

**PERAN SENYAWA *ARECOLINE* DALAM PINANG
(*Areca catechu L*) PADA *ORAL CARCINOGENESIS*
(*Scoping Review*)**

SKRIPSI



Oleh:

VISILMI KAFFAH PUTRI AYNA

NIM: 021911133050

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**PERAN SENYAWA *ARECOLINE* DALAM PINANG
(*Areca catechu L*) PADA *ORAL CARCINOGENESIS*
(*Scoping Review*)**

SKRIPSI



Oleh:

VISILMI KAFFAH PUTRI AYNA

NIM: 021911133050

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**PERAN SENYAWA ARECOLINE DALAM PINANG
(Areca catechu L) PADA ORAL CARCINOGENESIS
(Scoping Review)**

SKRIPSI

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

Oleh:

VISILMI KAFAH PUTRI AYNA

NIM 021911133050

Menyetujui

Pembimbing Utama



**Nurina Febriyanti Ayuningtyas, drg.,
M.Kes., Ph.D., Sp PM(K)**

NIP : 198602152009122002

Pembimbing Serta



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

NIP : 199005302020121010

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

iii

iii

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 5 Oktober 2022

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Adiastuti Endah Parmadiati., drg., M.Kes., Sp.PM(K)
(Ketua Penguji)**
- 2. Nurina Febriyanti Ayuningtyas, drg., M.Kes., Ph.D.,
Sp.PM(K) (Pembimbing Utama)**
- 3. Meircurius Dwi Condro Surboyo, drg., M.Kes., Sp PM
(Pembimbing Serta)**
- 4. Dr. Desiana Radithia, drg., Sp.PM(K) (Anggota Penguji)**
- 5. Fatma Yasmin Mahdani, drg., M.Kes (Anggota Penguji)**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Visilmi Kaffah Putri Ayna
NIM : 021911133050
Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi
Fakultas : Kedokteran Gigi
Jenjang : Strata-1 (S1)

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

**PERAN SENYAWA *ARECOLINE* DALAM PINANG (*Areca catechu L*) PADA
*ORAL CARCINOGENESIS (Scoping Review)***

Apabila 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, 5 Oktober 2022



Visilmi Kaffah Putri Ayna

NIM 021911133050

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan pada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya berupa kesehatan, umur serta kesempatan sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi saya yang berjudul “Peran Senyawa *Arecoline* dalam Pinang (*Areca Catechu L*) pada *Oral Carcinogenesis (Scoping Review)*” yang disusun untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar sarjana (S1) kedokteran gigi (S.Kg) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.

Dalam proses pengerjaan dan penyelesaian skripsi ini, banyak sekali kesulitan yang dihadapi oleh saya sebagai penulis. Namun, segala kesulitan tersebut dapat terselesaikan atas bimbingan, bantuan serta dukungan dari orang-orang yang sangat berjasa dalam hidup saya. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan drg., M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
2. Adiastuti Endah Parmadiati, drg., M.Kes selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Mulut yang telah memberi ijin untuk pembuatan skripsi yang berjudul “ Peran Senyawa *Arecoline* dalam Pinang (*Areca Catechu L*) pada *Oral Carcinogenesis (Scoping Review)*”
3. Nurina Febriyanti Ayuningtyas, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.PM(K) dan Meircurius Dwi Condro Surboyo, drg., M.Kes., Sp PM selaku dosen pembimbing utama dan pembimbing serta saya yang sangat berjasa dan sabar dalam penyelesaian skripsi ini karena telah memberikan banyak

bimbingan dan saran yang sangat membangun kepada saya dari awal pembuatan skripsi hingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.

4. Dr. Desiana Radithia, drg., Sp.PM(K), Adiastuti Endah P., drg., M.Kes., Sp.PM(K), dan Fatma Yasmin Mahdani, drg., M.Kes selaku dosen penguji skripsi yang telah banyak memberikan saran dan kritik membangun dalam pengerjaan skripsi saya.
5. Prof. Dr. Elly Munadziroh, drg., MS selaku dosen wali saya di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
6. dr Arifianto dan Sri Apriliana Cristiani selaku ke dua orang tua yang amat saya sayangi dan cintai yang senantiasa memberikan dukungan dan doa kepada saya hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
7. Muhammad Avri Putra Ayna selaku adik semata wayang yang saya sayangi.
8. Khoirul Ulum Mashuda selaku sahabat, orang terdekat saya yang selalu membantu saya dalam kesulitan dan menjadi *support system* saya selama pengerjaan skripsi ini.
9. Teman seperjuangan skripsi Departemen Ilmu Penyakit Mulut antara lain Ina, Salsa, Sesaria, Chalim, Winni, Dimas, Naqiya, Fema, dan Maryam yang sudah saling memberikan semangat dan dukungan dalam pengerjaan skripsi.
10. Teman-teman Desmodentium 2019 yang saling mendukung dan memberi semangat satu sama lain dalam melewati masa sulit dalam pengerjaan skripsi.

11. Dan yang terakhir, gomawo teruntuk BTS khususnya Kim Taehyung, serta Seventeen yang sudah mewarnai hari saya dengan lagu dan karya yang memotivasi, menginspirasi dan menghibur saya selama ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi masih banyak kekurangan sehingga masih membutuhkan penyempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Surabaya, 5 Oktober 2022

Penulis

***THE ROLE OF ARECOLINE COMPOUNDS IN BETEL NUT
(Areca catechu L) IN ORAL CARCINOGENESIS***

ABSTRACT

Background: Areca nut has become a tradition passed down from generation to generation, both in the global community and Indonesia. In Indonesia, the areca nut has a social meaning such as being a conductor of conversation, strengthening kinship, respect for guests and being used as a wedding dowry. However, areca nut harms the oral cavity, which can cause oral cancer. Areca nut contains an active compound, arecoline which is classified as an alkaloid with pharmacological and toxic effects that affect the development of oral cancer or oral carcinogenesis. **Purpose:** To know the arecoline compound's role in areca nut (*Areca catechu L*) on oral carcinogenesis. **Methods:** The scoping review was written through selected articles in 2001-2022 with Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) based on the keywords betel nut, areca nut, arecoline, oral carcinogenesis, and oral cancer. **Results:** This scoping review uses 8 inclusion journals that examine markers that changed due to the effect of arecoline in different concentrations as an intervention. Arecoline increased several markers including ROS, PGE2, NOTCH1 gene, FAT1 gene, HO-1, SAA1, and β -catenin. Not only does an increase in the number of markers, arecoline also causes a decrease in the number of p21 and p27 genes. Changes that occur in a number of these markers are known to have a role in the occurrence of oral carcinogenesis. **Conclusion:** Arecoline compounds in areca nut (*Areca catechu L*) have a role in oral carcinogenesis through the marker changes in the oral cavity.

Keywords: Arecoline, betel nut, oral carcinogenesis, oral cancer

PERAN SENYAWA ARECOLINE DALAM PINANG (*Areca catechu L*) PADA ORAL CARCINOGENESIS

ABSTRAK

Latar belakang: Menginang sudah menjadi tradisi yang dilakukan turun temurun baik pada masyarakat global maupun di Indonesia. Di Indonesia pinang memiliki makna sosial seperti sebagai penghantar pembicaraan, mempererat kekerabatan, penghormatan untuk tamu, hingga digunakan untuk mahar perkawinan. Namun, perlu diketahui bahwa menginang memiliki dampak negatif bagi rongga mulut salah satunya dapat menyebabkan terjadinya *oral cancer*. Pinang memiliki kandungan senyawa aktif yakni *arecoline* yang tergolong dalam alkaloid yang memiliki efek farmakologis dan toksik dan diketahui dapat berpengaruh dalam perkembangan kanker mulut atau *oral carcinogenesis*. **Tujuan:** Mengetahui peran senyawa *arecoline* dalam pinang (*Areca catechu L*) pada *oral carcinogenesis*. **Metode:** Penulisan scoping review ini melalui proses seleksi artikel dengan rentang waktu 2001-2022 menggunakan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) dengan kata kunci betel nut, areca nut, arecoline, oral carcinogenesis dan oral cancer. **Hasil:** *Scoping review* ini menggunakan 8 jurnal inklusi yang meneliti beberapa marker yang mengalami perubahan dikarenakan pengaruh pemberian arecoline dalam konsentrasi yang berbeda-beda sebagai intervensi. Arecoline diketahui menyebabkan peningkatan pada beberapa marker antara lain ROS, PGE2, gen NOTCH1, gen FAT1, HO-1, SAA1, dan β -catenin. Tidak hanya kenaikan pada sejumlah marker, arecoline juga menyebabkan penurunan jumlah gen p21 dan p27. Perubahan yang terjadi pada sejumlah marker tersebut diketahui memiliki peran dalam terjadinya oral carcinogenesis. **Kesimpulan:** Senyawa *arecoline* yang ada pada pinang (*Areca catechu L*) memiliki peran dalam proses *oral carcinogenesis* melalui perubahan marker pada rongga mulut.

Kata kunci: *Arecoline, betel nut, oral carcinogenesis, oral cancer*

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Pengesahan	iii
Penetapan Panitia Penguji Skripsi	iv
Lembar Pernyataan Orisinalitas	v
Ucapan Terima Kasih	vi
<i>Abstract</i>	ix
Abstrak	x
Daftar Isi	xi
Daftar Tabel	xiv
Daftar Gambar	xv
Daftar Singkatan	xvi
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 7
2.1 Menginang	7
2.2 Macam Cara Menginang	7
2.2.1 Cara Menginang di Dunia	7
2.2.2 Cara Menginang di Indonesia	8
2.3 Komponen Utama Menginang	8

2.3.1	Daun Sirih (<i>Piper betle L</i>)	8
2.3.2	Gambir (<i>Uncaria gambir R.</i>)	9
2.3.3	Kapur Sirih (<i>Slaked Lime</i>)	10
2.3.4	Pinang (<i>Areca catechu Linnaeus</i>)	11
2.4	Arecoline	12
2.5	Oral Carcinogenesis	14
2.6	Jenis <i>Oral Cancer</i> yang berkaitan dengan <i>Arecoline</i>	16
2.6.1	<i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i>	16
2.6.1.1	Definisi Oral Squamous Cell Carcinoma	16
2.6.1.2	Epidemiologi	17
2.6.1.3	Etiologi dan Faktor Predisposisi	17
2.6.1.4	Patogenesis	17
2.6.1.5	Diagnosis	18
2.6.1.6	Prognosis	19
2.6.1.7	Pengobatan	19
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL		20
3.1	Kerangka Konseptual	20
3.2	Penjabaran Kerangka Konsep	21
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN		23
4.1	Jenis Penelitian	23
4.2	Metode Penelitian	23
4.3	Strategi Pencarian	24
4.4	Definisi Operasional	27
4.5	Ekstraksi Data	28
4.6	Kriteria Inklusi	28
4.7	Kriteria Eksklusi	28
4.8	Seleksi Artikel	29
4.9	Proses Penilaian Kualitas Artikel (Risk Bias Assessment)	29
BAB 5 HASIL PENELITIAN		31

5.1	Karakteristik artikel	31
BAB 6 PEMBAHASAN		41
BAB 7 PENUTUP.....		47
7.1	Simpulan.....	47
7.2	Saran	47
DAFTAR PUSTAKA.....		48
LAMPIRAN.....		58
Lampiran 1. Checklist Penilaian Kualitas Jurnal (Critical Appraisal).....		58
Lampiran 2. Jurnal Inklusi dari Chuerduangphui et al., 2018.....		59
Lampiran 3. Jurnal Inklusi dari S. S. Lee et al., 2008.....		60
Lampiran 4. Jurnal Inklusi dari Kuo et al., 2019		61
Lampiran 5. Jurnal Inklusi dari Jeng et al., 2003		62
Lampiran 6. Jurnal Inklusi dari S. S. Lee et al., 2012.....		63
Lampiran 7. Jurnal Inklusi dari Ren et al., 2021		64
Lampiran 8. Jurnal Inklusi dari Nithiyanantham et al., 2021.....		65
Lampiran 9. Jurnal Inklusi dari Ji et al., 2012.....		66
Lampiran 10. Tabel Jurnal Eksklusi.....		67

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 PICO <i>Framework</i>	24
Tabel 4.2 Kata Kunci	25
Tabel 5. 1 Analisis sampel dan desain studi yang digunakan pada jurnal penelitian	32
Tabel 5. 2 Karakteristik studi intervensi senyawa arecoline dengan konsentrasi berbeda	34
Tabel 5. 3 Analisis hasil penelitian berdasarkan marker dan metode yang digunakan	36
Tabel 5. 4 Penilaian kualitas studi dengan studi <i>Quasi Experimental</i>	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Daun Sirih (<i>Piper betle L</i>) (Muhamad et al., 2017)	8
Gambar 2.2. Gambir (Tua Manalu & Armyanti, 2019)	10
Gambar 2.3. Kapur yang sudah dicairkan (slaked lime) (Wollina et al., 2015)....	11
Gambar 2.4. Pohon dan buah pinang (Osborne et al., 2017)	12
Gambar 2.5.Oral Squamous Cell Carcinoma	16

Daftar Singkatan

No.	Singkatan	Lengkapnya
1.	OSCC	<i>oral squamous cell carcinoma</i>
2.	ANO	<i>arecoline N-oxide</i>
3.	PGE2	<i>prostaglandin E2</i>
4.	ROS	<i>reactive oxygen species</i>
5.	NOTCH1	<i>neurogenic locus notch homolog protein 1</i>
6.	FAT1	<i>FAT atypical cadherin 1</i>
7.	HO-1	<i>heme oxygenase-1</i>
8.	SAA1	<i>serum amyloid A1</i>
9.	FMO3	<i>human flavin-containing monooxygenases 3</i>
10.	MTORC1	<i>mammalian target of rapamycin complex 1</i>