

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada tahun 2020 ditemukan terdapat 377.713 kasus baru kanker rongga mulut di tahun 2020 (Sung *et al.*, 2020). Kasus kanker rongga mulut berkisar 3-4% dari seluruh kasus keganasan yang terjadi. Angka kematiannya 2-3% dari seluruh kematian akibat keganasan (Sirait, 2013). Pada tahun 2035 diperkirakan akan terjadi peningkatan secara global angka kejadian kanker bibir, rongga mulut, dan faring sebesar 62% (Shield, 2017). Keganasan yang terjadi pada rongga mulut sebagian besar merupakan *oral squamous cell carcinoma* (OSCC) yang bersifat invasif, progresif, dan mudah bermetastasis dengan cepat (Ginting *et al.*, 2019). Tercatat OSCC ditemukan pada lebih dari 90% kasus keganasan di kepala dan leher (Gharat *et al.*, 2016).

Angka keselamatan 5 tahun (*5 year survival rate*) saat ini merupakan faktor prognostik OSCC yang paling sering digunakan. Angka keselamatan 5 tahun OSCC saat ini berkisar antara 50-60% dan tidak mengalami peningkatan sejak tiga dekade terakhir. Hal tersebut disebabkan OSCC bersifat invasif, agresif, mudah bermetastasis, dan memiliki angka kekambuhan setelah terapi yang tinggi. Faktor-faktor prognostik OSCC secara keseluruhan sangatlah kompleks dan dapat dikelompokkan menjadi faktor pasien, tumor, dan perawatan. Faktor prognostik OSCC yang akurat dapat bermanfaat untuk meningkatkan angka keselamatan OSCC dengan membantu perencanaan perawatan maupun pengambilan keputusan penting untuk pasien (Jadhav dan Gupta, 2013; Pranata, 2018).

mikro-RNA (miRNA) merupakan salah satu faktor prognostik yang saat ini sedang diteliti perannya dalam berbagai kondisi patologis. miRNA merupakan *non-coding* RNA yang terdiri dari 19-25 nukleotida dan dapat mengatur ekspresi gen dengan menekan translasi mRNA atau mendestabilisasi mRNA. Ekspresi miRNA dapat mengalami perubahan pada kondisi patologis seperti kanker. Hal ini dapat menjadikan miRNA sebagai faktor prognostik untuk berbagai kanker termasuk OSCC (Yang *et al.*, 2016; Yan *et al.*, 2017).

MicroRNA-218 (miR-218) merupakan miRNA spesifik vertebrata yang memiliki dua prekursor, miR-218-1 dan miR-218-2, pada genom manusia. Lokasi miR-218-1 dan miR-218-2 terletak pada intron SLIT2 dan SLIT3 pada kromosom 4p15.31 dan 6q35.1. miR-218 dapat diekspresikan bersama dengan SLIT2 dan SLIT3. Ekspresi miR-218 ditemukan mengalami peningkatan di beberapa tumor seperti kanker lambung, payudara, dan karsinoma skuamosa kepala dan leher (Kinoshita *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018).

miR-218 memiliki peran penting dalam aktivitas fisiologis tubuh, salah satunya sebagai *tumor suppressor* dan juga terlibat dalam osteogenesis. Studi yang dilakukan Shi *et al.* (2018) meneliti peran miR-218 dalam pembentukan tulang, hal ini menunjukkan bahwa miR-218 dapat mendorong diferensiasi dalam proses osteogenesis, selain itu miR-218 juga ditemukan dapat mempercepat penyembuhan fraktur tulang.

Berbagai studi dilakukan untuk menganalisis korelasi level ekspresi miR-218 dan dampaknya pada patogenesis OSCC. Pada penelitian yang dilakukan Xu *et al.* (2018) dilaporkan bahwa tingkat ekspresi miR-218 pasien OSCC lebih rendah dan akan semakin menurun seiring dengan meningkatnya progresi tumor. Dalam

studi lain yang dilakukan Wang., *et al* (2020) juga menunjukkan penurunan ekspresi miR-218 pada pasien OSCC dan peningkatan level miR-218 dilaporkan dapat menurunkan proliferasi, migrasi, dan invasi sel OSCC, hal ini membuat miR-218 dapat dikembangkan sebagai faktor prognostik yang penting untuk pasien OSCC.

Studi Wang., *et al* (2020) melaporkan pada sel OSCC dengan ekspresi miR-218 yang rendah akan meningkatkan ekspresi *Gremlin-1* yang selanjutnya mengaktifkan TGF- β 1 untuk menginisiasi *SMAD signalling pathway* yang akan meningkatkan *epithelial-mesenchymal transition (EMT)*. Kondisi ini akan menurunkan ekspresi *E-cadherin* dan meningkatkan ekspresi *Vimentin* yang menyebabkan peningkatan invasi, migrasi, dan proliferasi sel yang membuat prognosis OSCC menjadi buruk. Oleh karena itu, kajian literatur ini dibuat dengan tujuan untuk menggali informasi lebih dalam mengenai miR-218 sebagai faktor prognostik OSCC.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah miR-218 dapat digunakan sebagai faktor prognostik *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC)?

1.3 Tujuan Penelitian

Menganalisis miR-218 sebagai faktor prognostik *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan kontribusi keilmuan dalam menjelaskan miR-218 sebagai faktor prognostik *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC).

1.4.2 Manfaat praktik

Memberikan referensi miR-218 sebagai faktor prognostik *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC).