

**HUBUNGAN ANTARA KEBERADAAN BAKTERI
FUSOBACTERIUM DENGAN KEJADIAN KANKER
RONGGA MULUT
(Meta-Analysis)**



**PENELITIAN KARYA AKHIR
UNTUK MEMPEROLEH IJAZAH KEAHLIAN
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA DAN LEHER**

Oleh:
Ariefian Erlangga, dr.
NIM: 011 628 056 306

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA DAN LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO
SURABAYA
2022**

Halaman Judul

HUBUNGAN ANTARA KEBERADAAN BAKTERI *FUSOBACTERIUM* DENGAN KEJADIAN KANKER RONGGA MULUT (Meta-Analisis)

Lembar Pengesahan

Disajikan pada tanggal

16 Agustus 2022

Pembimbing I

Pembimbing II



Dr. Achmad C. Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP. 19760902 200801 1 009



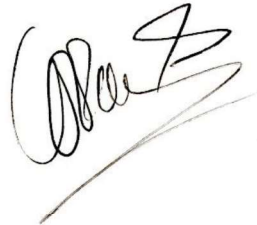
Irwan Kristyono, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP. 19631231 198902 1 017

Koordinator Program Studi
Dept./KSM Ilmu Kesehatan THT-KL
FK UNAIR - RSUD Dr. Soetomo



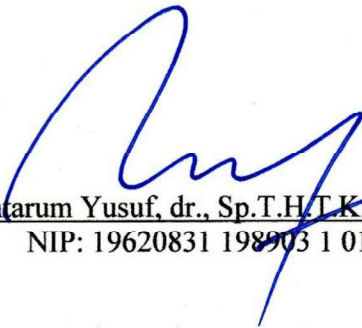
Artono, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP. 19690711 199907 1 001

Koordinator Penelitian dan
Pengabdian kepada Masyarakat
Dept./KSM Ilmu Kesehatan THT-KL
FK UNAIR - RSUD Dr. Soetomo



Dr. Nyilo Purnami, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, FISC
NIP. 19640724 198910 2 001

Ketua Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL
FK UNAIR



Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
NIP. 19620831 198903 1 010

Karya akhir diuji pada ujian akhir (Tertutup)

Tanggal: 16 Agustus 2022

Penguji Karya Akhir:

1. Prof. Sri Herawati J., dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
2. Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
3. Dr. Nyilo Purnami, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, FISCN
4. Dwi Reno Pawarti, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS
5. Rizka Fathoni Perdana, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Ariefian Erlangga

NIM : 011628056306

Program Studi : Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala
dan Leher

Jenis Karya : Karya Akhir

Judul Penelitian : Hubungan Antara Keberadaan Bakteri *Fusobacterium*
Dengan Kejadian Kanker Rongga Mulut (Meta-Analisis)

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa. Apabila kemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi, autoplasi atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab sekaligus menerima sanksi. Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan.

Surabaya, 9 Agustus 2022

Yang Membuat Pernyataan,



Ariefian Erlangga

NIM 011628056306

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah melimpahkan berkah, rahmat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menjalani pendidikan sampai selesai karya akhir yang berjudul “HUBUNGAN ANTARA KEBERADAAN BAKTERI *FUSOBACTERIUM* DENGAN KEJADIAN KANKER RONGGA MULUT (Meta-Analisis)”. Penelitian ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh ijazah spesialis Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher dari Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Karya akhir ini telah selesai dan berakhir pula masa pendidikan dokter spesialis, maka perkenankan penulis menyampaikan terima kasih yang tidak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, dan Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya periode sebelumnya yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
2. Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K), Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan H. Harsono, dr., Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode sebelumnya, yang telah memberi izin kepada penulis untuk bekerja di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, khususnya di Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.

3. Dr. Tarmono, dr., Sp.U(K), Ketua Komkordik RSUD Dr. Soetomo – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
4. Dr. Muhtarum Yusuf, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS sebagai Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher serta menjadi panutan saya selama masa pendidikan.
5. Dwi Reno Pawarti, dr, Sp. T.H.T.K.L(K), FICS sebagai Ketua Kelompok staf Medik Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala dan Leher, memberikan dukungan penuh, serta arahan selama masa pendidikan.
6. Artono, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan Dr. A.C. Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga

Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher, memberi dukungan penuh, serta arahan selama masa pendidikan.

7. Dinar Mia Ardani, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher serta memberi nasihat selama menjalani masa pendidikan.
8. Dr. Nyilo Purnami, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, FISCM, Koordinator Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah membimbing saya dalam penulisan karya akhir ini.
9. Prof. Sri Herawati, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, sebagai dosen wali yang telah memberikan nasihat, bimbingan, semangat, dan dorongan untuk terus berkarya menjadi lebih baik selama menempuh Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher.
10. Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, sebagai pembimbing pertama yang dengan senang hati, penuh kesabaran dan keikhlasan memberikan arahan, nasihat, bimbingan, dorongan, dan dukungan selama pendidikan spesialis sampai penulisan karya akhir ini terselesaikan.

11. Irwan Kristyono, dr., Sp.T.H.T.K.L(K), FICS, sebagai pembimbing kedua yang dengan kebaikan hati dan penuh kesabaran memberikan arahan, nasihat, bimbingan, dan dorongan selama pendidikan spesialis sampai penulisan karya akhir ini terselesaikan.
12. Dr. Windhu Purnomo, dr., M.S., sebagai pembimbing statistik sekaligus dosen Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga Surabaya yang dengan senang hati dan penuh perhatian memberikan petunjuk, saran, dan masukan pada pengolahan data statistik pada penelitian ini.
13. Dr. Citrawati Dyah Kencono Wungu, dr., M.Si., sebagai pengajar meta-analisis sekaligus dosen Departemen Faal dan Biokimia Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya yang bersedia dengan senang hati dan penuh perhatian meluangkan waktunya untuk memberikan ilmunya serta menjawab pertanyaan seputar meta-analisis.
14. Seluruh Guru besar dan staf Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah bersedia memberikan nasihat, semangat, teguran, inspirasi, dorongan, dan bimbingan kepada penulis selama menempuh pendidikan dokter spesialis.
15. Seluruh teman sejawat PPDS-1 Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta para alumni yang telah bekerja sama dengan baik selama penulis menempuh pendidikan dokter spesialis dan melakukan penelitian.

16. Seluruh karyawan dan paramedis Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah banyak memberikan dukungan dan bantuan pada penulis selama menempuh pendidikan dokter spesialis.
17. Rasa hormat, penghargaan, dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kepada kedua orangtua saya tercinta drs. H. Riyanto Subagyo, MM., dan Sampurnaningsih yang telah merawat, melimpahkan kasih sayang, memberi teladan, mendukung sepenuh hati, dan selalu mendoakan. Kepada Bapak dan Ibu saya tercinta, semoga selalu diberi perlindungan dan kesehatan oleh Allah Subhanahu Wa Ta'ala.
18. Istri tercinta Diah Suci Puspitasari, S.IP, yang penuh kesabaran, keikhlasan, perhatian, dukungan semangat, dan doa kepada saya sehingga dapat meneruskan pendidikan ini sampai selesai. Anakku tersayang Jessenia Tanisha Nurny, Almeera Jihan Nadhifa dan Fadel Issam Athafariz yang menjadi penghibur dan pemberi semangat selama menempuh pendidikan ini.
19. Saudara-saudara saya tercinta Ratih Rachma Yuliani, S.P, Indra Pramudya, S.T, M.M, dan Rangga Raditya, S.T, M.T, M.B.A, yang telah memberikan dorongan, semangat, dan bantuan selama menjalani pendidikan dokter spesialis.
20. Sahabat seperjuangan saya Reza Rumanda, dr., Yohanes Dimas Pamungkas Priyambodo, dr., Timmy Wibisono, dr., Muhammad Lukmanul Hakim Winugroho, dr. dan Yudhistira Thriesnarsandhi Kartika Yudha, dr., terima

kasih atas dukungan, semangat, dan bantuannya selama menjalani PPDS.

Persaudaraan, kebersamaan, suka dan duka bersama tidak akan terlupakan.

Semoga tali persaudaraan ini tidak akan pernah putus sampai kapanpun.

21. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu selama menempuh pendidikan dokter spesialis maupun dalam pelaksanaan penelitian serta penulisan karya akhir ini.

Akhirnya penulis menyadari karya tulis ini masih jauh dari sempurna sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang bermanfaat untuk penelitian ini. Tidak lupa pada kesempatan ini penulis menyampaikan permintaan maaf setulus hati kepada semua guru, teman sejawat, paramedis, dan karyawan di lingkungan Departemen/ KSM Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas semua kesalahan dan kekhilafan selama menempuh pendidikan dokter spesialis. Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala senantiasa melimpahkan rahmat-Nya dan memberikan kesehatan kepada kita semua. Aamiin Yaa Rabbal'alamiin.

Surabaya, Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

HUBUNGAN ANTARA KEBERADAAN BAKTERI *FUSOBACTERIUM* DENGAN KEJADIAN KANKER RONGGA MULUT (Meta-Analisis)

Ariefian Erlangga

Rongga mulut memiliki mikrobiota terbesar kedua setelah usus, yang ditempati sejumlah lebih dari tujuh ratus spesies bakteri. Zhang, *et al.* mengemukakan tiga mekanisme aksi mikrobiota rongga mulut pada proses patogenesis kanker. *Fusobacterium* merupakan salah satu bakteri yang berperan pada proses patogenesis kanker rongga mulut. Beberapa penelitian masih menunjukkan kontroversi mengenai peran aktif *Fusobacterium* pada karsinogenesis di rongga mulut.

Kanker rongga mulut adalah neoplasia ganas yang muncul di bibir, rongga mulut atau kelenjar ludah. Tingkat kematian kanker rongga mulut mendekati 50%. Secara global, insiden pada pria 1,5 kali lebih tinggi daripada wanita, sedangkan di Amerika Serikat (AS) rasio pria banding wanita adalah dua banding satu. Kondisi gigi dan *oral hygiene* yang buruk merupakan faktor risiko *oral squamous cell carcinoma* (OSCC). Alkohol dan tembakau merupakan penyebab OSCC pada sekitar 90% kasus. *Human Papillomavirus* (HPV) juga teridentifikasi sebagai etiologi dari OSCC pada sekitar 2-4% kasus. Sekitar 10% kasus tidak terdapat faktor-faktor risiko tersebut, diduga terdapat peran mikrobioma, tetapi masih belum banyak dipublikasikan.

Jenis penelitian ini adalah meta-analisis. Meta-analisis dapat didefinisikan dengan dua cara yaitu sebagai sarana menggabungkan hasil penelitian kuantitatif atau sebagai metode yang digunakan untuk mencapai ukuran efek kuantitatif berdasarkan hasil studi individu. Protokol penelitian telah terdaftar di *database* PROSPERO. Setiap artikel penelitian ditentukan dengan kualifikasi berupa rumusan *population, intervention, comparison, outcome and study design* (PICOS). Penelusuran artikel penelitian melalui empat *database* elektronik yaitu PubMed *central and publisher website*, Cochrane *library*, ResearchGate, dan SAGE *journals*. Batasan waktu terbit artikel tidak dibatasi, penelusuran dilakukan selama satu bulan mulai 4 Juni 2022 hingga 4 Juli 2022.

Penilaian hubungan keberadaan bakteri *Fusobacterium* dengan kejadian kanker rongga mulut berdasarkan hasil kultur positif bakteri pada sampel *swab*, biopsi atau operasi jaringan situs tumor dibandingkan hasil kultur negatif kemudian dinilai jumlah sampel yang didapatkan hasil keganasan pada biopsi situs kanker dan jaringan normal.

Artikel penelitian dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi, eksklusi, menyingkirkan duplikasi, serta melakukan *critical appraisal*. Diperoleh 531 artikel penelitian teridentifikasi melalui pencarian database dan 8 artikel penelitian teridentifikasi melalui pencarian sitasi. Artikel duplikasi sebanyak 27, artikel yang tidak memenuhi syarat oleh perangkat otomatis sebanyak 6, tersaring sebanyak 498 artikel penelitian. Dua artikel penelitian dalam bahasa asing selain Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia, 5 artikel tidak tersedia naskah lengkap, dan 18 artikel

penelitian hanya berupa abstrak yang dapat diunduh. Naskah lengkap dikeluarkan sebanyak 471 artikel dengan alasan, 214 artikel tidak sesuai dengan PICOS, 13 artikel berupa meta-analisis, 26 artikel berupa penelitian telaah sistematis, 11 artikel berupa laporan kasus, 4 artikel berupa penelitian retrospektif, 108 artikel berupa tinjauan pustaka, 95 artikel berupa editorial. Artikel yang dimasukkan kembali sebanyak 35 artikel dan 8 artikel tidak dimasukkan kembali. Dua puluh tujuh artikel dinilai kelayakan menggunakan *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses* untuk desain penelitian *case control* (Newcastle-Ottawa *quality assessment scale case control studies*), tidak ada artikel dikeluarkan. Artikel penelitian terpilih ditampilkan dalam *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) 2020 flow diagram* dan analisis data menggunakan *software Review Manager (RevMan) 5.3*.

Analisis sensitivitas dilakukan dengan memasukkan *high quality study/ low risk bias* serta mengeliminasi studi pada skor *high risk of bias* dan *very high risk of bias*. *Forest plot* OR kejadian kanker rongga mulut didapatkan uji heterogenitas (I^2) 71%, *random effect method*, dengan *confidence interval* 95% CI95% $p = 0,04$, jaringan mukosa dengan *Fusobacterium* positif memiliki risiko 3,78 kali terjadi keganasan. *Funnel plot* OR menunjukkan tidak adanya bias publikasi yaitu pada sisi kiri dan kanan simetris, serta keseimbangan jarak antar artikel penelitian. *Forest plot* RD kejadian kanker rongga mulut didapatkan uji heterogenitas (I^2) 11%, *fixed effect method*, dengan CI95% $p = 0,03$, jaringan mukosa dengan *Fusobacterium* positif memiliki risiko 0,02 kali terjadi keganasan. *Funnel plot* RD menunjukkan tidak ada bias publikasi yaitu pada sisi kiri dan kanan simetris, serta keseimbangan jarak antar artikel penelitian.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat hubungan antara keberadaan bakteri *Fusobacterium* dengan kejadian kanker rongga mulut.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN THE EXISTENCE OF *FUSOBACTERIUM* BACTERIA AND THE INCIDENCE OF ORAL CANCER (Meta-Analysis)

Ariefian Erlangga

The oral cavity has the second largest microbiota after the intestine, which is home to more than seven hundred species of bacteria. Zhang, *et al.* proposed three mechanisms of action of the oral microbiota in the pathogenesis of cancer. *Fusobacterium* is one of the bacteria that plays a role in the pathogenesis of oral cancer. Several studies still show controversy regarding the active role of *Fusobacterium* in carcinogenesis in the oral cavity.

Oral cancer is a malignant neoplasia that appears on the lips, oral cavity or salivary glands. The oral cancer mortality rate is close to 50%. Globally, the incidence in men is 1.5 times higher than in women, while in the United States (US) the ratio of men to women is two to one. Dental condition and poor oral hygiene are risk factors for oral squamous cell carcinoma (OSCC). Alcohol and tobacco are causes of OSCC in about 90% of cases. *Human Papillomavirus* (HPV) is also identified as the etiology of OSCC in about 2-4% of cases. Approximately 10% of cases do not have these risk factors, it is suspected that there is a role for the microbiome, but it is still not widely publicized.

This type of research is a meta-analysis. Meta-analysis can be defined in two ways: as a means of combining quantitative research results or as a method used to achieve quantitative effect sizes based on individual study results. The study protocol was registered in the PROSPERO database. Each research article is determined with qualifications in the form of population, intervention, comparison, outcome and study design (PICOS) formulations. Searching research articles through four electronic databases, namely PubMed central and publisher website, Cochrane library, ResearchGate, and SAGE journals. The time limit for publishing articles is not limited, the search is carried out for a month from June 4, 2022 to July 4, 2022.

Assessment of the association between the presence of *Fusobacterium* bacteria and the incidence of oral cancer based on positive bacterial culture results on swab, biopsy or surgery samples of tumor site tissue compared to negative culture results, then assessing the number of samples that obtained malignant results on cancer site biopsies and normal tissue.

Research articles were selected based on inclusion, exclusion criteria, eliminating duplication, and conducting critical appraisals. Obtained 531 research articles identified through database searches and 8 research articles identified through citation searches. 27 duplication articles, 6 articles that did not qualify by automated tools, filtered 498 research articles. Two research articles are in foreign languages other than English and Indonesian, 5 articles are not available in full text, and 18 research articles are only abstracts that can be downloaded. Complete manuscripts were issued as many as 471 articles with reasons, 214 articles not in accordance with PICOS, 13 articles in the form of meta-analysis, 26 articles in the form of systematic research studies, 11 articles in the form of case reports, 4 articles

in the form of retrospective studies, 108 articles in the form of literature reviews, 95 articles in the form of an editorial. 35 articles were resubmitted and 8 articles were not resubmitted. Twenty-seven articles were assessed for feasibility using The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses critical appraisal tools for case control (Newcastle-Ottawa quality assessment scale case control studies) research design, no article were issued. Selected research articles are displayed in preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) 2020 flow diagram and data analysis using Review Manager (RevMan) 5.3 software.

Sensitivity analysis was carried out by including high quality studies/ low risk bias and eliminating studies with high risk of bias and very high risk of bias scores. From the OR forest plot for the incidence of oral cancer obtained heterogeneity test (I^2) 71%, random effect method, with CI95% $p = 0.04$, mucosal tissue with positive *Fusobacterium* has a risk of 3.78 times malignancy. The OR funnel plot shows that there is no publication bias, symmetrical on the left and right sides, as well as the balance of the distance between research articles. From the RD forest plot for the incidence of oral cancer obtained heterogeneity test (I^2) 11%, fixed effect method, with CI95% $p = 0.03$, mucosal tissue with positive *Fusobacterium* had a 0.02 times risk of malignancy. The RD funnel plot shows no publication bias, symmetrical on the left and right sides, as well as the balance of the distance between research articles.

The conclusion of this study is that there is an association between the presence of *Fusobacterium* bacteria and the incidence of oral cancer.

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA KEBERADAAN BAKTERI *FUSOBACTERIUM* DENGAN KEJADIAN KANKER RONGGA MULUT (Meta-Analisis)

Ariefian Erlangga

Latar belakang: Kanker rongga mulut adalah neoplasia ganas yang muncul di bibir, rongga mulut atau kelenjar ludah. Tingkat kematian kanker rongga mulut mendekati 50%. Secara global, insiden pada pria 1,5 kali lebih tinggi daripada wanita, sedangkan di Amerika Serikat (AS) rasio pria banding wanita adalah dua banding satu. Kondisi gigi dan *oral hygiene* yang buruk merupakan faktor risiko *oral squamous cell carcinoma* (OSCC). Alkohol dan tembakau merupakan penyebab OSCC pada sekitar 90% kasus. *Human Papillomavirus* (HPV) juga teridentifikasi sebagai etiologi dari OSCC pada sekitar 2-4% kasus. Sekitar 10% kasus tidak terdapat faktor-faktor risiko tersebut, diduga terdapat peran mikrobioma, tetapi masih belum banyak dipublikasikan. *Fusobacterium* merupakan salah satu bakteri yang berperan pada proses patogenesis kanker rongga mulut. Beberapa penelitian masih menunjukkan kontroversi mengenai peran aktif *Fusobacterium* pada karsinogenesis di rongga mulut.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara keberadaan bakteri *Fusobacterium* dengan kejadian kanker rongga mulut.

Metode: Protokol penelitian telah terdaftar di *database* PROSPERO. Penelitian meta-analisis, rumusan *population, intervention, comparison, outcome*, dan *study design* (PICOS), pencarian artikel dari empat *database* PubMed, Cochrane library, ResearchGate, dan SAGE journals. Artikel terpilih tidak dibatasi tahun publikasi, penelusuran dilakukan selama 1 bulan mulai 4 Juni 2022 hingga 4 Juli 2022. Penilaian hubungan keberadaan bakteri *Fusobacterium* dengan kejadian kanker rongga mulut berdasarkan hasil kultur positif bakteri sampel *swab*, biopsi atau operasi jaringan situs tumor dibandingkan hasil kultur negatif kemudian dinilai jumlah sampel yang didapatkan hasil keganasan pada biopsi situs kanker dan jaringan normal. Analisis sensitivitas dilakukan dengan memasukkan *high quality study/ low risk bias* serta mengeliminasi studi pada skor *high risk of bias* dan *very high risk of bias*.

Hasil: Total artikel penelitian 539, terpilih 27 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Keberadaan bakteri *Fusobacterium* pada kejadian kanker rongga mulut menunjukkan hubungan yang signifikan (OR 3,78; CI95% 1,09 hingga 13,18; $p = 0,04$; I^2 71%. RD 0,02; CI95% 0,01 hingga 0,03; $p = 0,03$; I^2 11%).

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara keberadaan bakteri *Fusobacterium* dengan kejadian kanker rongga mulut.

Kata kunci: *Fusobacterium*, kanker rongga mulut, OSCC, Cancer*, Tobacco use, Alcohol use, Healthy lifestyle, Health risk

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN THE EXISTENCE OF *FUSOBACTERIUM* BACTERIA AND THE INCIDENCE OF ORAL CANCER (Meta-Analysis)

Ariefian Erlangga

Background: Oral cancer is a malignant neoplasia that appears on the lips, oral cavity or salivary glands. The oral cancer mortality rate is close to 50%. Globally, the incidence in men is 1.5 times higher than in women, while in the United States (US) the ratio of men to women is two to one. Dental condition and poor oral hygiene are risk factors for oral squamous cell carcinoma (OSCC). Alcohol and tobacco are causes of OSCC in about 90% of cases. *Human Papillomavirus* (HPV) is also identified as the etiology of OSCC in about 2-4% of cases. Approximately 10% of cases do not have these risk factors, it is suspected that there is a role for the microbiome, but it is still not widely publicized. *Fusobacterium* is one of the bacteria that plays a role in the pathogenesis of oral cancer. Several studies still show controversy regarding the active role of *Fusobacterium* in carcinogenesis in the oral cavity.

Objective: To determine the association between the presence of *Fusobacterium* bacteria and the incidence of oral cancer.

Methods: The study protocol was registered in the PROSPERO database. Meta-analysis research, population, intervention, comparison, outcome, and study design (PICOS) formulation, search for articles from four databases: PubMed, Cochrane library, ResearchGate, and SAGE journals. Selected articles are not limited by the year of publication, the search is carried out for 1 month from June 4, 2022 to July 4, 2022. Assessment of the association between the presence of *Fusobacterium* bacteria and the incidence of oral cancer based on positive bacterial culture results on swab, biopsy or surgery samples of tumor site tissue compared to negative culture results, then assessing the number of samples that obtained malignant results on cancer site biopsies and normal tissue. Sensitivity analysis was carried out by including high quality studies/ low risk bias and eliminating studies with high risk of bias and very high risk of bias scores.

Results: A total of 539 research articles, 23 articles were selected that met the inclusion and exclusion criteria. The presence of *Fusobacterium* bacteria in the incidence of oral cancer showed a significant association (OR 3.78; 95% CI 1.09 to 13.18; $p = 0.04$; I^2 71%. RD 0.02; 95% CI 0.01 to 0.03; $p = 0.03$; I^2 11%).

Conclusion: There is an association between the presence of *Fusobacterium* bacteria and the incidence of oral cancer.

Keywords: *Fusobacterium*, oral cancer, OSCC, Cancer*, Tobacco use, Alcohol use, Healthy lifestyle, Health risk

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	v
KATA PENGANTAR.....	vi
RINGKASAN	xii
SUMMARY.....	xiv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
DAFTAR ISI.....	xviii
DAFTAR TABEL.....	xx
DAFTAR GAMBAR.....	xxi
DAFTAR LAMPIRAN	xxii
DAFTAR SINGKATAN	xxiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan umum.....	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.4.1 Manfaat teoritis.....	3
1.4.2 Manfaat praktis	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Rongga Mulut dan Lidah.....	4
2.2 Anatomi Rongga Mulut.....	5
2.3 Kanker Rongga Mulut	7
2.3.1 Epidemiologi	7
2.3.2 Etiologi	9
2.3.3 Gejala klinis.....	13
2.3.4 Diagnosis dan evaluasi	14
2.3.5 Stadium dan prognosis.....	16
2.3.6 Terapi.....	18
2.4 Mikrobioma Rongga Mulut	19
2.4.1 Proses perkembangan mikrobioma mulut	20
2.4.2 Komposisi mikrobioma mulut.....	22
2.4.3 Mikroba non bakteri pada rongga mulut	24
2.4.4 Fungsi mikrobioma mulut	24
2.5 Bakteri yang Berhubungan dengan Tumor Ganas pada Manusia .	25
2.5.1 Spesies <i>Fusobacterium</i>	27
2.5.2 Mekanisme karsinogenik bakteri rongga mulut	29
2.5.3 Proses inflamasi kronis.....	29
2.5.4 Aktivitas anti apoptosis	32
2.5.5 Substansi karsinogenik	34

2.6	Spesies <i>Fusobacterium</i> dan Kanker Rongga Mulut.....	36
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN ..	40
3.1	Kerangka Konseptual Penelitian	40
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual	41
3.3	Hipotesis Penelitian	42
BAB 4	METODE PENELITIAN	43
4.1	Jenis Penelitian	43
4.2	Waktu Penelitian	43
4.3	Rumusan Population, Intervention, Comparison, Outcome dan Study Design	43
4.4	Prosedur Penelusuran Artikel	44
4.5	Langkah Penelitian	44
4.6	Critical Appraisal.....	44
4.7	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	47
4.7.1	Prosedur penelusuran artikel.....	47
4.7.2	Definisi operasional.....	47
4.8	Pengolahan dan Analisis Data	48
4.8.1	Pengolahan data.....	48
4.8.2	Analisis penelitian	48
BAB 5	HASIL PENELITIAN	49
5.1	Data Dasar	53
5.2	<i>Forest Plot</i> Keberadaan Bakteri <i>Fusobacterium</i> dengan Kejadian Kanker Rongga Mulut.....	57
5.3	<i>Fonnel Plot</i> Keberadaan Bakteri <i>Fusobacterium</i> dengan Kejadian Kanker Rongga Mulut.....	58
5.4	Analisis sensitivitas	60
BAB 6	PEMBAHASAN	64
6.1	Data Dasar	65
6.2	Karakteristik Artikel Penelitian, <i>Forest Plot</i> , dan <i>Funnel Plot</i> Keberadaan Bakteri <i>Fusobacterium</i> dengan Kejadian Kanker Rongga Mulut.....	72
6.3	Keterbatasan Penelitian	82
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN	83
6.1	Kesimpulan.....	83
6.2	Saran	83
	DAFTAR PUSTAKA	84
	LAMPIRAN.....	89

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi klinis kanker rongga mulut menurut AJCC 2010 ...	17
Tabel 2.2	Pengelompokan stadium menurut AJCC 2010	17
Tabel 4.1	Rumusan <i>population, intervention, comparison, outcome</i> dan <i>study design</i>	45
Tabel 5.1.	Penilaian kelayakan artikel menggunakan NOS (<i>case</i> <i>control</i>)	52
Tabel 5.2	Distribusi artikel penelitian berdasarkan keberadaan <i>Fusobacterium</i> dengan kejadian kanker rongga mulut	54
Tabel 5.3	Distribusi hasil sampel data frekuensi keberadaan bakteri <i>Fusobacterium</i> pada kejadian kanker rongga mulut	55
Tabel 5.4	Distribusi hasil sampel data <i>relative abundance</i> keberadaan bakteri <i>Fusobacterium</i> pada kejadian kanker rongga mulut	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Diagram berlabel dari <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual</i>	4
Gambar 2.2	Rongga mulut	5
Gambar 2.3	Interaksi antara kanker dan inflamasi	10
Gambar 2.4	Grafik kelangsungan hidup menurut AJCC	18
Gambar 2.5	Komunitas mikrobial dominan di lokasi yang berbeda pada rongga mulut dan orofaring	24
Gambar 2.6	Diagram mikrobioma rongga mulut dalam etiologi OSCC..	26
Gambar 2.7	Pengaruh mikrobiom di dalam patogenesis OSCC dan orofaring	30
Gambar 2.8	Interaksi antara <i>F. nucleatum</i> dan sel epitel yang dapat mempengaruhi perkembangan fenotip onkogenik	33
Gambar 2.9	Keterlibatan spesies <i>Fusobacterium</i> dalam karsinogenesis rongga mulut dan perkembangan kanker	38
Gambar 3.1	Kerangka konseptual penelitian	40
Gambar 4.1	Langkah penelitian sesuai dengan PRISMA 2020 <i>flow diagram</i>	46
Gambar 5.1	Langkah penelitian sesuai dengan PRISMA 2020 <i>flow diagram</i>	50
Gambar 5.2	Newcastle-Ottawa <i>quality assessment scale</i> untuk studi <i>case control</i>	51
Gambar 5.3	<i>Forest plot</i> frekuensi keberadaan bakteri <i>Fusobacterium</i> pada kanker rongga mulut	57
Gambar 5.4	<i>Forest plot relative abundance</i> keberadaan bakteri <i>Fusobacterium</i> pada kanker rongga mulut	58
Gambar 5.5	<i>Funnel plot</i> frekuensi keberadaan bakteri <i>Fusobacterium</i> pada kejadian kanker rongga mulut.....	59
Gambar 5.6	<i>Funnel plot relative abundance</i> keberadaan bakteri <i>Fusobacterium</i> pada kejadian kanker rongga mulut	59
Gambar 5.7	<i>Forest plot</i> analisis sensitivitas frekuensi keberadaan bakteri <i>Fusobacterium</i> pada kanker rongga mulut.....	61
Gambar 5.8	<i>Forest plot</i> analisis sensitivitas <i>relative abundance</i> keberadaan bakteri <i>Fusobacterium</i> pada kanker rongga mulut.....	61
Gambar 5.9	<i>Funnel plot</i> analisis sensitivitas frekuensi keberadaan bakteri <i>Fusobacterium</i> pada kejadian kanker rongga mulut.....	62
Gambar 5.10	<i>Funnel plot</i> analisis sensitivitas frekuensi keberadaan bakteri <i>Fusobacterium</i> pada kejadian kanker rongga mulut.....	63

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Telusur jurnal pada empat database	89
Lampiran 2	<i>Preffered reporting items for review and meta-analysis (PRISMA) 2020 flow diagram</i>	93
Lampiran 3	<i>The Newcastle-Ottawa Scale for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.</i>	94
Lampiran 4	Naskah lengkap jurnal yang dinilai layak	97
Lampiran 5	Analisis RevMan 5.3	98
Lampiran 6	Pendaftaran protokol penelitian di <i>the public registry of systematic review</i> PROSPERO.....	102

DAFTAR SINGKATAN

16S rRNA	: 16S <i>ribosomal ribonucleic acid</i>
4NQO	: 4-nitroquinoline-1-oxide
(CH ₃) ₂ S	: dimetil sulfida
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
AP-1	: <i>activator protein-1</i>
AS	: Amerika Serikat
C-Myc	: c-myelocytomatosis
CDKN2A	: <i>cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>
CDKs	: <i>cyclin-dependent kinases</i>
CFU	: <i>colony forming unit</i>
CH ₃ SH	: <i>methyl mercaptan</i>
CH ₃ SSCH ₃	: dimetil disulfida
CI95%	: <i>confidence interval 95%</i>
COX-2	: <i>cyclooxygenase-2</i>
CT	: <i>computerized tomography</i>
CVE	: <i>crystal violet erythromycin</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DOI	: <i>deep of invasion</i>
EGF	: <i>epidermal growth factor</i>
EKG	: elektrokardiogram
ELAMs	: <i>endothelial leukocyte adhesion molecules</i>
EMT	: <i>epithelial-to-mesenchymal</i>
FadA	: <i>Fusobacterium adhesion A</i>
Fap2	: <i>fibroblast activation protein 2</i>
FEP	: <i>fibroepithelial polyp</i>
FISH	: <i>fluorescent in situ hybridization</i>
FNAB	: <i>fine needle aspiration biopsy</i>
H ₂ O ₂	: <i>hydrogen peroxide</i>
H ₂ S	: hidrogen sulfida
HNSCC	: <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>
HPV	: <i>Human Papillomavirus</i>
HPV16	: <i>Human Papillomavirus tipe 16</i>
HPV18	: <i>Human Papillomavirus tipe 18</i>
IARC	: <i>the International Agency for Research on Cancer</i>
ICAMs	: <i>intercellular adhesion molecules</i>
IL-1	: <i>interleukin-1</i>
IL-17	: <i>interleukin-17</i>
IL-1β	: <i>interleukin-1β</i>
IL-23	: <i>interleukin-23</i>
IL-6	: <i>interleukin-6</i>
LPS	: lipopolisakarida
MALT	: <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>
MAPK	: <i>mitogenactivated protein kinase</i>
MDR1	: <i>multidrug resistance gene 1</i>
MMPs	: <i>matrix metalloproteinases</i>

MMP-8	: <i>matrix metalloproteinase-8</i>
MMP-9	: <i>matrix metalloproteinase-9</i>
MMP-13	: <i>matrix metalloproteinase-13</i>
MRI	: <i>magnetic resonance imaging</i>
N ₂ O ₃	: dinitrogen trioksida
NADPH	: <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NF-κB	: <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
NO ₂	: nitrogen dioksida
NOS	: Newcastle-Ottawa scale
NOS	: nitrat oksida sintase
O ₂ ^{-·}	: anion superoksida
OLK	: <i>oral leukoplakia</i>
OMTC	: <i>oral mobile tongue cancer</i>
ONOO ⁻	: peroksinitrit
OR	: <i>odds ratio</i>
OSCC	: <i>oral squamous cell carcinoma</i>
OTU	: <i>operational taxonomic units</i>
P53	: <i>tumor protein 53</i>
PA	: Patologi Anatomi
PCR	: <i>polymerase chain reaction</i>
PET	: <i>positron emission tomography</i>
PG	: <i>prostaglandins</i>
PGE2	: <i>prostaglandin E2</i>
pH	: <i>power of hydrogen</i>
PICOS	: <i>population, intervention, comparison, outcome dan study design</i>
PICRUS _t	: <i>the phylogenetic reconstruction of unobserved states</i>
pRb	: <i>protein retinoblastoma</i>
PRISMA	: <i>preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis</i>
RCT	: <i>randomized controlled trial</i>
RD	: <i>risk difference</i>
RevMan	: <i>review Manager</i>
RNS	: <i>reactive nitrogen species</i>
ROC	: <i>receiver operating character</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
SCC	: <i>squamous cell carcinoma</i>
SEER	: the Surveillance, Epidemiology and End Results
SNAIL	: <i>snail family transcriptional repressor 1</i>
SOD ⁻	: <i>superoxide dismutase⁻</i>
STAT3	: <i>signal transducer and activator of transcription 3</i>
THT-KL	: Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher
TLR	: <i>toll-like receptor</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
TNF-α	: <i>tumor necrosis factor-α</i>
TNM	: <i>tumor, node and metastasis</i>
UV	: <i>ultraviolet</i>
UVB	: <i>ultraviolet B</i>

VEGF : *vascular endothelial growth factor*
VSC : *volatile sulfur compounds*
WMF : *whole mouth fluid*