

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ameloblastoma merupakan neoplasma odontogenik epitelial agresif yang paling sering terjadi. Avelar *et al.*, (2011) mengungkapkan bahwa ameloblastoma memiliki prevalensi yang paling tinggi yaitu sebanyak 3383 kasus (39,6%) dari total 8544 kasus tumor odontogen di dunia pada periode 1960-2010. Ameloblastoma memiliki karakter tumbuh lambat namun infiltratif secara lokal dengan berbagai varian histopatologi, dan tingkat kekambuhan yang tinggi jika tidak ditangani dengan benar (Neville *et al.*, 2015; McClary *et al.*, 2016; Duarte-Andrade *et al.*, 2019). Sebagian besar ameloblastoma terjadi di mandibula, dengan predileksi yang tersering pada regio posterior (Heikinheimo *et al.*, 2015; Hirschhorn *et al.*, 2021).

Stres oksidatif merupakan suatu kondisi ketidakseimbangan antara pembentukan dan akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) dengan kemampuan sistem biologis tubuh untuk mendetoksifikasi produk reaktifnya di dalam sel dan jaringan (Huang *et al.*, 2013). Stres oksidatif dikenal sebagai salah satu faktor risiko utama tumorigenesis dengan meningkatkan peluang bagi radikal bebas dalam memicu perubahan sifat sel. Beberapa temuan menunjukkan bahwa penanda ROS/stres oksidatif memiliki peran patognomik dalam multistep tumorigenesis dan progresivitasnya, serta respon terhadap terapi (Huang *et al.*, 2013; Sardaro *et al.*, 2019).

Nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (NRF2) adalah salah satu faktor transkripsi utama yang dikodekan oleh gen *nuclear factor erythroid derivative 2 like 2* (NFE2L2) yang berperan penting dalam mengatur ekspresi enzim antioksidan dan detoksifikasi serta gen sitoprotektif, yang terlibat dalam proses stres oksidatif seluler, elektrofilik, dan onkogenik (Czogalla *et al.*, 2019; Beinse *et al.*, 2019; Panieri *et al.*, 2020). Dalam kondisi normal (tingkat basal), NRF2 terlokalisasi di sitoplasma dan terikat dengan *Kelch-like ECH related protein 1* (KEAP1) dalam keadaan inaktif. KEAP1 bertanggung jawab dalam proses ubiquitinasi dan degradasi NRF2 oleh proteasomal (Beinse *et al.*, 2019; Panieri *et al.*, 2020). Mekanisme ini memastikan bahwa di bawah kondisi basal, NRF2 dipertahankan pada aktivitas rendah untuk menghindari ekspresi gen target yang tidak perlu (Panieri *et al.*, 2020).

Pada sel kanker dan tumor, NRF2 berlokasi pada promotor gen proteasomal untuk mengatur pertahanan seluler terhadap stres oksidatif dan elektrofilik melalui jalur KEAP1-NRF2 dengan menghambat beberapa jalur supresi tumor dan mendorong fenotip agresif (Huang *et al.*, 2016; Beinse *et al.*, 2019; Panigrahi *et al.*, 2020). Ekspresi NRF2 yang tinggi dalam sel tumor dapat memicu respon antioksidan dan mengaktifkan transkripsi bermacam gen untuk mencegah kerusakan DNA oksidatif pada sel tumor (Panigrahi *et al.*, 2020). Hal tersebut mengakibatkan tumor menjadi resisten terhadap kemoterapi dan radioterapi karena ekspresi berlebih dari NRF2 menyebabkan sel tumor terlindungi dari efek sitotoksik terapi antitumor (Beinse *et al.*, 2019).

Studi biologi molekuler mengenai patogenesis ameloblastoma telah banyak dilakukan akhir-akhir ini, sehingga pemahaman mengenai mekanisme perkembangan ameloblastoma telah banyak meningkat. Perubahan seluler yang berkaitan dengan ameloblastoma seperti proliferasi, diferensiasi dan tumorigenesis timbul melalui berbagai aktivasi dan inaktivasi jalur *signaling*. Namun, mekanisme spesifik antara stres oksidatif dan ameloblastoma serta hubungan peran NRF2 pada patogenesis ameloblastoma masih belum diketahui. Oleh karena itu, penulis berminat melakukan penelitian untuk meneliti peran NRF2 pada patogenesis ameloblastoma dengan menilai peningkatan ekspresi NRF2 pada varian ameloblastoma.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terjadi overekspresi dari protein NRF2 pada ameloblastoma secara imunohistokimia?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui peningkatan ekspresi dari protein NRF2 pada ameloblastoma secara imunohistokimia.

1.4 Manfaat Penelitian

Data yang diperoleh dapat memberikan informasi tentang terjadinya overekspresi dari protein NRF2 pada ameloblastoma sehingga membantu ahli patologi maupun klinisi dalam penegakan diagnosis dan penanganan ameloblastoma serta sebagai peluang untuk mengembangkan strategi pengobatan.