

ANT : *Adenine Nucleotide Translocator*
CARD : *Caspase Recruitment Domain*
HE : *Hematoxilin Eosin*
DAB : *Diamino Benzidine*
PBS : *Phosphate Buffer Saline*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Merokok adalah suatu masalah dalam masyarakat yang menimbulkan kerugian di bidang ekonomi, sosial, lingkungan dan kesehatan. Jumlah perokok di dunia sekarang sekitar 1.2 Milyar dan sekitar 800 juta perokok berada di negara berkembang. Menurut data WHO, Indonesia merupakan negara terbesar perokok di dunia setelah China dan India. Peningkatan konsumsi rokok berpengaruh dengan meningkatnya beban penyakit akibat rokok dan bertambahnya angka kematian akibat rokok. Prevalensi merokok di lapisan masyarakat sangat tinggi terutama pada laki laki mulai dari anak-anak, remaja dan dewasa. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, sebesar 85 % Rumah tangga di indonesia terpapar asap rokok. Rokok kretek merupakan rokok yang paling populer di Indonesia. Jumlah pengguna rokok kretek mencapai 54,3 juta sedangkan pengguna rokok yang lain seperti rokok linting sekitar 8,1 juta, rokok putih sekitar 3,8 juta serta produk lain seperti pipa, cerutu, sisha sekitar setengah juta (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Merokok telah dikaitkan dengan munculnya beberapa penyakit pada manusia. Penyakit – penyakit tersebut antara lain kanker mulut, esophagus, faring, paru, pankreas dan kandung kemih. Kanker adalah

penyakit seluler yang ditandai dengan ciri adanya sifat pertumbuhan yang tidak terkendali diikuti proses invasi ke jaringan dan penyebaran atau metastasis ke bagian organ tubuh yang lain. Sebanyak 91 % dari seluruh kanker rongga mulut adalah karsinoma sel skuamosa rongga mulut. Kanker mulut termasuk di dalam sepuluh kanker yang sering ditemui di seluruh dunia. Prevalensi kanker mulut cenderung tinggi pada negara berkembang (Jain et al 2016).

Bahan baku rokok mengandung beberapa zat karsinogenik antara lain nikotin dan nitrosamin. Nitrosamin berperan dalam karsinogenesis dengan cara menyebabkan mutasi DNA, sedangkan asap rokok mengandung radikal bebas yang stabil, *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan spesies oksigen gas yang mendorong pertumbuhan kanker. Secara histopatologi pada keadaan kanker rongga mulut akan ditemui kondisi displasia. Displasia adalah kondisi yang tidak normal dari aktivitas epithelium. Displasia epitel dapat dijadikan indikator pada keganasan dibandingkan hanya dengan pemeriksaan secara klinis (Rastogi et al, 2013; Sadiq et al, 2015).

Sel displasia secara histologis memiliki karakteristik disorganisasi sel, mitosis abnormal dan nukleus tampak lebih gelap dari biasanya (Hiperkromasi). Pada kondisi displasia tentunya ada perubahan pada sistem apoptosisnya. Defek pada apoptosis memiliki peranan penting dalam patogenesis dari suatu kanker. Keberlangsungan dari sel tumor diawali dengan adanya inaktivasi dari sinyal proapoptotik atau aktivasi dari sinyal antiapoptotik. Pada proses apoptosis bisa terjadi melalui jalur

ektstrinsik maupun jalur instrinsik, dimana pada jalur ekstrasik bisa diawali dengan adanya ikatan antara TRAIL (*TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*) dengan TRAIL-R1 (*TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand Receptor 1*) yang pada proses perjalanannya akan mengaktifkan *caspase 3*. *Caspase* ini sering dikenal sebagai *caspase* efektor yang melaksanakan apoptosis, selain itu *caspase 3* merupakan pertemuan jalur bersama antara jalur ekstrasik dan instrinsik yang mampu dijadikan marker dalam keberhasilan suatu proses apoptosis. Jika apoptosis tidak terjadi dan sel mengalami gangguan sehingga mengarah pada suatu sel tumor, maka sel tumor akan menstimulasi pembentukan pembuluh darah baru untuk memberikan suplai nutrisi terhadap sel tersebut, jika didalam sel tersebut tidak terdapat proses *angiogenesis* maka dipastikan tumor tersebut tidak akan berkembang (Kumar et al, 2015; Xuan Pu et al, 2017; Barret et al, 2012).

Dari beberapa penelitian biologi molekuler diketahui bahwa TRAIL-R1, *Caspase 3* dan *Angiogenesis* berperan penting pada perkembangan kanker. Beberapa penelitian telah membuktikan adanya defek pada TRAIL-R1, *Caspase 3* berakibat terjadinya suatu kegagalan apoptosis yang memiliki potensi kearah terjadinya suatu tumor. Selain itu TRAIL-R1 dan *Caspase 3* juga dijadikan sasaran dalam terapi antikanker untuk meningkatkan ekspresinya dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker. Keberadaan sel tumor juga tidak bisa lepas dari *angiogenesis* yang mendukung suplai nutrisinya. Sampai saat ini masih belum ada penelitian yang mengevaluasi ekspresi TRAIL-R1, *Caspase 3* dan *Angiogenesis* dari

keadaan normal dan keadaan *pre maligna* seperti pada model displasia mukosa karena paparan asap rokok. Penelitian model displasia pada manusia jarang sekali dilakukan karena pertimbangan etik penelitian, selain itu karena beragamnya faktor nutrisi, sosio-ekonomi, kebiasaan, variasi genetik yang sulit dikendalikan yang menyebabkan perbedaan kerentanan sampel terhadap karsinogen. Pemakaian hewan coba dalam penelitian ini mempunyai beberapa keuntungan antara lain untuk meminimalisir keragaman pada subyek penelitian, memudahkan kontrol variabel dan dengan dengan penggunaan hewan coba memungkinkan untuk dilakukan penelitian yang beresiko tinggi seperti pemaparan oleh karsinogen (Ridwan, 2013).

Rattus Novergicus dipillih sebagai hewan coba karena memiliki kesamaan dengan manusia dalam aspek fisiologis dan metabolisme. Hal inilah yang sering menjadikan tikus *Rattus Novergicus* sebagai model eksperimental terhadap beberapa uji biomedis pada manusia seperti kerentanan terhadap kanker, uji toksisitas, hipertensi, obesitas, diabetes dan penyakit autoimun (Ridwan, 2013).

Berdasarkan hal tersebut diatas maka diperlukan penelitian terhadap ekspresi TRAIL-R1, *Caspase 3* dan *Angiogenesis* pada epitel mukosa lidah hewan coba *Rattus Novergicus* yang tidak dipapar dan dipapar asap rokok selama 4 minggu dan 8 minggu.

1.2 Rumusan masalah

Bagaimanakah ekspresi TRAIL R1, *Caspase 3* dan *Angiogenesis* pada epitel mukosa lidah *Rattus Novergicus* yang terpapar asap rokok ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan perubahan ekspresi TRAIL-R1, *Caspase 3* dan *Angiogenesis* pada *Rattus Novergicus* yang terpapar asap rokok

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Membandingkan ekspresi TRAIL-R1 pada epitel mukosa lidah *Rattus Novergicus* yang tidak dipapar asap rokok dan dipapar asap rokok selama 4 minggu dan 8 minggu.
- b. Membandingkan ekspresi *Caspase 3* pada epitel mukosa lidah *Rattus Novergicus* yang tidak dipapar asap rokok dan dipapar asap rokok selama 4 minggu dan 8 minggu.
- c. Membandingkan *Angiogenesis* pada epitel mukosa lidah *Rattus Novergicus* yang tidak dipapar asap rokok dan dipapar asap rokok selama 4 minggu dan 8 minggu.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan dasar teori dalam bidang Ilmu Kedokteran khususnya dalam bidang karsinogenesis mengenai pola ekspresi TRAIL-R1,

Caspase 3 dan *Angiogenesis* pada epitel mukosa lidah tikus wistar yang dipapar asap rokok yang diharapkan bisa menjadi salah satu indikator awal proses keganasan di rongga mulut.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti yang lebih jelas tentang bahaya rokok terhadap kesehatan rongga mulut.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi untuk tenaga kesehatan dalam memberikan edukasi tentang bahaya merokok
3. Sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya dalam bidang karsinogenesis