

Mengapa Terjadi Kanker

by Theresia Indah Budhy

Submission date: 20-Nov-2019 08:57PM (UTC+0800)

Submission ID: 1217848045

File name: Mengapa_Terjadi_Kanker_HAKI.pdf (2.76M)

Word count: 15340

Character count: 97181



Mengapa *terjadi* Kanker

EDISI KEDUA / PATOBIOLOGI

THERESIA INDAH BUDHY

Mengapa
terjadi
Kanker
EDISI KEDUA / PATOBIOLOGI

1

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Mengapa *terjadi* Kanker

EDISI KEDUA / PATOBIOLOGI

Dr. Theresia Indah Budhy, drg., M.Kes., Sp.PMM(K)



Airlangga
University
Press

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan
Universitas Airlangga

MENGAPA TERJADI KANKER

Theresia Indah Budhy

©2019 **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur

AUP 879/10.19-0C287/06.19/10E

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248

E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Djaiful) – Cover (Erie Febrianto)

56

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari
Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

1

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Budhy, T. I.

Mengapa Terjadi Kanker/Theresia Indah Budhy. --
Surabaya: Airlangga University Press, 2019.
x, 90 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-244-8

1. Kanker. I. Judul.

571.978

Prakata

Kanker adalah penyebutan terhadap tumor ganas, sampai saat ini kejadian kanker masih sangat tinggi dan masalah belum bisa dituntaskan dengan baik. Hal ini dikarenakan kejadian suatu kanker sangat kompleks dan faktor yang terlibat di dalamnya juga heterogen sehingga kasus ini masih cukup tinggi. Beberapa faktor yang terkait dengan kanker dapat berasal dari manusia itu sendiri (*host*) endogen atau faktor dari luar/eksogen. Faktor-faktor endogen dapat berupa gen regulator/pengatur sel, hormon, sistem imun maupun psikis, juga hereditas/keturunan. Sedangkan faktor eksogen lebih kompleks lagi karena sangat banyak, antara lain faktor biologi dapat berupa bakteri, virus, jamur; faktor kimia bisa berasal dari makanan, minuman, bahan kosmetik, bahan pembersih/pencuci, udara, sanitasi lingkungan; sedangkan faktor fisis seperti elektronik, radiasi; walaupun radiasi juga dibagi menjadi beberapa jenis, contoh radiasi sinar matahari, sinar X, radiasi alat-

■ Mengapa terjadi Kanker

alat elektronik. Dari beberapa faktor tersebut masih ada yang lain, yaitu mekanik dapat berupa iritasi kronis. Mengingat banyaknya faktor penyebab tersebut maka patogenesisnya juga beragam dan multistep. Terjadinya suatu kanker melalui beberapa tahap, setiap tahap melibatkan beberapa gen yang berbeda, biasanya pada tahap awal tidak memberikan gejala yang jelas. Hal ini yang menyebabkan kanker seringkali ditemukan dalam keadaan sudah lanjut sehingga penanganan kanker sudah terlambat dan prognosis menjadi tidak baik.

Mengingat hal tersebut maka penulis ingin memberikan wawasan tentang hal-hal yang terkait dengan kanker, yang dapat digunakan sebagai bahan penambah ilmu pengetahuan baik untuk masyarakat awam, mahasiswa, tenaga medis, dan paramedis.

Buku ini saya persembahkan untuk anak-anakku, mahasiswaku, dan teman sejawat serta *survivor* kanker (pasien saya) yang menjadi sumber inspirasi saya. Terima kasih yang tak terhingga atas dukungan dan kebersamaan selama ini.

Salam hangat dan semangat

Theresia Indah Budhy

55
Daftar Isi

Prakata	v
Bab 1 PENDAHULUAN	
Bab 2 TUMOR GANAS	
Penggolongan Nama	5
Jaringan Asal Epitel	5
Jaringan Asal Mesenkimal	6
Manifestasi Klinik	6
Patofisiologi	8
Frekuensi Keganasan Rongga Mulut	10
Faktor Usia	11
Berdasar Lokasi di Rongga Mulut	12
Predileksi Lokasi Kanker Rongga Mulut	12
Kanker pada Lidah	12
Kanker pada Bibir	13
Kanker Dasar Mulut	14
Kanker pada Mukosa Pipi	14
Kanker pada Palatum	14

■ Mengapa terjadi Kanker

Predileksi Seks	15
Etiologi.....	16
Patogenesis Kanker.....	18
Karsinogen	21
Karsinogen Kimiawi	22
Mekanisme Kerja Karsinogen Kimiawi	24
Karsinogen Virus	28
Mekanisme Kerja Karsinogen Virus	29
Karsinogen Fisis	31
Karsinogen Hormon	33
Ko-Karsinogen.....	33
Genetik	36

Bab 3 PATOBIOLOGI KANKER

Peranan Virus dalam Karsinogenesis	40
Aktivitas Gen Supressor p53.....	45
Apoptosis	51
Jalur Apoptosis dan Molekul yang Terlibat ...	53
Faktor yang Berperan pada Fase Inisiasi	
Apoptosis	54
Faktor yang Berperan pada Fase Efektor.....	57
Siklus Sel	61
Kontrol Sel	64
Stadium Kanker Mulut	67

**Bab 4 Perkembangan Kanker/Pertumbuhan
Kanker**

Kemampuan Invasi dan Metastasis	75
Invasi Matriks Ekstraseluler.....	76
Penyebaran Vaskular dan Homing Sel Kanker	79

Bab 5 Penutup

Daftar Pustaka

BAB 1

Pendahuluan

Kasus di bidang gigi dan mulut sekarang tidak hanya membahas tentang gigi geligi saja, tetapi mencakup rongga mulut yang terdiri dari jaringan keras periodontal maupun jaringan lunak mukosa. Banyak penyakit jaringan mukosa rongga mulut sudah menjadi hal penting terutama dengan peningkatan jumlah kematian yang diakibatkan oleh keganasan di rongga mulut. Indonesia termasuk negara yang akan menuju maju sehingga banyak faktor perubahan yang terjadi, hal ini juga merupakan salah satu faktor pendukung tingginya kejadian kanker. Angka kejadian kanker di Indonesia sebesar 136,2 kasus/100.000 penduduk. Kanker rongga mulut menempati posisi pertama pada enam peringkat keganasan paling sering terjadi di Asia. Angka kejadian kanker rongga mulut di dunia mencapai 275.000 kasus.

Tumor ganas atau kanker adalah suatu kelainan yang ditandai dengan pertumbuhan cepat, menyebarkan ke dalam jaringan yang berada di sekitarnya, dan

■ Mengapa terjadi Kanker

dapat menuju ke daerah organ lain yang lebih jauh (metastasis). Metastasis penyakit ganas tersebut menuju ke organ lain bisa melalui berbagai cara, yaitu aliran darah (hematogen) dan kelenjar limfe (limfogen). Berdasarkan parenkimnya suatu keganasan di rongga mulut dapat berasal dari jaringan epitelial baik mukosa maupun kelenjar dan jaringan mesenkimal. Tumor ganas atau kanker secara biologis dapat disebabkan oleh suatu kegagalan pada proses apoptosis sehingga dapat menyebabkan sel kanker tersebut mampu bertahan hidup secara otonom dalam tubuh. Mekanisme lainnya yang dapat menyebabkan sel kanker mampu bertahan adalah sel kanker memiliki kemampuan untuk menghindari terhadap sel imunokompeten termasuk sel T sitotoksik (TCL) dan sel *Natural Killer* (NKsel).

Kasus keganasan di rongga mulut merupakan yang paling utama di India di mana insiden rata-rata paling tinggi sekitar 20% dari seluruh kanker. Di Amerika Serikat lebih dari 30.000 orang mengidap kanker mulut dan faring setiap tahun. Di Indonesia berdasarkan sumber Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018) jumlah kasus penderita kanker bibir, rongga mulut, dan tenggorokan sebesar 4,5%, sedangkan jaringan lunak 11,4%. Hampir di seluruh belahan dunia, kanker rongga mulut termasuk sepuluh jenis kanker yang paling banyak ditemukan. Di negara maju juga ditemukan kanker mulut dengan jumlah persentase sebesar 3–5% dari semua jenis kanker. Faktor penyebab kanker rongga mulut

sangat kompleks antara lain, bahan karsinogenik seperti tembakau, **sigaret** termasuk asap rokok, selain itu virus EBV, HPV, **pola makan, dan minum serta gaya hidup yang tidak sehat.**

Jenis kanker mulut Karsinoma Sel Skuamus yang paling banyak terjadi pada permukaan epitelial mukosa atau selaput lunak mulut. Setelah itu adalah Adeno Karsinoma dari epithelial kelenjar liur. Mengingat jumlah kanker rongga mulut selalu meningkat, **maka diperkirakan jumlah kasus mengenai keganasan di Indonesia pada tahun 2020 yang akan datang akan semakin tinggi.** Berdasarkan hal tersebut, maka diperlukan usaha preventif seperti aturan yang keras tentang penggunaan rokok dan gaya hidup dengan minuman keras, selain itu pengawasan terhadap suatu bahan yang bersifat karsinogenik (penyebab kanker) di dalam pembuatan makanan dan minuman harus semakin diperketat. Hal lain yang harus diperhatikan adalah pengetahuan dan kepedulian terhadap kejadian kanker rongga mulut mulai sekarang, selain itu harus ada pada setiap orang, terutama di Indonesia. Banyak orang yang masih menganggap sepele terhadap fungsi kesehatan rongga mulut, padahal rongga mulut merupakan pintu terdepan dari kesehatan tubuh secara keseluruhan. Apabila rongga mulut tidak sehat maka akan memudahkan penjalaran berbagai penyakit ke seluruh tubuh.

BAB 2

Tumor Ganas

PENGGOLONGAN NAMA

Pemberian nama pada suatu tumor ganas berdasarkan jaringan asal suatu tumor atau yang disebut jaringan parenkim, maka pemberian nama suatu tumor maupun kanker dibagi menjadi dua, yaitu jaringan asal epitel dan jaringan asal mesenkimal.

Jaringan Asal Epitel

Bila suatu tumor ganas berasal dari jaringan epitel atau parenkimnya adalah epitel, baik yang terjadi pada mukosa maupun kelenjar liur, maka diberi nama Karsinoma. Seperti contoh pada kanker mukosa yang berasal dari epitel skuamus rongga mulut, maka bernama “Karsinoma Sel Skuamus”, karena kanker tersebut berasal dari epitel sel skuamus. Bila berasal dari kelenjar (adeno) maka bernama “Adeno Karsinoma”, hal ini sesuai

■ Mengapa terjadi Kanker

dengan jaringan asalnya, yaitu epitel kelenjar atau disebut adeno.

Jaringan Asal Mesenkimal

Apabila jaringan asal atau parenkimnya adalah mesenkimal, maka diberi tambahan nama Sarkoma. Seperti contoh kanker yang berasal dari mesenkim tulang (osteo), maka bernama “Osteo Sarkoma”. Contoh lain misalkan berasal dari jaringan ikat (fibrous) akan diberi nama menjadi “Fibro Sarkoma”, bila berasal dari lemak (lipid) diberi nama Liposarkoma.

MANIFESTASI KLINIK

Bentuk klinis dari suatu keganasan di rongga mulut yang khas pada kanker adalah ulser keras dengan bagian tepinya menonjol. Keberadaan ulser pada rongga mulut yang tidak membaik dalam 2 minggu harus segera dilakukan pemeriksaan untuk memastikan jenis kelainan tersebut, dapat melalui sitologi atau biopsi. Apabila ulser berlanjut menjadi suatu keganasan, maka penderita akan mengeluh adanya rasa nyeri tekan, sulit mengunyah, menelan, atau bicara, kadangkala disertai batuk dengan dahak yang bercampur darah. Penting pula untuk melakukan pemeriksaan pada kelenjar limfe, bila keadaan berlanjut maka seringkali disertai pembesaran nodus limfe servikal.

Banyak dan kompleksnya faktor penyebab suatu keganasan di dalam rongga mulut menyulitkan menentukan etiologinya secara pasti. Meskipun risikonya tergolong kecil, para ilmuwan menemukan bukti bahwa salah satu penyebab adalah seks oral. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui faktor penentunya. Beberapa peneliti mengasumsikan keterkaitan antara infeksi penyakit seksual menular selain mengakibatkan kanker mulut rahim juga dapat menjadi pemicu kejadian di kanker rongga mulut. Kanker rongga mulut umumnya memberikan bau yang tidak sedap karena keadaan ini terkait dengan oral higienis penderita yang buruk karena tidak bisa melakukan pembersihan yang optimal bila seluruh selaput lunaknya mengalami luka atau borok.

Beberapa peneliti menemukan beberapa virus yang terkait dengan kanker rongga mulut, salah satunya adalah *human papilloma virus* (HPV). Jenis yang sudah dikenal adalah HPV 16 dapat memicu kejadian kanker. Gejala yang biasanya ditemukan pada kanker rongga mulut tahap dini seringkali tidak ada tanda-tanda yang mengkhawatirkan karena diameternya kecil, kurang dari 2 cm, berwarna kemerahan dapat disertai atau tanpa suatu bentukan putih licin halus dan menampakkan sedikit penebalan. Biasanya keganasan ditandai oleh adanya ulser, apabila ulser tidak segera sembuh, maka keadaan ini merupakan suatu tanda bahwa telah terjadi proses keganasan. Berbagai tanda lain dari ulser suatu

■ Mengapa terjadi Kanker

proses keganasan, yaitu ulser pada bagian tepinya membentuk benjolan yang lebih tinggi dari sekitarnya dan indurasi (lebih keras) pada bagian dasarnya terdapat beberapa papula dan mengelupas.

Beberapa tanda yang harus diperhatikan bila ditemukan pada lapisan selaput lunak rongga mulut yang memungkinkan adanya kanker mulut yang terjadi pada tahap awal maupun tahap lanjut antara lain:

1. adanya bercak bersisik yang berwarna putih dan tidak bisa lepas secara otomatis;
2. adanya suatu bentukan benjolan berwarna gelap yang timbul dan ukuran membesar dengan cepat;
3. ulser atau sariawan yang sulit sembuh walau telah diberikan pengobatan;
4. gusi bengkak, kemerahan, dan mudah berdarah;
5. gigi yang tanggal atau lepas dengan sendirinya tanpa ada riwayat trauma;
6. parastesi atau mulut, seperti kesemutan dan anastesi atau mati rasa di rongga mulut;
7. sakit bila mulut digerakkan;
8. setelah melakukan cabut gigi namun luka yang tidak sembuh-sembuh;
9. terasa sakit untuk mengunyah dan menelan; dan
10. adanya pembesaran pada kelenjar limfe leher.

PATOFISIOLOGI

Sebagian gambaran patofisiologi akan dijelaskan pada Bab selanjutnya. Seperti telah diketahui bahwa suatu

keganasan adalah penyakit genetika atau melibatkan perubahan suatu gen. Sel kanker terjadi karena adanya transformasi sel dari normal menuju ganas. Terdapat beberapa tahap perubahan pada sel transformasi, pertama adalah hiperplasi sel yang kemudian diikuti oleh displasia sel, walaupun pada kondisi ini sel tersebut dapat kembali normal bila berbagai faktor penyebab diketahui dan segera dilakukan pengelolaan dengan baik. Namun, seringkali keadaan ini diabaikan karena tidak memberikan gangguan fungsi yang berarti pada penderita, sehingga keadaan akan berlanjut pada tahap berikutnya, yaitu adanya benjolan yang berbatas jelas, biasanya benjolan tersebut masih jinak atau disebut tumor jinak. Bila keadaan tersebut tidak segera ditangani dengan baik maka keadaan akan berlanjut menjadi karsinoma in situ. Keadaan tersebut merupakan tanda kejadian suatu tumor ganas.

Pada sel yang mengalami transformasi tersebut karena pada genetik pengatur pembelahan sel mengalami mutasi. Hal ini terjadi akibat paparan berbagai zat karsinogen seperti asap yang dapat berasal dari rokok, kendaraan bermotor, jelaga hasil limbah pabrik, makanan yang dibakar, radiasi sinar ultra violet, sinar X, maupun infeksi virus. Zat karsinogen tersebut menyebabkan kerusakan pada DNA sel dan mutasi pada gen pengatur apoptosis dan proliferasi sel. Hal tersebut menyebabkan sel mengalami transformasi, membelah terus menerus, sedangkan apoptosis terhambat sehingga terjadi proses

■ Mengapa terjadi Kanker

karsinogenesis/tumorigenesis. Proses karsinogenesis ini multistep karena dibagi menjadi 3 tahap.

1. Step pertama merupakan tahap inisiasi, di mana terjadi kontak antara DNA sel normal dengan zat karsinogen yang memicu sel normal tersebut transformasi.
2. Step kedua, tahap promosi, sel yang mengalami transformasi tersebut membentuk suatu klonal dengan cara pembelahan (poliferasi).
3. Step ketiga, tahap progresi, sel yang telah mengalami poliferasi tersebut berkembang lebih lanjut dengan satu atau lebih karakteristik sel neoplasma ganas.

FREKUENSI KEGANASAN RONGGA MULUT

Frekuensi kanker di rongga mulut, 3% dari seluruh kanker yang ada di tubuh, jumlah kasus baru setiap tahun selalu meningkat. Budhy *et al.*, (2001) mengatakan bahwa dari total seluruh tumor rongga mulut sebanyak 2193 kasus didapatkan jumlah tumor ganas yang terjadi di Jawa Timur periode 1987-1992 sebesar 45,3%, dan hampir 71% adalah jenis Karsinoma Sel Skuamus. Dari laporan Budipramana dan Budhy (2013) bahwa jumlah kasus Karsinoma Sel Skuamus yang didapatkan di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2003 sebesar 25 kasus, setelah beberapa tahun kemudian ternyata jumlah kasusnya masih tetap tinggi, yaitu 32 kasus pada tahun 2009. Selain jenis Karsinoma Sel Skuamus didapatkan

pula jenis kanker pada Kelenjar Liur sebesar 21,5%, sedangkan Sarkoma 4,5%. Jenis kanker di rongga mulut yang terbanyak adalah Karsinoma Sel Skuamus, sebesar 90 sd 95%.

FAKTOR USIA

Faktor usia kejadian kanker rongga mulut, telah terjadi perubahan, pada dekade delapan puluhan banyak terjadi pada usia 60-an tahun. Pada dekade 1990-an paling banyak terjadi pada usia 50-an tahun. Sedangkan pada dekade 2000-an predileksi usia bergeser menjadi lebih muda menjadi 40 tahun bahkan pada dekade saat ini sudah banyak ditemukan kanker rongga mulut pada usia remaja. Keadaan ini biasanya dikaitkan dengan gaya hidup anak muda sekarang yang mulai menggunakan rokok maupun minuman keras sebagai model pergaulan di kalangan anak jaman sekarang. Selain itu pola makan dan minum jaman sekarang yang bersifat instan serta banyak mengandung bahan penambah rasa yang berasal dari bahan kimia, juga bahan pewarna yang bersifat karsinogenik. Selain hal tersebut di atas, era saat ini banyak dilakukan rekayasa genetik pada berbagai produk makanan, kemungkinan keadaan tersebut juga akan berdampak pada perubahan genetik pada orang yang mengkonsumsinya. Apabila keadaan tersebut berlangsung terus menerus maka memungkinkan terjadi perubahan atau mutasi genetik yang menjadi dasar patogenesis suatu kanker.

■ Mengapa terjadi Kanker

BERDASAR LOKASI DI RONGGA MULUT

Berdasarkan lokasi atau predileksi tempat kejadian atau lokasi kanker rongga mulut, maka lokasi di mukosa rongga mulut bervariasi. Pada periode 1980-an dan 1990-an, lokasi yang paling banyak terjadi di daerah bibir terkait dengan kebiasaan menginang atau susur tembakau, selain itu kebiasaan merokok dengan pipa. Namun pada awal 2000-an, lokasi terbanyak ditemukan di lidah, sedangkan pada tahun 2010 banyak ditemukan pada gingival. Perubahan predileksi kanker rongga mulut ini tidak hanya terkait dengan gaya hidup atau kebiasaan, tetapi bisa pula pada berbagai faktor penyebab kanker yang sangat heterogen dan faktor predisposisi seperti iritasi kronis tumpatan yang tidak baik, infeksi virus, jamur maupun bahan-bahan kimia yang banyak dipakai saat ini pada beberapa makanan minuman termasuk bidang kesehatan.

PREDILEKSI LOKASI KANKER RONGGA MULUT

Kanker pada Lidah

Lebih dari 80% kanker yang terjadi di lidah menempati lokasi pada dua per tiga lidah bagian anterior (yang paling sering terletak pada tepi lateral dan bagian bawah lidah), sedangkan pada bagian posterior lidah hanya ditemukan sedikit. Biasanya simtomatis pada penderita bergantung daerah lokasinya, apabila pada bagian dua per tiga anterior lidah seringkali timbul suatu

bentukan yang kadangkala tidak sakit sehingga seringkali tidak diindahkan. Begitu pula bila timbul pada sepertiga posterior kanker tersebut juga selalu tidak diketahui oleh penderita. Sedangkan rasa sakit yang dirasakan biasanya dikira karena adanya sakit tenggorokan kemungkinan kondisi influenza biasa. Walaupun demikian kanker yang terletak pada dua per tiga anterior lidah lebih cepat dideteksi dini dibandingkan dengan yang terletak pada sepertiga posterior.

Kanker pada Bibir

Kanker yang terletak di bibir banyak dikaitkan dengan aktivitas maupun kebiasaan orang yang sering berada di luar rumah, kuli bangunan, kuli jalan dan petani sehingga sering terpapar sinar matahari. Seperti telah disebutkan sebelumnya bahwa sinar matahari merupakan salah satu faktor terjadinya karsinogenesis kanker bibir. Pada beberapa kasus lebih banyak ditemukan pada bibir bawah dibandingkan bibir atas. Perjalanan penyakit pada awal pertumbuhan lesinya dapat berupa nodul atau benjolan kecil, bisa pula berbentuk ulser kecil yang tidak kunjung sembuh kemudian melebar dan mengelupas sampai akhirnya membentuk borok. Mengingat lokasi yang mudah dilihat maka perlunya melakukan deteksi dini tumor pada keadaan ini sehingga kesempatan untuk dapat segera diatasi lebih baik.

■ Mengapa terjadi Kanker

Kanker Dasar Mulut

Kanker dasar mulut juga merupakan predileksi lokasi yang paling sering ditemukan selain pada lidah, biasanya dikaitkan dengan kebiasaan buruk minum alkohol dan penggunaan tembakau. Pada awal kejadian biasanya tidak menimbulkan gejala karena lokasi yang jarang terlihat. Bila lesi semakin membesar, penderita akan mengeluhkan adanya tonjolan pada dasar mulut dan/atau terasa mengganggu serta tidak nyaman.

Kanker pada Mukosa Pipi

Kanker jenis ini banyak ditemukan di negara yang sedang berkembang dan pada daerah yang masih konvensional di mana beberapa orang mempunyai kebiasaan mengunyah/*chewing*. Keberadaan campuran beberapa bahan seperti pinang, daun sirih, kapur, dan tembakau, di mana keadaan tersebut kontak secara langsung dalam jangka waktu yang lama. Biasanya masih banyak ditemukan pada orang tua yang tinggal di pedesaan.

Kanker pada Palatum

Kasus kanker palatum yang terjadi seringkali ditemukan pada daerah yang masyarakatnya mempunyai kebiasaan merokok namun dengan cara terbalik sehingga panas api dan asap rokok berada di dalam mulut, seperti

telah dijelaskan bahwa salah satu penyebab kanker adalah asap rokok. Kanker pada palatum adalah salah satu jenis keganasan di rongga mulut yang banyak ditemukan. Keadaan yang terjadi pada selaput lunak/mukosa karena kebiasaan merokok secara terbalik adalah adanya ulser, selaput lunak yang menipis kemudian erosi, kemerahan sampai kecokelatan karena terbakar.

PREDILEKSI SEKS

Pada beberapa penelitian terdahulu bahwa predileksi seks atau jenis kelamin, didapatkan jumlah kasus yang berbeda. Pada dekade delapan puluh dan sembilan puluh jumlah kasus pada jenis kelamin laki-laki lebih dominan dibanding perempuan, begitu pada awal tahun 2000-an masih banyak pada pria. Namun, sejak tahun 2010 mulai bergeser, yaitu jumlah kasus antara laki-laki dan perempuan hampir sama. Keadaan ini menggambarkan bahwa saat ini kejadian kanker rongga mulut pada perempuan mulai banyak ditemukan. Hal ini kemungkinan karena gaya hidup perempuan saat ini mulai berubah, banyak yang mulai punya kebiasaan merokok bahkan minum minuman keras walaupun faktor penyebab kanker rongga mulut tidak hanya disebabkan oleh rokok. Banyak pula faktor penyebab lain seperti tembakau. Saat ini juga masih banyak perempuan yang menggunakan tembakau untuk menginang. Kemungkinan lain bisa pula disebabkan oleh defisiensi nutrisi pada

■ Mengapa terjadi Kanker

perempuan Indonesia, hal ini bisa dikaitkan dengan keadaan perempuan yang harus mempunyai anak, mulai mengandung sampai melahirkan memerlukan asupan nutrisi yang banyak. Namun masih didapatkan budaya Indonesia khususnya pada suku Jawa, bahwa seorang perempuan lebih banyak mengalah atau menerima apa adanya termasuk terhadap kebutuhan sandang pangan. Selain itu kemungkinan perempuan ingin kelihatan langsing sehingga banyak yang mengurangi jumlah asupan makanan atau melakukan diet. Keadaan seperti ini seringkali menyebabkan perempuan mengalami defisiensi nutrisi.

ETIOLOGI

Pada tumor ganas atau kanker yang terjadi di rongga mulut etiologinya sangat kompleks yang multifaktorial. Dari multistep kejadian suatu kanker yang terdiri dari beberapa tahap terdiri dari inisiasi, promosi, dan progresi tumor memungkinkan penyebabnya bermacam-macam juga. Selain itu, setiap faktor penyebab mempunyai mekanisme yang berbeda untuk dapat menimbulkan suatu kanker. Secara umum, etiologi kanker rongga mulut dapat dibagi atas beberapa faktor berikut.

- a. Faktor lokal atau intra oral, yang termasuk seperti higienis rongga mulut yang tidak baik, iritasi kronis dari tumpatan yang terlalu besar, gigi-gigi yang berlubang dan tidak dirawat, sisa akar gigi yang dibiarkan. Pemakaian gigi palsu yang tidak tepat.

- b. Faktor luar atau ekstra oral, yaitu faktor yang berasal dari luar tubuh antara lain bahan karsinogen kimia berasal dari rokok termasuk cara merokok, selain itu dapat pula dari tembakau yang dikinang, jejas fisik, gaya hidup, radiasi sinar matahari dan ionisasi, virus, bakteri, dan jamur.
- c. Faktor *host* dapat diartikan bahwa *host* adalah tubuh secara umum maupun sel somatik termasuk genetik, sistem imun pada seseorang, selain hal tersebut juga yang terkait adalah usia, jenis kelamin, nutrisi/ bahan makanan dan psikis. Masih berada dalam faktor *host* adalah herediter atau faktor keturunan.

Etiologi atau faktor penyebab kanker sangat kompleks dan heterogen. Namun dapat dijabarkan 10 penyebab yang paling sering ditemukan terkait dengan kanker rongga mulut yaitu:

1. tembakau,
2. alkohol,
3. bakteri dan jamur,
4. defisiensi makanan,
5. sinar matahari,
6. virus,
7. genetik,
8. psikis,
9. herediter, dan
10. *misscelanous faktor* (berbagai macam faktor yang saling terkait).

■ Mengapa terjadi Kanker

PATOGENESA KANKER

Kebiasaan merokok yang masih banyak didapatkan pada masyarakat Indonesia merupakan salah satu faktor penyebab kejadian kanker di rongga mulut masih cukup tinggi. Selain itu di beberapa daerah juga masih banyak masyarakat Indonesia yang punya kebiasaan menggunakan tembakau untuk menginang. Pada tembakau yang dibakar atau rokok akan mengeluarkan asap, di mana di dalam asap terkandung bahan yang sangat karsinogenik, yaitu senyawa Benzopyren. Senyawa ini sangat reaktif dan dapat terikat secara kovalen dengan DNA (Asam Deoksiribo Nukleat) sel tubuh, yaitu suatu asam nukleat yang menyimpan semua informasi genetika. Bila senyawa tersebut sudah terikat dengan DNA sel maka akan menyebabkan kerusakan DNA. Hal ini akan menyebabkan terjadi mutasi sel. Tembakau yang tidak dibakar juga mengandung suatu bahan yang bersifat karsinogenik, yaitu nitrosamin. Senyawa nitrosamin tersebut sangat potensial merusak DNA sel.

Alkohol merupakan salah satu faktor penting terhadap kejadian keganasan rongga mulut, karena alkohol dapat menyebabkan terjadi perubahan DNA/ mutasi DNA pada sel. Pada orang yang minum alkohol sekitar 7 ons/hari dapat meningkatkan risiko kanker. Risiko tinggi apabila konsumsi kombinasi alkohol dan perokok berat, kemudian ditunjang pula dengan higienis rongga mulut buruk serta banyak gigi yang karies.

Bakteri *Treponema Pallidum* merupakan penyebab penyakit *Syphilis*. Pada orang yang menderita penyakit tersebut bila tidak dilakukan pengobatan dengan tuntas maka dapat menyebabkan kerusakan permanen pada mukosa rongga mulut yang akan berdampak menjadi faktor pencetus suatu kanker. Pada *Syphilis* stadium tiga yang biasa disebut *Gumma* akan menyebabkan nekrosis pada mukosa. Hal ini dapat menjadi faktor predisposisi *host*, yaitu menurunnya sistem imun, selain itu dapat pula sebagai tempat masuknya berbagai bakteri maupun virus. Keadaan tersebut merupakan salah satu faktor penyebab kanker.

Kekurangan asupan nutrisi dapat merupakan salah satu penyebab kanker. Kekurangan vitamin merupakan hal yang terkait dengan kanker, sebagai contoh vitamin C sangat dibutuhkan untuk proses penyembuhan dan regenerasi sel serta membantu sistem imun. Apabila seseorang terlalu lama mengalami defisiensi nutrisi maka akan memengaruhi banyak faktor metabolisme tubuh. Keadaan tersebut juga akan berdampak pada kejadian suatu penyakit kanker.

Sinar matahari (ultra violet A dan B) yang dapat memancar sampai ke bumi. Sinar UVA mempunyai kemampuan menembus sampai ke dalam sel, oleh karena itu bila sering terpapar UVA, memungkinkan akan merusak DNA di dalam sel. Hal ini dapat berakibat pada mutasi DNA sel, sehingga akan menyebabkan perubahan

■ Mengapa terjadi Kanker

pada sistem genetika dalam sel. Keadaan tersebut merupakan salah satu faktor penyebab kanker.

Sampai saat ini masih menjadi perdebatan, bahwa trauma dapat menyebabkan kanker. Namun bila ditinjau dari beberapa kasus yang memperlihatkan kejadian kanker rongga mulut banyak pula ditemukan pada orang yang mempunyai tumpatan *overhanging*/terlalu besar atau gigi dengan karies yang tidak dilakukan penambalan, maka dapat dikatakan bahwa trauma termasuk faktor penyebab kanker. Hal tersebut dapat dikaitkan dengan kondisi luka atau ulser akibat iritasi kronis yang dapat menjadi tempat masuknya berbagai mikroorganisme, selain itu juga berpengaruh pada penurunan sistem imun, maka trauma maupun iritasi kronis dapat menjadi penyebab kejadian kanker.

Virus merupakan mikroorganisme yang dapat beradaptasi dengan baik, tetap eksis dalam keadaan *dorman* di luar sel inang. Banyak virus dapat tetap *dorman* untuk jangka waktu yang sangat panjang dan dalam beberapa tahun tetap hidup. Suatu virus yang *dorman* mirip dengan inti sel minimal yang kehilangan sitoplasma. Dengan demikian dapat membawa instruksi berupa kode-kode dalam kromosom. Hanya dengan memasuki sel inang suatu virus dapat memiliki mesin metabolisme yang sangat diperlukan untuk replikasi. Bila suatu virus menginfeksi sel inang yang cocok dia mengubah sitoplasma inang ke dalam suatu bentuk yang dapat menghasilkan komponen untuk partikel

virus tersebut. Dalam hal ini virus adalah parasit yang harus intraseluler. Kanker yang ada kaitannya dengan virus adalah kanker nasofaring, uterus, karsinoma sel skuamous, jaringan limfoid *african jaw lymphoma leukemia*, limfoma maligna. Contoh virusnya seperti:

1. *Epstein Barr Virus* (EBV), menyebabkan infeksi mononukleosis penyakit yang terkait antara lain: *African Jaw Lymphoma Leukemia (Burkitt's Lymphoma)*, karsinoma nasofaring, dan limfoma maligna;
2. *Cytomegalovirus* (CMV) berhubungan dengan sarkoma Kaposi;
3. *Herpes Simplex Virus Type II* (HSV Type II), terkait dengan karsinoma serviks uteri; dan
4. HPV (*Human Papiloma Virus*) banyak dikaitkan dengan karsinoma rongga mulut dan karsinoma serviks uteri.

KARSINOGEN

Karsinogen adalah salah satu faktor penyebab adalah bahan yang bersifat karsinogenik. Karsinogen menurut asalnya dapat dibagi menjadi dua bagian utama, yaitu:

1. eksogen: kimiawi, virus, fisis; dan
2. endogen: hormon; genetik.

Pembagian eksogen berdasarkan jenis, antara lain:

- a) kimiawi;
- b) virus;

■ Mengapa terjadi Kanker

- 10
- c) fisis; dan
 - d) hormon.

Tiga faktor karsinogen utama dari kanker mulut adalah tembakau, alkohol, dan virus. Sekitar 60% kanker mulut berkaitan dengan HPV.

Karsinogen Kimiawi

Karsinogen kimiawi meliputi arang, asap, zat penambah warna buatan, bahan alkali, plastik, rokok, dan bahan pengawet. Asap dapat berasal dari rokok, pembuangan pabrik atau kendaraan bermotor, mengandung zat aktif hidrokarbon polisiklik. Bahan karsinogenik lain yang terdapat dalam rokok, yaitu *acroulin, formaldehid, nitrous oxide, ammonia, tar, formic acid, methanol, nikotin, methyl chloride, hydrogen cyanide*, dan karbon monoksida.

Sebenarnya di dalam tubuh manusia mempunyai enzim penghancur zat karsinogenik, seperti *benzopyrene hidrosilase* atau enzim lain yang berada dalam retikulum endoplasmik yang mempunyai kemampuan menghancurkan sifat karsinogenik dari karsinogen hidrokarbon tersebut. Bila bahan karsinogenik memapar sangat berlebihan dan dalam waktu yang panjang maka enzim-enzim tersebut menjadi terganggu fungsinya. Beberapa contoh zat karsinogenik, sebagai berikut.

- a. Zat pewarna Azo
Dimethylaminoazobenzene (butter yellow) dalam penelitian telah dilaporkan menimbulkan kanker hati pada tikus, bila terjadi defisiensi vitamin riboflavin. Vitamin ini sebagai ko-enzim yang dapat memecah zat warna tersebut.
- b. Zat pewarna *aniline*
Bahan perwarna ini seringkali dikaitkan dengan kanker *urine bladder*. Karsinogen yang berperan pada bahan tersebut di sini adalah *beta naphthylamine*.
- c. Bahan alkaloid
Salah satu contoh bahan tersebut adalah Nitrogen *mustard*.
- d. Plastik
Bahan plastik ini merupakan salah satu contoh karsinogen yang bersifat fisis, karena zat yang terkandung di dalam plastik dapat menyebabkan hubungan antara sel dengan jaringan akan terganggu.
- e. Asap rokok
Bahan yang terdapat dalam asap rokok banyak dikaitkan dengan kanker rongga mulut dan paru. Apabila bahan asap rokok yang terisap maka dapat menyebabkan beberapa kerusakan baik pada tingkat seluler maupun DNA. Banyak penelitian yang melaporkan bahwa orang yang lebih banyak dan lebih lama merokok, mempunyai

■ Mengapa terjadi Kanker

kesempatan lebih besar terkena kanker paru baik pengisap aktif maupun pasif. Biasanya pada perokok akan tampak tanda-tanda pada mukosanya mengalami perubahan dari perubahan warna mukosa yang tampak coklat kehitaman juga ditemukan bercak seperti sisik berwarna putih dan menempel sangat keras pada mukosa sehingga sulit dikerok atau dihilangkan. Perubahan seperti itu merupakan tanda awal suatu lesi premaligna. Bila perubahan tersebut tidak diperhatikan dan tidak dilakukan penanganan dengan baik akan berubah menjadi keganasan.

f. Jamur *Pencillium griseofulvum*

Berasal dari jamur *Aspergillus flavus* yang terdapat di kacang-kacangan terutama kacang tanah. Dari beberapa penelitian ditemukan binatang yang diberi makanan kacang tanah sering menderita kanker hati. Jamur Afla toksin juga ditemukan pada susu yang berasal dari sapi dengan pola makan selalu menggunakan kacang tanah. Walaupun masih dilakukan penelitian yang lebih lanjut hubungan kacang tanah dengan kejadian kanker.

Mekanisme Kerja Karsinogen Kimiawi

Hampir semua karsinogen kimiawi bersifat mutagenik yaitu dapat mengubah sel normal menjadi sel yang mutasi. Bahan kimiawi tersebut dapat terikat

secara kovalen langsung terhadap DNA berada pada tempat tertentu di lokus molekul yang berperan pada pengaturan faktor transkripsi dan replikasi. Ikatan tersebut dapat mengganggu fungsi transkripsi, translasi sehingga akan dihasilkan mutasi genetik yang kemudian menyebabkan terbentuk protein dengan gangguan fungsi. Keadaan tersebut yang menyebabkan terjadi perubahan pada replikasi/proliferasi sel. Hal ini merupakan perubahan menuju suatu neoplastik sel/tumor sel.

Sifat karsinogenik agen kimiawi menyebabkan mutasi tidak hanya tergantung pada jenisnya saja, tetapi juga pada jumlah paparan atau dosis dan lamanya waktu terpapar. Dosis yang kecil bila diberikan berkali-kali dalam waktu yang lama memiliki potensi karsinogenik sama dengan dosis besar tunggal. Transformasi menjadi neoplasma akibat paparan oleh bahan kimiawi adalah suatu proses multistep yang dinamik. Proses tersebut bisa dibagi menjadi 2 tahap yang utama, yaitu inisiasi dan promosi. Tahap inisiasi adalah awal induksi yang bersifat menetap menyebabkan kerusakan DNA pada genom sel. Dua atau lebih inisiatif, dapat berasal dari agen kimiawi, virus onkogenik atau energi radiasi, kemudian mereka bekerja sama (ko-karsinogenesis) saling mendukung untuk menginduksi transformasi neoplastik. Pada tahap promosi, proses selanjutnya induksi oleh agen kimiawi bisa berasal dari zat yang sama atau yang lainnya, terhadap sel yang telah terlibat pada tahap inisiasi

■ Mengapa terjadi Kanker

sebelumnya. Agen promotor bersifat memperparah tahap inisiasi sehingga semakin banyak mutasi yang terjadi, pada tahap ini akan terbentuk klonal mutasi. Contoh pada tahap inisiasi, yaitu agen kimiawi tembakau yang merusak DNA sel, pada seorang peminum alkohol, di mana alkohol mempunyai kemampuan mencegah gen yang berperan pada perbaikan DNA / *Repair DNA* yang rusak. Alkohol menghambat aktivasi protein p53 yang diperlukan dan protein *Repair DNA* sehingga menghambat kemampuan tubuh untuk memperbaiki sel yang rusak.

Para peneliti telah menemukan bahwa mutasi yang multipel pada gen tertentu dapat menyebabkan keganasan pada rongga mulut, leher, dan kepala. Terdapat dua jenis gen regulator yang sudah diketahui berperan terhadap karsinogenesis, yaitu onkogen dan gen supresor tumor. Onkogen adalah gen yang mengekspresikan protein untuk merangsang proliferasi sel dan menyebabkan pada protein tertentu untuk aktivasi pada pembelahan sel menjadi lebih cepat. Saat ini telah ditemukan gen yang berhubungan dengan proses karsinogenesis, seperti onkogen EGFR (*epithelial growth faktor receptor*), famili ras, *c-myc*, *int-2*, *hst-1*, *PRAD-1* atau *siklin DI*, dan *bcl-family* di mana gen-gen tersebut mempunyai peran terhadap kejadian kanker rongga mulut, leher, dan kepala.

Gen supresor tumor, mengekspresikan protein yang berperan untuk menekan proliferasi sel. Bila

gen ini mengalami mutasi, protein yang terkait tidak dapat berfungsi dengan baik atau in-aktif maka akan menyebabkan terjadi proliferasi sel yang tidak seharusnya terjadi. Beberapa peneliti melaporkan bahwa pada kanker rongga mulut, leher, dan kepala, protein yang in-aktivasi adalah pRb, p16, dan p53.

Gen p53 ditemukan in-aktif pada kanker rongga mulut, kepala, dan leher. Gen p53 adalah salah satu gen sel yang mengatur pada siklus sel, mengatur pada fase G1, pada saat siklus sel istirahat (*Restricted cyclus*) di mana pada fase tersebut p53 dapat mengatur dan transaktivasi dengan beberapa gen lain yang mengatur *repair gen* dan apoptosis (kematian sel yang terprogram), sehingga ada dua kemungkinan yang terjadi pada DNA yang rusak, pertama akan diperbaiki oleh *repair gen* dan yang kedua mengalami apoptosis. Peran gen p53 sangat penting menentukan kelanjutan DNA yang rusak apakah berlanjut menjadi mutasi, atau diperbaiki dan mati.

Saat ini sangat banyak yang tertarik untuk meneliti gen p53 karena gen ini berperan sangat besar terhadap kanker dan dapat mencegah kejadian tumor bila fungsinya baik. Gen ini terletak pada lengan pendek kromosom 17, akan berfungsi aktif bila ada kerusakan DNA sel, segera melakukan penghentian proses pertumbuhan dan pembelahan sel sampai kerusakan diperbaiki. Gen p53 berfungsi sebagai gen supresor tumor,

■ Mengapa terjadi Kanker

yaitu menahan gen yang rusak akibat efek mutagenik karsinogen agar tidak melanjutkan pembelahan sel. Bila gagal karena p53 in-aktif maka kondisi untuk kematian sel juga terganggu menyebabkan sel dengan kerusakan DNA tidak mengalami apoptosis.

Berdasar penelitian Budhy (2004) ditemukan mutasi gen p53 sebesar 60% pada kanker rongga mulut yang terjadi pada manusia. Gen p53 yang mengalami mutasi menjadi in-aktif sehingga gagal menahan fase G1 untuk melanjutkan siklusnya, sehingga sel dengan DNA yang rusak berlanjut membelah dan proliferasi, keadaan tersebut mengakibatkan terjadi akumulasi mutasi. Bila akumulasi mutasi membentuk klonal mutasi maka dapat mengakibatkan terjadi transformasi neoplastik. Sebagai contoh karsinogen kimiawi seperti asap rokok dapat mengeluarkan efek karsinogenik yang potensial menyebabkan mutasi gen p53. Alkohol dapat menambah parah sifat karsinogenik asap rokok dengan lebih meningkatkan frekuensi mutasi gen p53. Pada mereka yang merokok dan juga peminum alkohol maka mempunyai kecenderungan terjadi in-aktivasi gen p53 lebih besar, mengingat dua zat tersebut adalah karsinogen kimiawi.

Karsinogen Virus

Banyak jenis virus yang telah diketahui bersifat onkogenik. Terdapat dua jenis kelompok virus onkogen,

10
yaitu virus RNA rantai tunggal dan virus DNA rantai ganda. Contoh virus RNA adalah HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) penyebab AIDS, sedangkan contoh virus DNA adalah HPV (*Human Papiloma Virus*). Virus HIV pada penderita AIDS mempunyai kemampuan untuk menimbulkan kanker jenis sarkoma Kaposi. Jenis virus yang menginfeksi pada Hepatitis B, C, E dapat menyebabkan kejadian karsinoma sel hepar sedangkan HPV mempunyai peran pada kejadian tumor Papiloma, kanker rongga mulut, dan kanker leher rahim.

Mekanisme Kerja Karsinogen Virus

Virus mempunyai kemampuan insersi ke dalam sel melalui membran sel kemudian menetap sehingga dapat mengubah sistem genetika sel dan menyebabkan transformasi sel. Salah satu kemampuan karsinogenesis virus adalah melakukan in-aktivasi gen supresor tumor. Sel yang mengalami transformasi akan mengalami:

- a. perubahan pola pertumbuhan sel, yaitu kecepatan pertumbuhan sel meningkat dan perlekatan sel menurun;
- b. perubahan pada permukaan sel: peningkatan kecepatan pemindahan nutrisi sel, peningkatan sekresi protease atau aktivator protease, perubahan komposisi glikoprotein dan glikolipid, seringkali juga terbentuk protein yang telah tersandi oleh virus tersebut;

■ Mengapa terjadi Kanker

- c. perubahan nukleotide, aktivasi atau represi gen tertentu; dan
- d. tumorigenesitas, yaitu kemampuan mengubah menjadi tumor atau neoplasma. Contoh virus HPV menginfeksi sel epitelial mukosa dan melakukan replikasi di dalam sel epitelial tersebut, kemudian menyebabkan sel epitelialnya menjadi proliferasi.

Pada beberapa orang kelompok usia muda yang tidak merokok dan tidak mengonsumsi alkohol apabila ditemukan menderita kanker maka virus bisa merupakan faktor penyebab yang berkaitan dengan kejadian kanker terutama yang terjadi pada tempat target virus. Sebagai contoh virus HPV dapat ditularkan melalui hubungan seks antar pasangan, hal itu menjadi suatu keterkaitan antara peningkatan risiko kejadian kanker mulut pada kelompok usia muda yang tidak merokok dan minum alkohol.

HPV memiliki lebih dari 100 *strain*. Didapatkan 5 *strain* HPV terutama HPV16 dan 18 sangat berisiko menyebabkan transformasi seperti displasia, kanker pada kanker leher rahim dan orofaring (meliputi bagian tengah faring-laring, palatum lunak, ventral lidah, dan tonsil). Hampir sedikitnya 30 *strain* virus HPV mempunyai risiko yang rendah namun dapat menyebabkan papiloma. Biasanya penderita mempunyai lebih dari satu *strain* virus tersebut. Virus HPV menyebabkan

kerusakan p53 dalam sel. Penderita yang terinfeksi virus tersebut, seringkali tidak merasakan hal ini karena virus memiliki masa inkubasi yang panjang sehingga infeksi dapat menyebar luas (terlebih bila dikarenakan hubungan seksual) juga bisa menyebabkan perkembangan ke arah keganasan.

Virus herpes dianggap memberikan kontribusi pada kejadian kanker rongga mulut. Beberapa DNA virus herpes tertentu termasuk virus *Epstein Barr*, virus *sitomegalo*, dan virus herpes simpleks banyak pula ditemukan pada jaringan biopsi dan sitologi dari kanker di rongga mulut. Beberapa gen yang mengodekan virus tersebut terlihat pada stadium inisiasi dari multistep karsinogenesis.

Ditemukan virus baru yang dinamakan virus *human herpes 8*, yang didapatkan terkait dengan sarkoma kaposi pada penderita AIDS. Diasumsikan bahwa virus ini terlibat dalam perkembangan sarkoma kaposi, karena dijumpai pada semua bentuk sarkoma kaposi. Hampir sekitar 50% sarkoma kaposi pada penderita AIDS mempunyai manifestasi dalam rongga mulut di mana predileksi paling sering pada palatum keras dan gingiva.

Karsinogen Fisis

Karsinogen bersifat fisis yang sangat karsinogenik adalah sinar radioaktif berasal dari sinar-X, radium,

■ Mengapa terjadi Kanker

dan bom atom (Hiroshima). Pada Karsinogen tersebut ditemukan keterkaitannya dengan kanker kulit, leukemia, sarkoma tulang, adenokarsinoma mammae.

Sinar X dapat menyebabkan gangguan pada nukleoprotein kromosom sel sehingga berubah mengakibatkan terjadi kanker. Penyinaran dari sinar X dapat merusak molekul asam nukleat, hal ini disebabkan oleh terlepasnya elektron sehingga terjadi perubahan fisik atom tersebut dan perubahan kimia dalam molekul.

Sinar matahari dan ultraviolet juga merupakan faktor yang memicu kanker terutama pada bagian permukaan seperti bibir dan bagian lain dari kulit tubuh. Penduduk ras berkulit putih bila bekerja di tempat terbuka lebih banyak menderita kanker kulit wajah seperti basalioma. Kanker ini walaupun jarang ditemukan pada ras kulit hitam karena kulitnya dilindungi pigmen melanin yang tebal namun juga dilaporkan banyak kasus yang juga ditemukan. Terdapat laporan bahwa jumlah kasus kanker bibir saat ini menurun, hal ini kemungkinan karena adanya kesadaran terhadap bahaya paparan sinar matahari dalam waktu lama dan mulai muncul penggunaan losion pelindung sinar matahari.

Faktor radiasi sinar-X juga menjadi perhatian serius karena saat ini banyak dilakukan pemeriksaan radiografi secara rutin. Apalagi praktik dokter gigi juga mulai menggunakan sinar X untuk membantu perawatan. Namun tidak disadari bahwa dampak paparan radiasi

akan berkumulasi selama hidup. Sinar-X ini berperan dalam beberapa kanker rongga mulut, leher, dan kepala.

Karsinogen Hormon

Karsinogen hormon dapat berasal dari hormon utama manusia, yaitu estrogen dan androgen. Hormon tersebut sangat berguna untuk metabolisme fisiologis seseorang. Apabila aktivitasnya berubah akan memengaruhi faktor fisiologis pada jaringan tertentu sehingga membuat jaringan tersebut rentan akibatnya terjadi proses karsinogenesis. Contoh seperti hormon estrogen yang dapat menimbulkan adenokarsinoma mammae dan serviks uteri. Hormon androgen yang berasal dari testis atau kelenjar adrenal dapat menimbulkan karsinoma prostat.

Ko-Karsinogen

Selain karsinogen utama tersebut di atas terdapat pula karsinogen tambahan yang disebut ko-karsinogen. Karena karsinogen ini merupakan faktor pendukung sehingga proses karsinogenesis semakin cepat. Termasuk ko-karsinogen adalah diet, umur, keturunan, rangsang menahun, dan trauma.

a. Diet

Diet atau pengaturan makan juga merupakan salah satu faktor. Bila pola makan yang tidak seimbang sehingga dapat kekurangan salah satu bahan

■ Mengapa terjadi Kanker

nutrisi dapat berpengaruh pada sistem metabolisme tubuh. Sebagai contoh defisiensi vitamin B dapat menyebabkan kanker hati. Defisiensi *choline* yang lama dapat menimbulkan karsinoma hati dan paru. Pengaturan pola makan yang baik dapat menimbulkan efek pencegahan yang signifikan terhadap kejadian kanker di rongga mulut, hal ini tampak pada kelompok orang yang mengonsumsi sayuran zat beta karotin dan buah-buahan dengan banyak kandungan asam sitrat. Pada kelompok orang ini data kasus kanker rongga mulut yang sedikit.

b. Umur

Berdasarkan data lebih banyak kanker ditemukan pada usia lanjut, hal ini disebabkan usia lanjut seringkali menyebabkan ketidakseimbangan hormon dan terjadi penurunan sistem imun atau ketahanan tubuh, selain itu paparan karsinogen dengan waktu yang lama memberi kesempatan untuk mengubah sel normal menjadi kanker.

c. Keturunan

Faktor keturunan atau herediter lebih banyak berhubungan dengan faktor hormonal dan sistem genetika seseorang. Pada orang yang mudah terserang kanker biasanya mempunyai sistem hormonal yang berbeda dengan orang yang tidak terserang kanker, namun demikian gaya hidup juga ikut menentukan pola perubahan hormonal. Contoh

tumor yang diduga berhubungan dengan faktor genetik/keturunan antara lain neuroblastoma, polip multipel pada usus besar, dan xeroderma pigmentosum.

d. Rangsang Menahun

Pada penderita dengan batu ginjal biasanya akan mengalami karsinoma piala ginjal. Seseorang yang menderita *schistosomiasis* seringkali terjadi karsinoma kandung kemih. Iritasi yang kronis atau rangsangan menahun akan memicu radang sehingga terjadi kerusakan jaringan, walaupun tubuh mempunyai kemampuan untuk menyembuhkan. Kerusakan jaringan dan penyembuhan yang bersifat rekuren atau terjadi berulang-ulang akan mengganggu keseimbangan sistem imun keadaan tersebut juga dapat mendorong kejadian suatu kanker. Keadaan tersebut dapat dilihat pada sariawan yang berulang ini sering terdapat pada mulut, lidah, dan lambung. Di mana terjadi oleh karena iritasi kronis seperti gigi yang tajam, gigi tiruan atau tambalan yang mengiritasi dapat menyebabkan terjadi ulser dan bila tidak segera sembuh maka dapat menjadi praganas atau sejenis leukoplakia. Banyak kanker di rongga mulut berasal dari ulser dan leukoplakia tersebut.

■ Mengapa terjadi Kanker

e. Trauma

Trauma tidak akan menimbulkan kanker dalam waktu singkat. Trauma dapat sebagai promotor pada daerah yang telah lama terjejas oleh faktor initiator sebelumnya sehingga menimbulkan kanker.

Genetik

Faktor lain yang sangat penting dan bersifat sangat endogen berasal dari *host* itu sendiri adalah genetik. Sudah dijelaskan sebelumnya biasanya terkait dengan herediter atau keturunan. Untuk menjelaskan hubungan faktor genetik dengan kejadian suatu kanker maka perlu dijabarkan lebih detail dengan memahami konsep patobiologi kanker yang akan dijelaskan di bab berikutnya.

BAB 3

Patobiologi Kanker

Sel kanker dapat mempunyai abnormal fenotip yang beragam antara lain diferensiasi, peningkatan motalitas, tingkat invasi, dan perbedaan dalam sensitivitas terhadap obat. Walaupun beragam fenotip yang terjadi namun penyebab utama adalah desregulasi kontrol terhadap siklus sel. Hal ini terjadi karena mekanisme kontrol yang tidak bekerja dengan baik. Keadaan ini menyebabkan sel akan berkembang tanpa mekanisme kontrol seperti yang terjadi pada sel normal. Transformasi ini tergantung pada mutasi gen mekanisme kontrol siklus sel tersebut. Keganasan pada umumnya dapat terjadi melalui tiga mekanisme, pertama perpendekan waktu siklus sel, sehingga akan menghasilkan lebih banyak sel yang diproduksi dalam satuan waktu. Kedua, penurunan jumlah kematian sel akibat gangguan pada proses apoptosis atau nekrosis dan ketiga terjadi pertumbuhan yang tidak terkontrol. Gabungan mutasi pada berbagai proto-onkogen yang menghambat penghentian proses siklus. Kerusakan

■ Mengapa terjadi Kanker

mekanisme kontrol terhadap apoptosis yang mencegah apoptosis contoh ekspresi berlebihan bcl2, penurunan ekspresi Bax, dan mutasi p53. Perubahan mekanisme ini menyebabkan gangguan diferensiasi sel sehingga terjadi perubahan pola proliferasi sel yang akhirnya menjadi keganasan. Kemungkinan lain terjadi pertumbuhan tidak terkontrol bila terjadi mutasi proto-onkogen. Salah satunya adalah terjadi mutasi proto-onkogen yang menjadi produksi *Growth Factor* (GF), antara lain c-sis. Hal ini mengakibatkan GF akan diproduksi terus menerus dan merangsang untuk berproliferasi. Keadaan lain bila terjadi translokasi c-myc antara kromosom 8 dan 14 c-myc akan aktif tanpa kontrol merangsang terus terjadi transkripsi. Hal ini mengakibatkan terjadi pembelahan sel yang berlebihan sehingga proliferasi tidak terkontrol dan akhirnya terbentuk neoplasma.

Kemungkinan lain penyebab terjadi proliferasi tidak terkontrol adalah proto-onkogen yang menjadi produksi GFR mengalami mutasi. Gen tersebut antara lain Her2/neu dan c-fins. Akibat dari mutasi gen tersebut adalah produksi GFR menjadi berlebihan, sehingga sel tersebut sangat sensitif terhadap GF. Pada keadaan terdapat ekspresi GFR yang berlebihan akan berakibat terjadi proliferasi yang berlebihan. Hal ini akan diturunkan juga pada sel anak sehingga terbentuk klon dengan mutasi gen yang identik pada sel. Walaupun telah terbentuk klonal yang identik tersebut namun pertumbuhan tumor masih tergantung pada berbagai faktor lain. Seperti gen yang

mengatur baik *repair gen* maupun apoptosis. Apabila gen tersebut bekerja dengan baik mekanisme tersebut dapat diperbaiki atau dihentikan sehingga pertumbuhan tumor dapat dicegah.

Kemungkinan lain proto-onkogen yang termutasi adalah protein yang disandi oleh gen *c-rsc* dan *ras*. Ekspresi protein ini tidak memerlukan rangsangan dari luar. Sel akan berproliferasi tanpa stimulus dari luar. Hal ini menyebabkan sulit dihentikan walau dengan menghambat faktor ekstraseluler. Diduga pengangkatan seluruh massa tumor akan menghentikan pertumbuhan selanjutnya. Kemungkinan lain penyebab perubahan mekanisme proliferasi sel adalah gangguan pada sinyal kompleks siklin dengan *cdk* terhadap siklus sel. Bila terjadi ekspresi berlebihan siklin akan menyebabkan pembelahan sel yang berlebihan sehingga proliferasi sel tidak terkendali.

Dari berbagai contoh perubahan mekanisme proliferasi di atas maka semakin jelas bahwa sifat biologik tumor berbeda. Hal ini diduga yang menyebabkan gambaran klinis dan respons tumor terhadap terapi juga berbeda satu dengan yang lain. Pengertian dan penemuan tentang jalur mekanisme proliferasi pada suatu tumor memungkinkan dibuat suatu strategi pengobatan baru yang lebih efektif bagi tumor bersangkutan. Tumor yang tumbuh disebabkan perubahan mekanisme proliferasi yang tidak terlalu kompleks diduga akan lebih mudah

■ Mengapa terjadi Kanker

diatasi dibandingkan tumor yang tumbuh melalui perubahan mekanisme yang multifaktor.

Selain *cellular oncogenes* seperti yang telah diuraikan di atas, dikenal juga onkogen virus yang terdapat dalam materi genetik. Bahkan beberapa jenis onkogen virus ini merupakan onkogen pertama yang ditemukan pada kanker. Sifat dan strukturnya homolog dengan onkogen yang terdapat pada manusia sehingga keberadaan onkogen virus ini dalam sel manusia dianggap sebagai salah satu faktor penyebab/pencetus terjadinya kanker.

PERANAN VIRUS DALAM KARSINOGENESIS

¹⁵ Gen adalah unit kerja dari DNA. DNA adalah data dasar informasi dalam bentuk kimiawi, yang membawa seperangkat instruksi untuk membentuk protein yang diperlukan sel. DNA berbentuk untai spiral ganda yang membawa satu set lengkap instruksi. Setiap untai tersusun atas jutaan basa. Ada 4 basa di dalam DNA, yaitu Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C), dan Guanin (G), namun susunannya amat bervariasi. Agar sel dapat membuat protein, informasi dari gen dikopi, digandakan, persis sama dari basa satu ke basa berikut. Dari DNA ke *messenger RNA* (mRNA). Kemudian mRNA berpindah keluar inti, masuk ke sitoplasma, ke dalam organel yang disebut ribosom, mRNA mengatur pembentukan asam amino, dan menyusun menjadi molekul protein.

DNA terletak di dalam setiap inti sel. Setiap sel manusia (ada triliunan sel) mengandung DNA yang sama. Setiap sel mempunyai 46 kromosom. Setiap kromosom mengandung banyak gen. Satu gen adalah satu segmen, satu bagian dari DNA berisi instruksi yang membantu sel memproduksi protein, misalnya enzim. Walaupun setiap sel mempunyai DNA yang lengkap, namun setiap sel memanfaatkan gen tersebut secara selektif. Gen yang lain, seringkali tidak aktif untuk waktu yang lama. Selain itu ada gen yang aktif pada waktu perkembangan embrio, kemudian setelah itu menjadi tidak aktif. Banyak gen yang berfungsi untuk membentuk protein khas untuk sel tertentu, dan memberikan karakter yang spesifik untuk sel tersebut. Sebagai contoh sel otak mempunyai spesifikasi yang berbeda dari sel tulang. Sel normal akan mengaktifasi berbagai gen yang diperlukan saja, pada waktu tertentu. Keadaan ini akan menekan aktivitas gen lain yang tidak diperlukan.

Meskipun kanker dipicu oleh kelainan genetik, namun tidak semua diturunkan. Terjadinya kanker dapat berasal dari berbagai mutasi. Mutasi ini dapat terjadi akibat kesalahan sewaktu pembelahan sel. Selain itu mutasi dapat terjadi akibat respons terhadap kerusakan yang ditimbulkan oleh faktor lingkungan, seperti zat kimia radiasi dan virus (Cotran, Kumar, and Collins, 1999).

Onkogen ditemukan pertama kali ketika para peneliti sedang menyelidiki virus RNA (retrovirus) sebagai

■ Mengapa terjadi Kanker

penyebab sarcoma (Fearon, 1996). Virus itu kemudian dinamai dengan *Rous Sarcoma Virus* dan onkogenya disebut v-src. Berdasar laporan Budhy dkk (2018), gen penyebab kanker pada percobaan binatang hampir 100% sama dengan percobaan pada manusia. Diduga onkogen virus terjadi sejak dahulu kala, ketika virus tersebut masuk ke dalam materi genetik sel manusia. Bentuk onkogen dalam virus disebut sebagai v-onc, sedangkan onkogen homolog di dalam sel manusia disebut c-onk. Virus merupakan salah satu faktor yang dapat mengaktivasi onkogen agar terus menerus membentuk protein yang diperlukan untuk pertumbuhan sel. Hal ini yang menyebabkan terjadi proliferasi sel berlebihan sehingga menjadi kanker. Pada laporan sebelumnya menunjukkan beberapa jenis virus yang berhubungan dengan proses karsinogenesis.

Virus DNA, di antaranya Papovirus, Adenovirus Herpesvirus, Hepadnavirus, sedangkan Virus RNA ialah Retrovirus tipe C dan Retrovirus B. Untuk lebih bisa memahami mekanisme terjadinya kanker yang disebabkan oleh virus maka dapat dilihat pada kasus limfoma Burkitt. Kanker ini disebabkan oleh onkogen virus Epstein-Barr. Contoh lain adalah kanker serviks yang disebabkan oleh virus Papiloma. Pada keadaan ini onkogen virus dibawa oleh virus dan ditranspor ke dalam sel target. Onkogen virus tersebut akan masuk dan ada di dalam inti sel tersebut. Keadaan ini menyebabkan terjadi perubahan gen di dalam inti sel tersebut. Selain itu akan

direplikasi bersama dengan pembelahan sel. Turunan dari sel target tersebut tetap mengandung gen virus. Hal ini penting untuk memelihara agar virus tersebut tetap hidup di alam sel. Keadaan ini menyebabkan sel tetap ada pada kondisi abnormal.

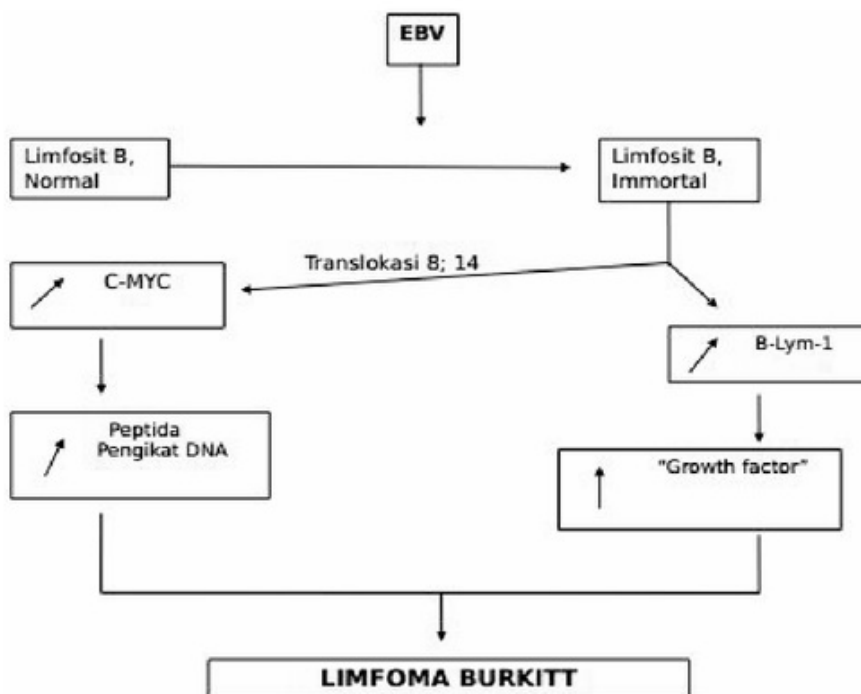
Pada keadaan fisiologis proses pertumbuhan, pembelahan, dan diferensiasi sel diatur oleh gen yang disebut protoonkogen. Protoonkogen dapat menjadi onkogen bila mengalami mutasi. Onkogen dapat menyebabkan kanker karena memicu pertumbuhan dan pembelahan sel secara patologis.

Terdapat 5 mekanisme yang dapat mengubah ekspresi atau struktur protoonkogen sehingga menjadi onkogen, yaitu (1) *deletion in coding sequens*; (2) *point mutatian in coding sequens*; (3) *gene amplification*; dan (4) *chromosome rearrangement* (Kresno, 2012). Tiga mekanisme yang pertama menyebabkan transkripsi meningkat sehingga terjadi peningkatan jumlah protein yang dihasilkan oleh onkogen tetapi struktur dari protein itu sendiri tidak berubah. Pada mekanisme yang keempat menyebabkan perubahan struktur protein yang dihasilkan oleh onkogen. Artinya, peningkatan jumlah ekspresi atau perubahan struktur protein yang merupakan suatu produk dari suatu onkogen dapat menyebabkan sel tumbuh dan membelah secara tidak terkendali.

Sebuah onkogen yang dipunyai oleh sel target akibat mutasi atau infeksi virus tidak cukup mengubah sel target menjadi sel kanker. Tampaknya, sel tumor mengandung

■ Mengapa terjadi Kanker

perubahan *genetic multiple* yang bekerja sama membentuk pertumbuhan neoplasma. Peristiwa tersebut mungkin dapat menerangkan karsinogenesis bertahap (*multisteps carcinogenesis*) yang sudah lama dianggap sebagai patofisiologi timbulnya kanker. Tiap tahap dibatasi dengan mutasi genetik. Sebagai contoh adalah papiloma (prekanker) mengandung onkogen ras. Perubahan dari papiloma menjadi kanker tergantung dari perubahan genetik yang kedua. Contoh serupa adalah perubahan dari polip usus besar menjadi kanker. Pada kanker ini diawali dengan gen mutasi yang merupakan supresor



Gambar 3.1 Peran EBV terhadap Limfoma Burkitt (Budhy, 2004).

tumor. Tahap selanjutnya dipengaruhi oleh onkogen K-ras, mutasi pada gen DCC yang mengakibatkan berkembang menjadi adenoma. Selain itu dipengaruhi oleh gen supresor tumor p53 menyebabkan perubahan menjadi karsinoma. Berikut salah satu contoh kanker yang disebabkan oleh virus EBV, yaitu limfoma Burkitt.

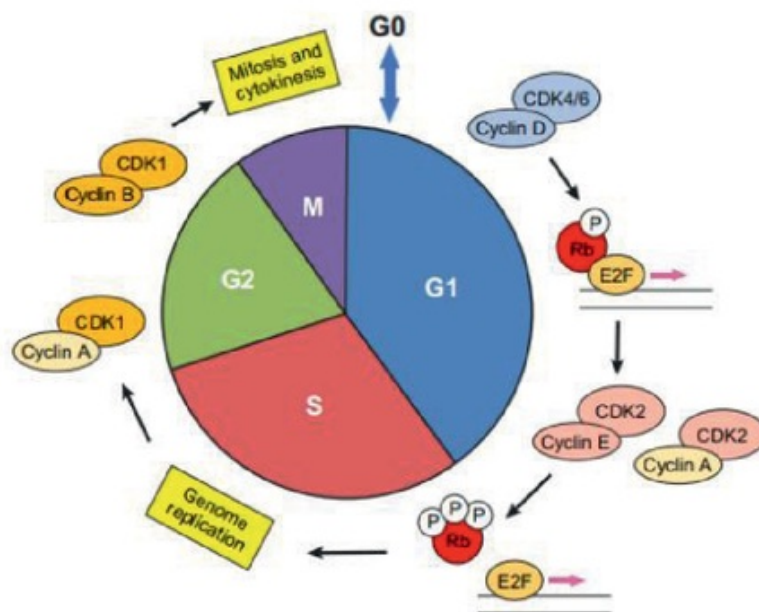
AKTIVITAS GEN SUPRESSOR P53

Sel mamalia menunjukkan respons yang kompleks terhadap berbagai proses yang merusak DNA. Respons ini dimungkinkan karena sel itu memiliki gen yang mempunyai fungsi protektif, yaitu yang dikenal sebagai *DNA-damage inducible genes* (DDI gen). Termasuk dalam kelompok gen ini adalah gen yang produknya mempunyai fungsi penting dalam *DNA-repair* (*repair related function*) atau mengaktivasi *cell cycle checkpoint*. *Cell cycle checkpoints* berfungsi memperpanjang waktu tertentu dalam siklus sel untuk member kesempatan perbaikan DNA yang rusak (*DNA repair*) sebelum dilipatgandakan.

Siklus sel terdiri dari fase G1, yaitu periode antara pembelahan nukleus sebelumnya dengan permulaan sintesis DNA. Fase G2 ialah periode antara replikasi DNA dan pembelahan nukleus. Fase M adalah fase mitosis atau pembelahan sel. Setiap fase dalam siklus sel ini dikendalikan secara ketat dan waktu yang diperlukan bagi setiap fase selalu tetap. Di tingkat molekuler semua poses yang terjadi dalam siklus sel dikendalikan oleh

■ Mengapa terjadi Kanker

pembentukan dan aktivitas sejumlah kompleks protein kinase yang terdiri atas sub-unit disebut *cyclin dependent kinase* (Cdk) dan sub-unit protein regulator yang disebut *cyclin*. Pada tahap tertentu dalam siklus sel, kompleks *cyclin-Cdk* diaktifkan. Setelah membentuk kompleks akan memfosforilasi molekul-molekul tertentu. Dari berbagai penelitian terungkap bahwa ada 2 gen dengan produknya yang mempunyai fungsi penting dalam *cell cycle checkpoints*, yaitu *rb* dan *p53*. Selain itu terdapat beberapa produk gen lain, yaitu sebagai faktor transkripsi (*transcriptional regulators*), gen yang menghambat Cdk dan yang berfungsi terhadap alur sinyal transduksi (King and Roger, 2000).



Gambar 3.2 Siklin pengatur siklus sel (Otto and Scinski, 2017).

Dahulu diduga bahwa p53 merupakan suatu onkogen karena ia ditemukan secara berlebihan dalam sel yang mengalami transformasi. Dugaan ini muncul karena pada beberapa penelitian telah diisolasi beberapa klon p53 yang terbukti mampu mempertahankan sel dalam kultur hidup terus (imortal). Bekerja sama dengan onkogen ras, p53 meningkatkan terjadinya transformasi sel dalam kultur. Tetapi kemudian diketahui bahwa p53 yang terdapat dalam sel transformasi tersebut merupakan bentuk mutant dari p53. Dari penelitian berikutnya terungkap bahwa p53 normal (*wild type*) mampu menekan transformasi sel yang disebabkan onkogen dalam kultur dan dapat menghambat potensi tumorigenetik sel pada binatang percobaan, maka p53 kemudian digolongkan sebagai gen supresor (Schaller, 1997). Gen DNA p53, terdiri atas 11 exon dan diekspresikan pada hampir semua jaringan tubuh.

Dalam keadaan normal p53 terdiri atas suatu tetramer (Schaller, 1997), ini berarti bahwa 4 *copy* yang identik dirakit untuk membentuk molekul p53 yang aktif. Konsekuensinya adalah:

- (1) defek pada salah satu di antara 4 subunit, misalnya akibat substitusi asam amino atau defek struktural, akan melemahkan fungsi protein p53; dan
- (2) bila satu sel mempunyai 1 *alei wild type* dan *alei* yang lainnya defek, maka sebagian besar fungsi p53 akan terganggu.

■ Mengapa terjadi Kanker

Hal ini berarti bahwa p53 hanya akan berfungsi baik bila ke-4 sub-unitnya normal. Hal ini berbeda dengan gen supresor lain, yang biasanya berada dalam bentuk molekul tunggal yang bebas. Pada umumnya defek pada p53 adalah *point mutation*, terutama substitusi asam amino. Walaupun unit yang lain dalam tetramer itu normal namun bila salah satu mutasi maka fungsinya akan terganggu, kemungkinan alel yang lain mengalami delesi. Gen p53 dikenai sebagai gen dominan negatif. Selain akibat mutasi, disfungsi gen p53 juga dapat terjadi akibat pengikatan p53 oleh produk onkogen virus SV40-T, protein E1B adenovirus, dan protein E6 HPV. Di samping itu p53 ternyata juga berinteraksi dengan protein 90 kd. Protein 90 kd adalah produk gen mdm2 berupa fosfoprotein nuklir. Mdm2 merupakan sasaran transkripsi bagi p53. Di lain pihak Mdm2 juga dapat mengikat p53 pada domain transaktivasinya (Hsieh, 2001). Interaksi ini akan mengblok kemampuan p53 untuk mengaktifkan fungsi transkripsi dan mengontrol pertumbuhan sel. Dengan demikian, interaksi antara p53 dengan mdm2 merupakan suatu bentuk *autoregulatory negative feedback loop*. Hambatan dalam interaksi p53-mdm2 mengakibatkan akumulasi p53 dengan fungsi transkripsi salah satu mekanisme kerja p53 tetap rendah.

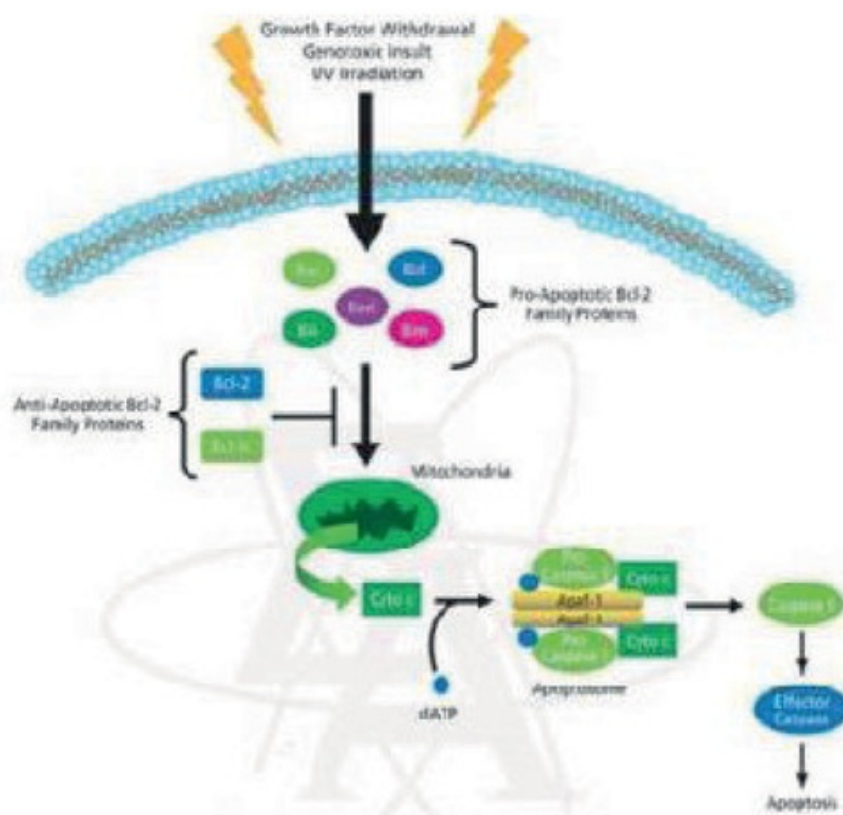
Gen p53 menjadi protein dengan nama sama (P53) yang berfungsi sebagai aktivator transkripsi, yaitu menginduksi transkripsi gen yang menjadi protein 21 kd sehingga p21 berinteraksi dan menghambat berbagai

kompleks *cyclin-cdk*. Di antara kompleks yang dihambat adalah kompleks yang mengandung cdk2 dan cdk4, yaitu kompleks kinase yang bertanggung jawab atas fosforilasi dan inaktivasi Rb. Dengan demikian, salah satu mekanisme kerja p53 dalam menghentikan siklus sel pada G1 adalah dengan mempertahankan dalam bentuk konfigurasi *underphosphorylated*. Bila oleh karena suatu hal terjadi kerusakan DNA, ekspresi p53 dalam sel meningkat yang menyebabkan peningkatan transkripsi p21 serta hambatan pada kompleks *cyclin-cdk*. Telah terungkap juga bahwa p53 menghambat ekspresi atau fungsi gen *c-myc* dan *ras*. Pada *cell cycle checkpoint*, ketika p53 bekerja adalah pada fase G1 dan G2/M. Hal itu menyebabkan pertumbuhan sel terhenti pada fase G1 untuk memberi kesempatan pada gen *DNA repair* memperbaiki DNA sebelum siklus berlanjut ke fase S untuk sintesis DNA, atau pada fase G2/M sebelum terjadi mitosis. Dengan demikian dapat dihindarkan terbentuk sel yang mengandung DNA yang rusak. Berdasar hal itu maka p53 disebut sebagai regulator negatif pertumbuhan dan pembelahan sel. Sel yang mengalami defek p53 tidak mampu menghentikan fase G1 maupun G2/M. Akibatnya adalah tidak ada kesempatan bagi gen *DNA repair* untuk memperbaiki DNA, sehingga DNA yang rusak diwariskan pada sel turunan. Hal ini menyebabkan ketidakstabilan genetik dan peningkatan mutagenesis, misalnya peningkatan *mutation rate*, amplifikasi onkogen, dan defek kromosom. Hal ini memungkinkan

■ Mengapa terjadi Kanker

transformasi ganas menjadi lebih besar. Di samping memberikan respons terhadap kerusakan DNA, p53 sendiri mempunyai peran aktif dan mampu mendeteksi kerusakan DNA dan mampu menginduksi *DNA repair*.

Selain berfungsi menekan pertumbuhan sel yang mengalami transformasi, p53 juga berfungsi menginduksi atau meningkatkan apoptosis. Pada sel diperlukan ekspresi gen lain untuk membantu apoptosis, di antaranya bcl2 dan bax. Dari observasi itu jelas bahwa aktivasi p53



Gambar 3.3 Apoptosis dan peran Bcl2 *family* (Kumar, Abbas, and Fausto, 2005).

menghasilkan respons protektif seperti *cell arrest* dan *DNA repair* di satu pihak dan meningkatkan apoptosis sel-sel yang mengandung DNA yang rusak (Bratton and Cohen, 2001).

APOPTOSIS

1
Apoptosis merupakan kematian sel yang terprogram terhadap rangsangan tertentu. Berbagai perubahan morfologi terjadi pada proses ini misalnya kondensasi dan fragmentasi nukleus, penciutan sel, juga fragmentasi nukleotid. Berbagai rangsangan misalnya radiasi, kemoterapi, infeksi virus, gangguan hormonal dan faktor pertumbuhan, dapat menyebabkan proses ini terjadi. Apoptosis juga merupakan hal penting dalam perkembangan sel normal dan homeostasis jaringan normal.

Berbagai gen pengatur proliferasi juga berperan dalam mengontrol apoptosis misalnya c-myc, p53, pRb (Lowey, 1996). Gen antiapoptotik bcl2 tampak meningkat pada limfoma. Bila terdapat ekspresi berlebihan bcl2 dapat mencegah apoptosis dan terjadi keganasan.

Homeostasis jaringan tidak hanya bergantung pada pertumbuhan dan proliferasi sel tetapi juga pada perbandingan antara sel yang hidup dan sel yang mati. Dengan demikian pertumbuhan tumor juga bergantung pada peningkatan fraksi sel yang membelah diri dan fraksi sel yang mengalami kematian sel terprogram atau

■ Mengapa terjadi Kanker

yang dikenal dengan istilah apoptosis. Tumor dengan fraksi kematian sel yang tinggi kelihatan tumbuh lambat walaupun fraksi pertumbuhan tinggi. Berbeda dengan kematian sel akibat hipoksia. Apoptosis adalah suatu proses fisiologis yang dikendalikan dengan kontrol genetik yang ketat, berlangsung melalui proteolisis, kondensasi, dan fragmentasi DNA disusul dengan pengerutan sel. Secara biokimiawi terjadi aktivasi berbagai endonuklease dan protease, DNA di pecah menjadi fragmen-fragmen dengan panjang berbeda. Proses ini berakhir dengan di"makan"nya sel tersebut oleh sel yang ada di sekitar seperti makrofag, tanpa merangsang respons inflamasi.

Apoptosis merupakan proses penting baik dalam jaringan normal maupun homeostasis jaringan pada orang dewasa. Sejak lama sudah diketahui bahwa untuk menyingkirkan sel T autoreaktif agar mencegah berlanjut menjadi penyakit autoimun atau untuk menyingkirkan sel limfosit T yang terinfeksi HIV, baik di darah tepi maupun dalam kelenjar getah bening. Kematian sel terprogram juga merupakan proses penting dalam perkembangan sel B, yaitu apabila *rearrangement* gen immunoglobulin (Makin and Dive, 2001). Di dalam pusat germinal juga terjadi proses apoptosis yang tinggi untuk menyingkirkan sel-sel yang tidak diperlukan dan memilih sel-sel yang mempunyai afinitas tinggi terhadap antigen.

Dalam kaitan dengan pengendalian onkogenesis, apoptosis merupakan mekanisme penting untuk mencegah proliferasi sel yang mengalami kerusakan DNA, agar

sel-sel dengan lesi DNA tersebut tidak dilipatgandakan. Dalam hal ini apoptosis berfungsi sebagai salah satu kontrol *checkpoint* dalam siklus sel. Kegagalan sel-sel tumor untuk melaksanakan mekanisme apoptosis merupakan salah satu faktor yang mendasari pertumbuhan tumor yang makin lama makin besar, instabilitas genetik sel bersangkutan dan resistansi terhadap kemoterapi. Defek mekanisme apoptosis dapat meningkatkan ketahanan hidup sel, menambah kemungkinan ekspansi sel ganas tanpa bergantung pada pembelahan sel. Akibat defek mekanisme apoptosis yang lain adalah kemungkinan terjadinya keganasan. Selain akibat instabilitas genetik dan akumulasi kelainan genetik, juga akibat perubahan terhadap aturan yang ditentukan pada *checkpoint* siklus sel untuk menginduksi apoptosis.

Jalur Apoptosis dan Molekul yang Terlibat

Ada berbagai pendapat yang menyatakan bahwa apoptosis berhubungan dengan berbagai gen yang mengatur perkembangan sel. Kelainan pada aktivitas proliferasi sel juga berkaitan erat dengan kontrol apoptosis. Proses apoptosis dapat dibagi dalam tiga fase, yaitu fase inisiasi atau induksi heterogen yang bergantung pada stimulus. Fase efektor yang komitmen pada saat diambil keputusan untuk “bunuh diri”. Fase degradasi atau eksekusi di mana sel bersangkutan memperlihatkan gambaran biokimia dan morfologi apoptosis. Selama

■ Mengapa terjadi Kanker

fase induksi atau inisiasi yang heterogen, sel menerima stimulus yang menginduksi kematian, yaitu kehilangan faktor penunjang ketahanan hidup, kekurangan suplai untuk metabolisme dan terjadi pengikatan reseptor yang meneruskan sinyal kematian misalnya pengikatan Fas/FasL, TNF/TNFR (Ashkenazi and Dixit, 1998). Reaksi kimia yang berperan dalam fase induksi ini sangat heterogen bergantung pada seberapa letal stimulus yang diterima.

Pada fase berikut, yaitu fase efektor, proses inisiasi dilanjutkan dengan reaksi metabolik dengan pola yang lebih teratur, dan sel mengambil keputusan atau komitmen untuk “bunuh diri”. Pada fase selanjutnya, yaitu fase degradasi atau fase eksekusi, terjadi peningkatan berbagai aktivitas, termasuk peningkatan aktivasi enzim-enzim katabolik dan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Pada fase ini terjadi perubahan morfologi dan biokimiawi sel, antara lain fragmentasi DNA, degradasi berbagai jenis protein dan lain-lain. Semua sel mengalami apoptosis menurut pola tertentu.

Faktor yang Berperan pada Fase Inisiasi Apoptosis

Berbagai stimulus dapat mengawali fase inisiasi melalui aktivasi berbagai transmembran. Contoh khas dari stimulasi ini adalah pengikatan Fas (CD95) yang merupakan protein homotrimerik dengan FasL, TNF dengan TNFR (Kawasaki, Onuki, Suyama, and Taira,

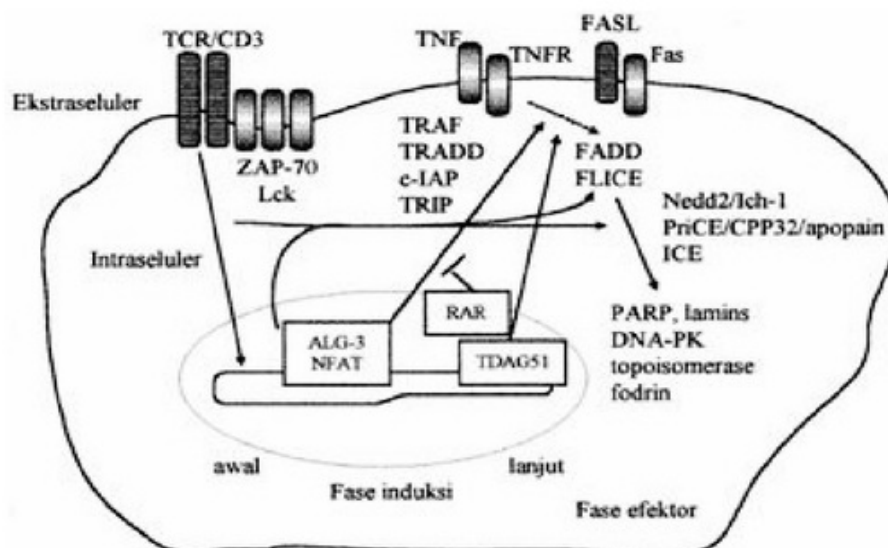
2002). Pada pengikatan Fas/FasL terjadi oligomerisasi dari reseptor yang mengakibatkan bagian intraseluler dari CD95 menggumpal dan dikenal dengan sebutan *death domain* atau FADD (*Fas Associated Death Domain*). FADD merupakan molekul adaptor yang berperan merekrut *caspase*. Untuk mempermudah proses ini molekul FADD mengandung molekul pengikat yang disebut DED (*death effector domain*) yang juga dimiliki oleh *procaspase-8*, sehingga keduanya dapat saling berikatan (Bratton and Cohen, 2001).

Fas (CD95), suatu reseptor pada permukaan sel yang berikatan dengan FasL (CD95L) merupakan awal dari sinyal apoptosis. Pada sekuens asam amino yang merupakan unsur-unsur *death effector, death effector domains*. Faktor-faktor lain yang berperan pada inisiasi apoptosis adalah reseptor TNF (TNFR), CD27, CD30, CD40, DR3, DR4 dan DRS. Seperti halnya molekul CD95, molekul TNFR1, DR3, DR4 dan DR5 juga memiliki *death domain*, walaupun masing-masing meneruskan sinyal apoptosis melalui jalur yang tidak sama. Beberapa penelitian terakhir mengungkapkan bahwa pada saat berlangsung sinyal apoptosis melalui Fas, yang pertama terjadi adalah Fas-DISC (*Fas-death inducing signal complex*). Salah satu komponen Fas yang pertama terbentuk setelah Fas-DISC adalah SADS (*small accelerator for death signaling*) yang fungsinya meningkatkan interaksi antara FADD dengan *procaspase-8*. Hambatan terhadap SADS memperlambat apoptosis.

■ Mengapa terjadi Kanker

Apoptosis juga dapat berlangsung melalui reseptor sel T (TCR). Hal ini terjadi apabila sel T mengenali antigen-diri (*self antigen*) dan merupakan suatu proses yang diperlukan untuk menyingkirkan sel T autoreaktif. Apoptosis ini disebut apoptosis yang diinduksi aktivasi (*activation induced apoptosis*). Apoptosis yang diinduksi aktivasi ini juga terdiri atas fase induksi yang dirangsang dengan pengikatan TCR, disusul oleh fase efektor di mana terjadi berbagai reaksi biokimia untuk melangsungkan apoptosis.

Sinyal yang diberikan oleh TNF/TNFR mengatur interfase antara fase induksi awal yang mengatur ekspresi TNF/TNFR dengan fase efektor yang melibatkan aktivasi caspase. ALG-3 dan NFAT merupakan regulator positif ekspresi FasL, selama apoptosis dengan perantara



Gambar 3.4 Fase induksi dan efektor (Budhy, 2004).

3
2 TCR/CD3, sedangkan RAR (*retinoic acid receptor*) yang proses ini. TNFR tidak mengandung *death domain* tetapi menggunakan protein TRAF dan TRIP. Fas mengandung *death domain* pada bagian intrasitoplasmik dan berintegrasi dengan molekul adaptor sinyal yang juga mengandung *death domain* (FADD) dengan demikian merekrut molekul transduksi sinyal, misalnya FLICE. ZAP-70 dan Lck merupakan enzim kinase yang merupakan pengatur jalur sinyal melalui TCR.

Faktor yang Berperan pada Fase Efektor

5 Seperti telah disebut di atas, ada berbagai bukti bahwa pengendalian apoptosis dihubungkan dengan gen yang mengatur siklus sel, termasuk di antaranya gen p53, Rb, myc. Di lain pihak berbagai jenis gen berfungsi sebagai penghambat apoptosis, di antaranya keluarga bcl dan beberapa jenis onkogen virus yang dikenal memiliki potensi untuk mengakibatkan transformasi sel menjadi ganas.

Fungsi produk gen p53 dan Rb terkait erat dengan peristiwa dalam siklus sel pada fase G1. Mekanisme kerja p53 sangat kompleks. Ia dapat berikatan dengan berbagai jenis protein dan terlibat dalam mengatur ekspresi berbagai gen. Dalam beberapa tahun terakhir terungkap bahwa p53 dapat mengatur proliferasi sel maupun apoptosis tergantung situasi dan latar belakang sel. Sel yang kehilangan p53 baik karena mutasi, infeksi

■ Mengapa terjadi Kanker

virus atau sebab lain, mengakibatkan sel kehilangan kemampuan apoptosis kehilangan Rb, ekspresi c-myc dan anoksia. Di lain pihak, p53 yang *wild type* dapat mengompensasi kehilangan Rb1 dengan demikian dapat mencegah terjadinya transformasi.

Gen retinoblastoma (Rb) mengatur berlangsungnya siklus sel pada fase G1/S dengan menghambat fungsi faktor transkripsi E2F dengan demikian menghambat fungsi berbagai gen yang bekerja pada fase S, termasuk di antaranya myc, myb, dan DNA polymerase. Sebagian besar *partner* Rb1 dalam mengatur siklus sel adalah regulator transkripsi seperti E2F yang telah disebut di atas, c-Abl dan mdm2. Mdm2 merupakan salah satu faktor yang menghambat apoptosis. Pada saat apoptosis mdm2 merupakan salah satu yang mengalami degradasi oleh *caspases*. Rb1 walaupun tetap aktif secara biologis, namun kehilangan kemampuan untuk mengikat mdm2 yang mengakibatkan mdm2 lebih peka terhadap degradasi oleh *caspases*. Walaupun Rb1 pada keadaan kehilangan fungsi, namun siklus sel tetap berlanjut ke fase S dan gen p53 yang aktif akan menginduksi sel tersebut untuk apoptosis (Braton and Cohen, 2001; Fesik and Yigong, 2001).

Pada apoptosis yang diinduksi oleh Fas/FasL *death effector caspases* diaktivasi melalui jalur yang tidak bergantung pada Rb1. Preservasi Rb1 melalui ekspresi Rb1 tidak berdampak pada apoptosis melalui jalur Fas/FasL, tetapi terhadap induksi melalui TNF-R. Degradasi

selanjutnya bersama-sama dengan perombakan mdm2 mengakibatkan aktivasi E2F dan p53. Ekspresi Rb1 mutan yang resistan terhadap perombakan oleh *caspases* melindungi E2F dan mencegah degradasi mdm2, sehingga aktivasi *death effector caspases* terhambat dan tidak terjadi apoptosis.

3
Gen bcl2 sejak lama dikenal sebagai inhibitor apoptosis. Gen bcl2 secara spesifik menghambat kemampuan c-myc untuk menginduksi apoptosis. Walaupun gen bcl2 merupakan anti apoptotik yang kuat, ia tidak dapat menghambat semua bentuk apoptosis. Salah satu contohnya adalah apoptosis yang induksi oleh TNF yang tidak dapat dihambat oleh bcl2. Gen bcl-2 ini termasuk keluarga gen yang anggota keluarganya makin lama makin bertambah. Beberapa anggota keluarga gen ini bersifat menghambat apoptosis (bcl2, bcl-x1, mcl 1), tetapi beberapa anggota keluarga yang lain ternyata bersifat memudahkan apoptosis (bax, bcl-xs, bad, bak).

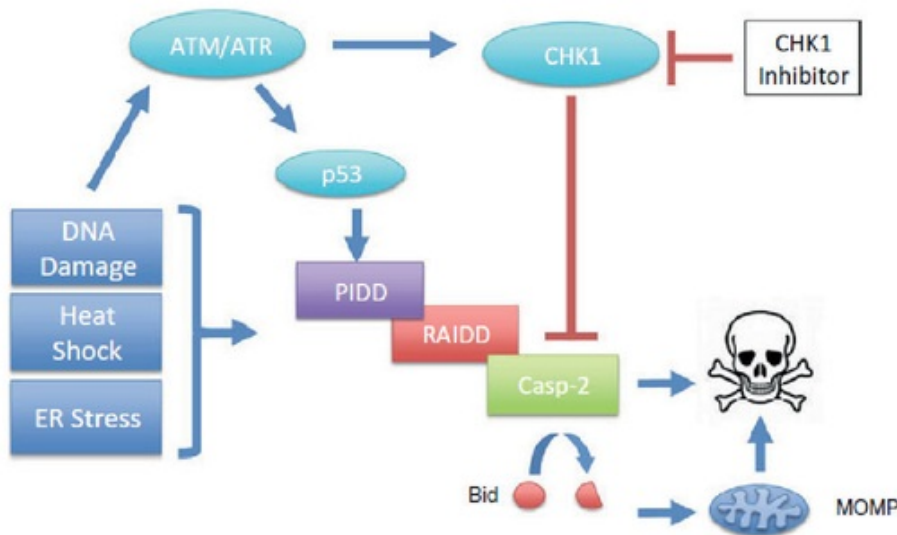
Sebagian besar keluarga protein bcl2 mengandung rantai asam amino hidrofobik pada sisi *carboxy-terminal* yang setelah di translasi mengakibatkan mereka dapat lekat pada membran biologis, khususnya membran mitokondria, envelop nukleus dan bagian dari retikulum endoplasmik. Ekspresi relatif anggota keluarga bcl2 yang pro-apoptotik dan anti-apoptotik menunjukkan bahwa suatu sel dengan mudah mengalami apoptosis bila dihadapkan pada stimulus yang tepat. Beberapa protein diekspresikan dengan pola spesifik jaringan yang

■ Mengapa terjadi Kanker

bervariasi sesuai fase proliferasi dan diferensiasi yang unik untuk sel tertentu. Belum diketahui secara pasti bagaimana mekanisme bcl2 menghambat apoptosis, tetapi beberapa data terakhir menunjukkan bahwa bcl2 dan anggota keluarga lain yang anti-apoptotik, melangsungkan paling sedikit 2 aktivitas yang independen. Protein tersebut membentuk pori atau *pore* pada membran yang dilekati, dan berinteraksi dengan berbagai jenis protein intraseluler lain yang secara langsung atau tidak langsung terlibat dalam proses apoptosis. Protein bcl2 dan bcl-xl diketahui dapat berinteraksi dengan berbagai protein, misalnya protein CE-4, Raf-1 (-kinase) dan fosfatase calcineurin (King and Roger, 2000; Braton and Cohen, 2001).

Interaksi ini menunjukkan bahwa salah satu peran bcl2 adalah memberikan tempat bagi protein lain untuk “berlabuh” sehingga aktivitas seluler protein bersangkutan terhenti. Peristiwa ini menyebabkan protein CED-4 terperangkap atau *calcineurine* sehingga mereka tidak dapat berinteraksi dengan protein lain dalam sitosol. Peristiwa berlabuh protein, misalnya Raf-1, pada bcl2 itu juga mengakibatkan protein tersebut melekat pada membran dan berinteraksi dengan protein membran yang lain. Raf-1 merupakan suatu enzim kinase, yang dalam keadaan normal terdapat dalam sitosol, berpindah tempat (translokasi) ke membran, menjadi aktif kemudian menginduksi fosforilasi protein pro-apoptotik Bad sehingga inaktif. Homolog gen bcl2 yang

bersifat anti-apoptotik juga terdapat pada virus herpes yang menyebabkan kanker, termasuk di antaranya virus Epstein Barr (EBV) dan virus sarkoma kaposi (KSV).



Gambar 3.5 Peran p53 pada siklus sel.

SIKLUS SEL

Sel secara normal akan terjadi pembelahan melalui mitosis dalam satu siklus yang dinamakan siklus sel, di mana mempunyai fungsi untuk membentuk berbagai sel baru y untuk regenerasi dan membetulkan kerusakan, seluruh proses ini diatur oleh suatu rangkaian DNA pada setiap sel. Pada setiap sel memiliki gen regulator yang mengatur proliferasi sel, gen tersebut adalah proto-onkogen. Contohnya adalah gen KI-67 selain itu terdapat gen regulator untuk mengatur penghentian atau penghambatan proliferasi sel, yaitu supresor-gen.

■ Mengapa terjadi Kanker

Contohnya adalah p53. Berbagai gen tersebut berfungsi sebagai pengontrol atau regulator. Pada proses siklus sel tersebut, di mana gen pengontrol itu bekerja pada interfase sel. Pada interfase sel terdiri dari beberapa tahap antara lain: fase G1, fase S, fase G2, fase M, dan fase G0.

1. Fase G1 (*Growth fase-1*)

Lama proses ini sangat bervariasi dari beberapa jam sampai beberapa tahun. Pada fase G1 terbentuk sel baru anak setelah mitosis/pembelahan kemudian akan menjadi sel dewasa, membentuk protein, enzim, dsb. Dan kromosomnya hanya mengandung rantai tunggal DNA (haploid). Sel dewasa masuk ke zona perhentian atau istirahat (*restriction zone*) yang menentukan pertumbuhan sel berhenti maupun terus berlangsung.

a. Pertumbuhan berhenti

Sel yang berhenti tumbuh akan masuk ke fase G0. Sel-sel yang masuk dalam fase G0 ada dua golongan.

- 1) Menjadi stem sel atau sel asal/punca, yaitu sel yang dapat tumbuh lagi bila ada rangsangan tertentu, misalnya untuk mengganti sel yang rusak atau mati, dan kembali masuk ke fase-S.
- 2) Sel itu tetap tidak akan tumbuh sampai sel tersebut mati. Ada satu sel yang tidak akan tumbuh lagi tidak bisa diganti atau regenerasi, yaitu sel saraf.

b. Pertumbuh terus berlangsung

Sel yang akan mengalami pertumbuhan atau membelah lagi masuk ke fase S.

2. Fase S (*Synthetic phase*)

Lama fase tersebut sekitar \pm 6-8 jam. Pada fase ini dibuat rantai DNA baru, protein, enzim, untuk persiapan fase M berikutnya. Replikasi DNA terjadi dengan bantuan enzim DNA-polimerase. Dengan dibentuknya DNA baru maka rantai tunggal DNA menjadi rantai ganda.

3. Fase G2 (*Growth phase-2*)

Lamanya \pm 1-2 jam. Pada fase ini dibentuk RNA, protein, enzim untuk persiapan fase M berikutnya.

4. *Mitotic phase*

Lamanya \pm 1-2 jam. Pada fase M hampir tidak ada kegiatan kimiawi, yang ada adalah pembelahan sel, dari 1 sel induk membelah menjadi 2 sel anak yang mempunyai struktur genetika yang sama dengan sel induknya. Di sini rantai ganda DNA yang merupakan pembawa informasi gen terbelah menjadi 2 rantai tunggal, yang masing-masing untuk satu sel anak baru. Waktu yang diperlukan oleh satu sel menjalani siklus pertumbuhan sangat bervariasi dari beberapa jam sampai tahunan. Waktu siklus yang terpendek 24 jam dan yang terpanjang tidak diketahui, karena ada sel yang tidak tumbuh lagi. Mengetahui siklus pertumbuhan sel itu penting sekali untuk pengobatan kanker dengan sitostatika,

■ Mengapa terjadi Kanker

karena ada obat-obat yang bekerja spesifik hanya pada fase tertentu saja.

KONTROL SEL

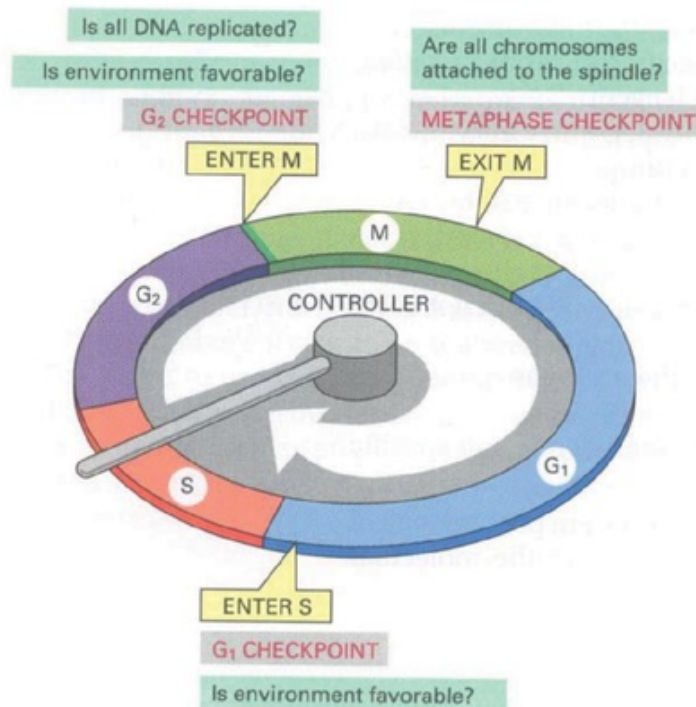
Selama siklus sel, terdapat gen-gen yang berfungsi untuk mengontrol sel di dalam perjalanan pada fase tersebut. Di mana terdapat 2 jenis gen yang mempunyai fungsi yang berbeda, seperti gen yang berfungsi untuk melakukan proliferasi sel seperti onkogen Ki-67 dan gen yang berfungsi untuk menghentikan dan menghambat terjadinya proliferasi sel seperti supresor gen P-53.

Anti onkogen atau supresor gen adalah gen yang resesif, yang kerjanya menghambat pertumbuhan dan diferensiasi sel, sehingga mencegah timbulnya transformasi sel. Biasanya ia bekerja pada alel tipe *wild* atau liar. Anti onkogen mempunyai 2 alel. Jika kedua alelnya hilang baru akan timbul transformasi sel, jika hanya satu saja tidak timbul transformasi sel itu.

Gen supresor ini umumnya terdapat pada kromosom 17, pada lengan pendek p53. Gen 17p53 ini menyintesis protein p53 yang:

1. bagian ujung yang satu mengandung amino yang berfungsi mentranskripsi gen pertumbuhan;
2. bagian tengah untuk mengenal dan mengikat DNA lain; dan
3. bagian ujung yang lain berisi karboksi, memberi isyarat lokasi inti dan tempat fosforilasi.

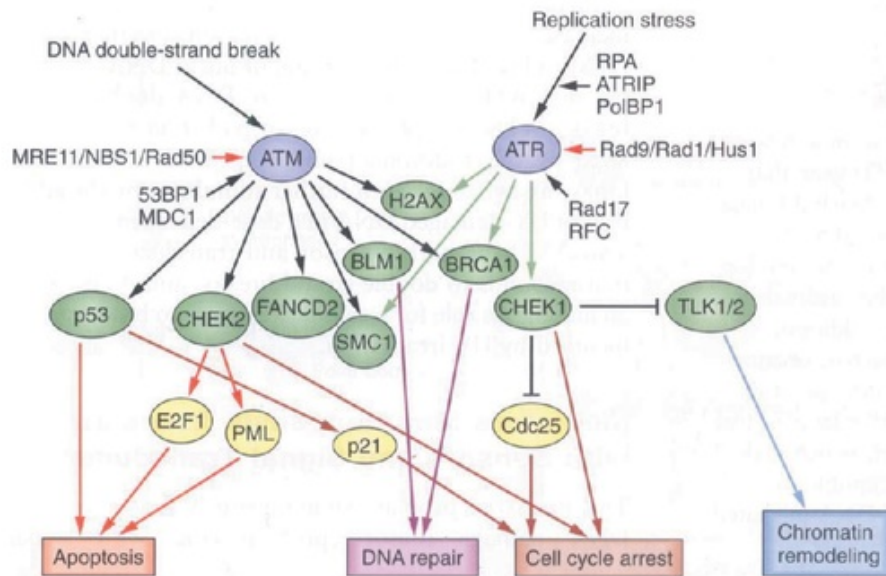
Kontrol sel tersebut bekerja pada saat *checkpoint* yang ada pada fase/tahap G1, tahap G2, dan tahap M.



Gambar 3.6 Fase berhenti pada siklus sel (Manson, 2006).

Pada *checkpoint* tersebut terdapat sinyal *stop/go ahead* yang berarti sel dapat berhenti atau terus berjalan ke fase selanjutnya. Sinyal stop disebabkan teraktivasinya supresor gen P-53 yang dikarenakan adanya kerusakan DNA yakni dalam transkripsi dan tranlasi DNA di dalam sel, sinyal stop tersebut akan menyebabkan terhentinya siklus sel sehingga memberikan waktu untuk perbaikan DNA.

■ Mengapa terjadi Kanker

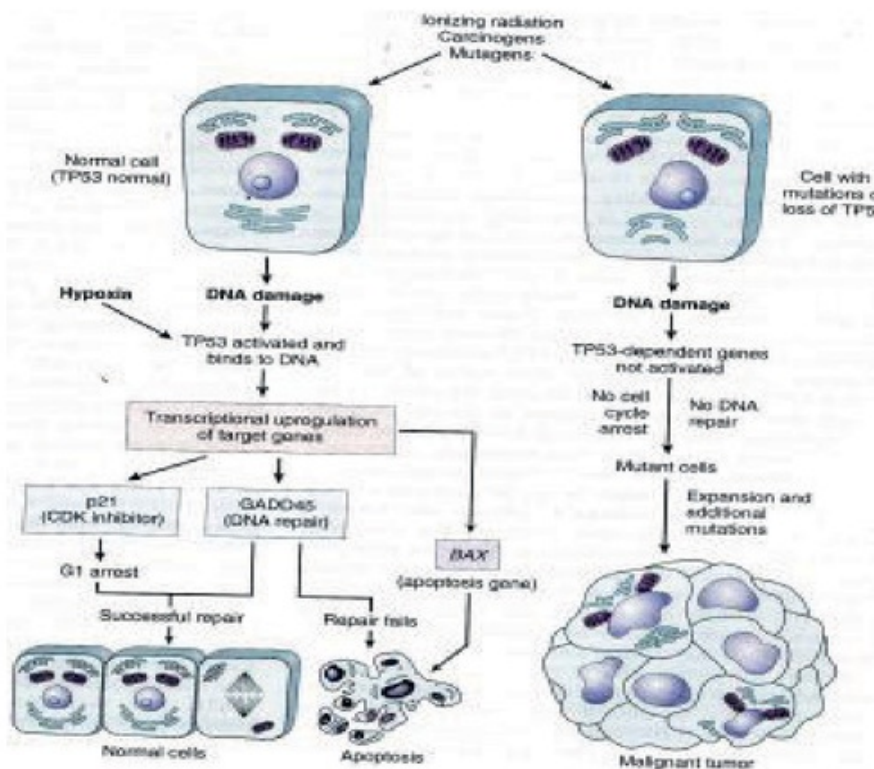


Gambar 3.7 Respons sel terhadap kerusakan DNA (Manson, 2006).

Dari gambar di atas, dapat dijelaskan bila terjadi suatu kerusakan DNA, dikarenakan oleh zat-zat karsinogenik, radiasi sinar ultraviolet, maupun sinar X, gen P-53/supresor gen ini akan mengaktivasi gen P-21 untuk melakukan sinyal stop pada siklus sel sehingga terjadi *DNA repair*, siklus sel tidur, dan apoptosis.

Sinyal *go ahead*, sinyal ini dihasilkan oleh suatu partikel protein kinase, biasanya protein ini tidak aktif dan diaktifkan oleh *cyclin* yang kemudian membentuk suatu kompleks CDK (*cyclin dependent kinase*). CDK ini akan bekerja sama dengan faktor pertumbuhan sehingga akan merangsang terjadinya proliferasi sel, sehingga sel akan meneruskan perjalanan ke fase selanjutnya dalam siklus sel. Jika sel tidak mendapatkan sinyal *go ahead* ini,

maka sel tersebut akan masuk ke fase G0, di mana sel itu akan berhenti tumbuh, baik untuk berhenti sementara atau berhenti selamanya.



Gambar 3.8 Peran p53 terhadap kanker (Kumar, Cotran, and Robbins, 2003).

13 STADIUM KANKER MULUT

Untuk menentukan stadium kanker mulut menggunakan TNM sistem dari UICC (*Union Internationale Contre In Cancer*) atau dari AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). TNM sistem menurut Kumar, Cotran, and Robbins (2003) adalah sebagai berikut.

■ Mengapa terjadi Kanker

- 13
- T : Tumor primer
- TX : Tumor yang belum dapat dideteksi
- T0 : Tidak adanya bukti tumor primer
- TIS : Tumor permukaan (*Carcinoma in situ*)
- T2 : Ukuran tumor antara 2-4 cm
- T3 : Ukuran Tumor lebih dari 4 cm
- T4 : Tumor telah melibatkan struktur di sekitarnya seperti tulang kortikal atau otot-otot lidah
- N : Kelenjar getah bening regional
- NX : Kelenjar getah bening regional tidak dapat diperkirakan
- N0 : Tidak ada metastasis ke kelenjar getah bening regional
- N1 : Metastasis ke kelenjar getah bening unilateral tunggal dengan ukuran kurang dari 3 cm
- N2 : Metastasis ke kelenjar getah bening unilateral tunggal dengan ukuran 3-6 cm atau bilateral atau melibatkan kelenjar getah bening multipel dengan ukuran kurang dari 6 cm atau melibatkan kelenjar getah bening kontra lateral dengan ukuran kurang dari 6 cm.
- N2a : Metastasis ke kelenjar getah bening unilateral tunggal dengan ukuran 3-6 cm
- N2b : Metastasis ke kelenjar getah bening multipel dengan ukuran kurang dari 6 cm
- N2c : Metastasis ke kelenjar getah bening kontra lateral dengan ukuran kurang dari 6 cm

- N3 : Metastasis ke kelenjar getah bening dengan ukuran lebih dari 6 cm
- M : Metastasis jauh tumor primer
- MX : Adanya metastasis jauh tidak dapat diperkirakan
- M0 : Tidak adanya metastasis jauh dari tumor primer
- M1 : Ada metastasis jauh dari tumor primer

Dari TNM sistem di atas, maka derajat tumor dapat diklasifikasikan sebagai berikut.

- Stadium 1 : T1 N0 M0
- Stadium 2 : T2 N0 M0
- Stadium 3 : T3 N0 M0
T1 N1 M0
T2 N1 M0
T3 N1 M0
- Stadium 4 : T4 N0 M0
T1, T2, atau T3 dengan N2
T1, T2, atau T3 dengan N3
dan M0, M1b.

BAB 4

Perkembangan Kanker/ Pertumbuhan Kanker

Perkembangan suatu kanker dipengaruhi oleh faktor angiogenesis atau pertumbuhan pembuluh darah baru. Perkembangan suatu kanker menjadi lebih besar dikaitkan dengan nutrisi dan oksigen dari pembuluh darah. Bila suatu kanker tidak mendapatkan suplai darah yang bagus, maka kanker tersebut tidak dapat membesar. Hal ini berhubungan dengan Hipoksia, yang menginduksi apoptosis melalui aktivasi p53 (Kumar, Cotran, and Robbins, 2003). Pertumbuhan pembuluh darah baru mempunyai dua pengaruh terhadap perkembangan suatu neoplasma atau kanker: perfusi suplai nutrisi dan oksigen, di mana pembentukan sel-sel endotel baru menstimulasi pertumbuhan beberapa sel yang berdekatan dengan cara mengeluarkan polipeptida seperti *insulin-like growth factors*, PDGF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), dan IL1. Pertumbuhan pembuluh darah baru atau angiogenesis dibutuhkan tidak hanya untuk perkembangan kanker tapi juga untuk metastasis. Tanpa

■ Mengapa terjadi Kanker

adanya kemampuan pembentukan pembuluh darah baru, sel-sel kanker tidak dapat melakukan penyebaran ke tempat yang lebih jauh atau metastasis. Angiogenesis sangat penting dalam perkembangan neoplasma terutama pada keganasan sangat besar pengaruhnya.

Bagaimana neoplasma dapat berkembang? Apakah suplai darah merupakan faktor yang sangat berperan? Beberapa peneliti telah mengatakan bahwa suatu neoplasma yang banyak mengandung pembuluh darah kapiler maka sangat mungkin akan lebih cepat berkembang dan menyebar dibandingkan yang sedikit atau tidak ada. *Tumor-associated angiogenic factor* diproduksi oleh sel-sel tumor/neoplasma yang berasal dari sel-sel *inflammatory* (seperti makrofag) yang menginfiltrasi pada tumor/neoplasma (Kumar, Cotran, and Robbins, 2003). Terdapat dua *Tumor-associated angiogenic factor* yang penting, yaitu *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *basic fibroblast growth factor*. Selain membentuk faktor-faktor angiogenik namun neoplasma juga membentuk antiangiogenik.

Beberapa pendapat yang mengatakan bahwa pertumbuhan atau perkembangan suatu neoplasma dikontrol oleh keseimbangan antara faktor angiogenik dan faktor penghambat angiogenik. Sebagai contoh faktor angiogenik, yaitu *thromboplastin-1* yang diproduksi oleh sel-sel neoplasma. Di sisi lain akan diproduksi juga faktor penghambat angiogenik, yaitu angiostatin, endostatin, dan vaskulostatin. Tiga faktor anti-angiogenik

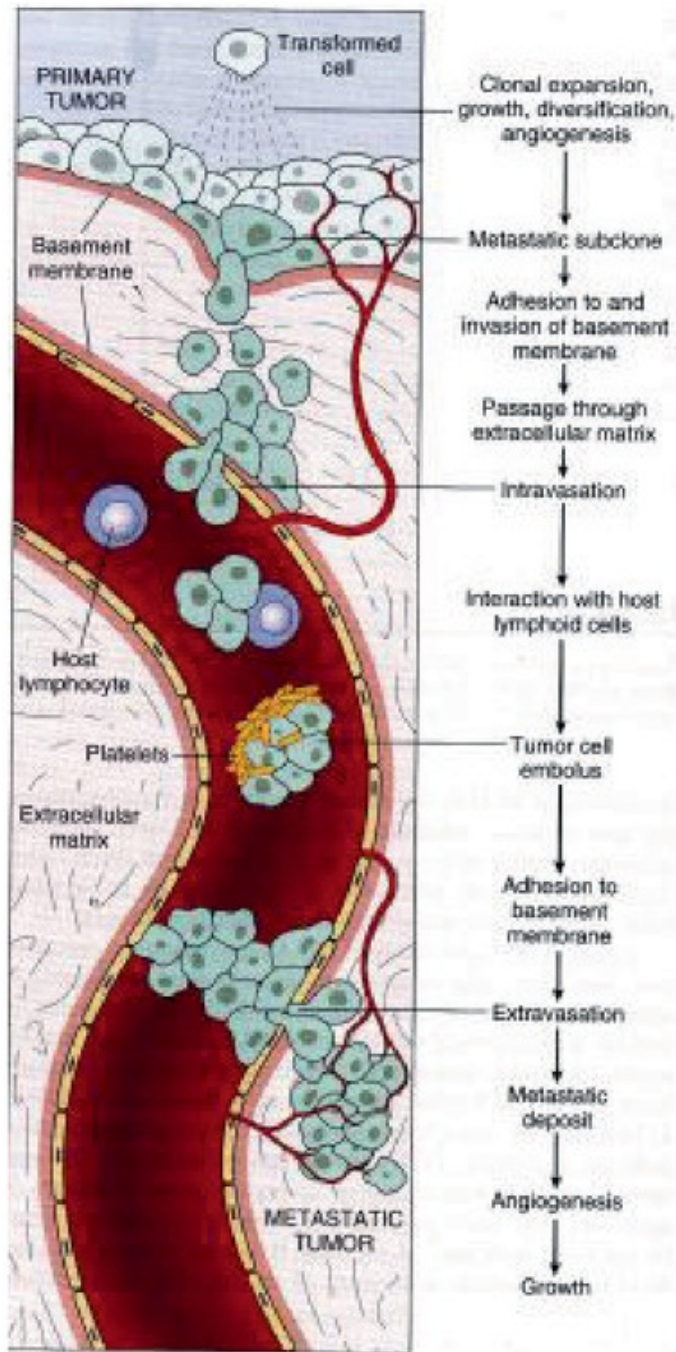
Perkembangan Kanker/Pertumbuhan Kanker ■

tersebut merupakan inhibitor yang sangat kuat terhadap angiogenesis, di mana berasal dari pembelahan plasminogen, kolagen, dan *transthyretin*.

Pada awal pembentukan suatu neoplasma, hampir semua tumor atau neoplasma pada manusia bukan diinduksi oleh angiogenesis. Pada waktu tumor masih sangat kecil atau kemudian menjadi *in situ* dalam beberapa tahun, biasanya peran angiogenesis belum nampak. Namun kemudian setelah memasuki tahap invasif dari neoplasma maka faktor angiogenik akan mengalami *angiogenic switch*, yaitu terjadi perubahan faktor angiogenik. Berdasarkan perubahan dasar molekuler dari *angiogenic switch* tersebut bahwa terjadi peningkatan faktor-faktor angiogenik dan kehilangan kemampuan dari faktor anti-angiogenik. Gen *wild-type p53* melakukan inhibisi terhadap angiogenik dengan cara menginduksi sintesis anti-angiogenik molekul seperti thromboplastin-1. Namun bila keadaan sebaliknya, yaitu ketika terjadi mutasi p53 atau *inactive* (keadaan ini banyak ditemukan pada kanker), maka level thromboplastin-1 mengalami penurunan yang sangat tajam kemudian akan terjadi perubahan keseimbangan faktor angiogenik.

Pada keadaan hipoksia dalam suatu neoplasma maupun kanker maka faktor angiogenesis seperti HIF-1 (*hypoxia-inducible factor-1*) mempunyai peranan yang penting. Hal ini karena HIF-1 berperan sebagai pengontrol transkripsi dari VEGF, selain itu VEGF juga dikontrol oleh onkogen RAS. Aktivasi dari RAS akan

■ Mengapa terjadi Kanker



Gambar 4.1 Metastasis sel kanker (Kumar, Cotran, and Robbins, 2003).

meningkatkan regulasi untuk produksi VEGF. Selain beberapa faktor tersebut juga terlibat protease dalam proses regulasi keseimbangan antara faktor angiogenik dan anti-angiogenik. Beberapa protease akan mengeluarkan *basic fibroblast growth factor* yang disimpan dalam ekstraseluler matriks (ECM). Sebaliknya, pembelahan plasmin akan membangkitkan angiostatin suatu anti-angiogenik yang poten. Sampai saat ini pembahasan tentang angiogenesis masih terus berlanjut dan penelitian yang terkait dengan hubungan antara perkembangan suatu kanker dengan angiogenesis masih perlu dilakukan lebih lanjut. Di bawah ini adalah gambar tentang tahap metastasis.

KEMAMPUAN INVASI DAN METASTASIS

Penyebaran suatu neoplasma atau kanker merupakan proses yang sangat kompleks karena melibatkan banyak hal dan melalui beberapa tahapan seperti yang telah diperlihatkan pada gambar di atas. Pada tahapan yang telah dijelaskan pada gambar sebelumnya, bahwa pada metastasis dapat terjadi gangguan atau perubahan dalam tahapannya, hal ini dapat disebabkan oleh banyak faktor. Dapat berasal dari faktor angiogenesisnya atau faktor onkogenesisnya. Oleh karena itu, pada tahap kanker yang sudah lanjut beberapa faktor sudah semakin kompleks semakin banyak hal yang terlibat di dalamnya. Berbagai sel dalam tumor berhubungan dengan kemampuan metastasis dan beberapa sub-klonal tertentu yang

■ Mengapa terjadi Kanker

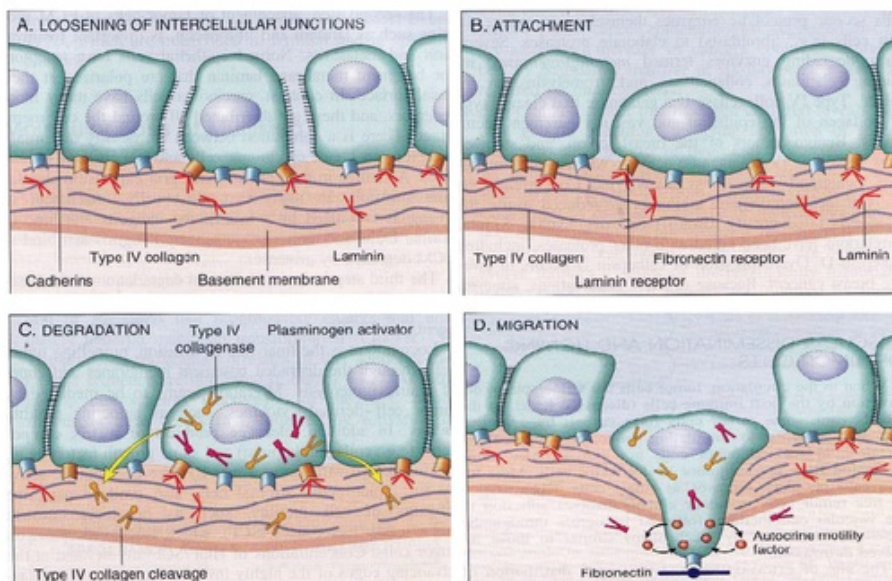
memiliki kombinasi yang sesuai dengan klonal yang lain sehingga dapat menyelesaikan proses metastasis tersebut. Pada pembahasan selanjutnya akan dibahas tentang metastasis, di mana tahap metastasis dibagi menjadi dua fase, yaitu invasi ekstraseluler matriks dan vaskular diseminasi serta homing sel tumor.

INVASI MATRIKS EKSTRASELULER

Seperti telah diketahui bahwa jaringan tubuh manusia diorganisasikan ke dalam serangkaian kompartemen yang dipisahkan satu sama lain oleh dua jenis matriks ekstraseluler (ECM), yaitu *membran basement* dan *interstitial connective tissue*. Meskipun diatur secara berbeda, namun masing-masing komponen ECM ini terdiri dari kolagen, glikoprotein, dan proteoglikan. Sel-sel kanker harus berinteraksi dengan matriks ekstraseluler dalam beberapa tahap pada kaskade metastasis. Pertama kali, suatu kanker harus menembus membran basale kemudian melintangi jaringan konektif interstitial sehingga mempunyai akses menuju ke sirkulasi pembuluh darah. Proses ini akan diulang lagi ketika sel-sel tumor telah melakukan ekstravasasi ke tempat lain yang lebih jauh. Invasi pada matriks ekstraseluler ini adalah proses aktif yang dapat dicapai melalui empat langkah: 1) *detachment of tumor cells from each other*; 2) *attachment of tumor cells to matrix component*; 3) *degradation of ECM*; dan 4) *migration of tumor cells*.

Perkembangan Kanker/Pertumbuhan Kanker ■

Pada tahap pertama metastasis, maka antar sel kanker akan merenggang di mana E-cadherin yang berfungsi sebagai perekat akan melonggarkan dan bagian sitoplasmanya berikatan dengan Beta-catenin. Dapat dilihat pada Gambar 4.2. Molekul E-cadherin tidak hanya mempunyai fungsi menjaga ikatan antar sel namun juga mengirimkan sinyal *anti-growth* melalui beta-catenin. Beta-catenin yang bebas dapat mengaktifkan transkripsi gen *growth-promoting*. Pada hampir semua kanker epitel di mana fungsi E-cadherin hilang, baik disebabkan inaktivasi mutasi gen E-cadherin sendiri maupun karena aktivasi beta-catenin. Keadaan ini menyebabkan kontak antar sel menjadi hilang, akibatnya sel kanker dapat melepaskan diri. Lihat Gambar 4.2 di bawah ini.



Gambar 4.2 Invasi sel kanker terhadap membran basal epitel (Kumar, Cotran, and Robbins, 2003).

■ Mengapa terjadi Kanker

Gambar di atas menunjukkan invasi sel kanker terhadap membran basal epitel. Ikatan antar sel renggang dan berkurangnya adhesi, kemudian melekat pada basal membran melalui reseptor Laminin dan mensekresi enzim-enzim proteolitik, termasuk enzim kolagenase tipe IV dan aktivator plasminogen. Degradasi dari basal membran maka akan diikuti oleh migrasi sel-sel kanker.

Pada tahap kedua metastasis, perlekatan sel-sel kanker dengan protein matriks ekstraseluler seperti laminin dan fibronektin sangat penting untuk invasi dan metastasis. Sel-sel epitel normal mempunyai reseptor laminin yang terpolarisasi pada permukaan membran basalnya. Di sisi lain sel-sel kanker juga mempunyai banyak reseptor yang didistribusikan di sekitar semua sel-sel membran basal. Berdasar hal tersebut, suatu contoh kasus didapatkan korelasi antara kepadatan kanker (payudara) dan metastasis ke kelenjar regional dengan reseptor laminin. Hal ini yang sering digunakan oleh para klinisi untuk menilai prognosis dari suatu kanker payudara maupun kanker epitel yang lain termasuk karsinoma pada rongga mulut. Perubahan pada pola ekspresi dari integrin juga membantu terhadap invasi. Pada beberapa sel kanker karsinoma, perlekatannya terhadap stroma disebabkan oleh kehilangan kemampuan integrin mengikat matriks ekstraseluler, selain itu juga karena didegradasi oleh enzim protease.

Pada tahap ketiga metastasis adalah degradasi membran basal dan jaringan interstitial. Sel-sel kanker

Perkembangan Kanker/Pertumbuhan Kanker ■

mengeluarkan enzim proteolitiknya, juga merangsang sel *host* seperti fibroblas untuk menguraikan enzim protease. Beberapa enzim *matrix-degrading*/metalloproteinase, antara lain: gelatinase, kolagenase, dan stromelisin. Contoh kolagenase tipe IV, yaitu gelatinase berasal dari pembelahan kolagen tipe IV epitel dan pembuluh darah membran basal.

Pada tahap akhir metastasis atau invasi, yaitu mendorong sel-sel kanker melalui membran basal yang terdegradasi dari zona matriks proteolisis. Migrasi sel dimediasi oleh sitokin yang berasal dari sel-sel kanker seperti faktor-faktor *autocrine-motility*. Sebagai tambahan bahwa komponen matriks seperti kolagen dan laminin, juga beberapa *growth factor* seperti *insuline like growth factor* I dan II mempunyai aktivitas kemotaktif. Sel-sel stroma juga memproduksi parakrin efektor sel *motility* seperti contoh *hepatocyte growth factor* (HGF/SCF) di mana mengikat *reseptor* pada sel kanker. Laporan peneliti yang mengatakan bahwa HGF/SCF meningkat tinggi pada tumor otak glioblastoma multiforme yang invasif, hal ini menyebabkan tingkat kematian yang lebih cepat.

PENYEBARAN VASKULAR DAN HOMING SEL KANKER

6 Di dalam sirkulasi sel-sel kanker rentan terhadap kerusakan oleh sel imun dari sel inang. Dalam aliran darah beberapa sel kanker yang lepas akan menggabungkan dan mengikuti leukosit yang bersirkulasi, terutama platelet.

■ Mengapa terjadi Kanker

Sel-sel kanker tersebut mempunyai kemampuan proteksi terhadap efektor sel inang, sehingga seringkali dapat lolos dari sel imun. Sel kanker yang telah lepas dari emboli dan berada di sirkulasi akan melekat pada sel endotel pembuluh darah, kemudian mengikuti jalan keluar melalui membran basal. Mekanisme ini mirip dengan yang terjadi pada proses invasi. Tempat atau lokasi tujuan sel-sel kanker yang telah lepas tersebut dapat diperkirakan menurut letak kanker primer dan drainase vaskularisasi maupun pembuluh limfiknya. Walaupun pada beberapa kasus kanker tidak selalu dapat diprediksi sesuai letak maupun posisi drainase dari vaskularisasi maupun pembuluh limfe, seperti contoh pada kanker paru, yang bisa metastasis pada tempat yang sangat jauh dari lokasi primernya. Selain itu juga ada kecenderungan terkait dengan regulasi adrenalnya. Kanker ini sangat jarang menyebar ke *skeletal muscle*.

Beberapa peneliti melaporkan bahwa mekanisme lain dalam metastasis adalah homing sel kanker, hal ini dipengaruhi oleh peran chemokins dan *reseptor*-nya. Chemokin berperan terhadap pergerakan secara langsung (chemotaxis) dari leukosit. Seperti contoh chemokins yang telah diketemukan pada *breast cancer*, yaitu CXCR4, dan CCR7 adalah reseptor chemokins yang diekspresikan dalam jumlah yang banyak oleh sel-sel kanker (payudara). Ligan-ligan dari reseptor ini adalah chemokin CCL21 dan CXCL12, di mana akan diekspresikan sangat tinggi hanya pada organ metastasisnya. Keadaan tersebut membuat

Perkembangan Kanker/Pertumbuhan Kanker ■

para peneliti untuk melakukan penemuan cara mencegah metastasis dengan cara memblokir *reseptor* chemokin tersebut. Namun untuk mempelajari proses metastasis kanker masih banyak hal yang harus dipecahkan oleh karena itu sampai saat ini penelitian tentang kanker terus berlanjut.

BAB 5

Penutup

Setelah membaca buku ini diharapkan semakin menambah wawasan tentang kanker. Mengingat kejadian suatu kanker sangat kompleks, maka pembahasan terhadap masalah kanker masih perlu ditambah lagi. Dalam buku ini hanya membahas sekilas tentang hal-hal yang berkaitan dengan kanker, mulai dari pengertian kanker, penggolongan nama dari tiap jenis kanker, manifestasi klinis yang berbeda dari setiap jenis kanker dan beberapa faktor penyebab kejadiannya serta patobiologi kanker. Dalam memberikan nama pada kanker didasarkan pada sel asalnya atau parenkim kanker sebagai contoh pada kanker yang terjadi pada sel epitel maka namanya akan ditambahkan kata Karsinoma, bila berasal dari sel mesenkimal maka ditambahkan kata Sarkoma. Gambaran manifestasi klinis dari suatu kanker bermacam-macam baik dari jenis karsinoma maupun sarkoma. Pada jenis kanker karsinoma biasanya memberikan gambaran berupa ulkus atau nodul yang

■ Mengapa terjadi Kanker

eksofitik menyerupai bunga kol, sedangkan jenis sarkoma mempunyai bentuk yang seperti benjolan atau cairan bila terjadi di dalam darah. Kejadian suatu kanker bila ditinjau dari faktor penyebab kadangkala juga memberikan bentuk dan lokasi yang berbeda, sebagai contoh faktor penyebabnya sinar matahari maka banyak menyerang di daerah epidermis atau kulit, jenis yang terjadi karena paparan sinar matahari paling banyak adalah Basal sel karsinoma. Sedangkan kasus lain yang disebabkan oleh virus biasanya memberikan gambaran seperti pada keadaan jaringan yang diinfeksi oleh virus, berupa nodul dan ulkus dan jenisnya bermacam-macam dapat suatu karsinoma ataupun sarkoma. Contoh yang disebabkan oleh infeksi virus adalah karsinoma nasofaring, limfoma maligna di mana faktor penyebab utamanya adalah virus epstein Barr. Pada jenis lain yang disebabkan oleh virus seperti sarkoma Kaposi, di mana banyak dikaitkan dengan infeksi virus HIV pada penderita AIDS. Apabila kejadian suatu kanker ditinjau dari patobiologinya maka banyak yang terlibat di dalamnya terutama gen regulator pada pertumbuhan sel. Terdapat suatu konsep bahwa patobiologi kanker dipengaruhi oleh empat hal utama, yaitu gen regulator proliferasi (onkogen) sebagai contoh yang sudah disebutkan pada bab sebelumnya ialah ras; c-myc; gen regulator apoptosis (supresor gen) seperti gen p53; gen regulator perbaikan sel rusak dan sistem imun. Namun saat ini berkembang juga konsep yang lain terkait dengan progresivitas kanker, yaitu angiogenesis, karena

faktor pembentukan pembuluh darah baru mempunyai peran yang sangat penting terhadap kemampuan hidup dan perkembangan serta penyebaran suatu kanker. Seperti diketahui bahwa pembuluh darah dapat memberikan nutrisi dan oksigensasi pada sel, sehingga sel kanker semakin kuat hidup selain itu aliran darah di seluruh tubuh memungkinkan sel-sel kanker bergerak ke tempat yang lebih jauh dari kanker primernya. Mengingat hal tersebut, maka saat ini juga telah banyak dilakukan beberapa penelitian yang berhubungan dengan angiogenesis pada kanker. Untuk menentukan stadium kanker juga dapat dilakukan melalui stadium klinis dengan konsep T (penampang tumor), N (nodul, *lympnode* yang terlibat), dan M (metastasis). Selain berdasarkan hal tersebut, yang paling penting dalam menentukan diagnosis adalah pemeriksaan histopatologi atau pemeriksaan dengan mikroskop. Melalui pemeriksaan histopatologi yang merupakan *Gold Standard* untuk diagnosis suatu kanker, dapat diketahui jenis kanker dan stadium diferensiasi sel kankernya, sehingga hal tersebut dapat menentukan rencana terapi dengan benar serta mengetahui prognosis (perkiraan kesembuhan) suatu kanker. Pemeriksaan histopatologi menjadi sangat penting untuk diagnosis final suatu kanker karena dari hasil pemeriksaannya akan banyak diperoleh seperti jenis sel kanker, bentuk sel kanker, bahkan marker genetik suatu kanker. Mengingat pentingnya pemeriksaan histopatologi kanker, maka masalah tersebut harus dibahas tersendiri dalam buku

■ Mengapa terjadi Kanker

yang lain, untuk itu penulis akan menerbitkan buku yang lain.

Dengan selesainya buku ini penulis berharap dapat memberikan wawasan tentang kanker sehingga diharapkan dapat menjadikan suatu proteksi terhadap kejadian kanker baik bagi masyarakat awam, tenaga medis maupun paramedis.

Daftar Pustaka

- 36
Abbas A, Litchman AH, and Pillai S. 2007. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders.
- 31
Ashkenazi A and Dixit VM. 1998. Death Receptors: Signaling and Modulation. *Science*. 281(5381): 1305–08.
- Bratton S and Cohen G. 2001. Apoptotic Death: An Organelle's Alter Ago?. *Trends Pharmacol Sci*. 22(6): 306–15.
- 22
Budhy TI, Istiati, Sumaryono B, Arundina, dan Khrisnanthi RS. 2018. Hedyotiscorymbosa (L) Lamk The Potential Inhibitor Extract Of Oral Cancer Cell Progressivity in Benzopyrene Induced Rattus Novergicus. *Journal of International Deantal and Medical Research*. 11(1): 312–317.
- 44
Budhy TI, Soenarto SD, Yaacob HB, and Ngeow WC. 2001. Changing incidence of oral and maxillofacial tumours in East Java, Indonesia, 1987-1992. Part 2: Malignant tumour. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 39(6): 460–4.
- 1
Budhy TI. 2004. *Karsinogenesis Karsinoma Sel Skuamosa Rongga Mulut yang Terinfeksi Epstein-Barr Virus berdasar Ekspresi P53, C-myc dan Bcl2*. Program Pascasarjana Universitas Airlangga. Respositori Unair. Surabaya.

■ Mengapa terjadi Kanker

- Budipramana M and Budhy TI. 2013. *Changing Incidence of Oral Squamous Cell Carcinoma in Dr. Soetomo Hospital Surabaya, Indonesia in 2009-2010*. Proceeding APDSA Bangkok, Thailand.
- 1
Cotran RS, Kumar V, and Collins. 1999. *Pathologic Basic of Disease*. 6th Ed. Philadelia: WB Saunder Co.
- Fearon ER. 1996. Genetic Lesions in human cancer. In *Molecular Oncology*. Bishop GM and Weinberg RA (Eds). New York: Scientific American Inc.
- 47
Fesik S and Yigong S. 2001. Controlling the Caspases. *Science*. 294(5546): 1477–78.
- 43
Hsieh LL, Wang PF, Chen IH, Ta-Liao C, Wang HN, Chen MC, Chang JT, and Cheng AJ. 2001. Characteristics of mutations in the p53 gene in oral squamous cell carcinoma associated with betel quid chewing and cigarette smoking in Taiwanese. *Carcinogenesis*. 22(9): 1497–1503.
- 39
Kawasaki H, Onuki R, Suyama E, and Taira K. 2002. Identification of Gene that Function in TNF Mediated Apoptotic Pathway Using Randomized Hybrid Rybozyme. *Libraries Nature Bio*. 20(4): 376–96.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. *Risikesdas. Penyakit Tidak Menular*. Jakarta: Kementerian Kesehatan.
- Kim SK, Park SG, dan Kim KW. 2015. Expression of Vascular Endothelial Growth Faktor in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 41(1): 11–18.
- King and Roger JB. 2000. *Growth: A Balance of Proliferation, Death and Differentiation in Cancer Biology*. 2nd Ed. Prentice Hall.
- 22
Kresno SB. 2012. *Ilmu Dasar Onkologi*. Edisi ke-3. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

- 29 Kumar V, Abbas AK, and Fausto N. 2005. *Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease Neoplasia*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.
- 35 Kumar V, Cotran RS, and Robbins SL (Eds.). 2003. *Robbins Basic Pathology*. 7th Ed. Philadelphia: Saunders.
- Li Y, Barbash O, and Diehl JA. 2015. Regulation of The Cell Cycle. In *The Molecular Basis of Cancer*. 4th Ed. Mendelsohn J, Howley P, Israel M, Gray J, and Thopson C. New York: Saunders.
- Lowey DR. 1996. The Cause of Cancer. In *Molecular Oncology*. Bishop GM and Weinberg RA (eds). New York. Scientific American Inc.
- 34 Makin G and Dive C. 2001. Apoptosis and Cancer Chemotherapy. *Trends Cell Biol*. 11(11): 522–26.
- Manson A. 2006. The Molecular Basis of Genetics. In *Cell Biology and Genetics*. 2nd Ed. Manson A, Jones E, Morris A. London: Mosby.
- 22 Nugrahaningsih, Sarjadi, Dharmana E, dan Subagio HW. 2015. Ekspresi VEGF Sel Adenokarsinoma Mamma pada Pemberian Oral Ekstrak *Andrographis paniculata*. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 13(1): 29–34.
- 25 Otto T and Scinski P. 2017. Cell Cycle Proteins as Promising Targets in Caner Therapy. *Nat Rev Cancer*. 17(2): 93–112.
- 46 Regezi JA dan Sciubba JJ. 1989. *Oral Pathology*. London: W.B. Saunders Company.
- Robbins N and Kumar V. 2005. *Pathology Estructural and Functional*. 7th Ed. Madrid: Elseiver.
- 38 Sudiono J. 2008. *Pemeriksaan Patologi untuk Diagnosis Neoplasma Mulut*. Edisi ke 1. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

■ Mengapa terjadi Kanker

Wang X, Evan RS, and Kristy AB. 2015. P53: Protection Against Tumor Growth Beyond Effect On Cell Cycle and Apoptosis. *Cancer Research*. 75(23): 5001-5007. DOI: 10.1158/0008-5472.

33 Yoo SY and Kwon SM. 2013. Angiogenesis and Its Therapeutic Opportunities. *Mediators Inflamm*. 2013(2013): 127170.

Mengapa Terjadi Kanker

ORIGINALITY REPORT

22%

SIMILARITY INDEX

22%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

1%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

repository.unair.ac.id

Internet Source

4%

2

tr.scribd.com

Internet Source

3%

3

donnafujie.blogspot.com

Internet Source

2%

4

fr.scribd.com

Internet Source

1%

5

perdici.org

Internet Source

1%

6

ar.scribd.com

Internet Source

1%

7

eprints.undip.ac.id

Internet Source

1%

8

media.neliti.com

Internet Source

1%

9

www.materisiswa.com

Internet Source

1%

10

repository.unhas.ac.id

Internet Source

1%

11

docobook.com

Internet Source

1%

12

drgrudywijayantoperiodontis.blogspot.com

Internet Source

1%

id.scribd.com

13	Internet Source	1%
14	pt.scribd.com Internet Source	<1%
15	issuu.com Internet Source	<1%
16	bangkoyoy.blogspot.com Internet Source	<1%
17	journal.unair.ac.id Internet Source	<1%
18	hadyherbs.wordpress.com Internet Source	<1%
19	ulkusdeabetik.blogspot.com Internet Source	<1%
20	vdocuments.site Internet Source	<1%
21	sarmoko.blog.unsoed.ac.id Internet Source	<1%
22	e-journal.unair.ac.id Internet Source	<1%
23	wanenoor.blogspot.com Internet Source	<1%
24	gudangilmugigi.blogspot.com Internet Source	<1%
25	Guodong Liang, Xuedong Fang, Yubo Yang, Yan Song. "Knockdown of CEMIP suppresses proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells: downregulation of GRP78 and attenuation of unfolded protein response", <i>Biochemistry and Cell Biology</i> , 2017 Publication	<1%

26	sikkahoder.blogspot.com Internet Source	<1%
27	eprints.ums.ac.id Internet Source	<1%
28	repository.usu.ac.id Internet Source	<1%
29	Patricia Parsons-Wingenter, Terri L. Mckay, Dmitry Leontiev, Mary B. Vickerman, Terence K. Condrich, Paul E. Dicorleto. "Lymphangiogenesis by blind-ended vessel sprouting is concurrent with hemangiogenesis by vascular splitting", The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology, 2006 Publication	<1%
30	andhiey.blogspot.com Internet Source	<1%
31	www.els.net Internet Source	<1%
32	Submitted to Universitas Airlangga Student Paper	<1%
33	www.dovepress.com Internet Source	<1%
34	springerplus.springeropen.com Internet Source	<1%
35	www.med-college.net Internet Source	<1%
36	de Lemos, Edite, and Flávio Reis. "Physical Activity and Inflammation : An Overview", Chronic Inflammation Molecular Pathophysiology Nutritional and Therapeutic Interventions, 2012. Publication	<1%

37	www.propertynbank.com Internet Source	<1%
38	documents.mx Internet Source	<1%
39	academic.oup.com Internet Source	<1%
40	www.belajaripa.net Internet Source	<1%
41	anzdoc.com Internet Source	<1%
42	d5d.org Internet Source	<1%
43	ediss.uni-goettingen.de Internet Source	<1%
44	www.apjcpcontrol.org Internet Source	<1%
45	www.rspg-cisarua.co.id Internet Source	<1%
46	fitriana90.wordpress.com Internet Source	<1%
47	bs.wikipedia.org Internet Source	<1%
48	www.intechopen.com Internet Source	<1%
49	www.onlinenusantara.com Internet Source	<1%
50	www.anggaran.depkeu.go.id Internet Source	<1%
51	slidedocuments.org Internet Source	<1%

52 majalahnuris.blogspot.com <1%
Internet Source

53 komunitasherbal.com <1%
Internet Source

54 ejournal.an.fisip-unmul.ac.id <1%
Internet Source

55 jualbukuonlinesriwedari.blogspot.com <1%
Internet Source

56 Submitted to iGroup <1%
Student Paper

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

Mengapa Terjadi Kanker

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/100

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14

PAGE 15

PAGE 16

PAGE 17

PAGE 18

PAGE 19

PAGE 20

PAGE 21

PAGE 22

PAGE 23

PAGE 24

PAGE 25

PAGE 26

PAGE 27

PAGE 28

PAGE 29

PAGE 30

PAGE 31

PAGE 32

PAGE 33

PAGE 34

PAGE 35

PAGE 36

PAGE 37

PAGE 38

PAGE 39

PAGE 40

PAGE 41

PAGE 42

PAGE 43

PAGE 44

PAGE 45

PAGE 46

PAGE 47

PAGE 48

PAGE 49

PAGE 50

PAGE 51

PAGE 52

PAGE 53

PAGE 54

PAGE 55

PAGE 56

PAGE 57

PAGE 58

PAGE 59

PAGE 60

PAGE 61

PAGE 62

PAGE 63

PAGE 64

PAGE 65

PAGE 66

PAGE 67

PAGE 68

PAGE 69

PAGE 70

PAGE 71

PAGE 72

PAGE 73

PAGE 74

PAGE 75

PAGE 76

PAGE 77

PAGE 78

PAGE 79

PAGE 80

PAGE 81

PAGE 82

PAGE 83

PAGE 84

PAGE 85

PAGE 86

PAGE 87

PAGE 88

PAGE 89

PAGE 90

PAGE 91

PAGE 92

PAGE 93

PAGE 94

PAGE 95

PAGE 96

PAGE 97

PAGE 98

PAGE 99

PAGE 100

PAGE 101
