

**EKSPRESI NRF-2 DAN CASPASE-3
PADA TRANSFORMASI KEGANASAN MUKOSA BUKAL TIKUS
DENGAN PEMBERIAN NANOEMULSI BATANG PISANG AMBON
(*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*)
MELALUI JALUR APOPTOSIS**

TESIS



Oleh

KOKO MUZARI
NIM 222222013

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2024**

**EKSPRESI NRF-2 DAN CASPASE-3
PADA TRANSFORMASI KEGANASAN MUKOSA BUKAL TIKUS
DENGAN PEMBERIAN NANOEMULSI BATANG PISANG AMBON
(*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*)
MELALUI JALUR APOPTOSIS**

TESIS



Oleh

KOKO MUZARI
NIM 222222013

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2024**

LEMBAR PENGESAHAN

**EKSPRESI NRF-2 DAN CASPASE-3
PADA TRANSFORMASI KEGANASAN MUKOSA BUKAL TIKUS
DENGAN PEMBERIAN NANOEMULSI BATANG PISANG AMBON
(*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*)
MELALUI JALUR APOPTOSIS**

TESIS

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan Pendidikan
Magister Ilmu Kesehatan Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga Surabaya**

Oleh

KOKO MUZARI

NIM 222222013

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Prof. Dr. Hendrik Setia Budi, drg., M.Kes., PBO

NIP 197206101999031002

Pembimbing Serta

Dr. Anis Irmawati, drg., M.Kes., PBO

NIP 197405271999032002

**Koordinator Program Studi
Magister Ilmu Kesehatan Gigi**

Prof. Dr. Taufan Bramantoro, drg., M.Kes

NIP 198406222008121004

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2024

PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini diuji pada tanggal 12 Juli 2024

PANITIA PENGUJI TESIS

- 1. Prof. Dr. Ira Arundina, drg., M.Si., PBO (Ketua Penguji)**
- 2. Prof. Dr. Retno Indrawati R, drg., M.Si (Penguji)**
- 3. Ninuk Hariyani, drg., M.Kes., M.Ph., PhD (Penguji)**
- 4. Prof. Dr. Hendrik Setia Budi, drg., M.Kes., PBO (Pembimbing Utama)**
- 5. Dr. Anis Irmawati, drg., M.Kes., PBO (Pembimbing Serta)**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

nama : Koko Muzari

NIM : 222222013

program studi : Ilmu Kesehatan Gigi

fakultas : Kedokteran Gigi

jenjang : Magister (S2)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan tesis saya yang berjudul

EKSPRESI NRF-2 DAN CASPASE-3
PADA TRANSFORMASI KEGANASAN MUKOSA BUKAL TIKUS
DENGAN PEMBERIAN NANOEMULSI BATANG PISANG AMBON
(*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*)
MELALUI JALUR APOPTOSIS

Apabila pada suatu saat nanti terbukti melakukan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 12 Juli 2024



KOKO MUZARI
NIM 222222013

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan karunianya, tesis berjudul “Ekspresi Nrf-2 Dan Caspase-3 Pada Tranformasi Keganasan Mukosa Bukal Tikus Dengan Pemberian Nanoemulsi Batang Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*) Melalui Jalur Apoptosis” ini dapat diselesaikan. Penulis sangat menyadari bahwa terselesainya tesis ini tak lepas juga dari campur tangan berbagai pihak, karena itu penulis menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang saya hormati

1. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., Mt., Ak., CMA, atas kesempatan yang telah diberikan untuk penulis menjadi bagian keluarga Universitas Airlangga
2. Prof. Dr. Darmawan Setijanto, drg., M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga periode 2015-2020 dan Prof. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga periode 2020-2025 dan Prof. Dr. Muhammad Luthfi, drg., M.Kes., PBO selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga periode 2023-2025 yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan magister Ilmu Kesehatan Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga
3. Aqsa Sjuhada Oki, drg., M.Kes. selaku Ketua Departemen Biologi Oral yang telah mengizinkan untuk mengerjakan tesis di Departemen Biologi Oral
4. Prof. Dr. Hendrik Setia Budi, drg., M.Kes., selaku pembimbing utama yang telah banyak memberikan nasihat dan meluangkan waktu, tenaga, pikiran serta kesabaran dalam membimbing dan mengarahkan penelitian ini dari awal hingga akhir penyusunan tesis
5. Dr. Anis Irmawati, drg., M.Kes., selaku pembimbing serta yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan kesabaran dalam membimbing dari awal hingga akhir penyusunan tesis
6. Prof. Dr. Retno Indrawati R., drg., Prof. Dr. Ira Arundina, drg., M.Si., PBO., Ninuk Hariyani, drg., M.Kes., MPh., PhD., selaku penguji yang telah memberikan saran, arahan, nasihat dan kritik dalam penyusunan tesis ini
7. Papa Muzammi, Mama Kasmawati, Encik Selvi Erviana, Encak Desi Jayantri, Kakak Pandu Bahari dan seluruh keluarga besar yang selalu mendoakan, memberikan motivasi dan pengorbanannya baik dari segi moril ataupun materil kepada penulis dalam pengerjaan tesis ini

8. drh. Joko selaku pembimbing laboratorium yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran dan kesabaran dalam membimbing hingga akhir penelitian
9. Bapak Pardi dan Bapak Jumawan yang telah banyak membantu dalam mengarahkan penelitian ini hingga akhirnya dapat terselesaikan
10. Teman-teman dan Sahabat, dr. Gading Yudha Pratama, drg. Salsabila Nurmalia, drg. Raissa Callista, drg. Catya Kinanti, drh. Siti Choirin Nisa, drg. Raihan Liandro, drg. Fildzah Farah, drg. Najla Salsa, Anindita Aisyah S.K.G, yang telah memberi dukungan dan motivasi, serta selalu mendengarkan keluh kesah, dan sangat membantu dalam menyelesaikan tesis ini
11. Terimakasih kepada para dokter dan civitas wahana intership satelit, drg. Erry Indriana, MM., drg. Duhita Fitriana, drg. Nurlita Warganegara, drg. Chindy Septia Ningsih, Imam Sidarta, A.Md.KG, Siska Ratmawati, A.Md.KG dan teman sejawat intership PIDGI lampung yang telah memberi dukungan dan motivasi serta telah mengizinkan saya untuk menjalankan seminar hasil untuk menyelesaikan program magister
12. Teman-teman angkatan 2018 S1 Fakultas Kedokteran Gigi dan teman-teman angkatan 2023 S2 Ilmu Kesehatan Gigi, serta seluruh civitas FKG Unair terima kasih untuk kebersamaannya, semangat, bantuannya selama menempuh perkuliahan hingga penyusunan tesis ini
13. Teruntuk diri saya sendiri drg. Koko Muzari, terima kasih telah selalu semangat dan sabar berjuang serta bertahan hingga saat ini sampai tesis ini terselesaikan dengan baik
14. Terima kasih banyak untuk semua pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung dalam menyelesaikan tesis ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Surabaya, 12 Juli 2024

Penulis

ABSTRACT

**EXPRESSION OF NRF-2 AND CASPASE-3
IN THE CANCER TRANSFORMATION OF BUCCAL MUCOSA IN RATS
ADMINISTRATION OF AMBON BANANA STEM NANOEMULSION
(*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*)
THROUGH THE APOPTOSIS PATHWAY**

Background: Precancerous oral cavity lesions are lesions on the oral mucosa that can transform into cancer. Cancer treatment still uses conventional methods such as surgical radiation therapy and combination drugs that can cause significant side effects, necessitating the development of drugs that minimize side effects with maximum results. Ambon banana stems, which contain hexadecanoic acid with antioxidant properties, can be a candidate for cancer treatment therapy. Thermodynamically, nanoemulsions are superior to ordinary emulsions due to their smaller globule structure, allowing for better tissue penetration. **Objective:** To prove that administration of Ambon banana stem (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*) nanoemulsion can increase Nrf-2 and Caspase-3 expression in DMBA-induced rats. **Methods:** A true experimental study was conducted using 1-2 month old male Wistar rats divided into 4 groups: negative control group given only aquadest, positive control group given only DMBA, treatment group 1 given Ambon banana stem nanoemulsion at a dose of 4 mg/kg BW, and treatment group 2 given Ambon banana stem extract at a dose of 4 mg/kg BW. **Results:** There was a significant difference between the positive control group and treatment groups 1 and 2 in Nrf-2 and Caspase-3 expression ($p < 0.05$). **Conclusion:** Ambon banana stems contain hexadecanoic acid as an antioxidant that has the ability to inhibit cell transformation into cancer by activating inhibitor of κB , leading to Nrf-2 up-regulation, which can trigger SOD to suppress oxidative stress and Caspase-3 up-regulation, which can then trigger apoptosis.

Keywords: Nanoemulsion of Ambon banana stem, Nrf-2, Caspase-3, Oral Cancer

ABSTRAK

**EKSPRESI NRF-2 DAN CASPASE-3
PADA TRANSFORMASI KEGANASAN MUKOSA BUKAL TIKUS
DENGAN PEMBERIAN NANOEMULSI BATANG PISANG AMBON
(*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*)
MELALUI JALUR APOPTOSIS**

Pendahuluan: Lesi pra-ganas rongga mulut merupakan lesi pada mukosa mulut yang dapat bertransformasi menjadi suatu kanker. Perawatan kanker masih menggunakan cara yang konvensional seperti terapi radiasi pembedahan serta obat-obatan kombinasi yang dapat menimbulkan efek samping yang besar sehingga dibutuhkan obat yang meminimalkan efek samping dengan hasil yang maksimal. Batang pisang Ambon yang memiliki kandungan hexadecanoic acid bersifat antioksidan alami sehingga dapat menjadi kandidat terapi pengobatan kanker. Secara termodinamika, nanoemulsi lebih baik dibandingkan emulsi biasa dari struktur globul yang lebih kecil sehingga dapat berpenetrasi ke jaringan dengan lebih baik. **Tujuan:** Membuktikan bahwa pemberian nanoemulsi batang pisang ambon (*Musa paradisiaca* var. *Sapientum*) dapat meningkatkan ekspresi Nrf-2 dan Caspase-3 pada tikus yang diinduksi DMBA. **Metode:** Penelitian *true* eksperimental dengan menggunakan hewan coba tikus wistar jantan umur 1-2 bulan yang dibagi menjadi 4 kelompok: kelompok kontrol negatif hanya dilakukan pemberian aquades, kontrol positif hanya dilakukan pemberian DMBA, perlakuan satu dilakukan pemberian nanoemulsi batang pisang ambon dengan dosis 4 mg/KgBB, perlakuan dua dilakukan pemberian ekstrak batang pisang ambon dengan dosis 4 mg/KgBB. **Hasil:** Terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol positif dan perlakuan 1 dan perlakuan 2 terhadap ekspresi Nrf-2 dan Caspase-3 ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** Batang pisang ambon memiliki kandungan *hexadecanoic acid* sebagai antioksidan yang memiliki kemampuan menghambat transformasi sel menjadi suatu keganasan dengan mengaktifkan *inhibitor of κB* sehingga terjadinya *up-regulating* Nrf-2 yang dapat memicu SOD sehingga *oxidative stress* dapat ditekan dan *up-regulating* Caspase-3 yang kemudian dapat memicu terjadinya apoptosis.

Kata Kunci : Nanoemulsi batang pisang ambon, Nrf-2, Caspase-3, Kanker Mulut

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS.....	iii
LEMBAR ORISINALITAS.....	v
UCAPAN TERIMAKASIH.....	vi
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	8
1.3.1 Tujuan Umum.....	8
1.3.2 Tujuan Khusus.....	8
1.4 Manfaat Penelitian.....	8
1.4.1 Manfaat Teoritis	8
1.4.2 Manfaat Praktis.....	8
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Kanker.....	9
2.1.1 Definisi Kanker	9
2.1.2 Klasifikasi Kanker.....	9
2.1.2.1 Berdasarkan <i>Primary Site</i>	10
2.1.2.2 Berdasarkan Jenis Jaringan.....	10
2.1.2.3 Berdasarkan Grade	11
2.1.2.4 Berdasarkan Sistem <i>Tumor Node Metastasis</i> (TNM).....	12
2.1.3 Kanker Rongga Mulut.....	13
2.1.3.1 OSCC (<i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i>).....	13
2.1.3.2 Etiologi OSCC.....	14
2.1.3.3 Faktor Risiko OSCC.....	15

2.1.3.4 Gambaran Klinis Kanker Rongga Mulut (OSCC)	16
2.1.3.5 Penatalaksanaan OSCC (<i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i>)	18
2.2 Proses Terjadinya Sel Kanker.....	19
2.2.1 Stress Oksidatif.....	20
2.2.2 <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS)	21
2.2.3 <i>Nuclear Factor Erytroid 2 Related Factor 2</i> (Nrf2)	22
2.2.4 <i>Superoxide Dismutase</i> (SOD)	23
2.2.5 <i>Damage-Associated Molecular Patterns</i> (DAMPs)	23
2.2.6 <i>Toll-like receptors</i> (TLRs)	24
2.2.7 <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i> (NF- κ B)	25
2.3 Sitokin Pro-Inflamasi.....	26
2.3.1 <i>Tumor Necrosis Factor</i> (TNF- α).....	26
2.3.2 Interleukin-1 β	26
2.3.3 Interleukin-6.....	27
2.4 Regulasi Apoptosis.....	28
2.4.1 Agen Pro-Apoptosis P53.....	29
2.4.2 Agen Anti-Apoptosis Bcl-2.....	30
2.5 Jalur Caspase.....	30
2.5.1 Caspase 8 (CASP8)	31
2.5.2 Caspase 9.....	33
2.5.3 Caspase 3.....	33
2.6 Kompleks Apoptosum.....	34
2.6.1 Sitokrom C.....	34
2.6.2 Apaf-1.....	35
2.6.3 PARP.....	36
2.6.4 Ion Kalsium (Ca ²⁺).....	37
2.7 Tanaman Pisang.....	39
2.7.1 Definisi pisang.....	39
2.7.2 Tanaman Pisang Ambon (<i>Musa paradisiaca</i> var. <i>Sapientum</i>).....	40
2.7.2.1 Morfologi dan Taksonomi Tanaman Pisang Ambon	40
2.7.2.2 Kandungan dan Manfaat Ekstrak Batang Pisang Ambon	42
2.7.2.3 Peran Nanoemulsi Batang Pisang Ambon pada Nrf2 dan Caspase 3.....	45
2.8 Nanoemulsi.....	46
2.8.1. Definisi Nanoemulsi.....	46

2.8.2 Komponen Nanoemulsi.....	47
2.8.3 Pembentukan Nanoemulsi.....	47
2.8.4 Pembuatan Nanoemulsi.....	48
2.8.4 Stabilitas dan Evaluasi Nanoemulsi.....	48
2.8.4 <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA)	49
2.9 Radikal Bebas.....	50
2.9.1 DMBA (Dimethylbenz (a) antrasen).....	51
2.9.2 Pengaruh DMBA sebagai Faktor Pertumbuhan Sel Kanker	51
2.10 Hewan Coba	53
2.10.1 Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>).....	53
2.10.2 Kode Etik Hewan Coba.....	53
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	55
3.1 Kerangka Konseptual	55
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual.....	56
3.3 Hipotesis Penelitian.....	58
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	59
4.1 Jenis Penelitian	59
4.2 Rancangan Penelitian	59
4.3 Sampel Penelitian	60
4.3.1 Kriteria inklusi dan eksklusi.....	60
4.3.2 Jumlah Sampel	61
4.4 Variabel Penelitian	61
4.5 Definisi Operasional.....	62
4.6 Tempat dan Waktu Penelitian	62
4.6.1 Tempat Penelitian.....	62
4.6.2 Waktu penelitian.....	63
4.7 Alat dan Bahan	63
4.7.1 Alat	63
4.7.2 Bahan.....	63
4.8 Prosedur Penelitian.....	63
4.8.1 Pemeliharaan Hewan Coba.....	63
4.8.2 Pembuatan Ekstrak Batang Pisang Ambon	64
4.8.3 Pembuatan Nanoemulsi Batang Pisang Ambon.....	64
4.8.3.1 Pengukuran Partikel Nanoemulsi.....	65

4.8.4 Pembuatan Larutan Karsinogen DMBA.....	65
4.8.5 Perlakuan Hewan Coba.....	65
4.8.6 Induksi DMBA.....	65
4.8.7 Pemberian Nanoemulsi Batang Pisang Ambon pada Tikus.....	66
4.8.8 Proses Pembuatan Preparat Jaringan.....	66
4.8.8.1 Pengambilan Sampel.....	66
4.8.8.2 Pembuatan Blok Parafin.....	66
4.8.8.3 Teknik Pengecatan Imunohistokimia.....	68
4.9 Prosedur Pengambilan Data.....	69
4.10 Analisis Data	69
4.11 Alur Penelitian.....	70
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	72
5.1 Pemeriksaan <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA).....	72
5.2 Data Penelitian.....	72
5.2.1 Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi Nrf-2	73
5.2.2 Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi Caspase-3	74
5.3 Rerata dan Standar Deviasi Masing-Masing Kelompok	75
5.4 Analisis Hasil Penelitian	76
5.4.1 Uji Normalitas	76
5.4.2 Uji Homogenitas.....	77
5.4.3 Uji Perbedaan <i>One Way Anova</i>	78
BAB 6 PEMBAHASAN.....	81
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	88
DAFTAR PUSTAKA.....	89

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 <i>Tumor grade</i>	11
Gambar 2.2 OSCC pada rongga mulut.....	17
Gambar 2.3 Tanaman pisang ambon	41
Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian	55
Gambar 4.1 Rancangan penelitian	59
Gambar 4.2 Alur penelitian	71
Gambar 5.1 Ekspresi Nrf-2 positif	73
Gambar 5.2 Ekspresi Caspase-3 positif.	74
Gambar 5.3 Grafik rerata ekspresi Nrf-2	75
Gambar 5.4 Grafik rerata ekspresi Caspase-3.....	75

DAFTAR TABEL

Tabel 2 .1 Senyawa <i>Hexadecanoic Acid</i>	44
Tabel 5.1 Uji <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA).....	72
Tabel 5.2 Rerata dan Standar Deviasi Nrf-2 dan Caspase-3.....	75
Tabel 5.3 Uji Normalitas Nrf-2 Menggunakan Uji Saphiro-Wilk	76
Tabel 5.4 Uji Normalitas Caspase-3 Menggunakan Uji Saphiro-Wilk	76
Tabel 5.5 Uji Homogenitas Menggunakan <i>Levene's Test</i>	77
Tabel 5.6 Uji Homogenitas Menggunakan <i>Levene's Test</i>	78
Tabel 5.7 Uji <i>One Way</i> ANOVA	78
Tabel 5.8 Uji <i>Post Hoc Least Significant Difference</i> Ekspresi Nrf-2	79
Tabel 5.9 Uji <i>One Way</i> ANOVA	79
Tabel 5.10 Uji <i>Post Hoc Least Significant Difference</i> Ekspresi Caspase-3	80

DAFTAR SINGKATAN

Anova	: <i>Analysis of Variance</i>
Bcl-2	: <i>B-cell lymphoma 2</i>
Bcl-XL	: <i>B-cell lymphoma-extra large</i>
Bclw	: <i>B-cell lymphoma W</i>
Bax	: <i>Bcl-2 -Associated X Protein</i>
Bak	: <i>Bcl-2 Homologous Antagonist Killer</i>
Bok	: <i>BCL2-related ovarian killer</i>
BH3	: <i>Bcl-xL Homology 3</i>
BSLT	: <i>Brine Shrimp Lethality Test</i>
c-myc	: <i>Celluler- Myelomatosis</i>
Caspase	: <i>Cysteine aspartate acid protease</i>
DMBA	: <i>Dimetilbenz [a] antrasen</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DAMPs	: <i>Damage-associated molucular patterns</i>
DAB	: <i>Diaminobenzidine</i>
EBV	: <i>virus Epstein-Barr</i>
EDTA	: <i>Etilen Diamin Tetra Asetat.</i>
GC-MS	: <i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i>
HPV	: <i>Human papillomavirus</i>
HE	: <i>Haematoksilin-Eosin</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1-beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
I κ B	: <i>inhibitor of NF-κB</i>
IHC	: <i>Imunohistokimia</i>
kDa	: <i>Kilodalton</i>
mg/kg BB	: <i>milligram per kilogram berat badan</i>
mg/g BB	: <i>milligram per gram berat badan</i>
μ g/ gBB	: <i>mikrogram per gram berat badan</i>
MMP-2	: <i>Matrix Metalloproteinases-2</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinases-9</i>
MMT	: <i>Metromedia Technologies</i>

Mcl-1	: <i>Myeloid cell leukemia sequence 1</i>
NF-kB	: <i>Nuclear factor-kappa B</i>
Nrf-2	: <i>Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2</i>
NLRs	: <i>NOD-like receptor</i>
NOD	: <i>Nucleotide binding oligomerization</i>
NLRA	: <i>Acidic transactivation domain</i>
NLRB	: <i>Baculovirus inhibitor repeat domain</i>
NLRC	: <i>Caspase recruitment domain</i>
NLRP	: <i>Pyrin domain</i>
OSCC	: <i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i>
PAH	: <i>Polycyclic Aromatic Hydrocarbon</i>
p53	: <i>Protein 53</i>
PUMA	: <i>p53 Upregulated Modulator of Apoptosis</i>
PAMPs	: <i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PVL	: <i>Leukoplakia Verukosa Proliferatif</i>
PBS	: <i>Phosphate buffer saline</i>
PBF	: <i>Phosphate Buffered Formalin 10%</i>
PRR	: <i>pattern recognition receptors</i>
Riskesdas	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
RGLE	: <i>Receptor germ-line encoded</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SCC	: <i>Squamous Cell Carcinoma</i>
SOD	: <i>Superoxide dismutase</i>
TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
TNF-a	: <i>Tumor Necrotizing Factor-alpha</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
3R	: <i>The three Rs principle</i>
5F	: <i>5 freedom</i>