan merespon terhadap mekanisme kontrol jaringan, tetapi responnya berada pada kondisi yang sangat terganggu. Begitu massa tumor telah cukup, pelepasan produk tumor mungkin memiliki peran yang penting di dalam keseimbangan pertumbuhan lebih lanjut dan pengendaliannya (Gambar 1). Jika tumor membuat faktor pertumbuhannya sendiri, atau faktor angiogenesisnya sendiri, maka kemungkinan tumor itu akan tumbuh dengan cepat. Jika tumor itu membuat faktor penghambat pertumbuhan, faktor stimulasi fibroblast dan makrofag maka hal itu akan memperlambat pertumbuhannya. Selain itu, sel tumor secara konstan melepaskan glikokaliks, molekul yang mengandung gula di permukaan sel, ke dalam cairan ekstra seluler dan serum. Contoh yang baik dari fenomena ini adalah antigen karsinoembrionik (CEA) ditemukan di dalam darah pasien dengan tumor kolon. Glikokaliks ini juga mengandung antigen transplantasi tumor, sehingga efek netto nya untuk 'memblok' sistem imun dari mengenali dan menyerang tumor yang tengah bertumbuh. Jadi molekul target di permukaan secara konstan dilepaskan dan membanjiri daerah sekitarnya dengan lapisan asap yang larut, yang memblok sistem serangan sistem imun seperti kertas timah yang mengalihkan radar. Sejumlah glikoprotein memproduksi di dalam hati pada pasien kanker yang juga dapat menghambat fungsi imun (Glasgow A. E, 2004).

Pada tahap ini faktor psikologis, yang bekerja melalui mekanisme hormonal, dapat mempengaruhi tumor melalui beberapa cara (Gambar 2). Pada tahap tersebut bisa terdapat efek langsung pada tumor, yang mempengaruhi stabilitas permukaannya, ekspresi reseptor permukaannya, diferensiasi dari sel stem atau produksi dari autokrin yang berbeda-beda. Bisa juga terdapat efek terhadap produksi dan pelepasan faktor-faktor yang berasal dari hati, seperti somatomedin dan glikoprotein. Juga bisa terdapat efek terhadap endotel vaskular dan fibro-

blas, baik secara langsung maupun tidak langsung melalui mediator yang diproduksi oleh sel yang lain. Dapat pula ada efek terhadap sel efektor sistem imun, termasuk makrofag dan limfosit, yang dapat mempengaruhi sitotoksitas langsung atau pelepasan limfokin, seperti interferon, yang pada gilirannya menghambat sel tumor.

Ada kemungkinan pula bahwa produk tumor dapat mempengaruhi pikiran. Tumor dapat memproduksi amin seperti serotonin dan nor adrenalina yang diketahui dapat mempengaruhi suasana perasaan.

Fase 4. Penyakit Metastase

Fase ini sering terlihat sebagai fase klinis yang terpisah karena sangat sulit untuk mendeteksi massa tumor yang kecil, yaitu kurang dari 10^6 sel, tetapi secara biologis fase ini tidak dapat dipisahkan. Seperti yang telah didiskusikan sebelumnya, invasi tumor sel ke dalam darah dan sistem limfatik tidak selalu menghasilkan massa tumor satelit. Temuan ini agak bertentangan dengan model tumor yang dapat ditransplantasi pada hewan coba yang didiberikan tumor spontan dari manusia. Semua hal seperti lingkungan mikro dari organ target, karakteristik permukaan tumor, produksi enzim dan ukuran gumpalan tumor adalah penting, demikian pula aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolitik. Situs utama sintesis utama faktor koagulasi adalah di hati dan banyak inhibitor proses penggumpalan darah, seperti antitrombin III, $\alpha 1$ antitripsin dan $\alpha 2$ makroglobulin, demikian pula enzim fibrinolitik juga disintesis di dalam hati. Meskipun regulasi hormonal untuk sintesis yang seperti itu tidak diragukan lagi terjadi di dalam hati, sehingga banyak faktor lokal mengaktifasi dan menghambat sistem tersebut, merupakan hal yang sulit untuk menentukan nilai penting relatif dari faktor-faktor tersebut. Estrogen dalam dosis tinggi dengan pasti meningkatkan resiko trombotik dan kemungkinan hormon stress dapat memediasi respon psikologis pada sistem koagulasi dan fibrinolitik.

KESIMPULAN

Meskipun bukti yang ada hanya sedikit dan sifatnya tidak langsung mengenai mekanisme yang

ditunjukkan di dalam kajian ini, jumlah yang potensial dari bukti-bukti tersebut sangat penting. Studi fisiologi selalu mengungkapkan kontrol yang multipel, sistem pendukung dan peningkatan kompleksitas saat sistem diteliti lebih jauh lagi. Menurut pendapat penulis, terlalu banyak penekanan diarahkan pada regulasi imun yang potensial, konsep immunosurveillance dan kontrol dari tipe sel tunggal seperti sel NK, oleh faktor psikologis. Sebaliknya mekanisme potensial yang lain telah diabaikan. Akan sulit untuk meneliti banyak dari mekanisme ini secara *in vivo*. Namun, sekarang dimana pola psikologis dan perilaku yang spesifik, dikarakterisasi oleh supresi (penekanan) respon emosional, telah dikenali pada pasien kanker, maka akan ada kemungkinan untuk meneliti variabel biologis yang berkaitan dengan pola respon ini. Meskipun sejauh ini belum menunjukkan perbedaan hormonal yang jelas pada pasien yang menekan rasa marahnya, tampaknya studi yang lebih lanjut akan mengungkapkan bahwa respon hormonal terhadap stresor pada individu-individu tersebut berbeda-beda secara kualitatif maupun kuantitatif.

DAFTAR PUSTAKA

- Alexander, P., Eccles, S.A., and Gauci, C.L. 2006. *The Significance of Macrophages in Human and Experimental Tumors*. Ann. N.Y. Acad. Sci; 276:124-133.
- Alexander, P. 2004. *The Biology of Metastasis*. Cancer Topics; 4:116-117.
- Alexander, P. 2003. *The origin and nature of cancer*. Hosp. Update; 9:543-550.
- Antonsson, B., and Martinou, J.C. 2000. The Bcl-2 Protein Family. Exp Cell Res; 256:50-7.
- Bennet, A., McDonald, A., M, Simpson, J.S., and Stamford, I.F. 2005. Breast cancer, prostaglandins and bone metastases. Lancet ii:1218-1220.
- Burnet, F.H. 1995. Somatic Mutation and Chronic Disease. Br. med. J.:1:338-342.
- Chang, H., Lizasa, T., Shibuya, K. 2004. Increased Expression of Collagen XVIII and its Prognostic Value on non-Small-Cell Lung Carcinoma. Clin Cancer Res; 10:5361-6.
- Chipuk, J.E., Kuwana, T., Bouchier-Hayes, L., Droin, N.M., Newmeyer, D.D., Schuler, M., Green, D. R. 2004. Direct Activation of Bax by p53 Mediates Mitochondrial Membrane Permeabilization and Apoptosis. Science. 303:1010-4.
- Cochran, B.H., Reffel, A.C., and Stiles, C.D. 2003. *Molecular Cloning of Gene Sequences Regulated by Platelet-Derived Growth Factor*. Cell; 33:939-947.
- Collins, V.P., Loeller, R.K., and Tivey, H. 2006. Observations on growth rates of human tumors. Am. J. Roentg. 76:988-1000.
- Cooper, E.H., Frank, G.L., and Wright, D.H. 2006. Cell proliferation in Burkitt tumours. Eur. J. Cancer; 2:377-384.
- Cox, G., Jones, J.L., Walker, R.A., Steward, W.P., O'Byrne, K.J. 2000. *Angiogenesis, and non-Small Cell lung Cancer*. Lung Cancer; 27:81-100.
- Del Principe, M.I., Del Poeta G., Venditti, A., Buccisano, F., Maurillo, L., Mazzone, C., Bruno, A., Neri, B., Irno, Consalvo, M., Lo, Coco, F., Amadori, S. 2005. *Apoptosis and immaturity in Acute Myeloid Leukemia*. Hematology; 10: 25-34.
- Duvall, E., and Wyllie, A.H. 2003. *Recent Progress in the Study of Cell Death*. Hosp. Update; 9: 297-314.
- Ferguson, D.J.P., and Anderson, T.J. 2001. Morphological Evaluation of Cell Turnover in Relation to the Menstrual Cycle in the 'Resting' Human Breast. Br. J. Cancer; 44:177-181.
- Ferrara, N. 2004. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. Endocrinology Review; 25(4):581-611.
- Fleming, J.A. 2003. Tumour Cells in the Blood in Carcinoma of the Breast. Proc. R. Soc. Med.; 56:497-500.
- Folkman, J., Mercer, E., Abernathy, C., and Williams, G. 1998. *Isolation of a Tumour Factor Responsible for Angiogenesis*. J. Exp. Med. 2001; 133: 275-288.
- Frindel, E., Malaise, E., and Tubiana, M. *Cell Proliferation Kinetics in five Human Solid Tumours*. Cancer; 22:611-620.
- Giorgio, M., Migliaccio, E., Orsini, F., Paolucci, D., Moroni, M., Contursi, C., Pelliccia, G., Luzi, L., Minucci, S., Marcaccio, M., Pinton, P., Rizzuto, R., Bernardi, P., Paolucci, F., Pelicci, P.G. 2005. *Electron Transfer Between Cytochrome c and p66Shc Generates Reactive Oxygen Species*

- that Trigger Mitochondrial Apoptosis. *Cell*; 122:221–33.
- Giovannini, C., Scazzocchio, B., Vari, R., Santangelo, C., Archivio, D' Massimo, and Masella, R. 2007. Apoptosis in Cancer and Artherosclerosis: Poliphenol Activities. *Ann Ist Suoer Sabita*; 43 (4):406–416.
- Glasgow, A.E. 2004. *Association of Energy with an Immunosuppressive Peptide Fraction in the Serum of Patients with Cancer*. *New Engl. J. Med.* 291:1263–1267.
- Hoover, R., and Fraumeni, J.F. 2003. *Risk of Cancer in Renal Transplant Recipients*. *Lancet* 1:55–57.
- Hugo, O. Besedovsky, Sigurd, N., Martin, S., and Adriana, D.R. 2000. Endocrine Host Responses During Early and Late Phases of Tumor Development. *Int. J. Cancer*;86(4):457–461.
- Kaliss, N. 2002. Regression or Survival Oftumour Homografts in Mice Pretreated with Injections of Lyophilised Tissues. *Cancer Rex*; 12:379–382.
- Kerbel, R.S. 2000. *Tumor Angiogenesis: Past, Presents and the Near Future*. *Carcinogenesis*; 21 (3):505–515.
- Kerr, J.F.R., and Searle, J.A. 2000. *Suggested explanation for the paradoxically slow growth rate of basal cell carcinomas that contain numerous mitotic figures*. *J. Pathol.* 2; 107:41–44.
- Kojima, H., Shijubo, N., Abe, S. 2002. *Thymidine phosphorylase and vascular endothelial growth factor in patients with stage I lung adenocarcinoma*. *Cancer* 94:1083–93.
- Kumar, S. 2000. *Angiogenesis and Antiangiogenesis*. *J. Natn. Cancer Inst.* 64:683–687.
- Lizasa, T., Chang, H., Suzuki, M. 2004. Overexpression of collagen XVIII is associated with poor outcome and elevated levels of circulating serum endostatin in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 10:5361–6.
- Loo, G. 2003. *Redox-sensitive mechanisms of phytochemical-mediated inhibition of cancer cell proliferation (review)*. *J Nutr Biochem*; 14:64–73.
- López-Ocejo, O., Vilorio-Petit A., Bequet-Romero, M., Mukhopadhyay, D., Rak, J., Kerbel. 2000. Oncogen and tumor angiogenesis: the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. *Oncogen*; 19 (40):4611–4620.
- Lowe, N.J., and Breeding, J. 2002. *Retinoic acid modulation of ultra violet light-induced epidermal ornithine decarboxylase activity*. *J. invest. Germ.* 78:121–124.
- Meert, A.P., Paesmans, M., Martin, B. 2002. *The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis*. *Br J Cancer*;87:694–701.
- Ossowski, L., Unkeless, J., C., Tobia, A., Quigley, J. P., Rifkin, D.B., and Reich, E. 2003. An enzymatic function associated with the transformation of libroblasts by oncogenic viruses. *J. exp. Med.* 137:112–126.
- Pacini, S., Pellegrini, M., Migliaccio, E., Patrussi, L., Ulivieri, C., Ventura, A., Carraro, F., Naldini, A., Lanfrancone, L., Pelicci, P., Baldari. C.T. 2004. p66 SHC promotes apoptosis and antagonizes mitogenic signaling in T cells. *Mol Cell Biol*; 24: 1747–57.
- Pettingale, K.W. 1995. *Towards a Psychobiological Model of Cancer: Biological Considerations*. *Sci. Med.* 20(8):779–787.
- Purdom, S., and Chen, Q.M. 2003. p66(Shc): at the crossroad of oxidative stress and the genetics of aging. *Trends Mol Med* 9:206–10.
- Raghu, K. 2000. Basement Membranes: Structure, Assembly and Role in Tumour Angiogenesis. *Nature Reviews Cancer* 3:422–433.
- Robertson, D.M., and Williams, D.C. 1999. In Vitro Evidence of Neutral Collagenase Activity in an Invasive Mammalian Tumour. *Nature* 221:259–260.
- Roder, J.C., and Haliotis, T. 2002. Do NK Cells Play a role in antitumour surveillance? *Immunology Today*:96–100.
- Roset, R., Ortet, L., Gil-Gomez, G. 2007. Role of Bcl-2 Family members on apoptosis: what we have learned from knock-out mice. *Front Biosci* 12: 4722–30.
- Rustin, G.J.S. 2003. *New ideas in Cancer Therapy-Retinoids*. *Hosp. Updare* 9:109–1100.
- Schuler, M., and Green, D.R. 2001. Mechanisms of p53-dependent apoptosis. *Biochemical Society Transactions* 29(6):684–688.
- Schuler, M., Bossy-Wetzel, E., Goldstein, J.C., Fitzgerald, P., Green, D.R. 2000. p53 Induces

- Apoptosis by Caspase Activation Through Mitochondrial Cytochrome C Release. *Journal Biological Chemical*. 275:7337-42.
- Steel, G.G., and Lamerton, L.F. 2006. The Growth of Human Turnours. *Br. J. Cancar* 20:74-86.
- Sun, Y., and Oberley, L.W. 1996. *Redox Regulation of Transcriptional Activators*. *Free Radic Biol Med*. 21:335-48.
- Sunil, S., Anil, V., Danielle, Antin-Ozerkis, Larry, R., Kaiser, and Steven, M. Albelda. 2005. Prognostic implications of cell cycle, apoptosis, and angiogenesis biomarkers in non small cell lung cancer: a review. *Clin Cancer Res*. 11 (11):3974-3986.
- Toy J.L. 2003. The interferons. *Clin. exp. Immunol*. 54:1-13.
- Van, Wyk, J.J., and Underwood, L.E. 2005. *Relation between growth hormone and somatomedin*. *A. Rev. Med* 427-441.
- Yu, A., Watts, H., Jaffe, N., and Parkman, R. 1997. *Concomitant Presence of Tumour Specific Cytotoxic and Inhibitor Lymphocytes in Patients with osteogenic sarcoma*. *New Engl. J. Med*. 297:121-127.