

DISERTASI

**PENGARUH POLIFENOL/GREEN TEA TERHADAP EKSPRESI
GEN PTCH DAN GEN SMO PADA KARSINOMA SEL
SKUAMOSA MENCIT YANG DI INDUKSI OLEH DMBA**



CHADIJAH RIFAI LATIEF

C013192006

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

DISERTASI

PENGARUH POLIFENOL/GREEN TEA TERHADAP EKSPRESI GEN PTCH
DENGAN SMO PADA KARSINOMA SEL SKUAMOSA MENCIT
YANG DI INDUKSI OLEH DMBA.

THE EFFECT OF POLYPHENOLS/GREEN TEA ON PTCH GENE EXPRESSION AND
SMO GENE IN MICE SQUAMOUS CELL CARCINOMA INDUCED BY DMBA.

Disusun dan di Ajukan Oleh

Chadijah Rifai Latief
C103192006

*Telah dipertahankan di Hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada Tanggal 14 November 2024
dan dinyatakan Telah Memenuhi Syarat Kelulusan*

Menyetujui
Tim Promotor


Prof. Dr. dr. Farida Tabri, Sp.DVE(K), FINSDV, FAADV
NIP. 19540128 198303 2 002

Co-Promotor

Co-Promotor


Prof. dr. Mochammad Hatta, PhD, Sp.MK(K)
NIP. 19570416 198503 1 001


dr. Muhammad Husni Cangara, PhD, Sp.PA(K), DFM
NIP. 19770409 200212 1 002

Ketua Program Studi S3
Ilmu kedokteran,


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid M.Kes, Sp.PD.KGH, FINASIM, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Chadijah Rifai Latief

Nomor Pokok : C013192006

Program Studi : Doktor (S3) Ilmu Kedokteran FK Unhas

Menyatakan dengan ini karya tulis (disertasi) saya yang berjudul :

**PENGARUH POLIFENOL/GREEN TEA TERHADAP EKSPRESI GEN PTCH
DAN GEN SMO PADA KARSINOMA SEL SKUAMOSA MENCIT YANG DI
INDUKSI OLEH DMBA**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 November 2024

Yang Membuat Pernyataan,



Chadijah Rifai Latief

PRAKATA

Assalamu Alaikum Warohmatullahi Wabarakatuh

Ahamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhana Wa Ta'aka atas Rahmat dan Karunia Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Judul peneltian ini pengaruh polifenol /green tea terhadap ekspresi gen ptc dan gen smo pada karsinoma sel skuamosa mencit yang di induksi oleh DMBA.

Sebagai salah satu persyaratan mencapai gelar DOKTOR pada Program studi S3 Ilmu Kedokteran Sekolah Pasca sarjana Universitas Hasanuddin.

Shalawat dan Salam senantiasa tercurah kepada junjungan Nabi kita Rasulullah. Muhammad SAWb eserta keluarga , sahabat dan pengikutnya.

Pertama-tama penulis haturkan rasa hormat dan terima kasih setulusnya kepada Prof.DR.Farida Tabri SpDVE, FINS DV, FAADV(K) selaku Promotor,dan pembimbing yang telah meluangkan waktu dalam membimbing sehingga disertasi ini selesai.Tidak lupa kami ucapkan terimakasih yang sebesar besarnya kepada Prof DR.Muh.Hatta,PhD selaku ko-promotor yang yang tidak kenal Lelah mendorong memberikan ide dan saran untuk mulai menyusun disertasi ini hingga selesai. trimakasih kami ucapkan kepada DR. dr.Husni Cangara PhD selaku ko-promotorII yang memberikan masukannya dalam penulisan.

Trimakasih juga kepada DR.dr.Yulia Farida Yahya SpDVE(K) sebagai penguji eksternal, dan Prof.DR.dr.Anis Irawan SpDVE(K) ,Prof.DR.dr.Agus

Salim. Bukhari.PhD.Sp.GK(K), Prof . DR. dr. Chaeruddin Djawad SpDVE (K) serta DR.dr. Andi. Alfian, Zainuddin M.K.M

Trimakasih tak terhingga pada Prof. DR. Jamalluddin Njompa MSc , selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. DR.dr. Haerani Rasyid M.Kes, SpPD-KGH,Sp.GK, Finasim, Selaku Dekan Fak. Kedokteran Universitas Hasanuddin atas izin dan dukungannya kami mengikuti Pendidikan doctor ,DR. dr. Irfan Idris M.Kes.selaku ketua Program S3 Kedokteran Unhas yang telah memberi banyak kesempatan untuk menyelesaikan Tesis kami.

Trimakasih Kami Ucapkan Pada Prof .dr. Upik A. Miskkad PhD.SpPA. yang telah memberikan Informasi hasil Pemeriksaan Histopatologis kami, juga kepada DR.drh. Dwi Kesuma sari, yang juga turut membantu memberikan informasi hasil Histopatologi Hewan tentang penelitian kami.

Trimakasih kepada bapak Ir. Heru D. Wardana. M.Hort , Dr.Ir.Atik Dharmadi, Perkebunan Teh dan Kina. Ciwidei,Bandung. Pak. Shabri, dan staf yang lain yang tidak saya sebutkan satu persatu.

Trimakasih kepada teman2 sejawat Program Paska Sarjana Fak.Kedokteran Umum ,Angkatan 2019 khususnya dr. Ariyanto SpOT, dr. Syamsu Rijal , dr. Jelita Sp Biologie. khususnya sahabat seperjuangan yang banyak membantu menguatkan dan memberi dukungan selama proses Pendidikan dan penyusunan disertasi kami.

Trimakasih kepada dr. Yanwar dan dr. Rara yang turut membantu penyelesaian tesis saya, dan rekan kerja kami dr. Fisalmaa mansyur, SpDVE dr. Afaf Agil,SpDVE,dr. S Srisulystianingrum SpDVE, dr.Febrina SpDVE. Juga tak lupa

teman sejawat saya dr. Roger Aruan,SpDVE ,Dr.dr.Hernawati SpDVE,dr.Irvan SpDVE.

Trimakasih kepada suami tercinta yang selama ini atas dukungan tak terhingga dan kasih sayang yang tidak pernah putus Ir. A.maddeppungeng MT, dalam menyelesaikan tesis kami ,juga pada anak2 kami. A.Ahmad Riskal , dan A. Muh Zharfan atas pengertiannya ,trimakasih atas kasih sayang yang tidak pernah putus. Kami panjatkan doa yang tulus kepada Ayahanda Alm.drs.H.A.Rifai Latief dan Ibunda tercinta Alm.Hj.A.Zainab Passamula, Ibunda mertua Hj.A. Gangka dan terima kasih saya atas dukungan tak terhingga pd kakak saya dr.Tenri Rifai, adik2 saya Ir. Ahmad. Rizal Rifai, Muh.Zeffri Rifai MT.

Adik-Adik Asisten penelitian yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.Kepada semua pihak yang telah banyak membantu dalam penyelesaian Pendidikan Doktor dan penerbitan disertasi ini, yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, dengan ketulusan saya sampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya. Semoga Allah lah yang akan membalas segala kebaikan Bapak Ibu saudara dan saudari yang tak terhingga. Semoga hasil karya penelitian ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Makassar, 21 November 2024

Chadijah Rifai latief

ABSTRAK

CHADIJAH RIFAI LATIEF. *Pengaruh Teh Polifenol terhadap Ekspresi Gen PTCH dan Gen SMO pada Kanker Kulit non-Melanoma pada Mencit yang Diinduksi oleh DMBA* (dibimbing oleh Farida Tabri, Mochammad Hatta, dan Khairuddin Djawad).

Penelitian ini bertujuan mengetahui adanya ekspresi gen PTCH dan SMO pada kanker kulit nonmelanoma pada mencit yang diinduksi oleh DMBA. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan *design pre* dan *post control* pada sel basal kulit terhadap senyawa polifenol dan menentukan ekspresi mRNA gen PTCH, gen SMO dengan teknik *realtime* PCR, dan pemeriksaan histopatologis untuk melihat adanya KKNM. Penelitian ini ingin mengetahui pengobatan dengan bahan alami polifenol/ teh hijau yang dapat dipakai sebagai alternatif untuk mengobati Karsinoma Kulit non-Melanoma. Metode yang digunakan pada penelitian untuk menilai adanya tumor ganas kulit pada pemeriksaan histopatologis ada tiga tahap. Pertama penelitian *preliminary*, terlihat timbulnya tumor ganas kulit nonmelanoma pada minggu ke-3. Kedua, pemeriksaan histopatologis hewan dan ditemukan adanya *Pearl Horn* pada minggu ke-3 yang menandakan tumor ganas kulit nonmelanoma. Ketiga, melihat pengaruh polifenol sebelum perlakuan DMBA. Setelah perlakuan DMBA 3 minggu dan setelah pemberian pengobatan polifenol selama 3 minggu didapatkan hasil setelah pengolesan DMBA 3 minggu, terlihat timbulnya tumor ganas kulit dan hiperplasia epidermis. Setelah pengobatan 3 minggu menggunakan polifenol, terlihat perubahan yang signifikan karena tidak tampak hiperplasia epidermis dan terlihat penipisan dari lapisan epidermis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada ekspresi gen PTCH didapatkan 13,88% sebelum perlakuan DMBA dan turun setelah perlakuan DMBA dengan nilai 8,619% dan setelah pemberian polifenol naik menjadi 11.632% terlihat bermakna dengan nilai $P < 0.005$. Ekspresi gen SMO didapatkan sebelum perlakuan DMBA 5.488% setelah perlakuan DMBA naik menjadi 9.648% dan setelah pemberian polifenol turun menjadi 6.418% terlihat bermakna/ signifikan dengan nilai $P < 0.005$. Kesimpulan penelitian ini didapatkan bahwa pengobatan teh polifenol (EGCG sebanyak 3% dalam 100 ml air) dioleskan setiap pagi dan sore dalam bentuk topical, dapat dipakai dalam pengobatan Karsinoma Kulit non-Melanoma dalam bentuk Basal Karsinoma Sel dan Karsinoma Sel Skuamosa tipe bentuk awal. Pengobatan ini baik untuk pengaruh sinar ultra violet terutama pada orang umur lanjut akibat kerusakan DNA.

Kata kunci: teh polifenol, ekspresi gen PTCH, gen SMO, kanker kulit nonmelanoma, DMBA



ABSTRACT

CHADIJAH RIFAI LATIEF. *The Effect of Tea Polyphenols on Expression of Ptch Gene and SMO Gene in Non-Melanoma Skin Cancer in Mice Induced by DMBA* (supervised by Farida Tabri, Mochammad Hatta and Khairuddin Djawad)

The research aims at investigating the expression of the PTCH and SMO genes in DMBA-induced non-melanoma skin cancer in the mice. The research was the pure experimental study with the pre and post-control design in the skin basal cells for the polyphenolic compounds and determined the mRNA expression of the PTCH gene and the SMO gene using the real-time PCR technique. The Inspection Histopathologists saw the presence of KKNM research and wanted to know the natural polyphenol/green tea treatment that could be used as the alternative treatment for non- melanoma skin carcinoma. There were three stages of the research to assess the presence or absence of the malignant skin tumours on the histopathological examination, the first was the preliminary study, the appearance of non-melanoma malignant skin tumours in the 3rd week, then the second research, the histopathological examination of the animal found the Pearl Horn in the 3rd week showing the malignant skin tumour non-melanoma. The third study looked at the effect of the polyphenols before DMBA treatment, after 3 weeks of DMBA treatment and after the polyphenol treatment for 3 weeks, in which the result obtained after 3 weeks of DMBA application showed the appearance of the malignant tumours on the skin and epidermis, the hyperplasia and after 3 weeks of the polyphenol treatment significant changes were seen. The epidermal hyperplasia was not visible and thinning of the epidermal layer was seen. The research result indicates that PTCH gene expression is found to be 13.88% before DMBA treatment, decreases after DMBA treatment with the value of 8.619% and after the polyphenol administration increases to 11.632%. It looks significant with the P value <0.005. The SMO gene expression obtained before DMBA treatment is 5.488%, after DMBA treatment it increases to 9.648% and after the administration of polyphenols, it decreases to 6.418%. It looks significant/significant with the P value <0.005. It can be concluded that the results obtained from the polyphenol tea treatment (3% EGCG in 100ml water) apply every morning and evening in the topical form, can be used in the treatment of the non-melanoma skin carcinoma in the form of the basal cell carcinoma and early form. The squamous cell carcinoma is good for the effect of the ultraviolet light, especially on early form due to DNA damage.

Key words tea polyphenol. expression of PTCH gene and SMO gene, non-melanoma skin cancer, DMBA



DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI.....	
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	
PRAKATA.....	
ABSTRAK.....	
ABSTRACT.....	
DAFTAR ISI.....	
DAFTAR SINGKATAN.....	
DAFTAR TABEL.....	
DAFTAR ISTILAH.....	
BAB I	
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	
1.2. Tujuan Penelitian	
Tujuan Umum.....	
Tujuan Khusus.....	
1.3. Manfaat Penelitian.....	
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Definisi Kanker Kulit Non Melanoma	
2.2 Epidemiologi Kanker Kulit Non Melanoma	
2.3 Karsinoma Sel Basal.....	
2.4 Karsinoma Sel Skuamosa.....	
2.5 Defenisi dan Gambaran Klinis KSS.....	
Patogenesis Kanker Kulit Non Melanoma.....	
2.6. Gambaran Histopatologis KSS.....	
2.7. Penatalaksanaan KSS.....	
Gambar 10. Kerangka Teori	
Gambar 11. Kerangka. Konsep.	
Definisi Operasional	
BAB. III METODELOGI PENELITIAN	
3.1 Desain Penelitian	
3.2 Lokasi Dan Waktu Penelitian.....	
3.3 Subyek Penelitian.....	
3.4 Besar. Sampel	
3.5 kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	
3.6 Alat Dan Bahan	
3.7 Langkah Penelitian.	
3.8 Pemeriksaan Histopatologis	
3.9 Pemeriksaan PCR	

3.10 Variabel Penelitian	
3.11 Pengolahan Analisa Data	
3.12 Etika Penelitian.....	
Alur Penelitian.....	
BAB IV HASIL.....	73
BAB V PEMBAHASAN.....	90
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	95
A.Pembahasan	
B.Kesimpulan.....	
LAMPIRAN.....	
DAFTAR PUSTAKA	

DAFTAR SINGKATAN

- o Hedgehog (Hh)
- o KKNM: Carcinoma Kulit Non. Melanoma
- o LCH: Langerhans. Cell
- o Sonic Hedgehog (SHh).
- o KSS. : Karsinoma Sel Skuamosa
- o Indian Hedgehog (IHh)
- o KSB. : Karsinoma Sel Basal.
- o Desserthedgehog(DHh) Signaling pathway
- o AhR. : Aril Hidrokarbon.
- o GL1FL: Glioma associated ongene.
- o PAH : Polycyclic Aromatic Hidrokarbon
- o. LPO : Lipid Perodksidase
- o SOD : Super Oksida Dimustase
- o GSH. : Glutathione Peroksida
- o. HPV : Human Pappiloma Virus
- o RCT. : Randomise Control. Trial
- o PGE2 : Prostaglending E2
- o P13K. : Fosfatilidinositol 3-Kinase
- o GL1R : Glioma Repressor
- o PKA : Prootein Kinase
- o GSK3. ; Glycogen Synthase. Kinase3
- o CK1: Casein Kinase 1s
- o K1: Kinesin Protein
- o SUFU : Supressor of Fused
- o GL1A: GLI Activator
- o SK1: Skinny Hedgehog
- o HhNP : Signalling Dominan
- o. Dish : dispatched
- o SSD: Sterol ensing. Domain
- o MPF : Maturation Promoting. Factor
- o. CDK1 : Cyclic Depending
- o Hh1P : Hedgehoc Intercting. Protein
- o CRD "Cystein. Rich Domain
- o GRHL : Grainy Head Like Protein
- o FEP : Fibroepithelioma of Pinkus
- o. ROS : Reactive Oxygen Specifi
- o MSH. : Melanin Stimullating Hormon
- o CPDs : Cyclobutane Pyrimiden dimers
- SMOO : Smoothed
- o GST : GlutathionS. Transferase
- o PTCH : Patched
- o TCC : Total Catheine Content
- o POMC. : Proopi Melanocortin
- o MSH : Melano Stimulating Hormon
- o NBSC. : naevoid Basal Celll Syndrome

Daftar Gambar

Gambar1.Angka Insidens dan Mortalitas KKNM 2020.....	1
Gambar2.Perkembangan Ekaspansi Klonal dari P53.....	20
Gambar3.Jalur pensinalan Hedgehoq.....	23
Gambar4.Histologis keratosis Aktinik.....	27
Gambar 5. Histologis Karsinoma Sel Insitu.....	27
Gambar 6.Histologis Carcinoma Sel Invasif(SCCSI).....	28
Gambar7.Histologis Carcinoma Sel Invasif dangkal(SCCI).....	29
Gambar	
GugusFenol 8a.	33
Guguskatekin8b.....	33
Gambar 9. Peran Polifenol. Dala terhadap sinar UV.....	37
Gambar 10.Kerangka Teori.....	43
Gambar 11.Kerangka Konsep.....	44
Gambar 12.Punggung mencit yang diolesi DMBA.....	52
Gambar 13.Alur Penelitian.....	59
Gambar 14. Grafik Diagram hasil penellitian Preliminary.....	60
Gambar 15.Klinis Mencit Minggu1-Minggu5. Post DMBA.....	61
Gambar 16. Hasil Hitoptologis tahap1 selama 5 mgu.....	63
Gambar 17. Hasil Histopatologis tahap2.....	64
Gambar 18. Histopatologis Pre. dan Post Kontrol.....	66
Gambar 19. Klinis. Mencit. Pre dan post zkontrol	67
Gambar 20.Klinis Mencit Post DMBA dan Post Polifenol.....	68
Gambar 21. Grafik Ekspresi Gen PTCH.....	71
Gambar 22.box flot. Ekspresi antara quadran A,B,C pd PTCH.....	73
Gambar 23.Grafik Espressi. Gen SMO.....	73
Gambar 24.box flot. Ekspresi antara quadran A,B,C pd SMO.....	75
Gambar 25.Grafik Distribusi Normal.....	80
Gambar 26. Usulan teori.....	88

Daftar Tabel

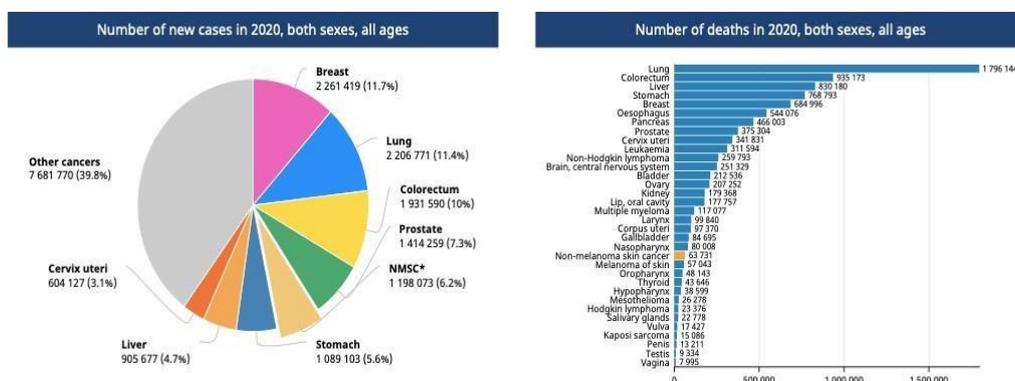
Tabel 1.....	60
Tabel 2.....	67
Tabel 3.....	68
Tabel 4.....	69
Tabel 5.....	69
Tabel 6.....	70
Tabel 7.....	72

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.LATAR BELAKANG

Tumor kulit adalah tumor yang berasal dari sel keratinosit, melanosit, adneksa kulit, atau kista. Tumor ganas kulit atau kanker kulit merupakan proliferasi sel setempat yang memperlihatkan pertumbuhan dengan diferensiasi sel yang abnormal dan atipik (Suryadireja, 2017). Kanker kulit secara umum terbagi atas Kanker Kulit Non Melanoma (KKNM) dan Kanker Kulit Melanoma (MSK). KKNM terdiri atas Karsinoma Sel Basal (KSB) dan Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) (Khazaei et al., 2019). Data *Global Cancer Society* (GLOBOCAN) pada tahun 2020 menunjukkan KKNM merupakan salah satu jenis kanker terbanyak dengan jumlah kasus mencapai 1.198.073 kasus serta angka mortalitas mencapai 63.731 kasus (Global Cancer Observatory, 2021b). Data kesehatan di Amerika Serikat menunjukkan, lebih dari 5 juta kasus KKNM baru terdiagnosis setiap tahunnya yang mengarah pada beban ekonomi yang signifikan (Khazaei et al., 2019; Sharma et al., 2018).



Gambar 1. Angka Insidensi dan Mortalitas Kanker pada Tahun 2020

Data *World Bank of Cancer* pada tahun 2018 menunjukkan KSB merupakan jenis kanker KKNM yang umum ditemukan (80%) (Khazaei et al., 2019). Hal tersebut sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan jumlah kasus KSB mencapai 3 hingga 5 kali lipat dari jumlah kasus KSS (Fahradyan et al., 2017). Penelitian terkait Kanker Kulit di Indonesia dilakukan di beberapa Rumah Sakit. di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo pada periode 2014 hingga 2017 menunjukkan jenis kasus kanker kulit terbanyak ialah KSB (66,9%), diikuti KSS (27,4%) dan melanoma Maligna (5,7%) (Wibawa et al., 2019).

Berbagai faktor resiko berkaitan dengan kejadian KKNM diantaranya: pengaruh sinar ultraviolet (terutama UV-B), paparan terhadap zat berbahaya seperti arsenik, genetik akibat perubahan mutase gen, tipe kulit menurut *Fitzpatrick* tipe I dan II, usia serta Jenis kelamin (Madan & Lear, 2016; Tang et al., 2019). Penelitian terkait pada patogenesis KKNM seperti KSB, KSS dan keratosis aktinik menunjukkan perubahan genetik, gangguan pensinyalan dan molekuler,immunosupressi dan radiasi sinar ultraviolet menjadi faktor resiko terjadinya KKNM (Didona et al., 2018).

Jalur pensinyalan Hedgehog (Hh) adalah jalur transmisi yg terjadi dari membran ke nucleus. deregulasi jalur pensinyalan HH berhubungan pada kelainan genetik dan karsinogenesis. 70% kasus KSB menunjukkan gangguan pada gen PTCH dan SMO. Gen PTCH adalah gen protein yang terletak pada kromosom q.22 yang mengandung ekson, mengkode glikoprotein dan asam amino. Gen SMO

merupakan gen protein koreseptor pada jalur pensinyalan mutasi gen (H. S. Kim et al., 2019; Skoda et al., 2018).

Terdapat berbagai strategi dalam penatalaksanaan kasus kanker kulit, seperti eksisi bedah, kuretase dan elektrodasikasi (C&E), kemoterapi, imunoterapi, (termasuk inhibitor, cetuximab), terapi laser ,radioterapi (radioterapi superfisial (SRT), Radioterapi berkas elektron (EBRT, *Interstitial brachytherapy*), *cryotherapy*, terapi fotodinamik, pengobatan dengan bahan topikal (imiquimod, 5-FU, asam betulinin, resiquimod), menargetkan kanker kulit dengan menghambat jalur Hedgehog dengan inhibitor jalur Hedgehog (itraconazole, posaconazole) dan radiasi pengion (IR) yang digunakan untuk pengobatan KSB dan KSS (Iqbal et al., 2019).

Salah satu permasalahan pengobatan Karsinoma sel basal dan Karsinoma sel Skuamosa dengan topical adalah lamanya penggunaan topical pengobatan dengan 5 FU. Sebuah uji *Randomised Control Trial* (RCT) membandingkan 5% 5- fluorouracil (5-FU) dioleskan 2x sehari selama 4 minggu,dengan krim imiquimod 5% (setiap sehari, 5x seminggu, selama 6 minggu) dan metil aminolevulinat fotodinamik terapi (MAL-PDT) (dua sesi dengan interval 1 minggu) pada pasien dengan sBCC ditindak lanjuti selama 5thn ,bebas tumor tumor 5%5-FU,62,7% MAL-PDT,80,5% imiquimod didapatkan keberhasilan pengobatan pada 1 tahun adalah 72,8% MAL-PDT, imiquimod 83,4% &5-FU 5%, dan 80,1% mendukung bahwa topikal 5-FU dan imiquimod lebih unggul dari MAL-PDT untuk pengobatan KSB Lima tahun setelah pengobatan, kemungkinan kelangsungan hidup bebas tumor adalah 70,0% untuk 5% 5-FU, MAL-PDT 62,7% imiquimod, 80,5% untuk mengkonfirmasi

bahwa 5% imiquimod lebih unggul daripada MAL-PDT dan 5% 5-FU dalam pengobatan pasien dengan sKSB (Arits et al., 2013; Peris et al., 2019).

Strategi pengobatan konvensional memiliki beberapa keterbatasan / masalah seperti nekrosis jaringan lunak dan tulang, perubahan pigmen, atrofi atau fibrosis sehingga mengurangi efek potensi pada pengobatan.

Keputusan Menteri Kesehatan Republic Indonesia No.0584/Menkes/SK/VI/1995 tentang sentra penerapan dan pengobatan tradisional, fitofarmaka adalah sediaan obat tradisional yang telah dibuktikan khasiatnya, bahan bakunya memiliki persyaratan yang berlaku (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Polifenol adalah senyawa zat kimia yang ditemukan pada tumbuhan baik pada biji, buah buah, daun. zat ini memiliki banyak gugus fenol dalam molekulnya. Katekin adalah salah satu turunan polifenol memiliki antioksidan yang tinggi. Katekin terdapat dalam teh merupakan senyawa kompleks yang tersusun atas epikatekin (EC), epikatekin galat (ECG), epi-galokatekin (EGC), epigalokatekin galat (EGCG), dan galokatekin (GC). Diantara senyawa ini yang tertinggi anti oksidannya pada EGCG(12.10%) (Anjarsari, 2016). Polifenol dalam teh memiliki banyak fungsi yang meningkatkan kesehatan karena beragam aksi biologis ini termasuk antioksidan, anti- inflamasi, anti-tumor dan efek regulasi metabolik yang dapat mengarah pada pencegahan kanker dan melindungi terhadap penyakit metabolik, kardiovaskular dan inflamasi (Saryono, 2013).

Mekanisme teh hijau dalam menghambat pertumbuhan kanker terdiri atas 4 tahapan, yaitu :Tahap 1, yaitu teh hijau bertindak sebagai inhibitor siklooksigenase, lipoksigenase, faktor nekrosis tumor, dan jalur interleukin yang pada akhirnya

mengontrol perkembangan dan proses pembentukan kanker. Tahap 2, yaitu teh hijau menunjukkan efek kemopreventif melalui aktivasi gen penekan tumor, seperti p53 dan PTEN/p21, regulasi apoptosis (bcl2/Bax), dan menghambat angiogenesis serta faktor transkripsi lainnya yang terlibat dalam perkembangan kanker. Tahap 3, yaitu teh hijau berperan menetralkan radikal bebas dan merusak makromolekul yang dinetralkan oleh kapasitas antioksidan yang tinggi yang pada akhirnya mencegah patogenesis tumor. Tahap 4, yaitu mekanisme yang lain dari teh hijau dalam mencegah kanker melalui modulasi gen yang terlibat dalam inisiasi, promosi, dan perkembangan kanker (Rahmani et al., 2015).

Polifenol dalam teh dianggap memiliki potensi untuk digunakan pada kasus kanker kulit, dimana polifenol pada teh memiliki sifat antioksidan, anti-inflamasi, sifat imunomodulator, serta sifat yang dapat menekan atau membalikkan proses karsinogenesis (Kemopreventif) (Millsop et al., 2013). Untuk itu kami mencoba dengan memakai Polifenol /Green tea sebagai pengobatan topical pada kasus. KSS. Karena penelitian eskperimental pada manusia memerlukan sampel yang harus terpenuhi dan memerlukan waktu yang lama , olehnya itu kami memakai hewan coba yaitu mencit. Dimana hewan coba ini dilakukan Induksi dengan penggunaan zat kimia yang bersifat karsinogen (DMBA)(Mandel & Shklar, 1999).

DMBA (7,12-dimethylbenz [α] anthracene), adalah *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon* yang diketahui secara luas dan telah lama dikenal sebagai penyebab kanker termasuk tumor kulit pada manusia. Telah ditemukan bahwa DMBA fototoksik pada bakteri , hewan atau sel manusia dan fotomutagenik pada galur

Salmonella typhimurium. Iradiasi cahaya dapat mengubah beberapa photoproduct termasuk benz(a)anthracene 7,12-dione, methylbenz(a)anthracene (Yu et al., 2005).

RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah dapat dirumuskan penelitian bagaimana pengaruh pemberian topikal polifenol / katekin terhadap ekspresi gen PTCH dan gen SMO pada Kanker Kulit Non Non Melanoma (Karsinoma Sel Skuamosa)

Pertanyaan peneliti

1. Ada pengaruh pemberian polifenol / katekin dalam perubahan bentuk Histopatologis Karsinoma Sel Skuamosa
2. Ada pengaruh pemberian Polifenol/katekin terhadap ekspresi gen PTCH Karsinoma Sel Skuamosa
3. Ada pengaruh pemberian Polifenol/katekin terhadap ekspresi gen SMO Karsinoma Sel Skuamosa
4. Ada hubungan antara ekspresi gen PTCH dengan perubahan bentuk. Histopatologi Karsinoma Sel Skuamosa setelah pemberian Polifenol.
5. Ada hubungan antara ekspresi gen SMO dengan perubahan bentuk Karsinoma Sel Skuamosa setelah pemberian Polifenol
6. Ada pengaruh ekspresi gen PTCH terhadap ekspresi gen SMO pada Karsinoma Sel Skuamos setelah pemberian Polifenol

1.2. TUJUAN PENELITIAN

TUJUAN UMUM

1. Melihat pengaruh pemberian senyawa Polifenol/ GreenTea terhadap gambaran histopatologis Karsinoma Sel Skuamosa
2. Menguji pengaruh pemberian Polifenol/GreenTea terhadap ekspresi gen PTCH pada Karsinoma Sel Skuamosa
3. Menguji pengaruh pemberian Polifenol/GreenTea terhadap ekspresi gen SMO pada Karsinoma Sel Skuamosa

TUJUAN KHUSUS

- 1) Menilai kemampuan Polifenol/ Green Tea.dalam perubahan bentuk Histopatologis Carcinoma Sel Skuamosa
- 2) Menguji pengaruh pemberian Polifenol/ Green tea terhadap ekspresi gen PTCH pada karcinoma Sel Skuamosa
- 3) Menguji pengaruh pemberian Polifenol/GreenTea terhadap ekspresi gen SMO pada Karsinoma Sel Skuamosa
- 4) Melihat pengaruh ekspresi gen PTCH terhadap gen SMO pada KSS setelah pemberian Polifenol / Green Tea.

1.3.MANFAAT PENELITIAN

1. BIDANG AKADEMIK

- a. Diharapkan penelitian ini dapat menambah wawasan dan sebagai salah satu rujukan untuk pengobatan KSS melalui pengobatan topik
- b. Merupakan alternatif pilihan pengobatan pada KSS tanpa operasi
- c. Memberi pengetahuan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian polifenol / katecin terhadap perbaikan pada KKNM.

2. BIDANG KLINIS

- a. Dapat menjadi pengobatan alternatif pada tumor ganas kulit non melanoma, khusus pada tipe BSK tipe yang awal dan SSK tipe awal.
- b. Pada penelitian ini dapat mengekspresikan mekanisme kerja Polifenol terhadap gen PTCH dan SMO telah di Induksi dengan DMBA
- c. Dasar bagi penelitian lain untuk meneliti terkait polifenol pada teh dalam menangani penyakit tumor ganas lainnya dan meneliti khasiat zat aktif yang berperan dalam potensi genetik terhadap ekspresi gen PTCH dan SMO.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Kanker Kulit Non Melanoma

Tumor didefinisikan sebagai proliferasi sel kulit abnormal di berbagai sel pada tubuh, dimana dapat terjadi pada sel keratinosit, melanosit, adneksa kulit, atau kista.

Tumor Kulit terbagi menjadi Tumor Kulit Jinak dan Tumor Kulit Ganas. Tumor kulit jinak merupakan jenis tumor kulit yang telah mengalami diferensiasi, pertumbuhan lambat serta tidak bersifat invasif (Cuda et al., 2019).

Tumor Kulit yang bersifat ganas (Kanker Kulit) merupakan proliferasi sel kulit dengan diferensiasi sel yang abnormal dan atipik. Kanker kulit terbagi menjadi subkategori: Kanker Kulit Non Melanoma (KKNM) dan Kanker Kulit Melanoma (KKM). KKNM terdiri dari karsinoma sel basal (KSB) dan karsinoma sel skuamosa (KSS) (Suryadireja, 2017).

2.2. EPIDEMIOLOGI

KKNM merupakan jenis kanker yang banyak ditemukan di seluruh dunia. Data oleh *Global Cancer of Observatory* (GLOBOCAN) pada tahun 2020 menunjukkan KKNM merupakan jenis kanker dengan jumlah penderita terbanyak ke-5 di dunia dengan jumlah kasus mencapai 1.198.073 kasus serta angka mortalitas mencapai 63.731 kasus (Global Cancer Observatory, 2021b). KKNM merupakan jenis kanker yang banyak ditemukan pada ras kaukasian (Lomas et al., 2012). Data oleh *Cancer Research U.K* menunjukkan, lebih dari 156.000 kasus KKNM baru pertahun pada dengan angka mortalitas mencapai 920 kasus pertahun pada periode

2016-2018; Jumlah kasus diperkirakan meningkat hingga 188.000 kasus pertahun periode 2023-2025 (Cancer Research U.K, 2023). Peningkatan kasus juga ditemukan di Amerika Serikat, dimana insidensi kasus KKNM meningkat 4% hingga 8% setiap tahun. Sebuah penelitian kohort berdasarkan jenis kelamin di AS (1986-2006) menunjukkan peningkatan insidensi KSB terstandar usia ,dari 519 menjadi 1019 kasus per 100.000 orang per tahun pada wanita dan dari 606 hingga 1488 kasus per seratus ribu orang (100.000) tahun pada pria (Didona et al., 2018). Angka kejadian yang serupa telah ditemukan di Eropa, Kanada, Asia, dan Australia. KSB merupakan jenis KKNM yang banyak terjadi, dan diperkirakan terjadi pada lebih dari 2 juta orang Amerika setiap tahunnya. Angka insidensi KSB diperkirakan akan terus meningkat hingga setidaknya tahun 2040 karena populasi yang menua disertai paparan riwayat UV secara kronik (Tang et al., 2019). KSB berkontribusi minimal terhadap angka mortalitas (MR). Kejadian metastasis pada KSB mencapai 1-2 kasus per 2 pasien 14.000.000 yang meninggal akibat KSB lokal stadium lanjut. Oleh karena itu, MR diharapkan sebesar 0,02 per 10.000. Di sisi lain, KSS menunjukkan tingkat metastasis (0,1-9,9%) dan angka mortalitas (75%) yang lebih tinggi(Didona et al., 2018).

Insidensi Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) meningkat dari 50% menjadi 300% dalam tiga dekade terakhir. diperkirakan pada tahun 2030 kejadiannya di negara-negara Eropa akan menjadi dua kali lipat dari tingkat saat ini,dimana risiko mengembangkan KSS berada pada rentang 7% sampai 11% pada populasi Kaukasia , (dari 9% sampai 14% pada pria dan dari 4% sampai 9% pada wanita). (Corchado-Cobos et al., 2020).

Hasil data Globacan 2020 menunjukkan bahwa kadar insiden age standardized (ASR) kasus kematian akibat KKNM berdasarkan jenis kelamin di Asia tenggara didapatkan laki-laki adalah 2.5 per 100,000 orang sedangkan pada data jenis kelamin perempuan didapatkan 1.8 per 100,000 orang (Global Cancer Observatory, 2021b). Survey GLOBOCAN tidak mencantumkan insidensi KKNM di Indonesia. Hal ini karena data di Indonesia hanya menyantumkan terkait kejadian kanker kulit di Indonesia secara umum, dimana terdapat 1.609 penderita kanker kulit dan menempati urutan ke 23 atau 0.41% dari seluruh penyakit kanker yang ada di Indonesia (Global Cancer Observatory, 2021a).

Salah satu permasalahan pengobatan Karsinoma sel basal dan Karsinoma sel Skuamosa dengan topical adalah lamanya penggunaan topikal dengan 5 FU. Sebuah uji *Randomised Control Trial* (RCT) membandingkan 5% 5- fluorouracil (5-FU) dioleskan 2x sehari selama 4 minggu, dengan krim imiquimod 5% (setiap sehari, 5x seminggu, selama 6 minggu) dan metil aminolevulinat fotodinamik terapi (MAL-PDT) (dua sesi dengan interval 1 minggu) pada pasien dengan KSB_s ditindak lanjuti selama 5thn, bebas tumor tumor 5% 5-FU. 62,7% MAL-PDT 80,5% imiquimod didapatkan keberhasilan pengobatan pada 1 tahun adalah 72,8% MAL-PDT, imiquimod 83,4% & 5% 5-FU 80,1% mendukung bahwa topikal 5-FU dan imiquimod lebih unggul dari MAL-PDT untuk pengobatan KSB_s. Lima tahun setelah pengobatan, kemungkinan kelangsungan hidup bebas tumor adalah 70,0% untuk 5% 5-FU, MAL-PDT 62,7% imiquimod, 80,5% untuk mengkonfirmasi bahwa 5% imiquimod lebih unggul daripada MAL-PDT dan

5% 5 -FU dalam pengobatan pasien dengan KSBs primer (Arits et al., 2013; Peris et al., 2019)

C. KARSINOMA SEL BASAL

Gambaran klinis karsinoma sel basal

Gambaran sub tipe klinis KSB menurut Tang et al sebagai berikut: tipe KSB Noduler KSB superfisial, KSB Morfeaform, *Basosquomous, Carcinoma (BSC)*, *fibroethelioma of Pinkus (FEP)* dan *Naevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBSC)*. juga dikenal sebagai sindrom Gorlin, merupakan kelainan dominan autosomal langka yang terkait dengan sekumpulan kelainan fenotipik yang dapat dibagi menjadi anomali perkembangan dan tumor postnatal, terutama KSB (GORLIN, 1987; Tang et al., 2019). Sindrom ini cenderung berkembang pada usia dini. terlihat berbeda pada individu yang tidak terkena sindrom ini (Madan & Lear, 2016).

KLASIFIKASI SUB-TIPE KSB

KSB diklasifikasikan menjadi dua golongan, yaitu tidak berdiferensiasi (solid) dan berdiferensiasi. Karsinoma sel basal tidak berdiferensiasi terbagi menjadi pertumbuhan lambat dan agresif (Miryana et al., 2013).

KSB termasuk kanker yang memiliki tingkat tumbuh dan jarang. Menyebarkan keorgan lain.

A. KSB TIDAK BERDIFERENSIASI

KSB SUPERFISIAL

KSB superfisial paling sering terjadi pada badan dan muka, muncul sebagai bercak eritematosa yang berbatas tegas diagnosis bandingnya meliputi SCC, *lichenoidkeratosis*, dan numular. lapisan perifer menunjukkan palisading, kadang ada atrofi epidermal, invasi sampai dermis, dan tampak infiltrat yg kronis didermis bagian atas . bentuk pertumbuhan yg agresif dari KSB , muncul jaringan parut tanpa adanya trauma sebelumnya, sel tumor tampak tersusun rapat, ada satu atau dua sel yang tebal dan masuk kedalam stroma fibrosa yg padat, tumor masuk jauh kedermis (Tang et al., 2019).

KSB NODULAR

BCC nodular merupakan bentuk BCC tersering, ditandai dengan kelompok sel basaloid besar dan kecil yang saling terpisah pada dermis papilare dan retikulare. Pada stroma tidak terjadi slit-like retraction. Fibroblas tidak terlihat menonjol atau proplasia. Pada tumor nodular terlihat beberapa unsur yang berdiferensiasi (ekrin, sebaceous). Stroma di sekitarnya menunjukkan perubahan miksoid dan kalsifikasi pada kelompokan yang terpisah dari tumor. Slit-like retraction dapat menyebabkan kelompok tumor tersingkir dari stroma dan mengakibatkan ruangan yang kosong berbentuk bulat pada dermis tengah atau bawah. paling sering di area kepala dan leher yang terpapar sinar matahari dan muncul sebagai papula atau nodul yang tembus cahaya., Hal ini merupakan tanda penting dalam mendiagnosis pola pertumbuhan KSB nodular/infiltratif. Juga dapat terlihat pigmentasi melanin pada sel tumor dan histiosit (Miryana et al., 2013; Tang et al., 2019).

KSB BERPIGMEN

Merupakan subtype KSB nodular dengan peningkatan melanisasi. muncul sebagai papula yang hiperpigmentasi dan tembus cahaya. Diagnosis banding meliputi

melanoma nodular dan keratosis seboroik. Sekitar 75% BSS mengandung melanosit, tetapi hanya 25% yang mengandung melanin dalam jumlah besar. Melanosit diselingi antara sel tumor dan mengandung banyak butiran melanin dalam sitoplasma dan dendritnya. Meskipun sel tumor mengandung sedikit melanin, banyak melanofag mengisi stroma di sekitar tumor (Tang et al., 2019).

KSB Mikronodular

KSB tipe ini menunjukkan gambaran menyerupai tipe nodular, tetapi dengan kelompok tumor yang lebih kecil dan tersebar, distribusi asimetris serta lebih menyebar ke dermis dan/atau subkutis. Kelompok tumor ini disertai proliferasi stroma. Stroma dengan gambaran mikroid atau kolagenisasi, menunjukkan bahwa lesi ini merupakan tahapan antara BCC tipe nodular dan agresif. Istilah BCC mikronodular digunakan untuk menggambarkan tumor dengan beberapa nodul mikroskopis yang lebih kecil dari 15 m (Miryana et al., 2013; Tang et al., 2019).

B. KSB BERDIFERENSIASI

KSB KERATOTIK

Jenis ini disebut juga sebagai BCC pilar karena berdiferensiasi sepanjang batas pilosebaceus. BCC keratolitik menunjukkan kelompok tumor basaloid yang besar dan bulat, serta terdapat keratinisasi dan degenerasi di bagian sentral. Kista yang terletak di sentral biasanya mengandung sedikit lapisan sel granular dan dipenuhi keratin serta debris parakeratolitik. (Tang et al., 2019)

KSB INFUNDIBULOKISTIK

Tumor dengan diferensiasi di infundibulum folikel rambut. Sel basaloid akan berproliferasi membentuk kelompok membujur dan melingkar, mengelilingi struktur berisi keratin yang dibatasi epitel berlapis serta menunjukkan lapisan sel granular. Sel yang membatasi kista berisi keratin ini selanjutnya akan mengalami diferensiasi skuamoid dengan tepi luar basaloid.

KSB PLEIOMORFIK

Dikenal sebagai “epitelioma sel basal dengan sel monster”, karena gambaran nukleus hiperkromatik raksasa yang lebih besar disertai nukleoplasma yang amorfik. Inti sel raksasa dapat tersebar di luar lobulus tumor atau berkelompok.

KSB SEBASEA

Dahulu disebut dengan bentuk kistik. BCC subtype ini merupakan bentuk solid yang mengalami nekrobiosis.

KSB FIBROEPITHELIOMA OF PINKUS (FEP)

Pada FEP terlihat rantai panjang sel basaloid yang panjang dan tipis, dan terjalin pada stroma fibrosa. Selain itu, terlihat sel dengan warna lebih gelap yang tersusun palisade di lapisan sel perifer matriks miksoid dengan dasarnya berupa sel kumpan dengan banyak kolagen. bentuk dengan papula merah muda biasanya di daerah punggung, dapat didiagnosis banding acrochordon atau skin tag. Sel

basiloma tertanam dalam stroma berserat dengan banyak kolagen (Miryana et al., 2013; Tang et al., 2019).

D.KARSINOMA SEL SKUAMOSA

Defenisi Karsinoma Sel Skuamosa

Karsinoma sel skuamosa kulit (KSS) adalah neoplasma ganas yang berasal dari keratinosit epidermal suprabasal. Kanker ini dan kanker sel basal adalah kanker kulit non melanoma yang merupakan keganasan paling umum terjadi pada manusia. Sementara karsinoma sel basal (KSB) diperkirakan muncul secara de novo, KSS mungkin berkembang dalam sebagian besar kasus dari lesi prekursor keratosis aktinik (AK) dan penyakit Bowen (KSS in situ).

Gambaran Klinis KSS

Pada Gambaran klinis KSS invasif. KSS ini merupakan spektrum luas dari kanker KSS invasif superfisial yang mudah ditangani hingga tumor yang sangat infiltratif dan bermetastasis yang dapat mengakibatkan kematian. Berbagai penyebab karsinogen berasal. Dari mulai tempat pekerjaan dan lingkungan, seperti terpapar arsenik dan hidrokarbon aromatik, dapat meningkatkan risiko berkembangnya karsinoma sel skuamosa. Dengan pengecualian 3-methylcholanthrene dan anthramine, karsinogen kimia umumnya menghasilkan KSS dibanding karsinoma sel basal (KSB). Paparan terhadap insektisida dan herbisida juga telah dikaitkan dengan KSS. Selain itu, merokok dan penggunaan alkohol sangat terkait dengan KSS di rongga mulut (Drolet B.1995,Grossman D & Lefell DJ.2012). Gambaran klinis umum Pada pria dan wanita kulit putih, mayoritas KSS muncul di area yang

terpapar sinar matahari seperti kepala, leher, dan punggung tangan (Grossman D 2012). KSS pada kaki lebih umum terjadi pada wanita. Di sisi lain, pada orang kulit hitam KSS cenderung tersebar merata di area yang terlindungi dan terpapar sinar matahari.(S.Boiko 2000). KSS biasanya muncul secara soliter, muncul dari lesi prekursor. Pengecualiannya adalah pada pasien dengan immunosupresi, yang mungkin menunjukkan KSS Eruptif (Grossman D 2012). gambaran klinis KSS lain bergantung pada lokasi dan subtipe,ada yang berupa plak atau tumor teraba padat, dapat verukosa, atau berbenjol-benjol, dan berulkus. Tapi tumor tidak jelas, dapat melebihi batas yang terlihat. Lokasi tumor tergantung penyebabnya. Bila penyebabnya sinar matahari, lokasi terseringnya adalah daerah yang terpajan sinar, misalnya wajah dan leher. Karsinogen zat kimia pada penyapu cerobong asap menyebabkan tumor pada skrotum. Lokasi KSS di tungkai, disebabkan sering terjadi luka dan jaringan parut dari trauma kronik (Surydireja 2016).

E.Patogenesis Karsinoma Sel Skuamouosa

KKNM memiliki patogenesis yang kompleks karena melibatkan berbagai faktor seperti perubahan genetic molekuler, immunosupresi, serta radiasi ultra-violet.(Didona et al., 2018; GLOSTER & BRODLAND, 1996). Dalam pathogenesis KSB meskipun hubungan antara radiasi UV dan perkembang KSB masih kontroversial,kulit tipe I dan II demikian pula virus HPV tipe 16 dan tipe18. hubungan dengan genetik seperti albinisme,xeroderma pigmentosum, juga berperan sebagai awal dari Karsinoma sel basal dan dapat menjadi Karsinoma sel

Skumosa (Didona 2018). Prevalensi KSB dan KSS, bervariasi tergantung geografis dan usia.

Paparan Zat Kimia

Setelah paparan bahan arsenik atau bahan karsinogenik lainnya seperti ,TPA,PAH,DMBA. Terjadi peningkatan setelah paparan zat arsenic dimana ekspresi protein keratin 7 dan 9 , sebaliknya produksi involucrin akan berkurang akan meningkatkan protein S100A8,S100A9. Dimana S100A8 dan S100A9 tidak hanya berfungsi sebagai penanda inflamasi , tetapi juga memainkan peran penting dalam patogenesis gangguan inflamasi. (Volg Thomas 2012). yang mana Protein ini terkait dengan inflamasi akan mempengaruhi pertumbuhan neoplastik kulit seperti factor TNF factor NFkB (Didona et al., 2018; Shen et al., 2012). DMBA (7,12-dimethylbenz [α] anthracene), adalah Polycyclic Aromatic Hydrocarbon yang dipelajari secara luas telah lama dikenal sebagai penyebab kanker termasuk tumor kulit pada manusia. 7,12- dimetilbenz(a)antrasena (DMBA) adalah hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) yang ditemukan dalam fraksi tar asap rokok, serta dalam gas buangan mobil dan buangan asap pembakaran . DMBA bertanggung jawab, melalui interaksi dengan reseptor aril hidrokarbon (AhR) (Rowlands & Gustafsson, 1997). Kanker kulit terinduksi DMBA yang terlibat dalam berbagai proses seperti metabolit DMBA melalui sitokrom P450 famili 1 subfamili A member 1 CYP1A1 dan sitokrom P450 Family 1 subfamili B anggota 1kanCYP1B1 dan sitokrom P450 kepada CYP450 enzim untuk membentuk dihydrodiol-epoxide karsinogen atau 1,2- epoksida-3,4-diol DMBA, yang selanjutnya menyebabkan asam nukleat deoksiribosa DNA produk akan bertambah

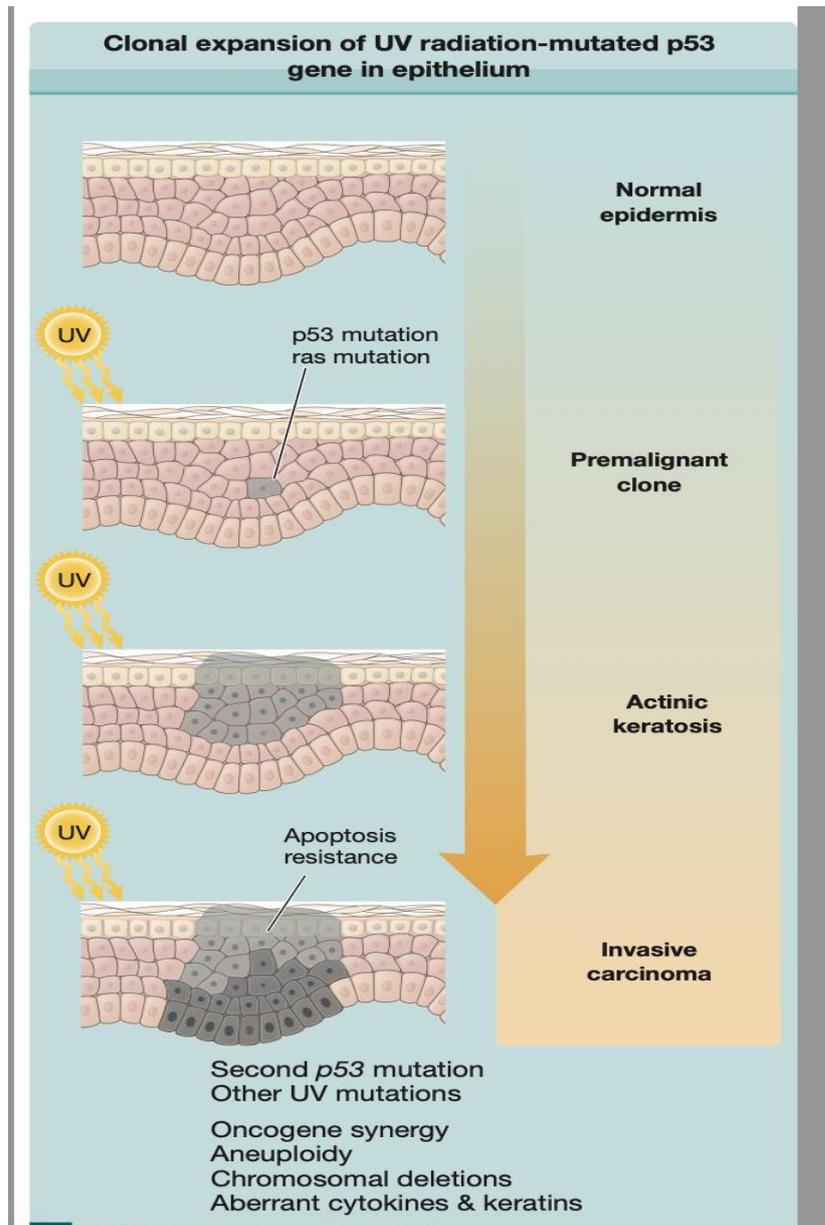
Mengubah DMBA-3,4-diol menjadi anti-DMBADE, menjadi pemicu tumor ganas. DMBA pemicu tumor onkogen H-ras dimana onkogen utama yang diaktifkan pada kulit yang diinduksi dengan PAH termasuk DMBA (Heather et al. 2002; Moon-shong Tang et al. 2000). DMBA pertama kali diserap oleh sel sebelum diaktifkan dalam epoksida diol dan masuk kedalam nucleus. Dan berinteraksi dengan DNA genom di lapisan basal epidermis. dan faktor inilah sebagai sebagai mutase DNA dan factor pemicu tumor ganas kulit pada KSS (Tang Moon-S. 2000). Tingkat peroksidasi lipid (LPO) meningkat dan meningkatkan, tingkat superoksida dismutase (SOD), glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GPx), katalase (CAT) pada kanker kulit yang diinduksi DMBA / puring. Meningkatnya sitokin termasuk tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-18 (IL-18), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) dan parameter inflamasi seperti transformasi mutase pertumbuhan beta 1 (TGF- β 1), prostaglandin E2 (PGE2), mutase kappa B nuklir (NF- κ B) dan cycloxygenase-2 (COX-2) pada tikus kanker kulit yang diinduksi DMBA / puring.. Bahan sitotoksik yg kuat yang memediasi karsinogenesis dan menyebabkan mutase yang diperlukan untuk pertumbuhan tumor dengan menginduksi spesies oksigen yg berlebihan produksinya sehingga , kerusakan DNA oksidatif, dan terjadi peradangan kronis (wang et al., 2021).

Sinar UV

Paparan sinar matahari UV yang kumulatif, menyebabkan perubahan ekspresi protein kulit menyebabkan kerusakan dari sel terjadi perubahan pada ROS (spesies oksigen reaktif) dan terjadi perubahan pada DNA (Apalla et al., 2017; Didona et al., 2018). Apoptosis dari keratinosit yang dibawa oleh jalur P53/p21/bax dan bcl2

diikuti fase hiperproliferatif dan mengakibatkan hyperplasia epidermis (Didona et al., 2018).

Pengaruh sinar UVB Mekanisme mutagenesis yang diinduksi radiasi UV telah dipelajari secara ekstensif. Baik radiasi UVB maupun UVA bersifat mutagenik; namun, radiasi UVB menyebabkan kerusakan DNA dan RNA langsung dengan menginduksi pembentukan ikatan kovalen antara pirimidin yang berdekatan. Ini mengarah pada generasi fotoproduk mutagenik, mis. dimer siklopirimidin (TT) dan tercampurnya pirimidin-pirimidin (Madan & Lear, 2016). Predisposisi KSB melibatkan paparan UV, khususnya spektrum ultraviolet (UV) B (290-320 nm) yang menginduksi mutasi pada gen penekan tumor (Gailani et al., 1996).



Gambar 2.Perkembangan ekspansi klonal dari gen p53 yang bermutasi akibat radiasi ultraviolet (UV) di epitel. Dalam model multi-tahap karsinogenesis, mutasi yang diinduksi oleh radiasi UV memberikan keuntungan pertumbuhan selektif bagi sel-sel sekitar, yang menyebabkan ekspansi klonal. (Dikutip dari Grossman D, Leffell DJ: Dasar molekuler kanker kulit non-melanoma. Arch Dermatol 133:1263, 1997)

Tipe kulit

Tipe kulit yang sering terjadi pada tumor ganas kulit ini pada tipe kulit yang berkulit terang diungkapkan oleh Didona. Umur dikatakan berperan pada KSB, dimana KSB lebih sering terjadi pada individu yang berusia tua. Namun insidensi KSB saat ini mengalami peningkatan pada pasien berusia dibawah muda dari 50 tahun (Christenson, 2005).

Sinar UVB yang secara intermitten umum terpapar pada tipe kulit fitspatrick I dan II akan mengalami peningkatan produksi gen Pro- Opi Melanocortin(POMC) di keratinosit. Hal tersebut meningkatkan produksi *Melano stimulating Hormon* (MSH) yang berperan dalam produksi pigmen eumelanin dan pheomelanin (eumelanin=coklat kehitaman) dan (pheomelanin=merah kehitaman). Pembentukan pigmen tersebut memiliki produk sisa berupa radikal bebas yang dapat menyebabkan imunosupresi pada kulit. Berdasarkan beberapa penelitian didapatkan bahwa radiasi UV pada keratinosit meningkatkan produksi POMC dan MSH, yang sangat berperan dalam penentuan pembentukan pigmen kulit. Tumor lebih sering terjadi pada pasien dengan pigmen kulit pheomelanin. Sinar UV mempengaruhi sel Langerhans(LCs) menyebabkan sel dendritik hilang ,dan menyebabkan pada migrasi kelenjar getah bening untuk mengaktifkan sel T, menurunkan (sel NK) dan mengaktifkan IL4 (Calzavara-Pinton et al., 2015; Didona et al., 2018). Lebih lanjut, sel langerhan yang rusak akan menginduksi treg menghasilkan IL10 ,sitokin akan mengalami supressif. sel mast pada sel B akan

memproduksi IL-33 pada keratinosit dan fibroblast serta memproduksi IL10 (Didona et al., 2018).

Genetika

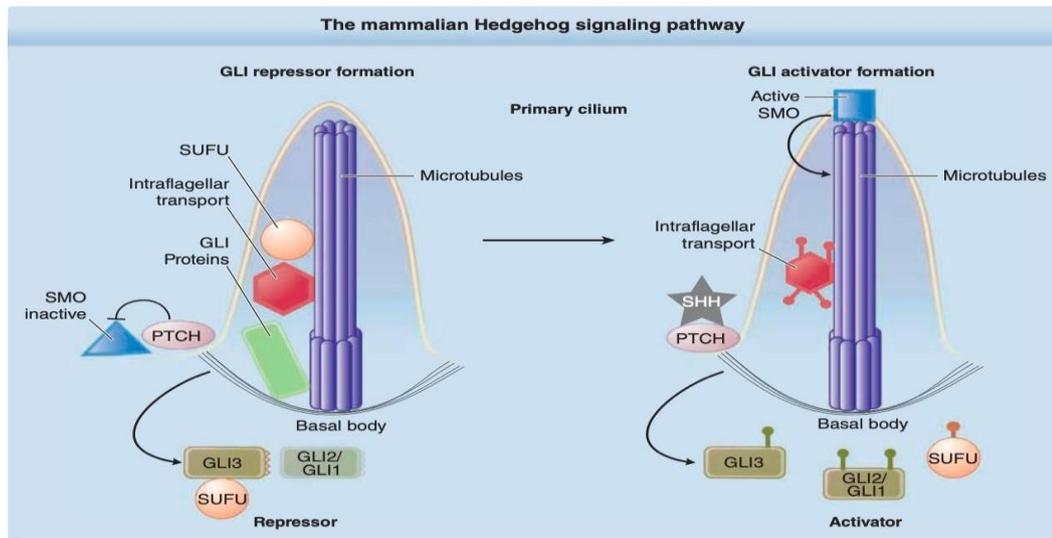
Hubungan antara genetik dan fenotipe serta faktor lingkungan juga berperan pada terjadinya mekanisme KSS. Mutasi genetik adalah faktor penting dalam pengembangan KKNM. Patched1, produk protein PTCH, adalah reseptor permukaan sel, menghambat smoothened (SMO), reseptor yang ditambah protein-G. Penghentian penghambatan SMO dengan ditambah 1 akan memulai kaskade sinyal yang mengarah ke aktivasi faktor transkripsi Gli1. Dengan hilangnya PTCH atau ekspresi SMO yang tidak terkontrol menghasilkan proliferasi dan diferensiasi sel. PTCH atau SMO ditemukan pada 70% KSB manusia . Gen lain yang dilaporkan terkait dengan patogenesis KSB adalah Cytochrome 450 (CYP), glutathione S-transferase (GST) dan p53. CYP dan GST diketahui dapat mendetoksifikasi mutagen, sementara p53 memiliki fungsi penting sebagai gen penekan tumor yang mengatur siklus sel.

Faktor genetik seperti pada sindrom Gorlin dimana sindrom nevus sel basal ini adalah penyakit autosomal genodermatosis, dimana mutase germline yang melibatkan gen Patched1(PTCH1) pada kromosom 9q22.3- q316. Gen PTCH1 mengkodekan reseptor ligan landak sonik, dimana terjadi gangguan regulasi pada banyak tumor termasuk KSB Faktor genetik polimorfisme lain adalah gen reseptor melanocortin 1(MC1R) protein yang digabung dengan membrane G, terlibat dalam

produksi melanin, Variasi (RHC), warna kulit yang cerah, dimana gen MCR1 sering ditemukan pada pasien kulit KKNM.

Polimorfisme lain adalah polimorfisme nukleotida tunggal yang melibatkan gen ASIP dan TYR yang bertanggung jawab untuk regulasi hormon melanin. Mutasi gen TYR dapat menyebabkan albinisme okular, suatu kondisi genetik yang terkait dengan peningkatan risiko KKNM.

Polimorfisme yang ditunjukkan oleh keluarga supergen sitokrom (CYP) dan keluarga supergen glutathione S-transferase (GST), yang memiliki peran penting dalam metabolisme dan detoksifikasi seluler. Perubahan genetik umum pada KSB sporadis dan germline melibatkan jalur Hh . 85% dari KSB yang sporadis akan menyimpang pada gen jalur Hh (PTCH1, SMO, SUFU, TP53). Mutasi gen PTCH1 somatik terdeteksi pada 70-75% KSB Penelitian lain (10-20%) menunjukkan perubahan pengaktifan pada Smoothed (SMO), gen lain yang terlibat dalam jalur Hh, bertindak sebagai onkogen yang biasanya ditekan oleh PTCH1. Akhirnya, sebagian kecil KSB memiliki mutasi gen PTCH2, homolog PTCH1 dan supresor fusi (SUFU), yg juga gen milik jalur Hh. perubahan genetik dapat dideteksi di jalur Hh, ini menunjukkan peningkatan regulasi di Glioma terkait onkogen homolog 1 (GLI1) dan Glioma terkait onkogen



Gambar 3. Jalur pensinyalan Hedgehog mamalia. PTCH1 adalah reseptor untuk faktor pertumbuhan Hedgehog dan menghambat fungsi Smoothened (SMO) dengan mengasingkannya dalam keadaan tidak aktif di luar organel berbasis mikrotubulus, silia primer. Sonic Hedgehog (SHH) menghambat PTCH1, memungkinkan aktivasi SMO di silia. SMO menghambat Suppressor of Fused (SUFU), yang pada gilirannya menghambat faktor transkripsi GLI GLI1, GLI2, GLI3. Protein transpor intraflagellar membantu memediasi pemrosesan GLI.

homolog 2 (GLI2), faktor transkripsi yang menargetkan hilir jalur Hh , menyiratkan kemungkinan disregulasi molekul lain yang mengaktifkan pensinyalan (Dika et al., 2020). Patomekanisme lain menurut *tang et al.*, paparan sinar UV B (290-320nm) yang menginduksi mutasi gen penekan tumor, mutase ini merusak DNA terjadi perubahan genetik & neoplasma mutase pada gen suppressor tumor P53 (50%) (Tang et al., 2019). Mutasi umum yang mengaktifkan jalur pensinyalan HH yang menyimpang menyebabkan hilangnya PTCH1 atau Suppressor of Fused (SUFU) dan aktivasi Smoothened (SMO) pada jalur sonic Hedgehog (SHh). Gambar Pada Syndrome Basal Cell Nevus 90% mempunyai PTCH1, sedang 10% SMO. Berdasarkan profil genetik 293 KSB, sebagian besar KSB ditemukan memiliki mutasi pada gen jalur HH: PTCH1 (73%), SMO (20%), dan SUFU (8%) (Tabel 111-1). Mutasi yang paling sering didapat pada Ptch1 dan Smo menjadi aktif dan mutase ini disebabkan oleh karena UV (Tang et al., 2019). Mutasi inaktivasi somatik pada gen TP53 sering ditemukan pada KSB, dengan

frekuensi Mutasi inaktivasi somatik pada gen TP53 sekitar (45- 65%). protein p53 yang dikodekan oleh TP53 terlibat pada keratinosit, oleh karena itu hilangnya fungsinya dapat mendukung pertumbuhan KSB.

Jalur lain diklaim berkontribusi pada genesis KSB, seperti jalur Hippo- YAP dan jalur MYCN/FBXW7. dianggap berkontribusi pada pengaruh genetic KSB, (Dika et al., 2020).

Paparan HPV

Human papillomaviruses (HPV) mewakili sekelompok besar virus tumor DNA yang menginfeksi epitel kulit dan mukosa, menyebabkan lesi hiperproliferatif, paling umum kutil (Didona et al., 2018). HPV kulit diklasifikasikan menjadi tipe alfa, beta, dan gamma. Beta-HPV dianggap sebagai kofaktor dalam patogenesis KSS pada pasien dengan imunosupresi. Memang, banyak penelitian telah mendeteksi DNA dari beberapa tipe beta-HPV pada lesi KSS, menyimpulkan bahwa beta-HPV spesies 2 adalah subtype berisiko tinggi (Bolognia et al., 2017).

Beta-papillomavirus dianggap memiliki peran awal dalam Tumor genesis KSS, mengubah perkembangan siklus sel, perbaikan DNA, dan terjadinya penebalan, yang mengarah pada perluasan klonal keratinosit dengan kerusakan DNA yang diinduksi UV. Namun, peran pasti HPV pada KSS masih belum jelas, karena DNA HPV telah ditemukan juga pada sampel kulit normal dari pasien KSS. HPV digenital juga berperan terjadinya KSS (Didona et al., 2018).

HPV menyebabkan ekspresi gen virus E6 dan E7, yang menonaktifkan gen penekan tumor. Kadar heat shock protein (Hsp) 70 yang tinggi telah terdeteksi pada KSS penis. Hal ini menunjukkan bahwa ia dapat membantu sel tumor untuk

bertahan dari apoptosis dan nekrosis, sebagian karena ia juga ditemukan meningkat pada beberapa jenis kanker lainnya (Bologna et al., 2017).

GAMBARAN HISTOPATOLOGIS KSS.

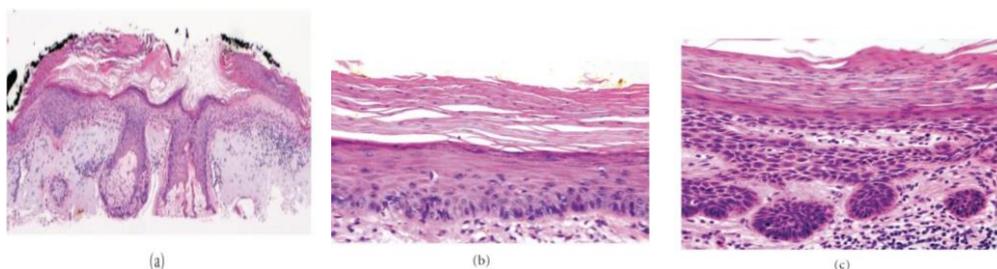
Gambaran klinis dari KSS sangat bervariasi dan bergantung pada lokasi dan subtipe. Secara klinis, KSS berupa plak atau tumor teraba padat, dapat verukosa, atau berbenjol-benjol, dan berulkus. Tapi tumor tidak jelas, dapat melebihi batas yang terlihat. Lokasi tumor tergantung penyebabnya. Bila penyebabnya sinar matahari, lokasi terseringnya adalah daerah yang terpajan sinar, misalnya wajah dan leher . Karsinogen zat kimia pada penyapu cerobong asap menyebabkan tumor pada skrotum. Lokasi KSS di tungkai, disebabkan sering terjadi luka dan jaringan parut dari trauma kronik (Surydireja 2016).

Gambaran histopatologis pd skuamous sel karsinoma berbagai variasi baik yang bersifat Karsinoma sel Insitu atau Karsinoma sel invasif, terkadang karsinoma sel in situ akan berkembang menjadi invasif bila gambarannya hipertrofik dan proliferasi. Actinik keratosis adalah lesi prakanker yang bertindak sebagai prekursor pembentukan KSS dimana Secara histopatologis, beberapa varian AK yang berbeda telah diidentifikasi, termasuk subtipe hipertrofik, atrofi, akantolitik, berpigmen, proliferasi (Valerie R.2010.Cassarino DS 2005, CassarinoDS 2006, L.H.Goldberg 1994, RG.Glogau2004).

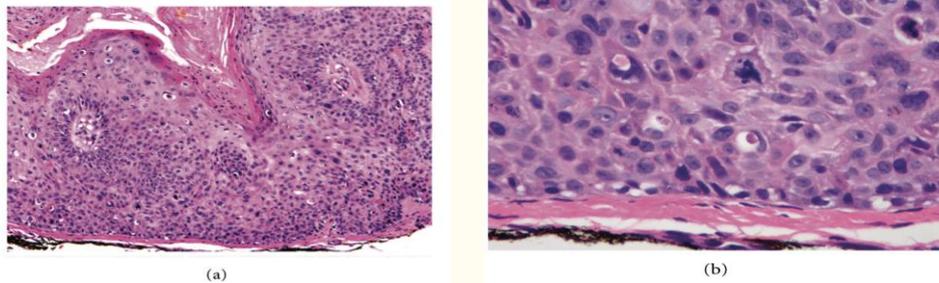
1.Karsinoma Sel Skuamosa *In Situ* (SCCS)

Penyakit Bowen dapat muncul pada kulit di area tubuh mana pun: namun, sebagian besar kasus (sekitar 72%) ditemukan pada permukaan yang terpapar sinar matahari seperti kepala, leher, dan tangan (MM Lee, M. Wick 1990, Valerey 2010).

Karsinoma sel skuamosa ini terbatas pada epidermis dan terjadi pada berbagai lesi kulit yang telah ada sebelumnya seperti solar keratosis, kronis radiasi keratosis, hidrokarbon keratosis, arsenical keratosis, kornu kutanea, penyakit bowen, dan eritroplasia Queyrat. KSS in situ ini dapat menetap di epidermis dalam jangka waktu lama dan tak dapat diprediksi, dapat menembus lapisan basal sampai ke dermis dan selanjutnya bermetastase melalui saluran getah bening regional. (Rata. IGK.1999, Suryadireja 2016). pada penyakit Bowen akan menunjukkan hiperkeratosis dan parakeratosis. Juga akan ada akantosis yang ditandai dengan perpanjangan dan penebalan pada *rete ridge*. Perubahan keratinositik sel-sel yang sering sangat atipikal dan jarang dari biasa SCCI



Gambar 4. Keratosis aktinik (AK). (a) Salah satu petunjuk pertama AK diskontinuitas parakeratosis karena proses displastik tidak mengenai struktur adneksa. tidak adanya parakeratosis di atas kelenjar sebacea. Spesimen ini juga menunjukkan elastosis dermal yang padat (40x). (b) AK awal dengan displasia keratinosit yang terbatas pada sepertiga bagian bawah epidermis (200x) (c) AK menunjukkan dysplasia keratinosit ketebalan hampir penuh dan menonjol



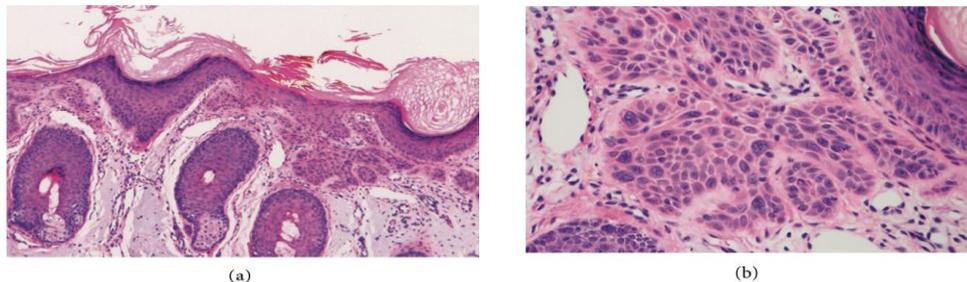
Gambar5.Karsinoma sel skuamosa in situ (SCCIS) penyakit Bowen. (a) Ada diskeratosis yang menonjol dan mitosis yang menyimpang di semua lapisan epidermis, bersama dengan parakeratosis (100x). (b) membran basal tetap utuh (400x)

2.Karsinoma Sel Skuamosa Invasif (SCCI)

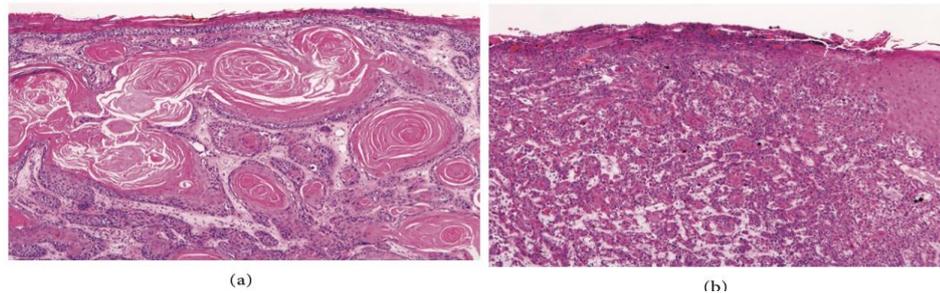
Mayoritas SCCI (sekitar 97%) ditemukan terkait dengan perkembangan ganas AK, dan karenanya kedua lesi ini sering dianggap sebagai titik yang berbeda di sepanjang spektrum penyakit yang sama SCCI sering disebut sebagai SCC konvensional (FreemanRG 1984Valerie R2010).Invasi tumor progresif menyebabkan kelainan jaringan di bawahnya. Terutama di daerah kepala dan leher, dan pembesaran kelenjar getah bening yang didekatnya mengindikasikan metastasis tumor(Goldsmith Lowell.2012).

Tumor berkembang dari bentuk intra epidermal, bentuk pre kanker, dan dapat dari kulit normal(de novo) walaupun jarang. Awalnya nodul kecil batas yang tidak jelas, berwarna sama dengan warna kulit atau agak sedikit eritema. Permukaan licin berkembang menjadi verukosa atau papilomatosa. Ulserasi timbul didekat pusat dari tumor, terjadi cepat dan lambat, sering sebelum tumor berdiameter 1-2 cm. permukaan tumor mungkin granular dan mudah berdarah, sedangkan pinggir ulkus biasanya meninggi dan mengeras. Bentuk papilloma jarang ditemukan.(Rata IGK,1999.Suryadireja 2016). Histopatologis, SCCI mirip dengan lesi AK prekursor

mereka, tetapi dapat dibedakan dari sel infiltratif yang melewati membran basalis ke dalam dermis.(LohmannCM2001,AnwarJ.2004 ,ValereR2010). Gambar 6. Infiltrasi ini bisa agak sulit dideteksi pada tahap awal invasi: namun, indikator tambahan seperti sel atipia epidermis penuh dan keterlibatan folikel rambut dapat untuk memudahkan diagnosis (UlrichM1984,ValereyR2010).



Gambar 6.Karsinoma sel skuamosa invasif secara dangkal (SCCSI). (a) Lesi ini sering tidak menunjukkan pleomorfisme dan inti atipikal karsinoma sel skuamosa in situ, tetapi menunjukkan invasi keratinosit awal pada dermis (150x). (b) Pembesaran yang lebih tinggi menunjukkan pleomorfisme dari keratinosit me



Gambar7.Karsinoma sel skuamosa invasif (SCCI). (a) Lesi yang terdiferensiasi baik menunjukkan keratinisasi yang menonjol dan dapat membentuk struktur "seperti mutiara" di mana sarang kulit keratinosit berusaha untuk matang dengan cara berlapis (40x). (b) Lesi SCCI yang terdiferensiasi sedang menunjukkan organisasi dan pematangan yang jauh lebih sedikit dengan pembentukan keratin yang jauh lebih sedikit (40x).

Mayoritas SCCI yang timbul dari AK ber diferensiasi baik, dengan sel tumor yang hanya mengandung inti hiperkromatik sedikit membesar dgn sitoplasma yang banyak. Mereka akan sering menghasilkan keratin dalam jumlah besar, menghasilkan pembentukan “mutiara keratin’ ekstraseluler (Gambar 7a) Jembatan antar seluler akan sering terlihat. Tumor ini umumnya dikaitkan dengan potensi

ganas yang sangat tapi rendah, dengan kemungkinan metastasis sekitar 0,5% (AlamM,RatnerD2004).

Sebaliknya, SCCI juga dapat muncul sebagai tumor yang kurang terdiferensiasi dengan inti pleomorfik yang sangat membesar yang menunjukkan tingkat atipia yang tinggi dan mitosis yang sering terjadi. Produksi keratin dalam sel-sel ini akan berkurang secara nyata. Subtipe spesifik SCCI ini jarang terjadi, dan biasanya dikaitkan dengan AK hipertrofik atau proliferasif yang ditemukan di telinga dan bibir (LeeD,Nash M,Har-El G1996).Biasanya akan menunjukkan perilaku klinis yang jauh lebih agresif, dengan peningkatan tingkat metastasis dan kekambuhan (Rowe DE,Caroll RJ1992) Subtipe ketiga yang cukup berbeda ada yang akan berbagi fitur tumor yang terdiferensiasi dengan baik dan terdiferensiasi buruk (Gambar 7b).

TATALAKSANA KSS.

Komite Gabungan Amerika untuk Kanker (American Joint Committee on Cancer - AJCC) dan Persatuan Internasional untuk Pengendalian Kanker (International Union for Cancer Control - UICC) secara berkala memperbarui sistem staging kanker tumor-node-metastasis (TNM).

Ada tiga sistem staging yang digunakan di Amerika Serikat. Beberapa pencatatan kanker negara bagian yang digunakan untuk insiden populasi dan pengawasan menggunakan sistem *Summary Stage* yang relatif sederhana. Program Pengawasan, Epidemiologi, Sistem staging yang paling banyak digunakan oleh klinisi adalah sistem TNM yang dikelola oleh AJCC dan UICC. Dimana klasifikasi ini Sistem ini

mengkodekan tingkat penyebaran tumor primer (T), kelenjar getah bening regional (N), dan metastasis jauh (M) serta menyediakan "pengelompokan stadium" berdasarkan T, N, dan M.(Edge, S B.2010, J. William. 2007).

- Topikal : pd orang tua dgn 5FU setiap hari 4-6 minggu
- Bedah: scalpel,listrik,kimiawi, nitrogen cair kebanyakan kasus hanya pada Aktinik Keratosis
- Kuretase, dengan elektro surgery terbatas hanya pd Aktinik Keratosis
- Photodynamic Therapi
- Operasi: Sering menjadi pengobatan utama tetapi kurang efektif jika digunakan sendiri untuk kasus metastasis
- Terapi radiasi: Digunakan bersamaan dengan operasi atau sebagai monoterapi untuk area berisiko rendah
- Kemoterapi: Cisplatin, sering dikombinasikan dengan 5-fluorourasil, adalah opsi kemoterapi umum, meskipun hasil kuratif masih jarang
- Inhibitor EGFR: Kelas terapi target yang lebih baru yang menunjukkan harapan dalam pengobatan cSCC metastasis
- Pendekatan terapeutik dengan target genetik seperti gen p53, remodeling kromatin, dan jalur sinyal RAS/RTK/PI3K, dengan harapan menemukan pengobatan yang lebih efektif.

C. POLIFENOL / GREEN TEA

Katekin merupakan senyawa turunan polifenol yang mempunyai sifat anti oksidan tinggi dan banyak terkandung dalam teh. Teh sebagian besar mengandung ikatan

biokimia yang disebut polifenol, termasuk di dalamnya flavonoid. Flavonoid merupakan suatu kelompok antioksidan yang secara alamiah terdapat pada tumbuh-tumbuhan (Soraya, 2007). Polifenol berperan dalam memberi warna pada suatu tumbuhan seperti warna daun saat musim gugur. Polifenol banyak ditemukan dalam buah-buahan, sayuran serta biji- bijian. Rata-rata manusia mengkonsumsi polifenol dalam sehari sampai 23 mg. Khasiat lain dari polifenol adalah menurunkan kadar gula darah dan efek melindungi terhadap berbagai penyakit seperti kanker. Polifenol membantu melawan pembentukan radikal bebas dalam tubuh sehingga dapat memperlambat penuaan dini (Arnelia, 2002)

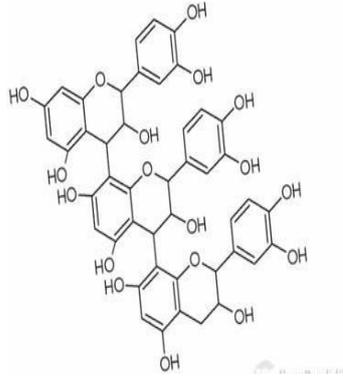
Katekin tersintesis dalam daun teh melalui empat jalur yaitu: isoprene pathway, polyketide pathway, shikimate pathway, dan amino acid pathway. Faktor yang mempengaruhi kadar katekin adalah varietas dan klon teh, ketinggian tempat, umur daun, serta jenis petikan daun. Semakin muda umur daun akan semakin tinggi pula kadar katekinnya. Artinya bagian pucuk peko memiliki kandungan katekin tertinggi dibandingkan daun bagian bawahnya. Terjadi Penurunan kadar katekin selama proses pengolahan teh hitam, disebabkan oleh terjadinya reaksi oksidasi senyawa katekin (Anjarsari Dewi 2016). Teh dibagi menjadi beberapa subtype berdasarkan pemrosesan. Teh hijau adalah daun dewasa yang diproses secara minimal, sedangkan teh Oolong semi-fermentasi dan teh hitam sepenuhnya difermentasi. Hampir 78% dari produksi teh di seluruh dunia adalah teh hitam, diikuti oleh teh hijau sebesar 20%. Teh oolong dan teh putih merupakan sekitar 2% dari produksi teh (Sharma et al., 2018).

Kandungan polifenol sebagai senyawa antioksidan tertinggi terdapat pada teh hijau, kemudian teh oolong, lalu disusul teh hitam. Teh hijau merupakan teh yang diproses tanpa fermentasi, teh oolong diproses setengah fermentasi, sedangkan teh hitam adalah teh yang difermentasi sempurna. Secara *in vivo* menyatakan bahwa ekstrak teh hijau memiliki kemampuan menurunkan glukosa darah yang lebih tinggi dibandingkan dua jenis teh lainnya yaitu sebesar 56,69%. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian dari (Chatterjee et al. 2016) yang menyatakan bahwa kadar total flavonoid teh hijau tertinggi diperoleh pada suhu 100°C dengan lama ekstraksi 15 menit dengan menunjukkan tren peningkatan yang terus berlanjut dan tidak ada pengoptimalan yang didapat selama periode percobaan (suhu 60, 80 dan 100°C dengan lama 5, 10 dan 15 menit) (Fajar et al., 2018).

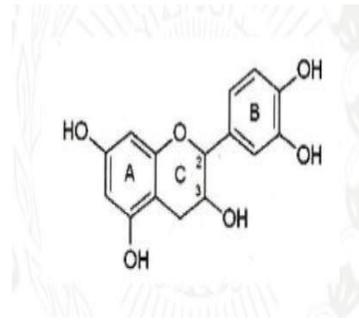
Cara Kerja EGCG

Senyawa polifenol dalam teh memiliki banyak fungsi yang dapat meningkatkan kesehatan karena beragamnya fungsinya, termasuk anti oksidan, anti inflamasi, anti tumor dan efek regulasi metabolik yang dapat mengarah pada pencegahan kanker dan melindungi terhadap penyakit metabolik dan inflamasi (Pan et al., 2013). EGCG ini dapat berinteraksi dengan berbagai seluler yang dikenali menargetkan dan menghambat proliferasi sel kanker dengan menginduksi apoptosis dan menghentikan siklus sel. Sebagai tambahan bukti ilmiah yang telah menggambarkan peranan EGCG yang dalam menghambat metastasis tumor dan angiogenesis. EGCG dapat membalikkan resistensi obat dari sel kanker. Pentingnya untuk mengidentifikasi target farmakologi EGCG spesifik pada jalur pensinyalan

khususnya untuk terapi seluler dan molekuler dari EGCG pada kanker (Aggarwal et al., 2022).



Gambar 8a. Gugus Polifeno.



Gambar 8b. Gugus katekin

Dalam melihat ekspresi gen PTCH dan SMOOTH yang berhubungan langsung dengan KKNM yakni Karsinoma Sel Basal dan Karsinoma Sel Skuamous. Ada Tiga protein terlibat dalam aktivasi pensinyalan Hh: ligan), Patched (Ptch) dan Smoothened (Smo). Ptch adalah gen protein yang aktif dalam pensinyalan HH. jalur pensinyalan HH adalah jalur transmisi dari membrane ke nukleus. HH berperan dalam perkembangan Embrio baik vertebra dan invertebra. Jalur Hh sebagian besar tidak aktif pada dewasa. Dan menjadi aktif dalam penyembuhan luka. Selanjutnya, jalur tersebut terlibat dalam pemeliharaan sel punca somatik dan sel pluripoten pd perbaikan jaringan , kulit ,saraf, eritropoietik, dan sel punca paru., serta beberapa sel epitel organ dalam. Beberapa penelitian menunjukkan pensinyalan Hh terlibat dalam berbagai karsinogenesis pada tumor yang berbeda. Misalnya, pada kanker pankreas dan esofagus, aktivasi jalur sinyal ditemukan pada tahap awal tumor metastatik , aktivasi jalur pensinyalan Hh dikaitkan dengan invasi

jaringan dan peningkatan potensi metastatik. Sesuai dengan temuan tersebut, penghambatan jalur pensinyalan Hh mengurangi proliferasi sel tumor (Skoda et al., 2018).

Penelitian Green Tea

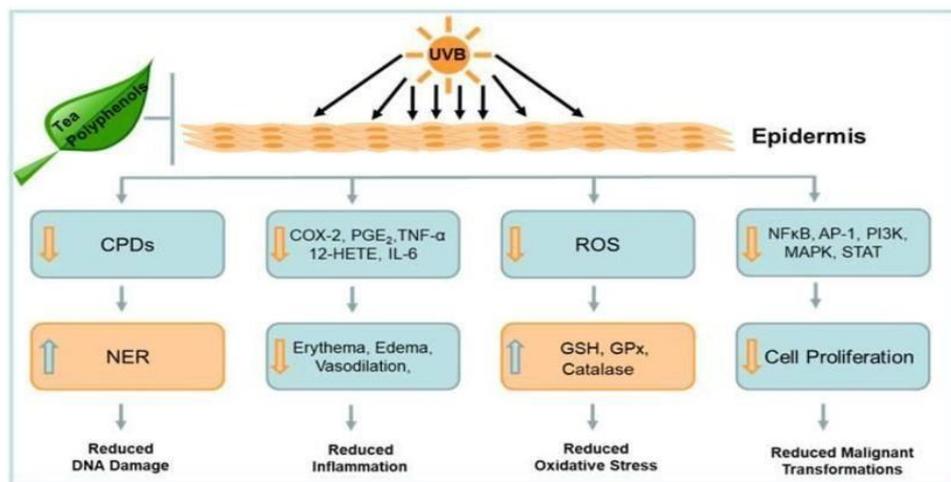
Penelitian terbaru ini telah mengaitkan teh putih dengan sifat anti- karsinogenik, meningkatkan kekebalan, dan antioksidan ,sebanding dengan teh hijau. Jenis teh putih dilakukan untuk mengukur polifenol dan potensi antioksidan dari 8 teh putih yang tersedia secara komersial, dan membandingkannya dengan teh hijau. Protokol ekstraksi dan HPLC dioptimalkan dan divalidasi untuk kuantifikasi 9 senyawa fenolik dan 3 methylxanthine untuk memeriksa inter dan intra-variasi dalam jenis dan sub tipe teh putih dan hijau. Total kandungan katekin (TCC) untuk teh putih berkisar antara 14,40 hingga 369,60 mg / g bahan tanaman kering untuk ekstrak air dan 47,16 hingga 163,94 mg / g untuk ekstrak metanol. TCC untuk teh hijau juga berkisar lebih dari 10 kali lipat, dari 21,38 hingga 228,20 mg / g bahan teh hijau. Hasil penelitian menunjukkan jenis teh hijau dan putih tertentu memiliki tingkat katekin yang sebanding dengan kualitas kesehatan potensial. Secara khusus, kandungan polifenol teh hijau ditemukan mirip dengan varietas teh putih tertentu, yang membuat jenis teh terakhir ini berpotensi menjadi pengganti bagi orang yang tertarik untuk mengonsumsi polifenol karena alasan kesehatan (Unachukwu et al., 2010).

Membahas temuan berbagai penelitian in vitro, in vivo yang menandakan efek kemopreventif polifenol teh terhadap kanker kulit yang diinduksi oleh UVB. Ini dilakukan dengan mengeksplorasi peran polifenol teh dalam perbaikan DNA,

peradangan, stres oksidatif, jalur pensinyalan, dan epigenetik. Penemuan inilah yang membahas berbagai metode inovatif yang meningkatkan efek photochemopreventive polifenol teh terhadap kanker kulit (OyetakinWhite et al., 2012). Pada tahun 2009, Camouse et al. memeriksa sampel kulit dari sukarelawan kulit yang diobati dengan teh putih atau hijau topikal setelah paparan ultraviolet dapat mengaktifkan antioksidan dalam mencegah kerusakan akibat radiasi UV pada DNA dan sel Langerhans (Camouse et al., 2009).

Penggunaan teh hijau secara teratur secara signifikan akan mengembangkan neoformasi sel epitel. Pemberian teh hijau pada tikus selama 2 minggu sebelum tindakan bedah dapat meningkatkan pembentukan jaringan epitel baru (neoformasi sel epitel), sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka. Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) 10 ppm yang diberikan dalam busa kolagen (collagen sponge) dapat menurunkan ukuran luka pada tikus lebih cepat secara signifikan. Pemberian EGCG meningkatkan derajat epitelisasi pada luka diabetikum, penebalan jaringan granulasi dan densitas kapiler (H. Kim et al., 2008). Collagen sponge dikombinasikan dengan EGCG pada konsentrasi rendah (10 ppm) terbukti dapat meningkatkan penyembuhan luka pada tikus diabetikum dengan mempercepat re-epitelisasi dan angiogenesis seperti berkembangnya reorganisasi seluler jaringan granulasi dengan memicu aktivitas miofibroblas. Ada cukup besar manfaat potensial bagi kesehatan teh hijau, yang banyak dikonsumsi di banyak bagian dunia. Selain literatur luas yang berkaitan dengan kegiatan chemopreventive, catekin teh hijau (GTC) memiliki sifat anti-inflamasi dan merupakan bagian dari kelompok polifenol, yang dapat mengurangi ekspresi dan

aktivitas cyclooxygenase -2 dan beberapa isoform lipoksigenase .Polifenol teh hijau - epigallocatechin-3-gallate (EGCG) telah dilaporkan mengurangi ekspresi siklooksigenase-2, selain aktivasi faktor transkripsi nuklir yang dimediasi oleh UVB dan migrasi neutrofil secara in vitro dan GTC oral adalah pelindung terhadap kulit yang diinduksi UVR (OyetaKinWhite et al., 2012). Dalam model laboratorium, termasuk kanker saluran pencernaan, paru-paru, prostat, payudara, dan kulit. Mekanisme aksi yang diusulkan termasuk efek antioksidan, penghambatan pensinyalan, faktor pertumbuhan, dan peningkatan agen kemoterapi (Filippini et al., 2020).



Gambar 9. Peran Polifenol dalam teh terhadap paparan sinar UV

Teh putih dari provinsi Fujian di Cina timur dianalisa bahan bioaktif utamanya, juga mengevaluasi aktivitas antioksidan White Tea Aqueous Estrak(WTAE) dan menggunakan uji MTT.. Hasil penelitian menunjukkan bahwa WTAE menunjukkan aktivitas antioksidan yang tinggi dan menghambat proliferasi sel Hela dan BEL-7402 .secara efektif. Setengah penghambatan konsentrasi maksimal (IC50) dari WTAE untuk sel-sel Hela (0,05 mg / mL) lebih rendah dari pada sel-sel

BEL-7402 (0,1 mg / mL). Meskipun WTAE menginduksi apoptosis pada kedua jalur sel, efek pro- apoptosis secara nyata lebih jelas pada sel Hela. Studi ini menunjukkan bahwa WTAE menghambat proliferasi sel kanker melalui induksi apoptosis dan bahwa sel Hela lebih sensitif terhadap WTAE daripada sel BEL-7402 (Liu et al., 2018).

PERANAN POLIFENOL/GREEN TEA

Polifenol /Green Tea mengurangi kerusakan DNA yang dimediasi UVB dengan meningkatkan mekanisme perbaikan DNA: Radiasi UVB menyebabkan kerusakan DNA langsung di kulit dengan menginduksi pembentukan cyclobutane pyrimidine dimers (CPDs). CPD adalah foto produk pra- mutagenik, paling berbahaya dan apabila tidak cepat diperbaiki meyebabkan kerusakan kulit. . penelitian ini menemukan aplikasi topikal teh hijau atau ekstrak teh putih ke kulit manusia membuat perlindungan dari kerusakan UV. Efek perlindungan dari ekstrak teh bukan karena penyerapan UVB langsung tetapi sebagai efek tabir surya. Aplikasi topikal GTP pada kulit manusia mencegah pembentukan CPD.Studi lain pada penggunaan EGCG menemukan bahwa polifenol/Green tea ini mendorong perbaikan CPD yang diinduksi UVB. Pada penelitian hewan tikus setelah paparan UVB menunjukkan penurunan yang signifikan dalam jumlah CPD pada tikus yang diobati dengan EGCG dibandingkan tikus yang tidak diobati. Selain itu, efek serupa diamati dengan GTP yang diberikan secara oral pada tikus terdapat Perbaikan DNA .oleh penelitian ini lebih lanjut untuk efek GTP pada NER. Ditemukan bahwa tikus yang diobati secara oral dengan GTP memiliki peningkatan ekspresi mRNA dari gen terkait NER seperti XPA, XPC, dan RPA1 pada paparan UVB dibandingkan dengan tikus yang tidak diobati. Studi ini

menunjukkan bahwa GTP oral menginduksi gen terkait NER tertentu sebagai respons terhadap paparan UVB. Sel-sel yang kekurangan NER dengan XPA^{-/-} yang bermutasi dari pasien xeroderma pigmentosum digunakan untuk mempelajari sejauh mana keterlibatan NER dalam perbaikan DNA yang diinduksi GTP., jumlah CPD berkurang signifikan pada sel XPA^{+/+} yang diobati dengan GTP tetapi tidak pada sel XPA^{-/-} yang diobati. Studi pada tikus XPA^{-/-} juga menghasilkan temuan serupa. Ini menunjukkan bahwa perbaikan DNA yang diinduksi GTP membutuhkan mekanisme NER fungsional (Sharma et al., 2018).

Percobaan double-blind, terkontrol plasebo diperiksa apakah GTC melindungi terhadap indikator klinis, histologis, dan biokimiawi dari peradangan yang diinduksi oleh UVR.

Desain: Orang dewasa yang sehat (berusia 18-65 tahun, fototipe I-II) secara acak dialokasikan untuk 1.350 mg ekstrak teh hijau enkapsulasi (540 mg GTC) dengan 50 mg vitamin C atau plasebo diberi 2x sehari selama 3 bulan. Dampak pada eritema kulit, infiltrasi leukosit kulit, dan konsentrasi eikosanoid proinflamasi dinilai setelah tantangan UVR yang disimulasikan surya, dan kepatuhan subjek ditentukan melalui uji metabolit GTC epigallocatechin glucuronide urin.

Hasil: Relawan untuk kelompok aktif (n = 25) atau plasebo (n = 25). Setelah suplementasi, ambang batas rata-rata terbakar matahari (IQR) (dosis eritema minimal) adalah 28 (20-28) dan 20 (20-28) mJ / cm² masing-masing dalam kelompok aktif dan plasebo (tidak signifikan),

Kesimpulan: GTC oral (1080 mg / d) dengan vitamin C lebih dari 3 bulan tidak secara signifikan mengurangi eritema kulit, infiltrasi leukosit, atau respons eikosanoid terhadap inflamasi UVR.

Efek GCG terhadap ROS

Kulit memiliki sistem pertahanan yang kompleks untuk menangani zat kimia dan lingkungan yang berbahaya serta paparan yang berlebihan atau kronis mengarah pada stres oksidatif dan kerusakan oksidatif. Dalam sel, spesies oksigen reaktif (ROS) terbentuk proses produksi energi untuk mengurangi oksigen molekuler menjadi air.

Ini adalah radikal superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil (OH). Produksi berlebih dari ROS mengurangi enzim cadangan ROS fisiologis (superoksida dismutase, dan katalase) yang menyebabkan kerusakan protein, lipid, dan DNA yang berkontribusi pada kulit, penekanan kekebalan, dan perkembangan kanker kulit. GTP telah terbukti efektif dalam mengekang efek berbahaya ini karena struktur kimianya dapat mengikat ion logam dan mengurangi kerusakan radikal bebas pada struktur seluler. Photoaging disebabkan oleh paparan UV kronis.

Penelitian *in vitro* menggunakan fibroblast kulit manusia yang diobati dengan GTPP menunjukkan penurunan ROS yang diinduksi oleh hidrogen peroksida (H_2O_2). Dalam penelitian ini, kemampuan GTPP untuk meningkatkan sel fibroblast dan jumlah sel absolut bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Untuk menilai efek GTE pada peroksidaselipid (LPO), Jorge et al. melakukan uji *in vitro* menggunakan struktur phosphatidylcholine liposomal. Mereka

menunjukkan penurunan yang signifikan dalam konsentrasi hidroperoksida setelah reaksi 3 jam dengan senyawa oksidatif

Efek EGCG terhadap penyinaran UV.

Efek penghambatan GTPP pada pembentukan hidrogen peroksida dan pensinyalan sel sangat penting untuk sifat antioksidannya. Pada tahun 2001, Katiyar dkk menunjukkan efek perlindungan pada sukarelawan orang dewasa yang terpapar radiasi UV dosis tunggal (4xMED) sebelum pemberian EGCG topikal. ini mengkonfirmasi apa yang sudah diketahui tentang penghambatan EGCG dari produksi H₂O₂, NO dan LPO yang diinduksi-UV. Mereka juga menunjukkan penyumbatan infiltrasi sel-sel CD11b + ROS yang dipicu oleh UV dan pemulihan enzim antioksidan epidermal mengurangi glutathione, katalase, dan glutathione peroksidase (OyetakinWhite et al., 2012).

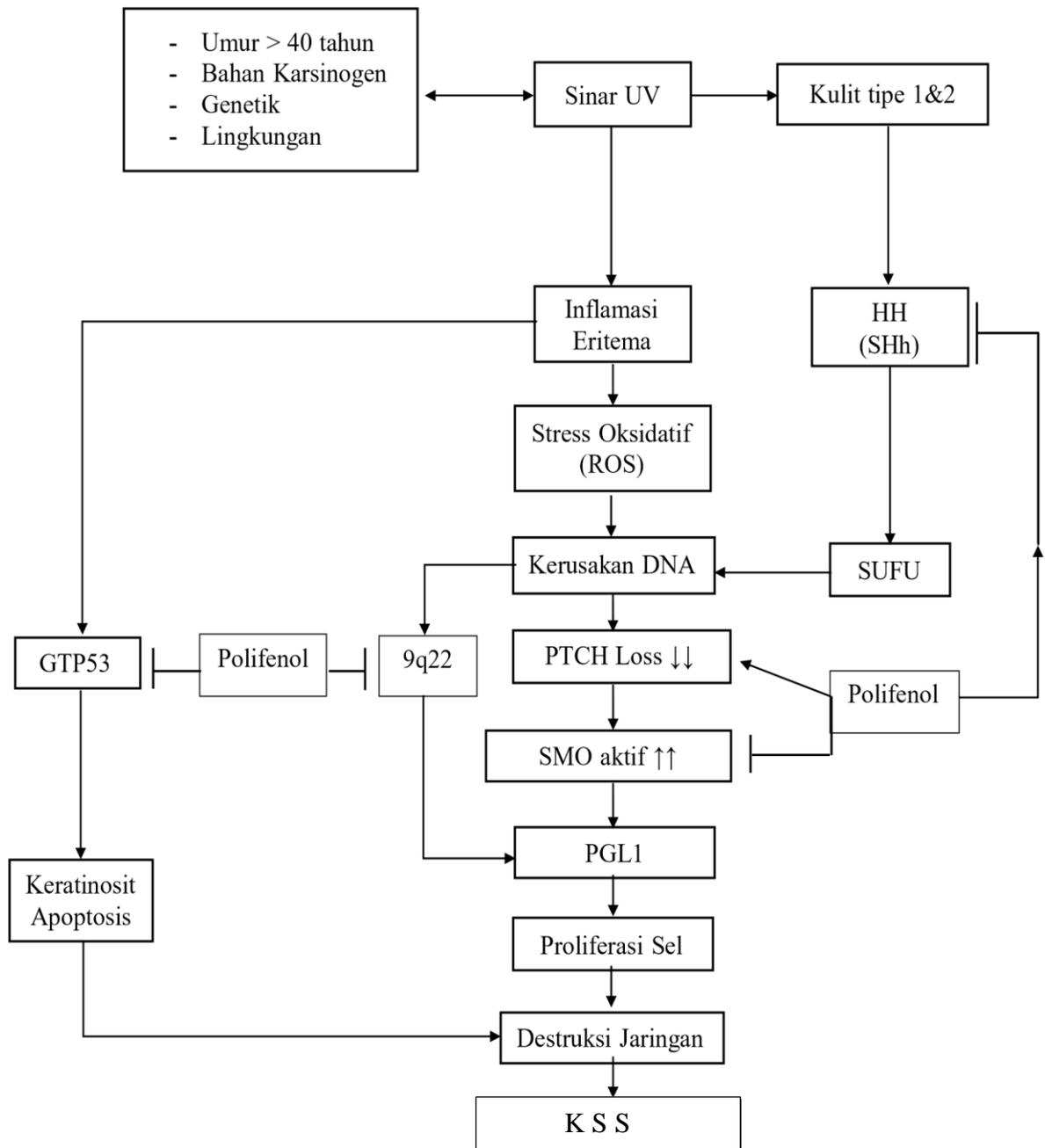
GTPP memiliki fungsi antioksidan, imunomodulator, dan fotoprotektif. Kemampuannya untuk memodulasi fungsi biokimia penting melalui formulasi topikal dan oral, membuat GTPP yang menjanjikan untuk kemopreventif dan pengobatan penyakit. Studi kolaboratif di masa depan diperlukan untuk mengklarifikasi jumlah dosis optimal yang akan memberikan manfaat terapeutik (Sharma et al., 2018).

Salep sinocatechins 10%, mengandung EGCG dan saat ini dilakukan studi klinis pertama kali yang mengevaluasi efektivitas dalam pengobatan KSB superfisial.

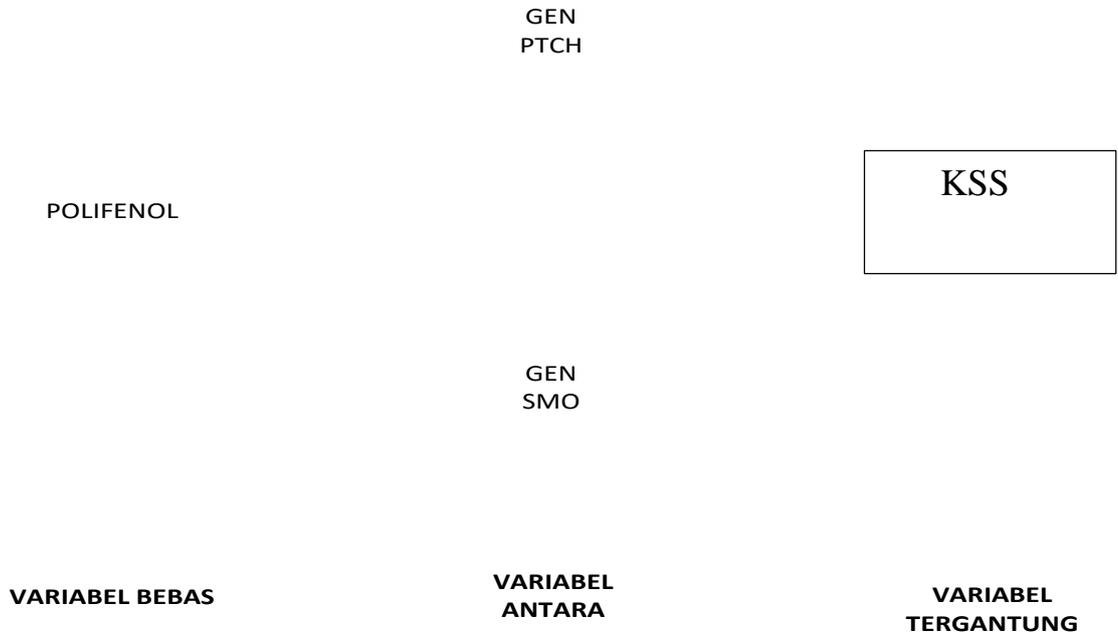
Pasien dengan KSB superfisial primer terbukti secara histologis dengan diameter 4 sampai 20 mm. penelitian secara acak diberikan salep sinocatechin topikal 10%, dibandingkan salep plasebo. Salep 2 x sehari selama 6 minggu. Semua tumor

dipotong setelah 8 minggu. Kunjungan pada minggu awal, 3, 6, dan 8 minggu.. Hasil histologis lengkap adalah pasien dengan bersihnya tumor. Kedua, efek samping dan proporsi pasien dengan penurunan ekspresi imunohistokimia Ki-67 (proliferasi) dan Bcl-2 (limfoma sel B 2; anti- apoptosis) antara eksisi dan biopsi awal dievaluasi. Penelitian September 2014-2015 penggunaan salep sinecatechin menyebabkan frekuensi eritema, edema, erosi, remah, dan gatal yang lebih tinggi secara statistik dan signifikan, pada 89 pasien. Sebanyak 42 pasien dan yang lanjut hingga selesai 39. Pembersihan tumor histologis lengkap diamati pada 1 dari 21 (5%) dan 2 dari 21 (10%) pasien dalam kelompok sinecatechins dan plasebo, masing-masing ($P > 0,99$). Penurunan ukuran tumor sedikit lebih besar setelah aplikasi sinecatechin, tetapi perbedaannya tidak signifikan ($P = 15$). Penurunan ekspresi Bcl-2 secara tidak signifikan lebih sering terjadi pada kelompok sinecatechins dibandingkan pada kelompok plasebo (7 dari 17 [41%] vs 4 dari 17 [24%]; $P = 0,16$) dan penurunan Ki-67 terjadi pada kelompok yang sama. proporsi (5 dari 17 [29%] vs 5 dari 16 [31%]; $P = 0,91$) pada pasien yang datanya tersedia. Diskusi | Tidak ada perbedaan signifikan dalam pembersihan tumor histologis antara kelompok sinecatechin dan kelompok plasebo yang ditemukan dalam penelitian kami. Beberapa pembersihan tumor yang diamati mungkin mencerminkan respon imun yang diinduksi oleh biopsi.(anonimitas JAMA 2017).

Gambar 10.KERANGKA TEORI



Gambar 11.KERANGKA KONSEP



F. DEFINISI OPERASIONAL

1. Tumor ganas kulit (terutama NMSC) merupakan tumor yang diakibatkan paparan sinar UV, UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm). Radiasi UVA jauh lebih banyak (90%) dan menembus jauh lebih dalam ke epidermis dan dermis kulit. diserap oleh DNA dan bereaksi dengan kromofor nonDNA lain yang mengarah pada pembentukan ROS yang merusak DNA, protein, dan lipid di kulit. Oksigen molekuler singlet yang diproduksi oleh UVA menargetkan guanine basa DNA

yang menghasilkan 8-okso-7,8- dihidroguanin (8-odHG) yang merupakan penanda penting dari stres oksidatif .

2. Polyphenol /Green Tea adalah variable tergantung yang digunakan untuk mencegah terjadi mutasi gen pada tumor ganas non melanoma (NMSC) Polifenol terbukti memiliki sifat antiinflamasi, imunomodulator, dan antioksidan . ekstrak teh hijau tidak beracun bagi manusia dan memiliki berbagai organ target sehingga secara signifikan berbeda dari bentuk standar obat kanker pencegahan. EGCG tetapi penelitian juga menunjukkan bahwa pemberian oral multipel menyebabkan efek sinergis yang mengarah pada konsentrasi EGCG yang lebih tinggi dalam sel.

3. Gen 9q22 pada mutase gen yang ditemukan pada permukaan Reseptor PTCH adalah protein yang ada di permukaan selyang dapat menghambat pembentukan SMO ,yang dapat mencegah proliferasi dan diferensiasi sel tumor ganas.dan mencegah mutase gen DNA. kromosom q22 mengandung ekson & mengkodekan glikoprotein dari asam amino

4. EGCG adalah senyawa yang berasal dari Mayoritas polifenol teh hijau (GTPPs) adalah flavanol monomer yang disebut katekin. EGCG adalah katekin yang paling banyak dan dipelajari secara luas dengan efek terapi yang kuat pada kulit,yang melalu ekspresi caspase 3 didaerah epidermal dapat menurunkan proliferasi tumor.

5. PTCH Gen Ptch,adalah reseptor untuk protein Hh. Dua homolog Ptch telah diisolasi pada vertebrata: Ptch1 dan Ptch2, Gen Ptch terletak di p34.1 & mengkode protein asam -amino Gen Ptch1dan Ptch2 mempunyai fungsi berbeda

,berdasarkan ekspresi yg berbeda dlm perkembangan epidermis. PTCH diekspresikan dalam sel mesenkim yg menghasilkan protein SHh.

6. SMO Gen SMO Protein Smo adalah ko reseptor pada jalur pensinyalan Hh mewakili komponen pensinyalan dari kompleks reseptor, secara struktur mirip dgn reseptor berpasangan G-protein & kaya akan sistein ekstraseluler (CRD) yg. sangat diperlukan. Smo dianggap sebagai regulator jalur pensinyalan Hh positif karena ia aktif secara konstitutif tanpa ada hambatan Ptch & mendorong aktivasi komponen jalur pensinyalan ini .

7. Hh Gen adalah jalur transmisi sinyal dari membran sel ke nukleus. Jalur pensinyalan Hh memainkan peran penting dalam perkembangan embrio normal invertebrata dan vertebrata. merupakan pengatur utama dalam perkembangan embrio. pada vertebrata, tiga anggota famili gen Hh terdeteksi: gen Hh Gen Sonic Hedgehog (SHh), Indian Hedgehog (IHh), dan Desert Hedgehog (DHh).

8. Sufu adalah regulator negatif penting dari jalur Hh, dan berfungsi antara faktor transkripsi Smo dan Gli. Ini mengikat langsung ke protein Gli

HIPOTESIS PENELITIAN

1. Ada pengaruh pemberian polifenol / Green Tea. dalam perubahan bentuk Histopatologis pada KSS.
2. Ada pengaruh pemberian Polifenol/Green Tea terhadap ekspresi gen PTCH pada KSS
3. Ada pengaruh pemberian Polifenol / Green Tea terhadap ekspresi gen SMO pada KSS

4. Ada hubungan antara ekspresi gen PTCH terhadap perubahan KSS setelah pemberian Polifenol/ Green Tea.
5. Ada hubungan antara ekspresi gen SMO terhadap perubahan KSS setelah pemberian Polifenol/ Green Tea
6. Ada Pengaruh ekspresi gen PTCH terhadap gen SMO pada KSS setelah pemberian Polifenol/Green Tea