

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Genus *Citrus* (*Rutaceae*) merupakan salah satu jenis tanaman purba paling populer dan banyak diperdagangkan yang diyakini berasal dari Asia Tenggara (Dosoky dan Setzer, 2018). Selama ini, *Citrus spp.* dikenal dengan sebutan buah jeruk di Indonesia. Buah jeruk merupakan salah satu buah yang paling banyak dikonsumsi di Indonesia dengan tingkat konsumsi mencapai 4,641 kg per kapita per tahun dan tingkat produksi mencapai 2.102.560 ton per tahun untuk jenis buah *Citrus sinensis*, *Citrus nobilis*, dan *Citrus maxima*. Selain jenis *Citrus spp.* yang banyak diproduksi di Indonesia, tingkat konsumsi masyarakat terhadap jenis *Citrus* lain seperti *Citrus reticulata* juga sangat tinggi, terbukti dari angka impor *Citrus reticulata* yang mencapai 94.696 ton per tahun (Saphira dan Pakpahan, 2017). Tidak hanya untuk sekedar dikonsumsi, masyarakat Indonesia mempercayai bahwa konsumsi buah jeruk atau *Citrus spp.* mampu memberikan efek yang baik bagi kesehatan, seperti menyembuhkan kelainan rongga mulut berupa sariawan (Yusro, Mariani dan Wardenaar, 2019).

Secara umum, *Citrus spp.* dikonsumsi sebagai buah segar pada makanan penutup atau diolah menjadi jus dan selai. Selain itu, *Citrus spp.* juga banyak dimanfaatkan sebagai obat karena memiliki banyak manfaat baik untuk kesehatan dengan kandungan yang kaya akan vitamin, terutama vitamin C serta berbagai komponen bioaktif, seperti flavonoid, limonoid, *coumarin*, asam fenol, terpenoid, tanin, karotenoid, dan minyak esensial (Dosoky dan Setzer, 2018; Koolaji *et al.*,

2020). Kandungan komponen bioaktif seperti vitamin C, flavonoid, serta karotenoid terbukti memiliki sifat antioksidan yang mampu berperan sebagai pelindung dari terjadinya stres oksidatif dan membantu proses *DNA repair* (Maasland *et al.*, 2015). Selain sebagai anti-oksidan, *Citrus spp.* juga memiliki sifat anti-inflamasi, anti-mikroba seperti menghambat pertumbuhan jamur *Candida albicans*, antivirus seperti menghambat replikasi *herpes simplex virus* (HSV) 1 dan HSV 2, dan antikanker (Hernawan *et al.*, 2015; Barreca *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan terkait potensi salah satu jenis *Citrus spp.* yaitu *Citrus limon* membuktikan potensi anti-inflamasi dengan menyebutkan bahwa kandungan minyak esensial yang berasal dari kulit buah *Citrus limon* mampu mempercepat penyembuhan sariawan (*traumatic ulcer*) pada individu yang mengalami diabetes melalui peningkatan jumlah makrofag, limfosit, dan ekspresi *transforming growth factor-β* (TGF-β) serta *interleukin-10* (IL-10) (Mahdani *et al.*, 2020; Surboyo *et al.*, 2021). Uraian tersebut mungkin dapat menjawab pernyataan mengenai konsumsi buah jeruk yang dapat membantu menyembuhkan sariawan seperti kepercayaan masyarakat Indonesia.

Penelitian mengenai potensi *Citrus spp.* sebagai anti-kanker mulai banyak dilakukan dalam beberapa dekade terakhir pada beberapa jenis kanker, seperti kanker payudara, kanker serviks, melanoma, kanker kolon, kanker paru-paru, serta kanker rongga mulut dan menunjukkan hasil yang baik (Kawaii *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 2012; Tsai *et al.*, 2016; Prasad *et al.*, 2020). Berbagai penelitian *in vitro* dan *in vivo* yang telah dilakukan menyebutkan kandungan bioaktif utama pada *Citrus spp.* yang diyakini memiliki potensi sebagai anti-kanker, yaitu flavonoid (Nair S *et*

al., 2018; Koolaji *et al.*, 2020). Selain itu, penelitian lain juga menyebutkan bahwa *d-limonene* sebagai kandungan utama pada ekstrak minyak kulit *Citrus spp.* utamanya *Citrus limon* memiliki potensi sebagai anti-kanker (Chaudhary *et al.*, 2012).

Menurut *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, *head and neck cancer* (HNC) merupakan kanker yang terjadi pada permukaan *upper aero-digestive tract* (UADT) yang terdiri dari rongga mulut, faring, laring, sinus paranasal, serta kelenjar saliva mayor dan minor (Egner, 2010). HNC paling sering berasal dari sel epitel yang dikenal sebagai *squamous cell carcinoma* (90%). HNC yang berasal dari sel mesenkimal, sel saraf, serta sel lainnya juga dapat terjadi meskipun dalam prevalensi yang lebih kecil (Cohen, Fedewa dan Chen, 2018). Berdasarkan data terbaru yang dikeluarkan oleh *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, HNC menempati peringkat ke-6 sebagai dengan jumlah kasus baru pada tahun 2020 mencapai 931.931 atau sekitar 5,47% dari seluruh insiden kanker dan angka kematian sebanyak 467.112 kasus atau 5,1% dari seluruh kasus kematian akibat kanker. Tiga jenis kanker yang paling sering ditemui pada HNC adalah kanker bibir dan rongga mulut dengan 377.713 kasus baru, kanker laring dengan 184.615 kasus baru, dan kanker nasofaring dengan jumlah kasus baru sebanyak 133.354 (IARC, 2020). HNC menduduki peringkat ke-4 sebagai kanker dengan jumlah kasus baru terbanyak di Indonesia pada tahun 2020 dengan 33.534 kasus atau 8,52% dari seluruh insiden kanker dan angka kematian tertinggi ke-5 dengan 20.861 kasus atau sekitar 8,9% dari seluruh kematian akibat kanker di Indonesia (IARC, 2020).

Lebih dari 60% kasus HNC ditemukan pada stadium lanjut (stadium III dan IV) dengan *survival rate* 5 tahun <50%. Hanya 30 – 40% kasus yang dapat ditemukan pada stadium awal (stadium I dan II) dengan *survival rate* 5 tahun mencapai 70 – 90% apabila dilakukan terapi yang tepat (Elicin dan Mahmut Ozsahin, 2017). HNC lebih umum ditemukan pada stadium lanjut oleh karena terjadinya *delayed diagnosis* oleh klinisi atau ketidakpedulian pasien terhadap lesi yang ada karena umumnya bersifat asimtomatik pada stadium awal (Rivera, 2015). Meskipun etiologi dari HNC belum diketahui secara pasti, namun penggunaan tembakau dan minuman beralkohol diidentifikasi sebagai faktor risiko utama dengan presentase keterlibatan mencapai 75% pada seluruh kasus HNC. Faktor lain seperti kebiasaan mengunyah daun sirih dan pinang, penggunaan ganja, kesehatan gigi dan mulut yang buruk, riwayat keluarga dengan HNC, serta tingkat penghasilan dan pendidikan yang rendah juga dianggap sebagai faktor risiko HNC (Winn *et al.*, 2015; Cohen, Fedewa dan Chen, 2018). Selain itu, banyak penelitian yang menyebutkan infeksi *human papillomavirus* (HPV) sebagai salah satu faktor risiko utama HNC, utamanya pada kanker orofaring (Marur dan Forastiere, 2016; Elicin dan Mahmut Ozsahin, 2017; Ng *et al.*, 2018; Wittekindt *et al.*, 2018).

Lebih dari 75% kasus HNC berkaitan erat dengan kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol pasien, utamanya pada negara-negara di Eropa dan Amerika Serikat (Jethwa dan Khariwala, 2017). Relasi antara kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol dengan HNC juga menunjukkan presentase yang tinggi di Indonesia. Data yang dihimpun dari Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin Bandung pada periode 2013-2015 menunjukkan bahwa 99% pasien dengan kanker laring

merupakan perokok, sedangkan 1% lainnya mengkonsumsi alkohol (Cahyadi *et al.*, 2016). Kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol merupakan dua hal yang sulit untuk dipisahkan karena kedua faktor saling terkait satu sama lain (Jethwa dan Khariwala, 2017). Kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol dapat mempengaruhi *survival rate*, risiko mortalitas, serta respon pasien terhadap terapi yang diberikan, bergantung pada durasi serta jumlah konsumsi rokok dan alkohol (Jethwa dan Khariwala, 2017; Beynon *et al.*, 2018).

Asupan makanan merupakan salah satu hal yang dapat mempengaruhi proses onkogenesis. Beberapa jenis makanan dapat memberikan efek protektif serta menurunkan risiko terjadinya HNC, utamanya pada orang dengan faktor risiko seperti merokok, konsumsi alkohol, maupun infeksi HPV (M.S. *et al.*, 2008; Gupta *et al.*, 2017; Galvão De Podestá *et al.*, 2019). Konsumsi buah dan sayur yang tinggi, seperti *citrus*, tomat, apel, pir, wortel, serta brokoli berhubungan dengan adanya penurunan risiko terjadinya HNC oleh karena kandungan vitamin dan komponen bioaktif seperti *lycopene* pada tomat, *isothiocyanates* pada brokoli, *monoterpene* pada buah *citrus*, serta flavonoid pada buah apel, pir, dan *Citrus spp.* (Galbiatti *et al.*, 2013; Galvão De Podestá *et al.*, 2019). Meskipun banyak studi yang menyebutkan buah-buahan dan sayuran lain mampu menurunkan risiko HNC, namun *Citrus spp.* merupakan satu-satunya jenis buah yang secara konsisten menunjukkan peran signifikan dalam menurunkan risiko terjadinya HNC, dimana konsumsi *Citrus spp.* lebih dari dua kali seminggu atau setiap hari dalam satu minggu dapat menurunkan risiko terjadinya HNC secara signifikan hingga 66% (Galvão De Podestá *et al.*, 2019).

Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa efek protektif dari konsumsi *Citrus spp.* ditemukan lebih kuat pada perokok dan peminum alkohol. Hal tersebut mungkin terjadi karena konsumsi *Citrus spp.* memberikan efek *cleansing* pada mukosa melalui kandungan air didalamnya sehingga mampu menurunkan absorpsi zat karsinogen dari tembakau dan alkohol (Toporcov *et al.*, 2012). Selain itu, kandungan vitamin C dan flavonoid pada *Citrus spp.* mampu menekan efek prooksidan dan aktivitas sitokin proinflamasi seperti *interleukin-8* (IL-8) yang meningkat pada perokok dan peminum alkohol (Toporcov *et al.*, 2012; Galvão De Podestá *et al.*, 2019).

Berdasarkan insidensi HNC yang cukup tinggi di Indonesia serta di Dunia, maka diperlukan suatu penelitian mengenai bahan yang dapat menurunkan risiko terjadinya HNC. Berbagai studi yang telah dilakukan oleh peneliti di Indonesia dan Dunia baik secara *in vitro*, *in vivo*, maupun pada manusia menunjukkan potensi konsumsi *Citrus spp.* dalam menurunkan risiko HNC dengan berbagai mekanisme yang mungkin terlibat di dalamnya. Lebih dari itu, tingkat konsumsi *Citrus spp.* yang cukup tinggi pada masyarakat Indonesia maupun Dunia meningkatkan atensi penulis untuk mengulas potensi konsumsi *Citrus spp.* dalam menurunkan risiko terjadinya HNC. Oleh karena itu, dibuatlah suatu *systematic review* (tinjauan pustaka sistematis) yang secara spesifik menjelaskan manfaat serta pengaruh konsumsi *Citrus spp.* terhadap risiko terjadinya HNC. Lebih lanjut, *systematic review* ini juga bertujuan untuk memberikan referensi mengenai prospek studi selanjutnya yang diperlukan guna mengembangkan *novel approach* upaya preventif HNC berbasis bahan alam seperti *Citrus spp.*

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh konsumsi *Citrus spp.* terhadap penurunan risiko terjadinya HNC?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menjelaskan pengaruh konsumsi *Citrus spp.* terhadap penurunan risiko terjadinya HNC.

1.3.2 Tujuan Khusus

Menjelaskan pengaruh konsumsi *Citrus spp.* terhadap penurunan risiko terjadinya kanker rongga mulut, kanker orofaring, kanker hipofaring, kanker nasofaring, dan kanker laring berdasarkan literatur yang ada.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan *evidence-based* mengenai manfaat konsumsi *Citrus spp.* terhadap penurunan risiko terjadinya HNC.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan panduan masyarakat dalam konsumsi *Citrus spp.* untuk menjaga kesehatan rongga mulut.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman bagi masyarakat dan klinisi mengenai konsumsi *Citrus spp.* yang dapat mencegah timbulnya HNC.
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman bagi klinisi mengenai *Citrus spp.* sebagai terapi preventif pada pasien dengan HNC.