

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker mulut didefinisikan sebagai neoplasma pada bibir dan rongga mulut menurut *International Classification of Diseases* (Shrestha et al., 2020). Kanker mulut, bersama dengan kanker orofaringeal, adalah keganasan keenam yang paling umum di seluruh dunia (Abati et al., 2020). Secara global, diperkirakan lebih dari 400.000 kasus baru kanker mulut terdiagnosis setiap tahun, dua pertiganya terjadi di negara-negara Asia (Abati et al., 2020). Di Indonesia menurut Riskesdas tahun 2018, prevalensi kasus *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC) berkisar antara 3-20% dari semua kanker, dengan angka kematian antara 2,4%-3,57% dan 76,3% penderita datang pada stadium lanjut (stadium III dan IV) (Sufiawati et al., 2021). Kanker mulut memiliki prognosis yang buruk, dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun secara keseluruhan sebesar 40% karena kebanyakan pasien tidak menunjukkan gejala pada tahap awal dan tidak mencari bantuan medis (Abati et al., 2020). Kanker mulut dapat terjadi melalui proses pembentukan kanker mulut atau *oral carcinogenesis* yang kompleks dan melibatkan perubahan morfologi sel hingga genetik (Reyes et al., 2020).

Mengunyah pinang merupakan salah satu faktor predisposisi yang terkait *oral carcinogenesis* yang ditandai dengan lesi prakanker mulut dan kanker mulut. Pinang telah dikunyah oleh sekitar 600 juta orang di seluruh dunia. Ada beberapa cara berbeda di mana pinang dikonsumsi di Taiwan, India, dan Asia Tenggara,

tetapi mengunyah pinang adalah yang paling umum dan memanifestasikan beberapa efek farmakologis termasuk euforia, stimulasi sistem saraf pusat, vertigo, mitosis, tremor, dan bradikardia. Studi epidemiologis telah menunjukkan hubungan antara mengunyah pinang dan lesi prakanker mulut, terutama *oral submucous fibrous* dan leukoplakia (Lin et al., 2011).

Sebuah studi *Intercountry Asian Betel-quid Consortium* (studi ABC) dilakukan di wilayah Asia Timur meliputi Taiwan, Daratan Cina, Malaysia, Indonesia dan Asia Selatan meliputi Nepal dan Sri Lanka. Tingkat mengunyah di antara laki-laki sebanyak 10,7-43,6%, secara signifikan lebih tinggi daripada perempuan yang hanya 1,8-34,9% di Taiwan, Daratan Cina, Nepal dan Sri Lanka, sedangkan di Malaysia dan Indonesia, perempuan dengan persentase 29,5-46,8% lebih tinggi daripada laki-laki dengan presentase 9,8- 12,0%. Tingkat mengunyah *betel quid* yang dilaporkan sebanyak lebih dari 49% terjadi pada wanita Malaysia dan Indonesia dengan usia diatas 40 tahun (C. H. Lee et al., 2011).

Konsumsi buah pinang sendiri terjadi di banyak negara, salah satunya Indonesia. Di Indonesia, mengunyah sirih pinang telah menjadi budaya bagi masyarakat Indonesia dan dapat ditemui di Sumatera, Jawa, Kalimantan, Sulawesi, Nusa Tenggara Timur (NTT), Maluku, dan Papua (Catur Sri Wilujeng, 2015). Di wilayah Indonesia, mengunyah dilakukan dengan berbagai bahan antara lain daun sirih, pinang, gambir, maupun kapur sirih. Terkadang sirih pinang juga dicampur dengan tembakau. Campuran komponen ini dibungkus dalam daun sirih, kemudian dikunyah selama beberapa menit sehingga menghasilkan warna merah pada mukosa rongga mulut (Sadewo et al., 2018).

Komponen menginang yang sering dikaitkan dengan terjadinya kelainan dan penyakit pada rongga mulut adalah sirih dan pinang. Sudah sering dibahas mengenai bagaimana efek dari sirih yang dapat berpengaruh terhadap kondisi kesehatan rongga mulut sedangkan untuk buah pinang belum banyak yang membahasnya padahal buah pinang (*Areca cathecu*) merupakan komponen utama ke dua yang ada pada sirih pinang (Koesbardiati & Bayu Murti, 2019). Komponen utama buah pinang adalah karbohidrat, polifenol, tanin (bagian dari polifenol) dan alkaloid. Alkaloid menjadi perhatian utama karena perannya dalam farmakologi dan toksikologi buah pinang. Alkaloid bertanggung jawab atas efek farmakologis buah pinang. Ada empat alkaloid utama yang telah diidentifikasi dalam buah pinang yaitu *arecoline*, *arecaidine*, *guavacoline* dan *guvacine* (Joo et al., 2020).

Pinang mengandung *arecoline* jenis 3- (*methylnitrosamino*) *propionitrile* yang jika bercampur dengan kapur dalam proses menginang akan menghasilkan oksigen reaktif yang memicu pertumbuhan sel karsinogenik (C. H. Lee et al., 2012). *Arecoline* (*metil-1, 2, 5, 6-tetrahidro-1-metil nikotinat*) ada dalam jumlah tertinggi dan merupakan alkaloid paling poten dalam buah pinang, yang bersifat karsinogenik dan memiliki efek farmakologis (Joo et al., 2020). Adapun alkaloid lain, seperti *guvacine* (metil ester dari *arecaidine*), *guavacoline* (metil ester dari *guvacine*) dan *arecolinidine* juga ada dalam jumlah kecil hingga sangat kecil atau sedikit (Sharan et al., 2012).

Umumnya, di Indonesia masyarakat lanjut usia yang berjenis kelamin perempuan menjadi penyumbang terbanyak dalam jumlah mengunyah sirih pinang. Menurut sebuah studi epidemiologi yang dilakukan di Provinsi Sumatera Utara, Jawa Timur, Bali, Nusa Tenggara Barat, Sulawesi Selatan dan Papua

ditemukan bahwa prevalensi pengunyah *betel quid* yang berisi pinang saat ini lebih tinggi pada wanita yaitu sebesar 46,8%, sedangkan pada pria hanya sebesar 12,0%. Wanita Indonesia dari wilayah studi tampak memiliki risiko tinggi terhadap penyakit mulut karena mengunyah pinang (C. H. Lee et al., 2011). Menginang menjadi kebiasaan sehari-hari yang diwariskan dari nenek moyang untuk mempererat kekerabatan. Kebiasaan menginang digunakan sebagai penghormatan untuk tamu, sarana penghantar bicara, sebagai mahar perkawinan, dan juga sebagai pengobatan tradisional (Siagian, 2012). Namun, masyarakat tidak banyak yang mengetahui bahwa mengunyah pinang memiliki dampak buruk terhadap rongga mulut mereka. Hal ini didukung dengan adanya kepercayaan yang kemungkinan telah mendarah daging pada beberapa masyarakat Indonesia mengenai menginang dapat menyebabkan mereka terhindar dari penyakit mulut, yaitu dapat mengobati sakit gigi dan nafas yang bau (Suprayitno et al., 2021).

Penting untuk diketahui bahwa mengunyah pinang dapat berdampak negatif bagi kesehatan rongga mulut. Hal ini berhubungan dengan adanya kandungan alkaloid utama dalam buah pinang yakni *arecoline* yang diketahui memiliki peran dalam proses perkembangan kanker rongga mulut atau *oral carcinogenesis*. Sejauh ini, belum ada laporan khusus yang membahas mengenai komponen dalam menginang yang berpengaruh dalam *oral carcinogenesis*. Diduga bahwa penyumbang angka kejadian *oral carcinogenesis* adalah *arecoline*. *Arecoline* dalam buah pinang berpotensi karsinogenik terhadap tubuh. Selain itu, *arecoline* memiliki sifat sitotoksik, genotoksik, mutagenik, serta berkontribusi terhadap perubahan histologis dan biologis lainnya (Chandak & Rawlani, 2013). Analisis pengaruh senyawa *arecoline* terhadap *oral carcinogenesis* dilakukan

menggunakan model tinjauan pustaka secara sistematis (*scoping review*) untuk mensintesis hasil data dari penelitian relevan yang sudah pernah ada dan menyajikan fakta sehingga hasil tinjauan pustaka secara sistematis ini lebih komprehensif. Selain itu, sejauh ini sudah ada beberapa penelitian berupa *in vitro* dan *in vivo* yang dilakukan namun belum ada hasil tinjauan pustaka secara sistematis yang mengangkat topik mengenai pengaruh senyawa *arecoline* terhadap *oral carcinogenesis*. Oleh karena itu, *literature review* ini dibuat untuk menjelaskan mengenai pengaruh senyawa *arecoline* dalam pinang (*Areca catechu L*) pada *oral carcinogenesis* dengan metode tinjauan pustaka secara sistematis (*scoping review*).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah senyawa *arecoline* dalam pinang (*Areca catechu L*) berperan dalam proses *oral carcinogenesis*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui peran senyawa *arecoline* dalam pinang (*Areca catechu L*) pada *oral carcinogenesis*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui peran senyawa *arecoline* dalam pinang (*Areca catechu L*) terhadap marker *oral carcinogenesis*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan bukti atau *evidence* mengenai “Peran Senyawa *Arecoline* dalam Pinang (*Areca catechu L*) pada *Oral Carcinogenesis*”

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Memberikan dasar untuk dilakukannya penelitian terhadap manusia dengan kebiasaan menginang menggunakan pinang (*Areca catechu L*) dan menganalisis peran masing-masing komponen menginang yang lain seperti sirih, gambir, dan kapur.
2. Dapat dijadikan bahan edukasi dan penyuluhan kepada masyarakat mengenai potensi pinang (*Areca catechu L*) terhadap timbulnya kanker mulut.
3. Memberikan pengetahuan kepada masyarakat mengenai dampak negatif yang dapat ditimbulkan dari menginang dalam jangka waktu yang panjang.
4. Diharapkan tinjauan pustaka secara sistematis ini dapat dijadikan sebagai referensi sumber bacaan dan acuan dalam penelitian di masa yang akan datang mengenai pengaruh kandungan *arecoline* dalam pinang terhadap proses terjadinya *oral cancer*.