

**PENGARUH KONSUMSI *Citrus spp.* TERHADAP
PENURUNAN RISIKO TERJADINYA *HEAD AND
NECK CANCER (HNC): SYSTEMATIC REVIEW***

SKRIPSI



Oleh:

PAMELA HANDY CECILIA

NIM. 021811133045

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**PENGARUH KONSUMSI *Citrus spp.* TERHADAP
PENURUNAN RISIKO TERJADINYA *HEAD AND
NECK CANCER (HNC): SYSTEMATIC REVIEW***

SKRIPSI



Oleh:

PAMELA HANDY CECILIA

NIM. 021811133045

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH KONSUMSI *Citrus spp.* TERHADAP
PENURUNAN RISIKO TERJADINYA *HEAD AND NECK*
CANCER (HNC): SYSTEMATIC REVIEW

SKRIPSI

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan Pendidikan
Dokter Gigi Di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya

Oleh:

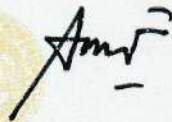
PAMELA HANDY CECILIA

NIM. 021811133045

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta



Prof. Dr. Diah Savitri Ernawati,
drg., M.Si., Sp.PM(K)

NIP. 196004291985032001



Meircurius Dwi Condro Surboyo,
drg., M.Kes., Sp.PM

NIP. 199005302020121010

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 06 Januari 2022

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Adiastuti Endah Parmadiati, drg., M.Kes., Sp.PM(K) (Ketua Penguji)**
- 2. Prof. Dr. Diah Savitri Ernawati, drg., M.Si., Sp.PM(K) (Pembimbing Utama)**
- 3. Meircurius Dwi Condro Surboyo, drg., M.Kes., Sp.PM (Pembimbing Serta)**
- 4. Fatma Yasmin Mahdani, drg., M.Kes (Anggota Penguji)**
- 5. Dr. Desiana Radithia, drg., Sp.PM(K) (Anggota Penguji)**

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Pamela Handy Cecilia

NIM : 021811133045

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

**PENGARUH KONSUMSI *Citrus spp.* TERHADAP PENURUNAN RISIKO
TERJADINYA *HEAD AND NECK CANCER* (HNC): *SYSTEMATIC
REVIEW***

Apabila pada suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 06 Januari 2022



PAMELA HANDY CECILIA

NIM. 021811133045

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah rabbil'alamiin, segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“PENGARUH KONSUMSI *Citrus spp.* TERHADAP PENURUNAN RISIKO TERJADINYA *HEAD AND NECK CANCER (HNC): SYSTEMATIC REVIEW*”** dengan baik. Dalam kesempatan ini, izinkan saya menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes., M.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan Strata 1 di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Adiastuti Endah Parmadiati, drg., M.Kes., Sp.PM(K) selaku Ketua Departemen yang telah memberi izin untuk mengambil skripsi di Departemen Ilmu Penyakit Mulut.
3. Prof. Dr. Diah Savitri Ernawati, drg., M.Si., Sp.PM(K) selaku pembimbing utama yang telah rela meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran serta berbagi ilmu dari pembuatan proposal hingga skripsi.
4. Meircurius Dwi Condro Surboyo, drg., M.Kes., Sp.PM selaku pembimbing serta yang selalu memberi tambahan ilmu dan evaluasi dari pembuatan proposal hingga skripsi.
5. Adiastuti Endah Parmadiati, drg., M.Kes., Sp.PM(K), Dr. Desiana Radithia, drg., Sp.PM(K), dan Fatma Yasmin Mahdani, drg., M.Kes selaku dosen penguji skripsi yang telah memberi saran serta arahan yang membangun dan sangat berarti untuk kesempurnaan skripsi ini.
6. Seluruh dosen dan staf Departemen Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
7. Kedua orang tua saya, Bapak Didik Dahono dan Ibu A. Prihmawati Handari (Almh), ibu sambung saya Ibu Susilowati serta adik-adik saya Clara Handy Ananthasya, Aldan Andrea Pratama, dan Febyolla Kusuma Dewi yang telah

memberikan do'a restu, kasih sayang, nasihat, dukungan yang tak terhingga, serta menjadi motivasi terbesar dalam menyelesaikan studi saya.

8. Teman baik saya, Mbak Ayu Anggraini, Shalma Maulidya, Kelvin A. Nola, dan Rizki Annisa yang selalu memberikan arahan dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Seluruh teman-teman yang mengambil skripsi di Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Rafdan, Kelvin, Shalma, Ica, Rizka, Natasya, Galuh, Teta, dan Zaim, seluruh teman-teman PBL, Ilona, Shalma, Sagita, Rizka, Kelvin, Michelle, Arkan, Noni, Ape, Ocha, Salwa, dan Zauko, serta seluruh teman-teman Odontoblast 2018 yang selalu saling menguatkan, memberi semangat, serta dukungan satu sama lain untuk menyelesaikan studi S1 ini.
10. Semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang telah membantu penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun akan selalu penulis harapkan. Semoga skripsi ini memberikan manfaat dan kontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan, masyarakat, bangsa dan negara.

Surabaya, 06 Januari 2022

Penulis

***Citrus spp.* INTAKES AND ITS EFFECT IN THE DECREASED OF HEAD AND NECK CANCER (HNC) RISK: SYSTEMATIC REVIEW**

ABSTRACT

Background: *Citrus spp.* is a widely popular traded fruit which in oral medicine field is commonly used to cure stomatitis by the society worldwide and it has been proven to have various beneficial potential as an antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antiviral, and anticancer. *Citrus spp.* anticancer potential in human is already reported in case-control and cohort study and it shown a promising result in decreasing head and neck cancer (HNC) risk. **Purpose:** This study aims to provide a systematic review regarding to the correlation between *Citrus spp.* intakes and reduced risk of HNC. **Method:** This systematic review was conducted in accordance with PRISMA guidelines in the period of March – September 2021 in the electronical database PubMed, ScienceDirect, and Scopus. **Result:** It discusses 18 case-control and 2 cohort studies reported the relation between citrus fruit intake and HNC risk. It was found that the *Citrus spp.* intakes, such as *Citrus sinensis*, *Citrus reticulata*, *Citrus paradisi*, and *Citrus limon* as a fruit or juice, could significantly reduce the HNC risk, especially in oral and pharyngeal cancers and its protective effects are more prominent in smokers and heavy alcohol users. *Citrus spp.* intakes more than once a week can reduce the HNC risk up to 30 – 66%. **Conclusion:** In conclusion, regular intakes of *Citrus spp.* shown a beneficial effect in providing protection and reducing HNC risk.

Keywords: citrus fruits, daily consumption, head and neck cancer, human and health.

PENGARUH KONSUMSI *Citrus spp.* TERHADAP PENURUNAN RISIKO TERJADINYA *HEAD AND NECK CANCER (HNC)*: *SYSTEMATIC REVIEW*

ABSTRAK

Latar Belakang: *Citrus spp.* merupakan buah yang banyak diperdagangkan serta dalam bidang penyakit mulut umum dimanfaatkan untuk menyembuhkan stomatitis oleh masyarakat di seluruh dunia. *Citrus spp.* telah terbukti memiliki berbagai potensi sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antivirus, dan antikanker. Potensi antikanker *Citrus spp.* pada manusia telah dilaporkan dalam studi *case-control* dan *cohort* serta menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam penurunan risiko *head and neck cancer (HNC)*. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk memberikan tinjauan sistematis mengenai hubungan antara konsumsi *Citrus spp.* dengan penurunan risiko HNC. **Metode:** *Systematic review* ini disusun berdasarkan pedoman PRISMA pada periode Maret – September 2021 di *database* elektronik PubMed, ScienceDirect, dan Scopus. **Hasil:** Delapan belas studi *case-control* dan dua studi *cohort* yang melaporkan hubungan antara konsumsi *Citrus spp.* dengan risiko HNC. Konsumsi *Citrus spp.*, seperti *Citrus sinensis*, *Citrus reticulata*, *Citrus paradisi*, dan *Citrus limon* sebagai buah atau jus secara signifikan dapat menurunkan risiko HNC, terutama pada kanker mulut dan faring dan efek protektif tersebut lebih menonjol pada perokok dan peminum alkohol berat. Konsumsi *Citrus spp.* lebih dari sekali seminggu dapat mengurangi risiko HNC hingga 30 – 66%. **Kesimpulan:** Konsumsi *Citrus spp.* secara rutin menunjukkan efek protektif dan dapat mengurangi risiko terjadinya HNC.

Kata kunci: buah *citrus*, *human and health*, kanker kepala leher, konsumsi harian

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI	iv
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRACT	viii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan Umum	7
1.3.2 Tujuan Khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat Teoritis	7
1.4.2 Manfaat Praktis	7
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 8
2.1 <i>Head and Neck Cancer</i>	8
2.1.1 Epidemiologi	8
2.1.2 Etiologi	9
2.1.3 Karsinogenesis	9
2.1.4 Faktor Risiko HNC	13
2.1.4.1 Rokok	13

2.1.4.2 Alkohol	15
2.1.4.3 Human Papillomavirus	17
2.1.5 Cara Pencegahan.....	19
2.2 <i>Citrus spp.</i>	20
2.2.1 Karakteristik <i>Citrus spp.</i>	20
2.2.2 Kandungan <i>Citrus spp.</i>	24
2.2.3 Potensi <i>Citrus spp.</i> terhadap Kanker	27
2.2.3.1 <i>in Vitro</i>	27
2.2.3.2 <i>in Vivo</i>	28
2.2.3.3 Manusia.....	29
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	 30
3.1 Keterangan Kerangka Konseptual	31
 BAB 4 METODE PENELITIAN	 33
4.1 Jenis Penelitian	33
4.2 Metode Penelitian	33
4.3 Strategi Pencarian Data	33
4.4 Definisi Operasional	36
4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	37
4.6 Proses Seleksi Artikel.....	38
4.7 Proses Evaluasi Artikel.....	39
 BAB 5 HASIL PENELITIAN	 40
5.1 Seleksi Artikel	40
5.2 Karakteristik Umum Studi Diinklusi	41
5.3 Karakteristik Sampel Studi Diinklusi	44
5.4 Karakteristik Studi Eksklusi	51
5.5 <i>Critical Appraisal</i>	55
5.6 Hasil Analisis Data	57
 BAB 6 PEMBAHASAN	 65

BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	76
7.1 Simpulan.....	76
7.2 Saran	76
 DAFTAR PUSTAKA.....	 77

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Jenis <i>Citrus spp.</i> yang banyak diteliti.....	22
Tabel 4.1. Rincian PICO pengaruh konsumsi <i>Citrus spp.</i> terhadap risiko terjadinya HNC.....	34
Tabel 4.2. Kata kunci <i>systematic review</i> pengaruh konsumsi <i>Citrus spp.</i> terhadap risiko terjadinya HNC.	35
Tabel 5.1. Karakteristik umum studi yang digunakan.....	43
Tabel 5.2. Karakteristik sampel pada studi <i>case control</i> yang digunakan.	46
Tabel 5.3. Karakteristik sampel pada studi <i>cohort</i> yang digunakan.	50
Tabel 5.4. Karakteristik studi eksklusi.	53
Tabel 5.5. Hasil <i>critical appraisal</i> pada jenis studi <i>case control</i> menggunakan <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>	56
Tabel 5.6. Hasil <i>critical appraisal</i> pada jenis studi <i>cohort</i> menggunakan <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>	56
Tabel 5.7. Rangkuman studi yang diinklusi terkait pengaruh konsumsi <i>Citrus spp.</i> terhadap risiko HNC.	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Model perkembangan genetik tumorigenesis HNC.....	12
Gambar 2.2. Hubungan kompleks antara merokok, metabolisme, perubahan genetik, dan perbaikan DNA pada proses karsinogenesis	15
Gambar 2.3. Mekanisme karsinogenesis pada HNC yang berkaitan dengan HPV	19
Gambar 3.1. Kerangka konseptual.....	30
Gambar 4.1. PRISMA <i>diagram flow</i> pencarian literatur.....	36
Gambar 5.1. Bagan seleksi artikel berdasarkan PRISMA.....	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Checklist form</i> penilaian kelayakan studi jenis <i>case control</i> berdasarkan <i>Newcastle-Ottawa scale</i>	91
Lampiran 2. <i>Checklist form</i> penilaian kelayakan studi jenis <i>cohort</i> berdasarkan <i>Newcastle-Ottawa scale</i>	92
Lampiran 3. <i>Critical appraisal</i> masing-masing studi.	93

DAFTAR SINGKATAN

Akt	: <i>protein kinase B</i>
BAX	: <i>Bcl2-associated X protein</i>
Bcl	: <i>B-cell lymphoma</i>
BH3	: <i>Bcl-2 homology domain 3</i>
Casp	: <i>cysteine-aspartic proteases</i>
Cdc	: <i>cell division cycle</i>
CDK	: <i>cyclin-dependent kinase</i>
COX	: <i>cyclooxygenase</i>
Cyto-C:	<i>cytochrome complex</i>
ERK	: <i>extracellular signal-regulated kinase</i>
FADD	: <i>Fas-associated protein with death domain</i>
FAK	: <i>focal adhesion kinase</i>
FAS	: <i>receptor protein of the TNF receptor family</i>
HIF	: <i>hypoxia-inducible factor</i>
HNC	: <i>head and neck cancer</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
MAPK:	<i>mitogen-activated protein kinase</i>

MMP : *matrix metalloproteinase*

mTOR : *mechanistic target of rapamycin*

PARP : *poly ADP-ribose polymerase*

PGD2 : *prostaglandin D2*

PGE2 : *prostaglandin E2*

PGH2 : *prostaglandin H2*

PI3K : *phosphoinositide 3-kinase*

Ras : *reticular activating system*

STAT3: *signal transducer and activator of transcription 3*

VEGF : *vascular endothelial growth factor*