



**POTENSI NANOGEL EKSTRAK DAUN KEMANGI  
(*Ocimum sanctum*) TERHADAP APOPTOSIS  
KARSINOMA SEL SKUAMOSA: TINJAUAN  
LITERATUR**

**SKRIPSI**

**UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN MEMPEROLEH  
GELAR SARJANA KEDOKTERAN GIGI**

**OLEH:**

**NAFILAH INAS ATHAYA**

**NIM: 175160101111016**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN GIGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2020**



# HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

## SKRIPSI

### POTENSI NANOGELO EKSTRAK DAUN KEMANGI (*Ocimum sanctum*) TERHADAP APOPTOSIS KARSINOMA SEL SKUAMOSA: TINJAUAN LITERATUR

Oleh:

**NAFILAH INAS ATHAYA**

**NIM: 175160101111016**

MENYETUJUI,  
PEMBIMBING

drg. Astika Swastirani, M.Si

NIK. 2016078907152001

MALANG, 24 DESEMBER 2020

MENGETAHUI,

KETUA PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN GIGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS BRAWIJAYA

drg. Citra Insany Irgananda, M.Med.Ed

NIP. 198606232015042001



## PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam naskah skripsi ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah disertasi ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, saya bersedia skripsi ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh SARJANA dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku (UU No. 20 Tahun 2003, Pasal 25 ayat 2 dan Pasal 70).

Malang, 24 Desember 2020

Yang menyatakan,

Nafilah Inas Athaya

175160101111016



## ABSTRAK

Nafilah Inas Athaya, 175160101111016. Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya Malang, 24 Desember 2020, “Potensi Nanogel Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum*) terhadap Apoptosis Karsinoma Sel Skuamosa: Tinjauan Literatur”, Pembimbing: drg. Astika Swastirani, M.Si

Karsinoma sel skuamosa merupakan salah satu keganasan di rongga mulut yang paling banyak diderita masyarakat. Perawatan yang biasa dilakukan adalah pembedahan, kemoterapi, dan radiasi. Namun, perawatan tersebut berpotensi menghasilkan kerusakan pada jaringan rongga mulut atau produksi sel hematopoietik. Salah satu perawatan alternatif yang dikembangkan adalah penggunaan tanaman herbal yang memiliki kandungan senyawa untuk menginduksi apoptosis sel kanker. Kemangi (*Ocimum sanctum*) merupakan tanaman yang berpotensi sebagai alternatif karena ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum*) mengandung senyawa luteolin, vicenin-2, eugenol, asam ursolat, dan senyawa lainnya yang dapat menginduksi apoptosis. Ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum*) dalam bentuk nanogel perlu dilakukan pengembangan karena partikel memiliki luas permukaan yang besar, sehingga efek terapeutiknya lebih cepat dibandingkan ukuran biasa. Penulisan artikel *Systematic Review* berdasarkan PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols*). Untuk mengidentifikasi literatur yang dianalisis, digunakan *database* dan *keywords* yang relevan. Pada artikel yang sudah disintesis, beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum*) berupa nano maupun bukan, dapat menginduksi apoptosis pada berbagai jenis sel kanker, salah satunya karsinoma sel skuamosa oral. Kesimpulannya, nanogel ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum*) berpotensi sebagai alternatif perawatan pasien yang mengalami karsinoma sel skuamosa oral.

### Kata kunci:

Apoptosis, kanker mulut, karsinoma sel skuamosa, nanopartikel, *Ocimum sanctum*



## ABSTRACT

Nafilah Inas Athaya, 175160101111016. *Undergraduate Program in Dentistry, Faculty of Dentistry, Brawijaya University Malang, December 24 2020 "The Potential of Nanogel Basil Leaf Extract (Ocimum sanctum) for Apoptotic Squamous Cell Carcinoma: Literature Review", Lecturer: drg. Astika Swastirani, M.Si*

*Squamous cell carcinoma is one of the malignancies in the oral cavity that has mostly happened in society. The current treatments are surgery, chemotherapy, and therapy with radiation. However, these treatments have a high potential to produce direct damage to oral tissue or causing the production of hematopoietic cells. One alternative medicine developed is herbal plants containing some compounds to induce apoptosis in cancer cells. Basil (Ocimum sanctum) is a plant that is potential used as an alternative because basil leaf extract (Ocimum sanctum) contains luteolin, vicenin-2, eugenol, ursolic acid, and other compounds that can induce apoptosis. The utilization of nanotechnology on basil leaf extract (Ocimum sanctum) in the form of a gel needs is developed because nanogels have a large surface area that promotes a faster working process than the usual material size. This study uses a Systematic Review based on PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols). Database and relevant keywords were used to identify the analyzed literature. Based on the articles that has been synthesized, several studies have shown that the extract of basil leaves (Ocimum sanctum), both from nano or non-nano, can induce apoptosis in various types of cancer cells, including oral squamous cell carcinoma. The conclusion is basil leaf extract nanogel (Ocimum sanctum) has the potential as an alternative treatment option for patients with oral squamous cell carcinoma.*

**Keywords:**

*Apoptotic, nanoparticles, Ocimum sanctum, oral cancer, squamous cell carcinoma*



## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat serta karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Potensi Nanogel Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum*) terhadap Apoptosis Karsinoma Sel Skuamosa: Tinjauan Literatur”. Pengajuan skripsi ini untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Gigi.

Penulis menyadari bahwa Skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih sedalam-dalamnya kepada:

1. Dr. drg. Nur Permatasari, MS. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya
2. drg. Citra Insany Irgananda. M.Med.Ed selaku Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya
3. drg. Astika Swastirani, M.Si selaku dosen pembimbing yang dengan sabar membimbing, memberi masukan, senantiasa memberi arahan, semangat, dan telah meluangkan banyak waktunya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini
4. Ditjen Dikti Kemendikbud yang telah mendukung kegiatan PKM lolos pendanaan
5. Koordinator PKM Universitas Brawijaya yang telah membantu dalam memberi arahan, masukan, dukungan, dan semangat kepada seluruh peserta PKM Dikti
6. Segenap anggota Tim Pengelola Skripsi FKG UB yang membantu keperluan administrasi sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini
7. Seluruh dosen dan *staff* FKG UB atas ilmu dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis.
8. Keluarga saya, terutama kepada ayah, ibu, adik, nenek, dan keluarga besar saya yang tidak pernah berhenti untuk memberikan doa, dukungan, semangat kepada penulis setiap harinya
9. Rekan satu tim PKM Dikti, Karin dan Risa yang telah bekerja sama, memberikan bantuan serta semangat kepada penulis
10. Sahabat saya di kos Vira dan Nabila yang selalu mendoakan dan memberi dukungan dalam menyelesaikan skripsi



11. Sahabat-sahabat saya sejak SMP hingga sekarang Ima, Rofilah, Suci, Evi yang selalu mendoakan dan memberi dukungan dalam menyelesaikan skripsi
12. Sahabat-sahabat asrama saya Sofna, Feren, Vitha, Shora yang selalu membantu, memberi saran, mendoakan dan memberi dukungan dalam menyelesaikan skripsi
13. Seluruh teman-teman FKG UB Angkatan 2017 yang telah memberikan bantuan, doa, dan semangat kepada penulis
14. BTS dan teman-teman ARMY saya yang telah menemani proses mengerjakan skripsi ini dan memberi dukungan semangat melalui lagu-lagunya
15. Serta semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung telah memberikan bantuan dan dukungan dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk melengkapi Skripsi ini. Akhir kata, semoga Skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak baik secara langsung ataupun tidak langsung, khususnya dalam bidang kedokteran gigi.

Malang, 24 Desember 2020

Penulis,

Nafilah Inas Athaya



## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN ORISINALITAS .....	iii
ABSTRAK .....	iv
ABSTRACT .....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Pertanyaan Penelitian.....	3
1.3 Tujuan.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Kemangi ( <i>Ocimum sanctum</i> ).....	4
2.1.1 Klasifikasi Tanaman Kemangi ( <i>Ocimum sanctum</i> ).....	4
2.1.2 Asal dan Morfologi Tanaman Kemangi ( <i>Ocimum sanctum</i> ).....	4
2.1.3 Manfaat Tanaman Kemangi ( <i>Ocimum sanctum</i> ).....	5
2.1.4 Kandungan Senyawa Daun Kemangi ( <i>Ocimum sanctum</i> ).....	6
2.2 Nanopartikel.....	9
2.2.1 Nano Sediaan Gel.....	9
2.3 Karsinoma Sel Skuamosa Kanker Mulut.....	10
2.3.1 Etiologi dan Faktor Risiko Karsinoma Sel Skuamosa Oral.....	10
2.3.2 Patogenesis Karsinoma Sel Skuamosa Oral.....	11
2.3.3 Klasifikasi Stadium Karsinoma Sel Skuamosa Oral.....	13
2.3.4 Gambaran Klinis Karsinoma Sel Skuamosa Oral.....	15
2.3.5 Diagnosis dan Diagnosis Banding Karsinoma Sel Skuamosa Oral.....	17
2.3.6 Perawatan Karsinoma Sel Skuamosa Oral.....	17
2.3.6.1 Pembedahan.....	18
2.3.6.2 Terapi Radiasi.....	18





2.3.6.3	Kemoterapi.....	19
2.4	Apoptosis.....	19
<b>BAB III METODE.....</b>		<b>22</b>
3.1.1	Seleksi Literatur.....	22
3.1.1.1	Metode Literatur.....	22
3.1.2	Sumber Data.....	22
3.1.3	Strategi pencarian.....	23
3.1.2	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	23
<b>BAB IV HASIL <i>REVIEW</i>.....</b>		<b>25</b>
<b>BAB V PEMBAHASAN DAN KESIMPULAN.....</b>		<b>30</b>
5.1	Pembahasan.....	30
5.2	Kesimpulan dan Saran.....	36
5.2.1	Kesimpulan.....	36
5.2.2	Saran.....	37
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>38</b>



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b>	Tanaman Kemangi.....	4
<b>Gambar 2.2</b>	Proses Karsinogenesis OSCC.....	12
<b>Gambar 2.3</b>	Karsinoma sel skuamosa pada lidah.....	16
<b>Gambar 2.4</b>	Lesi eksofitik.....	16
<b>Gambar 2.5</b>	Karsinoma sel skuamosa pada palatum lunak dan mukosa posterior.....	17
<b>Gambar 3.1</b>	Diagram PRISMA-P Proses Pencarian Artikel.....	22
<b>Gambar 5.1</b>	Grafik perbandingan <i>optical density</i> .....	30
<b>Gambar 5.2</b>	Slide morfologi dari lima kelompok.....	31
<b>Gambar 5.3</b>	Aktivitas caspase-3 setelah diberikan gZnNPs.....	35



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1</b>	Senyawa Fitokimia pada <i>Ocimum sanctum</i> .....	7
<b>Tabel 2.2</b>	Kategori tumor <i>non-human papilloma virus-associated</i> (p16 negatif) karsinoma sel skuamosa oral.....	14
<b>Tabel 2.3</b>	Kriteria dan kategori <i>regional lymph nodes pathologic for non-human papilloma virus-associated oropharyngeal cancer effective as of 2018</i> .....	15
<b>Tabel 3.1</b>	Kriteria inklusi dan eksklusi.....	23
<b>Tabel 4.1</b>	Hasil Review .....	25

## DAFTAR SINGKATAN

OSCC	: <i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i>
TSNs	: <i>tembakau-specific nitrosamines</i>
NNK	: <i>4-(nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone</i>
NNN	: <i>N'-nitrosonornicotine</i>
DNA	: <i>Deoxyribose-Nucleic Acid</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
HSV	: <i>Herpes Simplex Virus</i>
EBV	: <i>Epstein Barr Virus</i>
HHV-8	: <i>Human HerpesVirus-8</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
TNM	: <i>Tumor, Nodal, Metastasis</i>
DOI	: <i>Depth of Invasion</i>
ENE	: <i>Extranodal Extension</i>
PCD	: <i>Programmed Cell Death</i>
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AIF	: <i>Apoptotic Inducing Factor</i>
PRISMA-P	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols</i>
ODC	: <i>Ornithine Decarboxylase</i>
CATD	: <i>Cathepsin-D</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
GPx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>





## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia. Kanker adalah istilah umum untuk sekelompok besar penyakit yang dapat menyerang bagian tubuh mana pun. Ciri utama kanker yaitu terjadinya pembentukan sel yang abnormal atau tidak terkendali, tumbuh melebihi batas, serta dapat menyerang bagian tubuh yang berdekatan dan menyebar ke organ lain dengan cepat (WHO, 2018). Salah satu dari sepuluh jenis kanker yang paling banyak menyerang manusia adalah kanker mulut (Yeung *et al.*, 2019). Kanker mulut memiliki penyebab multifaktorial seperti penggunaan tembakau dan alkohol yang berat, infeksi virus, defisiensi besi, serta faktor kebersihan gigi dan mulut. Terdapat beberapa jenis kanker rongga mulut, namun sekitar 90% yang paling banyak dijumpai adalah karsinoma sel skuamosa (Su *et al.*, 2019). Oral karsinoma sel skuamosa merupakan keganasan yang berasal dari epitel mukosa rongga mulut (El-Naggar *et al.*, 2017).

Prevalensi kanker di Indonesia mencapai 1,79 per 1000 penduduk menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018. Jumlah tersebut mengalami kenaikan dari tahun 2013 yang hanya 1,4 per 1000 penduduk. *The Global Burden of Disease Study 2016* menyatakan bahwa di Asia Pasifik, kanker mulut menjadi urutan ke-3 jenis kanker yang paling banyak diderita (Kementerian Kesehatan RI, 2019). Menurut Pangaribuan dkk (2019), jumlah penderita kanker rongga mulut di Indonesia tercatat 5.329 di tahun 2012 dan diproyeksikan akan meningkat 21,5% di tahun 2020. Sedangkan menurut Damayanti dan Setiawan (2018), perkiraan kasus kanker rongga mulut setiap tahunnya adalah 275.000 dan dua pertiga kasus tersebut terjadi di negara berkembang termasuk Indonesia.

Pengobatan yang biasa dilakukan pada pasien kanker ialah pembedahan, kemoterapi, maupun dengan radiasi. Namun, pengobatan tersebut berpotensi tinggi untuk menghasilkan kerusakan langsung pada jaringan rongga mulut atau produksi sel hematopoietik. Komplikasi oral ini disebut sebagai *mucositis oral*, *dysgeusia*, penyakit menular, serta *xerostomia* yang berhubungan dengan



hilangnya fungsi kelenjar (Carneiro-Neto *et al.*, 2017). Prosedur tersebut membutuhkan biaya yang cukup mahal.

Indonesia merupakan daerah tropis yang subur dan memiliki beranekaragam tumbuhan, salah satunya adalah kemangi (*Ocimum sanctum*). Kemangi mudah dijumpai di kebun-kebun, di pagar-pagar, di pinggir-pinggir jalan, dan di huma-huma. Daun kemangi sering dimanfaatkan sebagai bahan makanan, namun masih banyak masyarakat yang belum memanfaatkannya sebagai obat untuk mengatasi berbagai penyakit mulut.

Berdasarkan hasil penelitian, daun kemangi (*Ocimum sanctum*) memiliki kandungan orientin, asam ursalat, apigenin, luteolin, dan molludistin (A.N. *et al.*, 2020). Luteolin dapat mengurangi viabilitas sel SCC-4 dan menginduksi apoptosis (Ss *et al.*, 2019). Selain itu, menurut beberapa penelitian, daun kemangi (*Ocimum sanctum*) mengandung vicenin-2 yang dapat menginduksi apoptosis pada *non-small cell lung cancer cells* dan sel HT-29 pada kanker usus (Yang *et al.*, 2018; Baruah *et al.*, 2018). Penelitian Shivpuje *et al.*, (2015) menunjukkan ekstrak cair daun kemangi efektif sebagai agen antiproliferatif yang menyebabkan apoptosis pada sel kanker mulut. Apoptosis merupakan kematian sel yang terprogram untuk memfasilitasi pengangkatan sel yang rusak dan disfungsi sekaligus menjaga integritas dan struktur jaringan di sekitarnya (Arumugam dan Razis, 2018). Penelitian Dhandayuthapani *et al.*, (2015) membuktikan bahwa setelah 48 jam pengobatan menggunakan semua dosis ekstrak daun *Ocimum sanctum*, hasilnya menunjukkan fragmen DNA yang jelas di mana hasil tersebut merupakan salah satu ciri apoptosis. Penemuan senyawa dengan target pada aktivasi apoptosis merupakan salah satu strategi untuk mengembangkan agen kemopreventif dari tanaman sebagai alternatif pengobatan kanker.

Sediaan nanogel memiliki sifat multi-responsivitas, luas permukaan, dan serapan yang lebih besar oleh sel kanker sehingga proses kerja bahan tersebut lebih cepat dibandingkan ukuran biasanya. Terdapat beberapa keuntungan yang diberikan oleh terapi topikal, yaitu penurunan risiko toksisitas sistemik karena dosis total terapi lokal jauh lebih rendah dibandingkan dengan terapi sistemik (Chau *et al.*, 2017). Pemberian topikal jarang menyebabkan efek samping sistemik seperti demam, sakit kepala, dan *myalgia* (Wester *et al.*, 2017).





Berdasarkan alasan tersebut, maka perlu dilakukan studi literatur tentang pengobatan kanker yang selektif dan aman, salah satunya pemanfaatan ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum*) terhadap apoptosis sel skuamosa kanker mulut yang berbasis nanoteknologi dalam sediaan gel.

### **1.2. Pertanyaan Penelitian**

Bagaimana potensi daun kemangi (*Ocimum sanctum*) dalam sediaan nanogel terhadap apoptosis karsinoma sel skuamosa?

### **1.3. Tujuan**

Mengetahui peran dan potensi daun kemangi (*Ocimum sanctum*) dalam sediaan nanogel terhadap apoptosis karsinoma sel skuamosa.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 **Kemangi (*Ocimum sanctum*)**

#### 2.1.1 **Klasifikasi Tanaman Kemangi (*Ocimum sanctum*)**

Klasifikasi Tanaman Kemangi (*Ocimum sanctum*) adalah sebagai berikut: (Verma, 2016)

*Kingdom* : Plantae

*Subkingdom*: Tracheobionta

*Superdivision*: Spermatophyta

*Division*: Magnoliophyta

*Class*: Magnoliopsida

*Subclass*: Asteridae

*Order*: Lamiales

*Family*: Lamiaceae

*Genus*: *Ocimum*

*Species*: *O. sanctum*



**Gambar 2.1** Tanaman Kemangi (*Ocimum sanctum*)

Sumber: Verma, 2016

#### 2.1.2 **Asal dan Morfologi Tanaman Kemangi (*Ocimum sanctum*)**

*Ocimum sanctum* atau biasa disebut dengan *tulsi* (dalam bahasa India) dan *holy basil* (dalam bahasa Inggris), merupakan salah satu tanaman suci dan sakral yang tumbuh secara luas di India (Shivpuje *et al.*, 2015). *Ocimum sanctum* merupakan salah satu keluarga dari *Lamiaceae* (A.N. *et al.*, 2020). Masyarakat Indonesia menyebutnya dengan sebutan kemangi. Tanaman ini dapat tumbuh





dengan subur di daerah subtropis dan tropis di dunia (Wihadmadyatami *et al.*, 2019). Di Indonesia, kemangi mudah sekali ditemukan di kebun-kebun, di pagar-pegar, di pinggir-pinggir jalan, di lapangan, dan di huma-huma.

Berdasarkan literatur dari Ayurveda kuno, *Ocimum santum* dibudidayakan sekitar 1800 meter di atas permukaan laut. Tanaman ini mulai tumbuh dari Himalaya ke pulau Andaman dan Nicobar, kemudian meluas ke beberapa wilayah Asia dan Afrika. Pada umumnya, kemangi dapat tumbuh subur tergantung dari kelembapan dan pola tanah serta curah hujan. Tanaman kemangi memiliki bentuk seperti semak bercabang dengan tinggi sekitar 30-60 cm. Daun kemangi biasanya berukuran hingga 5 cm serta memiliki ciri khas berbau harum, bercabang, memiliki tipe daun yang menyirip, sedangkan bunganya berbentuk memanjang dan bijinya berwarna putih kekuningan (A.N. *et al.*, 2020; Venkatachalam dan Muthusamy, 2018). Tangkai daun kemangi berpenampang bundar, memiliki panjang 1 cm hingga 2 cm, dan berambut halus. Jenis bunga kemangi yaitu hemafrodit dengan warna putih dan berbau harum. Bunga berbentuk majemuk dan diketiak ujung daunnya terdapat daun pelindung dengan bentuk bulat telur atau elips dan panjang 0,5-1 cm (Kusuma, 2010).

### 2.1.3 Manfaat Tanaman Kemangi (*Ocimumsanctum*)

Kemangi sering dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai salah satu bahan makanan sehari-hari seperti olahan sayur. Selain menjadi bahan makanan dan memiliki aktivitas antikanker, *Ocimum sanctum* dilaporkan memiliki antidiabetes yang sangat baik. Daun kemangi bagus dimanfaatkan untuk kesehatan saraf dan mengasah daya ingat. Berdasarkan hasil penelitian, mengunyah daun *Ocimum sanctum* juga dapat menyembuhkan bisul dan infeksi mulut. *Ocimum sanctum* sangat baik untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh dan berfungsi sebagai aktivitas antibakteri. Ekstrak cair, beralkohol, kloroform, dan minyak yang diperoleh dari daun *Ocimum sanctum* dapat bereaksi terhadap beberapa bakteri seperti *E.coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium* dan *S. aureus*. Jus daun *Ocimum sanctum* bersama dengan triphala juga dapat digunakan sebagai obat tetes mata (Verma, 2016). *Ocimum sanctum* mengandung orientin dan vicenin yang merupakan senyawa murni dari flavonoid dalam kemangi dan dapat



membantu meringankan kejang otot, mengatasi kram pada perut, serta melindungi struktur sel-sel tubuh yang rusak (Oktavia *et al.*, 2015).

#### 2.1.4 Kandungan Senyawa Daun Kemangi (*Ocimum sanctum*)

Berdasarkan uji fitokimia yang dilakukan oleh Surahmaida dan Umarudin, (2019), daun kemangi (*Ocimum sanctum*) mengandung flavonoid, saponin, tannin, terpenoid, steroid, dan minyak atsiri. Flavonoid berkemampuan untuk menangkal radikal bebas di dalam tubuh serta dapat memperbaiki kerusakan sel-sel tubuh (Patil dan Jadhav, 2013). Tak hanya itu, flavonoid juga memiliki aktivitas sebagai analgesik, antipiretik, antiedema, antikanker, antiinflamasi, antibakteri, antidepresi, tukak lambung, serta antialergi (Pandey dan Singht, 2010). Tannin merupakan senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan untuk melawan radikal bebas, antiseptik dan hemostatik. Senyawa saponin, terpenoid, dan steroid juga memiliki aktivitas farmakologis sebagai antikanker (Surahmaida dan Umarudin, 2019).

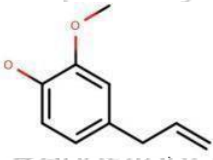
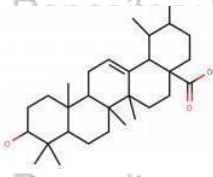
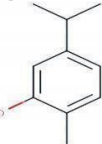
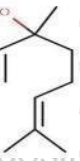
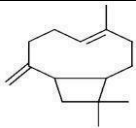
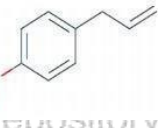
Berdasarkan studi Shivpuje *et al* (2015), *Ocimum sanctum* mengandung banyak senyawa seperti *dimethyl benzene oleic acid*, *ethyl benzene camphene eugenol*, *ocimarin*, *isorientin*, *circineol*, asam linoleat, vinenin-2, asam rosmarinik, asam ursolat, vitamin C, dan berbagai mikronutrien yang memiliki kemampuan dalam mencegah perubahan awal pada karsinogenesis. Kandungan vinenin-2 pada daun *Ocimum sanctum* dapat menginduksi apoptosis pada *non-small cell lung cancer cells* dan sel HT-29 pada kanker usus (Yang *et al.*, 2018; Baruah *et al.*, 2018). Asam ursolat pada daun kemangi memiliki kemampuan menghambat proliferasi serta merangsang apoptosis dan akumulasi sel pada fase G1G0 pada siklus sel (Srinivas *et al.*, 2016). Senyawa mayor yang terkandung pada daun kemangi ialah eugenol. Eugenol dapat berperan dalam aktivitas antikanker dan antibakteri. Studi yang dilakukan oleh Verma (2016) menunjukkan bahwa daun kemangi mengandung 0,7% minyak atsiri yang meliputi 71% eugenol dan 20% metil eugenol. Daun kemangi (*Ocimum sanctum*) juga memiliki kandungan apigenin, luteolin, dan molludistin (A.N. *et al.*, 2020). Luteolin dapat mengurangi viabilitas sel SCC-4 dan menginduksi apoptosis (Ss *et al.*, 2019). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pathak *et al* (2020), *Ocimum sanctum* memiliki kandungan Cirsimaritin. Cirsimaritin dapat menghambat proliferasi *cancer cell lines* dan memicu terjadinya apoptosis pada karsinoma sel



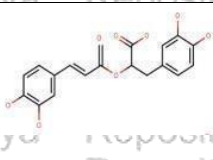

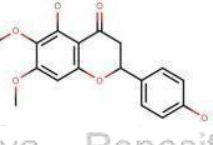
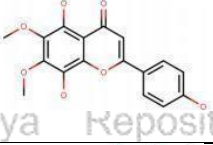
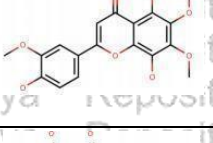
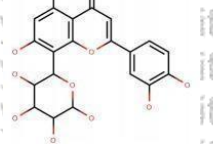
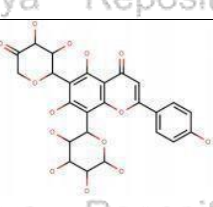


skuamosa paru (Pathak *et al.*, 2020). Kandungan *volatile oil* dari fenol, terpene, dan aldehid pada daun kemangi menyebabkan daun kemangi memiliki aroma yang khas (A.N. *et al.*, 2020).

**Tabel 2.1** Senyawa Fitokimia pada *Ocimum sanctum*  
(Venkatachalam dan Muthusamy, 2018)

Komponen Senyawa	Penamaan IUPAC	Struktur
Eugenol	<i>1-hydroxy-2-methoxy-4-allylbenzene</i>	
Asam ursolat	<i>2,3,4,5,6,6a, 7,8,8a, 10,11,12,13,14b-tetradeca hydro-1H-picene-4a-carboxylic acid</i>	
<i>Carvacrol</i>	<i>5-isopropyl-2-methyl phenol</i>	
<i>Linalool</i>	<i>3,7-dimethylocta-1,6-dien-3-ol</i>	
<i>Caryophyllene</i>	<i>4,11,11-trimethyl-8-methylene-bicyclo[7.2.0]undec-4-ene</i>	
<i>Methyl chavicol</i>	<i>1-allyl-4-methoxybenzene</i>	



Rosmarinic acid	<i>s(2R)-2-[[[(2E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-oxo-2-propenyl]]oxy]-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid</i>	
Apigenin	<i>5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one</i>	
Cirsimaritin	<i>5,4'-dihydroxy-6,7-dimethoxyflavone</i>	
Isothymusin	<i>6,7-dimethoxy-5,8,4'-trihydroxyflavone</i>	
Isothymonin	<i>5,8,4'-Trihydroxy-6,7,3'-trimethoxyflavone</i>	
Orientin	<i>8-C-beta-glucopyranosyl-3',4',5,7-tetrahydroxyflav-2-en-3-one</i>	
Vicenin	<i>6-C-beta-D-xylopyranosyl-8-C-beta-D-glucopyranosyl apigenin</i>	

Kemangi memiliki efek fisiologi yang signifikan pada tubuh manusia sehingga digunakan sebagai obat. Maka dari itu, kemampuan aktivitas antikanker pada kemangi diperoleh dari efek sinergis berbagai senyawa yang terkandung didalamnya.





## 2.2 Nanopartikel

Nanopartikel merupakan zat partikulat yang berukuran 100 nanometer (Lauren *et al.*, 2010). Kelebihan nanopartikel yaitu kemampuannya untuk menembus ruang-ruang antar sel yang 10 hanya bisa ditembus oleh ukuran partikel koloidal, dapat menembus dinding sel yang lebih tinggi, baik melalui difusi maupun opsonifikasi, serta fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan teknologi lain sehingga menjadi potensi yang bagus untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target (Buzea *et al.*, 2007 dalam Martien *et al.*, 2012). Tidak hanya itu, nanopartikel juga dapat meningkatkan afinitas dari sistem karena peningkatan luas permukaan kontak pada jumlah yang sama (Kawashima, 2000 dalam Martin, 2012). Selama beberapa dekade terakhir, banyak dilakukan penelitian dan pengembangan nanopartikel yang dapat terbiodegradasi sebagai alat pengiriman obat yang efektif (Zhang dan Saltzman, 2013). Kemampuan nanopartikel dalam meningkatkan ketersediaan hayati obat telah banyak dibuktikan dengan kelarutannya yang rendah dalam sirkulasi sistemik (Bhatia *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2005). Kemampuan ini dapat terjadi melalui berbagai aplikasi penghantaran, yaitu oral, intravena, pulmonar, dan transdermal (Gelperina *et al.*, 2005; Martien *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2009; Tonnis *et al.*, 2012; Muttil *et al.*, 2010; Ravichandran, 2009).

### 2.2.1 Nano Sediaan Gel

Polimer hidrofilik berikatan silang membentuk jaringan gel tiga dimensi dalam media berair yang disebut sebagai nanogel atau hidrogel berukuran nano yang memiliki ukuran globul dengan diameter sekitar 1–1000 nm (Sharma *et al.*, 2016). Bentuk sediaan gel mulai berkembang, terutama dalam produk kosmetika dan produk farmasi (Gupta *et al.*, 2010). Zat-zat pembentuk gel digunakan sebagai pengikat dalam granulasi, koloid pelindung dalam suspensi, pengental untuk sediaan oral, dan sebagai basis supositoria. Secara luas, selain digunakan pada produk kosmetik dan obat-obatan, sediaan gel banyak digunakan untuk produk makanan juga pada beberapa proses industri (Winarti, 2013). Sediaan gel dipilih untuk meningkatkan efektivitas terapeutik dan kemudahan dalam penggunaannya. Beberapa keuntungan sediaan gel adalah kemampuannya menyebar baik pada kulit, efek dingin yang dijelaskan melalui penguapan lambat dari kulit, tidak ada penghambat fungsi rambut secara fisiologis, kemudahan



pencuciannya dengan air yang baik dan pelepasan obatnya baik (Sativa, 2014). Pada pembuatan gel, hal yang perlu diperhatikan adalah stabilitas. Stabilitas ialah kemampuan suatu produk agar bertahan dalam spesifikasi yang diterapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan untuk menjamin kualitas serta kemurnian produk (Kuncari, 2014).

## 2.3 Karsinoma Sel Skuamosa Kanker Mulut

Kanker mulut adalah neoplasia ganas yang muncul di bibir atau rongga mulut. Secara tradisional didefinisikan sebagai karsinoma sel skuamosa oral (OSCC), karena di area rongga mulut, 90% kanker secara histologis berasal dari sel skuamosa (Rivera, 2015). Karsinoma sel skuamosa terjadi pada 3%-5% dari semua jenis kanker (Laskaris, 2013).

### 2.3.1 Etiologi dan Faktor Risiko Karsinoma Sel Skuamosa Oral

Penyebab kanker mulut adalah multifaktorial. Hingga saat ini, masih belum diketahui penyebab utamanya secara pasti, namun terdapat beberapa faktor resiko yang memicu terjadinya kanker mulut. Kanker mulut merupakan penyakit yang dapat dicegah, di mana merokok dan alkohol dianggap sebagai faktor risiko utama dan terjadi pada 90% kasus yang dilaporkan. Kebiasaan merokok dan mengonsumsi alkohol memiliki efek sinergis yang berakibat pada timbulnya kanker mulut (Rivera, 2015).

Konsumsi tembakau masih menjadi risiko kanker yang paling banyak karena menyebabkan jutaan kasus kematian setiap tahun. Hubungan antara merokok dan kanker mulut telah dibuktikan dengan studi epidemiologi. Karsinogen utama dalam asap tembakau adalah *aromatic hydrocarbon benz-pyrene* dan tembakau-*specific nitrosamines* (TSNs) yaitu *4-(nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone* (NNK) and *N'-nitroso-nornicotine* (NNN). Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa NNK dan NNN dalam produk tembakau menyebabkan tumor rongga mulut, paru-paru, esofagus, dan pankreas. NNK, NNN, dan metabolitnya secara kovalen mengikat dengan asam deoksiribonukleat (DNA) dari sel induk keratinosit yang membentuk adduksi DNA. Adduksi ini memiliki peran atas mutasi kritis yang terlibat dalam replikasi DNA. Metabolisme karsinogen ini melibatkan oksigenasi oleh enzim P450 dalam sitokrom dan konjugasi oleh *glutathione-S-transferase* (GST).





Polimorfisme genetik dalam gen yang mengode enzim ini diduga memainkan peran kunci dalam predisposisi genetik untuk kanker kepala dan leher akibat tembakau (Kumar *et al.*, 2016).

Alkohol dapat bertindak sebagai faktor risiko secara lokal maupun sistemik, yaitu peningkatan permeabilitas dari mukosa mulut, melarutkan komponen lipid epitel, menyebabkan atrofi epitel dan gangguan dalam sintesis, serta perbaikan DNA. Alkohol memiliki efek genotoksitas dan mutagenik, menyebabkan penurunan aliran saliva, mempengaruhi kemampuan hati untuk menangani senyawa beracun atau berpotensi karsinogenik, dan penggunaan kronisnya dapat berakibat pada gangguan bawaan dan kekebalan tubuh serta mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan neoplasma (Rivera, 2015). Penelitian telah menunjukkan bahwa orang yang mengonsumsi lebih dari 170 gram wiski setiap hari memiliki risiko kanker mulut sepuluh kali lebih tinggi daripada peminum ringan (Ram *et al.*, 2011).

Virus onkogenik memiliki peran sebagai faktor risiko kanker mulut. Virus mampu merusak inang seluler, memodifikasi DNA dan struktur kromosom, serta mendorong perubahan proliferasi pada sel. *Human Papilloma Virus* (HPV) dan *Herpes Simplex Virus* (HSV) telah ditemukan sebagai agen penyebab kanker mulut. Pada studi yang berbeda, *Epstein Barr Virus* (EBV), *human herpesvirus-8* (HHV-8) and *cytomegalovirus* juga telah dilaporkan sebagai pemicu terjadinya karsinoma sel skuamosa oral (Ram *et al.*, 2011).

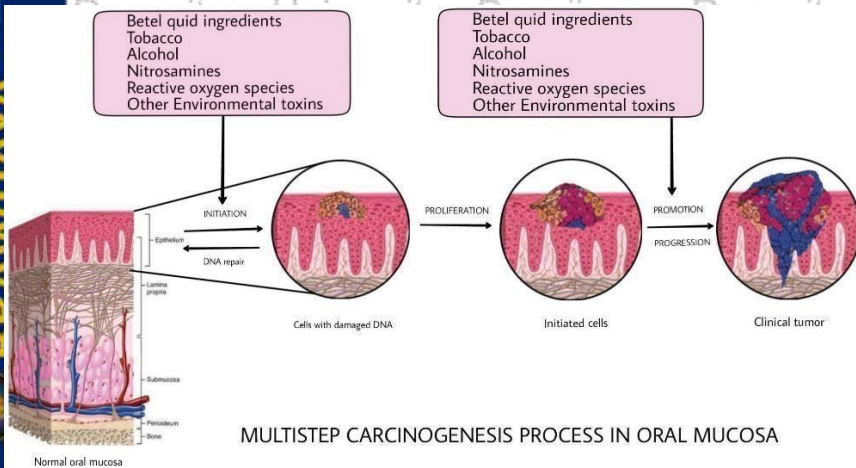
Faktor risiko lain selain yang telah disebutkan di atas yaitu infeksi *candida*, onkogen, gen tumor-supresor, paparan sinar matahari, defisiensi nutrisi, defisiensi besi, cirrhosis hati, dan kebersihan rongga mulut yang buruk (Laskaris, 2013).

### 2.3.2 Patogenesis Karsinoma Sel Skuamosa Oral

Karsinoma sel skuamosa oral merupakan proses karsinogenesis multistep yang melibatkan perubahan neoplastik yang berkembang dari waktu ke waktu karena akumulasi beberapa mutasi genetik di dalam sel. Mutasi genetik ini secara progresif mengarah pada kondisi hiperplastik yang diikuti oleh bentuk sel displastik, pertumbuhan sel yang tidak teregulasi, dan pada akhirnya terbentuk karsinoma. Kerusakan materi genetik mengacu pada perubahan gen tertentu yang mengakibatkan karsinogenesis epitel. Gen spesifik ini mencakup *tumor suppressor genes* dan proto-onkogen. Kedua gen ini



menyandakan protein yang bertanggung jawab untuk kontrol sel, transduksi sinyal, dan regulasi transkripsi. Dengan demikian, perubahan gen ini mempengaruhi berbagai tahap karsinogenesis termasuk *initiation*, *promotion*, dan *progression*. Pengikatan DNA yang terlibat dalam proses *initiation* berlangsung cepat dan rusak permanen oleh mekanisme epigenetik karsinogenik yang rusak permanen, yang mengarah ke tahap pramalignansi. Periode antara premalignansi dan kanker adalah tahap *progression* (Gharat *et al.*, 2016).



**Gambar 2.2** Proses karsinogenesis yang menyebabkan oral karsinoma sel skuamosa

Sumber: Gharat *et al.*, 2016

Proto-onkogen dan *tumor suppressor genes* merupakan kunci dalam perkembangan kanker. Gen ini mengunci berbagai jenis protein yang membantu mengontrol pertumbuhan dan proliferasi sel, serta mutasi pada gen tersebut dapat berkontribusi dalam perkembangan kanker. Konversi atau aktivasi proto-onkogen menjadi onkogen umumnya melibatkan mutasi *gain-of-function*. Terdapat tiga mekanisme yang bisa menghasilkan onkogen dari proto-onkogen yang sesuai: (i) Mutasi titik pada proto-onkogen yang menghasilkan produk protein yang bekerja secara konstitutif, (ii) reduplikasi lokal (amplifikasi gen) dari segmen DNA yang mencakup proto-onkogen mengarah ke ekspresi berlebih dari protein yang dikunci, (iii) translokasi kromosom yang membawa gen pengatur pertumbuhan di





bawah kendali promotor yang berbeda serta yang dapat menyebabkan ekspresi gen tidak tepat. Beberapa onkogen seluler adalah homolog dari onkogen retroviral (misalnya, gen ras) dan telah terlibat dalam karsinogenesis oral. Ekspresi yang tidak biasa dari proto-onkogen seperti reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), anggota keluarga ras, c-myc, int-2, hst, PRAD-1, dan bcl diyakini berpartisipasi dalam perkembangan kanker mulut (Krishna *et al.*, 2015)

Lebih dari 50% *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma* mengalami mutasi p53. Inaktivasi p53 paling dominan terhadap perubahan genetik umum pada semua kanker manusia (Ram, 2011). Produk *tumor suppressor genes* terlibat dalam kontrol negatif sel proliferasi dan diferensiasi p53. Hilang atau tidak aktifnya gen ini berkaitan dengan tumorigenesis serta hilangnya regulasi pertumbuhan normal/kontrol pengendalian atau apoptosis. *Tumor suppressor genes* tidak aktif oleh karena mutasi dan hilangnya heterozigositas atau metilasi DNA. Terdapat banyak *tumor suppressor genes* sebagai berikut: p53 pada kromosom 17p, gen 'bermutasi pada kanker kolorektal' (MCC) di 5q, gen 'dilatasi pada kanker kolorektal' (DCC) terletak di 18q21, gen larangan di 17q21, krev-1/rap 1A terletak di 1p13-p12, Gas-1 (spesifik dalam pertumbuhan) telah diidentifikasi sel yang diekspresikan terutama tahap sel istirahat (Go) (Syafriadi, 2008).

### 2.3.3 Klasifikasi Stadium Karsinoma Sel Skuamosa Oral

Stadium kanker rongga mulut mengikuti klasifikasi TNM yaitu T = tumor, N = status nodal, M = metastasis (Wong dan Wiesenfeld, 2018).

**Tabel 2.2** Kategori tumor non-human papilloma virus-associated (p16 negatif) karsinoma sel skuamosa oral (Diadaptasi dari Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, *et al.* *Head and Neck cancers—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual.* CA *Cancer J Clin* 2017;67:122–37) (Mupparapu dan Shanti, 2018)

Kategori T	Ukuran Tumor	Kriteria Tambahan
Tx	Tidak dapat diterapkan	Tumor primer tidak dapat dinilai
Tis	Tidak dapat diterapkan	<i>Carcinoma in situ</i>



T1	$\leq 2$ cm, $\leq 5$ mm DOI	Tidak ada kriteria tambahan
T2	$\leq 2$ cm, DOI $\geq 5$ mm, dan $\leq 10$ mm atau tumor $\geq 2$ cm tetapi $\leq 4$ cm dan DOI $\leq 10$ mm	Tidak ada kriteria tambahan
T3	$\geq 4$ cm atau tumor apapun $> 10$ mm DOI	Tidak ada kriteria tambahan
T4	Tidak dapat diterapkan	Penyakit lokal tingkat sedang sampai tingkat lanjut
T4a	Tidak dapat diterapkan	Tumor rongga mulut, bibir, dagu, atau hidung menyerang tulang kortikal atau melibatkan saraf alveolar inferior, dasar mulut, kulit wajah, tulang rahang bawah, atau rahang atas tulang basal
T4b	Tidak dapat diterapkan	Penyakit lokal tingkat lanjut di mana tumor menyerang <i>masticator space</i> , <i>pterygoid plates</i> , dasar tengkorak, dan atau mungkin tidak membungkus arteri karotis interna

Keterangan:

DOI: *depth of invasion*

**Tabel 2.3** Kriteria dan kategori *regional lymph nodes pathologic for non-human papilloma virus-associated oropharyngeal cancer effective as of 2018* (Diadaptasi dari Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, *et al.* *Head and Neck cancers—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual*. CA Cancer J Clin 2017;67:122–37) (Mupparapu dan Shanti, 2018)





<i>Node Category</i>	<i>Node Criteria</i>
NX	<i>Regional lymph nodes</i> tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada <i>regional lymphadenopathy</i>
N1	<i>Metastases in a single ipsilateral lymph node</i> $\leq 3$ cm dan ENE negatif
N2	<i>Ipsilateral node</i> $\leq 3$ cm, ENE positif 3–6 cm dengan ENE <i>Multiple ipsilateral metastatic lymph nodes</i> none $> 6$ cm dan ENE <i>Metastatic bilateral or contralateral nodes</i> $< 6$ cm, ENE
N2a	<i>Ipsilateral single metastatic node</i> $\leq 3$ cm, ENE positif <i>Ipsilateral single metastatic node</i> $\geq 3$ cm tetapi $\leq 6$ cm, ENE negatif
N2b	<i>Metastatic multiple ipsilateral nodes</i> $\leq 6$ cm, ENE negatif
N2c	<i>Metastatic bilateral or contralateral lymph nodes</i> $\leq 6$ cm, ENE negatif
N3	<i>Metastatic lymph nodes</i> $\geq 6$ cm, ENE negatif; <i>metastatic single ipsilateral lymph node</i> $\geq 3$ cm, ENE positif; <i>metastatic multiple ipsilateral, contralateral</i> atau <i>bilateral lymph nodes</i> , ENE positif
N3a	<i>Metastatic lymph node</i> $\geq 6$ cm, ENE positif
N3b	<i>Metastatic single lymph node</i> $\geq 3$ cm, ENE positif atau <i>metastatic multiple ipsilateral, bilateral</i> atau <i>contralateral lymph nodes</i> , ENE positif

Keterangan:

ENE: *extranodal extension*

Kemudian untuk *stage* metastasis diklasifikasikan menjadi: *no distant metastases* (M0) dan *distant metastases* (M1) (Wong dan Wiesenfeld, 2018).

### 2.3.4 Gambaran Klinis Karsinoma Sel Skuamosa Oral

Karsinoma sel skuamosa oral lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Biasanya terjadi pada usia lebih dari 40 tahun. Gambaran klinis karsinoma sel skuamosa ialah lesinya



bervariasi serta dapat menyerupai penyakit lainnya. Bentuk karsinoma tahap awal terlihat sebagai lesi putih, lesi merah, atau putih dan merah bahkan tampak sebagai masa eksofitik. Presentasi klinis yang umum dijumpai ialah lesi berupa erosi atau ulkus. Lesi ulkus karsinomatosa memiliki permukaan yang terdiri dari tonjolan papilari tidak beraturan, tepi lesi lebih tinggi dibandingkan sekitarnya, saat dilakukan palpasi lesi teraba keras. Tepi lateral, permukaan ventral lidah dan bibir merupakan daerah yang sering terkena. Selain pada daerah tersebut, dijumpai pula karsinoma pada dasar mulut, gingiva, mukosa alveolar, mukosa pipi, dan palatum (Laskaris, 2013).

Pasien karsinoma sel skuamosa oral mungkin juga memiliki kondisi mobilitas atau kegoyangan gigi, perdarahan, adanya rasa nyeri atau mati rasa di mulut, wajah, maupun protesa gigi yang tidak sesuai. Lesi putih pada rongga mulut dapat mewakili berbagai diagnosis, termasuk *frictional* keratosis, oral lichen planus dan lesi virus seperti kutil. Namun, lesi putih yang tampak 'jinak' dapat menjadi displastik atau bahkan ganas ketika dilakukan biopsi. Lesi yang bersifat eksofitik, proliferaatif atau *papillo-matous* juga bisa merupakan presentasi kanker mulut (Wong dan Wiesenfeld, 2018).



**Gambar 2.3** Karsinoma sel skuamosa pada lidah

Sumber: Wong dan Wiesenfeld, 2018



**Gambar 2.4** Lesi eksofitik

Sumber: Wong dan Wiesenfeld, 2018





**Gambar 2.5** Karsinoma sel skuamosa pada palatum lunak dan mukosa posterior

Sumber: Scardina, 2015

### 2.3.5 Diagnosis dan Diagnosis Banding Karsinoma Sel Skuamosa Oral

Diagnosis kanker mulut bergantung pada pengambilan sampel jaringan lesi melalui biopsi. Secara umum, ada dua jenis biopsi yang dapat dilakukan, yaitu insisi dan eksisi. Dalam hampir semua situasi, biopsi insisi lebih disukai pada margin lesi dengan jaringan normal karena kedalaman yang cukup bagi ahli patologi untuk menilai invasi tumor karsinoma sel skuamosa melalui lamina propria (Wong dan Wiesenfeld, 2018).

Karsinoma sel skuamosa oral memiliki diagnosis banding yaitu ulkus traumatik, mikosis sistemik, sifilis, ulkus eosinofilik, necrotizing sialadenometaplasia, granulomatosis Wegener, granuloma ganas, dan karsinoma glandula salivarius minor (Laskaris, 2013).

### 2.3.6 Perawatan Karsinoma Sel Skuamosa Oral

Setiap pasien dengan kanker mulut harus dilakukan perawatan gabungan oleh berbagai multidisiplin ilmu terkait agar rencana pengobatan yang ditawarkan kepada pasien dapat optimal. Beberapa multidisiplin memiliki tugas untuk memberikan masukan dalam rencana perawatan setiap pasien, memungkinkan pengambilan keputusan yang lebih baik, patuh terhadap pedoman praktik klinis terbaik, dan berkemampuan untuk membatasi dampak pengobatan terhadap kualitas hidup pasien (bicara, menelan, mengunyah, dan lain-lain) (Wong dan Wiesenfeld, 2018). Anggota dari tim tersebut terdiri



dari *clinical nurse specialist, clinical oncologist, dietitian, palliative care physician, pathologist, radiologist, restorative dentist, specialist head and neck cancer surgeons, speech and language therapist* (Scardina, 2015).

### 2.3.6.1 Pembedahan

Pembedahan masih menjadi pilihan utama pengobatan untuk kanker mulut. Pembedahan secara luas dapat dibagi menjadi komponen resektif dan rekonstruktif. Pembedahan resektif terdiri dari pengangkatan tumor primer dari kelenjar serviks dan bedah pembentukan jalan napas (trakeostomi) jika diperlukan. Bedah rekonstruksi melibatkan pengurangan morbiditas reseksi (misalnya penggantian jaringan, minimalisasi efek pada bicara, menelan, dan pengunyahan). Tujuan dari bedah reseksi adalah untuk mengangkat kanker mulut dengan batas jaringan normal di sekitar kanker pada tiga sisi. Penyusutan tumor setelah reseksi dan selama persiapan patologis bervariasi tergantung pada lokasi, dan mungkin dapat mencapai 50%. Mayoritas pasien akan diindikasikan untuk diseksi leher, karena setiap kanker rongga mulut yang diklasifikasikan sebagai T2/T3 dan T4, serta T1 OSCC dengan tebal > 3 mm direkomendasikan untuk diseksi leher (Wong dan Wiesenfeld, 2018).

Pembedahan memiliki beberapa potensi efek samping pada area mulut. Efek segera yang ditimbulkan setelah pembedahan ialah kerusakan luka, dan kegagalan menutup rekonstruksi. Sedangkan komplikasi tahap lanjut di area utama meliputi kerusakan, kehilangan fungsi, rasa sakit, dysphagia, kesulitan mengunyah, gizi buruk dan penurunan berat badan, kesulitan berbicara, trismus, terbentuk jaringan parut dan fibrosis jaringan, fistula oroantral dan kulit, mati rasa di mulut, pembentukan neuroma traumatis, dan sindrom Frey (Scardina, 2015). Sedangkan komplikasi yang ditimbulkan setelah diseksi leher ialah kelemahan pada bahu jika saraf aksesori terlibat diseksi leher radikal, ketidakmampuan lengan melakukan gerakan abduksi, kehilangan sensorik di leher dan dada, Lymphoedema, dan Lymphocoele (Scardina, 2015).

### 2.3.6.2 Terapi Radiasi

Terapi radiasi tambahan pasca operasi sering diindikasikan, namun keputusan pengobatan tetap sangat bergantung pada hasil akhir histopatologi dan stadium. Terapi radiasi melibatkan penggunaan







radiasi pengion untuk menghancurkan atau merusak sel kanker. Radioterapi pada kanker mulut dapat langsung dilakukan di lokasi utama dan/atau nodus. Terdapat beberapa cara berbeda untuk melakukan radiasi, tetapi bentuk yang paling umum digunakan dalam penanganan kanker mulut adalah iradiasi sinar eksternal, di mana pasien berada dalam posisi *fixed* dan *repeatable* dalam mesin yang menghasilkan sinar-X energi tinggi yang menargetkan lokasi tertentu (Wong dan Wiesenfeld, 2018).

Efek radioterapi yang tidak diinginkan dan dihindari pada daerah mulut selama pengobatan yaitu xerostomia parah, mucositis dan ulserasi, kandidosis akut, eritema kulit jangka panjang, xerostomia, atrofi mukosa dan kulit, risiko osteomiелitis (osteoradionecrosis), terbentuknya jaringan parut dan fibrosis jaringan, katarak jika mata diradiasi (karsinoma antral), dan risiko keganasan akibat radiasi lanjut (Scardina, 2015).

### 2.3.6.3 Kemoterapi

Kemoterapi ditambahkan pada radiasi jika terjadi perluasan ekstra-kapsuler dari penyakit nodal yang teridentifikasi. Protokol obat yang umum yaitu cisplatinum atau *Epidermal Growth Factor inhibitors* seperti cetuximab. Pengembangan agen dan protokol baru masih diteliti hingga saat ini dan membutuhkan studi lebih lanjut untuk menentukan keberhasilan (Wong dan Wiesenfeld, 2018).

Efek jangka pendek dari kemoterapi ialah mual dan muntah yang akan menyebabkan erosi enamel, mukositis, ruam kulit, dan perdarahan meningkat. Sedangkan efek jangka panjangnya yaitu supresi sumsum tulang, meningkatkan risiko infeksi, neuropati, dan kehilangan nafsu makan (Prelec dan Laronde, 2014).

## 2.4 Apoptosis

Apoptosis merupakan mekanisme pertahanan diri proaktif dari organisme hidup untuk menyingkirkan sel-sel yang disfungsi seperti prekursor metastatik sel kanker tanpa menciptakan stres oksidatif sekunder akibat proses inflamasi (Dhandayuthapani *et al.*, 2015). Istilah apoptosis digunakan untuk menggambarkan kematian sel yang terprogram atau lebih dikenal dengan *Programmed Cell Death* (PCD) (Sari, 2018).

Terdapat dua penyebab apoptosis yaitu penyebab fisiologis dan penyebab patologis. Penyebab fisiologis yaitu perkembangan



embrionik saat pembentukan jaringan, involusi fisiologis seperti luruhnya endometrium ketika menstruasi, hancurnya sel epitel normal yang diikuti oleh penggantian proliferasi sel kulit baru, involusi kelenjar timus saat usia anak-anak. Sedangkan, penyebab patologi diantaranya yaitu obat anti kanker, *graft versus host disease*, kematian sel CD-4 dalam *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), serta virus yang memicu kematian sel (Sari, 2018).

Proses apoptosis memiliki peran penting dalam patogenesis kanker, anggota keluarga caspase protease sistein seperti caspase-3 dan caspase-7, telah terbukti memainkan peran utama dalam jalur apoptosis (Famarzi *et al.*, 2019). Apoptosis memiliki dua jalur sinyal yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Jalur ekstrinsik dimulai dengan pelepasan molekul sinyal yang disebut ligan, oleh sel lain bukan berasal dari sel yang akan mengalami apoptosis. Ligan tersebut berikatan dengan reseptor kematian pada transmembran sel target yang menginduksi apoptosis. Ligan yang telah berikatan dengan reseptor akan menginisiasi pro caspase-8 yang kemudian akan mengaktifkan caspase eksekutor. Caspase-8 bekerja dengan memotong anggota famili Bcl-2 yaitu Bid. Ujung Bid yang terpotong akan menginduksi terjadinya insersi Bax ke dalam membran mitokondria dan melepas molekul proapoptotik seperti sitokrom c, Samc/Diablo, *Apoptotic Inducing Factor* (AIF), dan omi/Htr2. Proses tersebut akan membentuk sitokrom c, Apaf-1, dan caspase-9 yang disebut apoptosom. Caspase-9 akan mengaktifkan procaspase-3. Caspase-3 berkemampuan untuk mengaktifkan caspase lainnya, seperti procaspase-6 dan 7 yang memberikan amplifikasi terhadap kerusakan seluler (Sari, 2018). Sedangkan, jalur intrinsik apoptosis dimulai oleh permeabilisasi membran mitokondria, berbagai jenis *oxidative stress* termasuk hipoksia, kerusakan DNA, dan kurangnya *growth factor*. Berbagai anggota superfamili protein BCL2 dapat mengontrol integritas mitokondria. Protein ini diklasifikasikan sebagai pro-apoptosis dan anti-apoptosis. BAX, BID, BAK1, BAD, PMAIP1/Noxa, dan BBC3/Puma adalah anggota pro-apoptosis, sedangkan BCL2, BCL2L1/Bcl-x1, MCL1, dan BCL2A1 merupakan anggota dari keluarga anti-apoptosis (Mohammadinejad *et al.*, 2019). Stres mitokondria yang menginduksi apoptosis jalur intrinsik disebabkan oleh senyawa kimia atau kehilangan faktor pertumbuhan, sehingga menyebabkan gangguan pada mitokondria dan terjadi pelepasan sitokrom c dari intermembran mitokondria (Sari, 2018). Lepasnya sitokrom C dari plasma yang bergabung dengan caspase-9





akan mengaktifkan caspase-7 dan menginduksi apoptosis (Ghosh *et al.*, 2020).

Mekanisme apoptosis secara umum sangat kompleks. Secara garis besar apoptosis dibagi menjadi empat tahap. Tahap pertama yaitu adanya sinyal kematian yang bersifat fisiologis, biologis, kimia, atau fisik. Tahap kedua merupakan tahap integrasi atau pengaturan yang terdiri dari transduksi sinyal dan induksi gen apoptosis yang berhubungan. Tahap ketiga adalah tahap pelaksanaan apoptosis, yaitu terjadi perubahan morfologi dan kimia yang meliputi degradasi DNA, pembongkaran sel, pembentukan badan apoptotik. Tahap terakhir ialah tahap fagositosis atau eliminasi oleh makrofag, dendritik atau sel yang berdekatan dengan sel apoptosis (Sari, 2018).

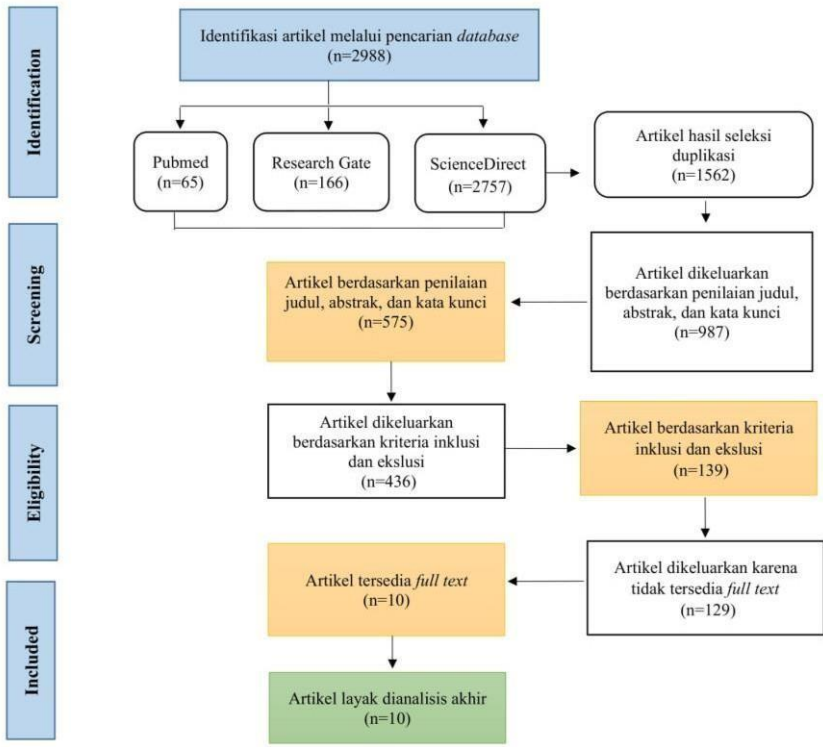


## BAB III METODE

### 3.1 Seleksi Literatur

#### 3.1.1 Metode Literatur

Metode dalam penulisan ini adalah *Systematic Review* dengan menggunakan PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols*).



**Gambar 3.1** Diagram PRISMA-P Proses Pencarian Artikel

#### 3.1.2 Sumber Data

Tahapan yang dikerjakan untuk memperoleh data meliputi:

1. Penentuan topik





2. Perumusan masalah (*research question*)
3. Penentuan kata kunci (*keyword*)
4. Penentuan kriteria inklusi dan eksklusi
5. Pencarian literatur dari basis data (*database*) sesuai dengan kata kunci
6. Penyeleksian literatur (*screening*) mulai dari judul, abstrak, dan kata kunci pada jurnal
7. Pencarian *full text* yang sesuai dengan topik
8. Melakukan tahapan sintesis

### 3.1.3 Strategi pencarian

Studi literatur dilakukan dengan cara menelaah artikel atau jurnal penelitian yang telah terpublikasi terkait dengan pertanyaan klinis yang telah dibuat. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur menggunakan kombinasi metode *Boolean Search* untuk membatasi pencarian. Kata kunci yang digunakan yaitu “*Ocimum sanctum AND squamous cell carcinoma*”, “*Ocimum sanctum AND oral squamous cell carcinoma*”, “*nanoparticles AND apoptotic oral cancer cells*”. Penelusuran internet database yang digunakan yaitu PubMed, ScienceDirect, dan ResearchGate.

### 3.1.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi penelitian ini adalah jurnal yang berkaitan tentang peran nanogel ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum*) dalam menginduksi apoptosis karsinoma sel skuamosa. Kriteria inklusi dan eksklusi penelitian dapat dilihat pada tabel 3.1.

**Tabel 3.1** Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
Bahasa	Artikel internasional berbahasa Inggris	Artikel selain bahasa Inggris
Tanggal Pencarian	Tahun publikasi artikel maksimal 10 tahun terakhir (2010-2020)	Di luar rentang waktu 10 tahun terakhir
Jenis Artikel	<i>Original article</i> dan <i>review article</i>	<i>Textbook</i>



Area Kajian	<i>Ocimum sanctum</i> , <i>oral cancer</i> , <i>squamous carcinoma</i> <i>cell</i> , <i>nanoparticles</i> , dan <i>apoptotic</i>	Isi artikel tidak relevan dengan area kajian yang akan dibahas
Komponen artikel	Artikel memuat komponen yang baik (terdapat abstrak, pendahuluan, metode, pembahasan, kesimpulan, dan referensi)	Artikel tidak memuat komponen sesuai dengan kriteria artikel yang baik (abstrak, pendahuluan, metode, pembahasan, kesimpulan, dan referensi)
Lainnya	Artikel dapat diunduh <i>full text</i>	Artikel tidak dapat diunduh <i>full text</i>



## BAB IV

### HASIL REVIEW

Hasil studi literatur didapatkan bahwa nanogel ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum*) dapat menginduksi terjadinya apoptosis pada sel kanker, adapun jurnal terkait adalah sebagai berikut:

**Tabel 4.1 Hasil Review**

Penulis	Judul	Jurnal	Tujuan	Metode Penelitian	Subyek	Hasil
Almutairi <i>et al.</i> , 2020	<i>Investigation of Cytotoxicity Apoptotic and Inflammatory Responses of Biosynthesized Zinc Oxide Nanoparticles from Ocimum sanctum Linn in Human Skin Keratinocyte (Hacat) and Human Lung Epithelial (A549) Cells</i>	<i>Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2020</i>	- Mensintesis nanopartikel zinc oxide (Zn) menggunakan ekstrak daun <i>Ocimum sanctum</i> dan menilai toksisitasnya terhadap sel epidermal kulit manusia dan sel epitel paru-paru manusia.	Eksperimental	Sel HaCaT dan sel A549 yang diperoleh dari <i>American Type Culture Collection</i> (ATCC), USA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gZnNPs dari <i>Ocimum sanctum</i> mengaktivasi caspase-3 disertai dengan regulasi BCL2 dan peningkatan regulasi protein Bax (berfungsi sebagai aktivator apoptosis), peristiwa ini menunjukkan tanda-tanda terjadinya apoptosis.</li> <li>- Pada uji sitotoksitas, gZnNPs dari <i>Ocimum sanctum</i> terbukti menurunkan viabilitas sel (presentase jumlah sel hidup dari total keseluruhan) HaCaT dan sel A549. Penurunan viabilitas sel tersebut tergantung pada dosis yang digunakan, semakin tinggi dosis, semakin tinggi pula penurunan viabilitas selnya.</li> </ul>
Pathak <i>et al.</i> , 2020	<i>Cirsimaritin, a Lung Squamous Carcinoma Cells (NCIH-520) Proliferation Inhibitor</i>	<i>Journal of Biomolecular Structure and Dynamics</i>	Menguji dan mengeksplorasi potensi antikanker cirsimaritin dalam jalur sel spesifik organ	Eksperimental	Karsinoma sel skuamosa paru (NCIH-520)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirsimaritin menghambat perkembangan kanker dengan menargetkan <i>Ornithine Decarboxylase</i> (ODC) dan (<i>Cathepsin-D</i>) CATD</li> <li>- Cirsimaritin menghambat proliferasi <i>cancer cell lines</i></li> <li>- Cirsimaritin memicu apoptosis dengan meningkatkan populasi sub-diploid</li> <li>- Cirsimaritin mendorong produksi <i>reactive oxygen species</i> (ROS)</li> </ul>



Wahdmadyatami <i>et al.</i> , 2019	<i>Ethanollic Extract Ocimum sanctum Linn. Induces an Apoptosis in Human Lung Adenocarcinoma (A549) Cells</i>	Heliyon	Meneliti efek ekstrak etanolik <i>Ocimum sanctum</i> dalam sistem kultur sel A549 kanker paru	Eksperimental	Kultur sel A549 kanker paru manusia	Menunjukkan bahwa ekstrak etanolik <i>Ocimum sanctum</i> memberikan aktivitas antikanker dengan menurunkan proliferasi dan viabilitas sel, meningkatkan <i>reactive oxygen species</i> (ROS) intraseluler, mengganggu aktivitas <i>superoxide dismutase</i> (SOD) dan <i>glutathione peroxidase</i> (GPx) sehingga terjadi apoptosis pada sel A549.
Rameshthangam dan Chitra, 2018	<i>Synergistic Anticancer Effect of Green Synthesized Nickel Nanoparticles and Quercetin Extracted from Ocimum sanctum Leaf Extract</i>	<i>Journal of Materials Science &amp; Technology</i>	Mengetahui dan menguji efek antikanker sinergis dari fungsi PEG <i>green synthesized nickel nanoparticles</i> (PEG-NiGs) dan quercetin (Qu-PEG-NiGs) yang diekstrak dari daun <i>Ocimum sanctum</i> terhadap MCF-7 kanker payudara	Eksperimental	Sel MCF-7 pada kanker payudara	Qu-PEG-NiGs menunjukkan efek antikanker yang bergantung pada dosis (1,56–50 g / mL) terhadap sel MCF-7 yang dimediasi oleh stres oksidatif akibat produksi berlebih ROS yang menyebabkan hilangnya potensi membran mitokondria, aktivitas capsase-9, capsase-7 sehingga dapat menyebabkan apoptosis. Penelitian ini memvalidasi bahwa Qu-PEG-NiGs dapat digunakan sebagai agen potensial untuk terapi kanker.
Yang <i>et al.</i> , 2018	<i>Vicenin-2 Inhibits Wnt/<math>\beta</math>-catenin Signaling and Induces Apoptosis in HT-29 Human Colon Cancer Cell Line</i>	<i>Dovepress</i>	Menganalisis efek anti-proliferasi dari vicenin-2 pada sel kanker usus besar manusia melalui penghambatan pensinyalan Wnt / $\beta$ -catenin	Eksperimental	Kultur sel HT-29 kanker usus besar manusia	Vicenin-2 mampu menurunkan proliferasi sel kanker HT-29 yang bergantung pada waktu dan konsentrasi Vicenin-2 menginduksi apoptosis dengan memodulasi ekspresi Bax, Bcl-2, Cytochrome C, and caspase-3



Mohammadinejad <i>et al.</i> , 2018	<i>Necrotic, Apoptotic and Autophagic Cell Fates Triggered by Nanoparticles</i>	<i>Autophagy</i>	Merangkum dan meninjau mekanisme nekrosis, apoptosis, dan <i>autophagy</i> serta implikasi potensial dari hasil induksi nanopartikel	Studi Literatur	Berbagai macam sel kanker yang dirangkum dari beberapa artikel penelitian	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nanopartikel dapat mempengaruhi hasil seluler seperti siklus sel, proliferasi, diferensiasi dan kematian sel</li> <li>- Efek sitotoksik nanopartikel sangat bergantung pada sifat fisika-kimianya seperti status dispersitas, ukuran, bentuk dan muatan</li> <li>- Beberapa nanopartikel dapat menyebabkan bentuk jalur kematian sel yang berbeda, tergantung pada komponen fisika-kimianya seperti dosis, ukuran, dan bentuk.</li> </ul>
Manaharan <i>et al.</i> , 2016	<i>Purified Essential Oil from Ocimum sanctum Linn. Triggers the Apoptotic Mechanism in Human Breast Cancer Cells</i>	<i>Pharmacognosy Magazine</i>	Menyelidiki antikanker dan aktivitas apoptosis <i>Ocimum sanctum essential oil</i> terhadap sel kanker payudara manusia.	Eksperimental	Kultur sel MCF-7 kanker payudara	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Ocimum sanctum essential oil</i> memiliki kemampuan untuk menghambat perkembangbiakan sel MCF-7 dengan menginduksi apoptosis.</li> <li>- Hasil menunjukkan sekitar 84% terjadi apoptosis pada konsentrasi optimal (500 µg/mL) <i>Ocimum sanctum essential oil</i>.</li> <li>- <i>Ocimum sanctum essential oil</i> mengatur ekspresi p53, Bid, dan meningkatkan rasio Bax/Bcl-2 yang mengarah pada terjadinya apoptosis dalam sel MCF-7.</li> </ul>
Gharat <i>et al.</i> , 2016	<i>Oral Squamous Cell Carcinoma: Current Treatment Strategies and Nanotechnology-Based Approaches for</i>	<i>Beggel House</i>	Menyelidiki berbagai macam nanoteknologi dan pengaruhnya sebagai sistem penghantar obat dan agen kemopreventif	Studi Literatur	Catatan kasus 1.328 pasien yang dilaporkan ke Pravara Rural Hospital Based Cancer Registry, Department of	Nanopartikel dalam berbagai sediaan ( <i>polymeric</i> nanopartikel, nanoemulsi, solid lipid nanopartikel, <i>nanolipid carrier</i> , <i>carbon nanotubes</i> , nanoliposom, <i>metallic theranostic</i> nanopartikel, <i>hydrogel</i> , dan lain-lain) memiliki keuntungan potensial dalam terapi dan kemopreventif karsinoma sel skuamosa oral





	<i>Prevention and Therapy</i>		pada karsinoma sel skuamosa oral		<i>Radiology and oncology, Rural Medical College and Pravara Rural Hospital, Loni, Maharashtra (India) pada Januari 2013 hingga Desember 2013</i>	
Shivpuje et al., 2015	<i>Effect of Ocimum sanctum on Oral Cancer Cell Line: An in vitro Study</i>	<i>The Journal of Contemporary Dental Practice, 2015</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mengevaluasi efek antiproliferatif dan menganalisis aktivitas sitotoksik berdasarkan dosis dari ekstrak aqueous daun <i>Ocimum sanctum</i> pada KB <i>mouth cell line</i></li> <li>- Membandingkan efektivitas di antara berbagai varietas <i>Ocimum sanctum</i></li> </ul>	Eksperimental	<i>Oral squamous cell carcinoma cell line (KB mouth cell line)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daun <i>Ocimum sanctum</i> dalam sediaan cair terbukti lebih efektif dibandingkan ekstrak kering daun <i>Ocimum sanctum</i></li> <li>- Terdapat perubahan morfologi sel kanker mulut yang terbukti bahwa nekrosis sel mengalami kondensasi, sel mengerut, dan badan sel mengalami apoptosis</li> <li>- Sel terindikasi mengalami apoptosis jika diberikan sediaan ekstrak cair daun <i>Ocimum sanctum</i>.</li> </ul>
Dhandayuthapani et al., 2015	<i>Apoptosis Induction by Ocimum sanctum Extract in LNCaP</i>	<i>Journal of Medicinal Food</i>	- Mengetahui kemampuan ekstrak <i>Ocimum sanctum</i> dalam	Eksperimental	<i>Kultur Human normal prostate epithelial cells (HPrEC) dan</i>	- Pengobatan dengan ekstrak etanol <i>Ocimum sanctum</i> secara signifikan dapat meningkatkan aktivitas caspase-9 dan caspase-3 dalam sel





*Prostate Cancer Cells*

menginduksi apoptosis pada sel kanker prostat  
- Mengevaluasi potensi sitotoksik dari ekstrak etanol *Ocimum sanctum* pada jalur sel kanker prostat LNCaP.

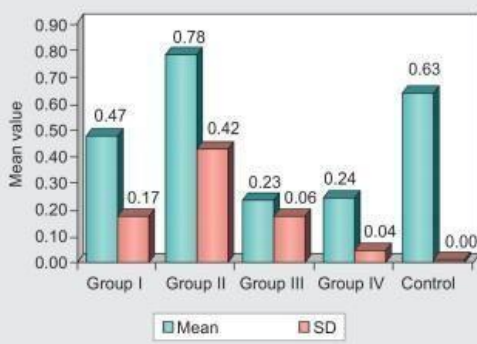
LNCaP prostate cancer cells

LNCaP dibandingkan dengan kelompok kontrol.  
- Setelah 48 jam pengobatan dengan menggunakan semua dosis, hasilnya menunjukkan fragmen DNA yang jelas, yang merupakan salah satu ciri apoptosis.

## BAB V PEMBAHASAN DAN KESIMPULAN

### 5.1 Pembahasan

Berdasarkan hasil pencarian literatur, didapatkan beberapa penelitian eksperimental mengenai pengaruh *Ocimum sanctum* terhadap apoptosis dari berbagai macamsel dan jenis kanker. Shivpuje *et al.*, (2015) melakukan penelitian menggunakan sampel *oral squamous cell carcinoma cell line* (KB *mouth cell line*) yang diaplikasikan ekstrak *Ocimum sanctum* dengan konsentrasi 10, 20, 25, 30, dan 50  $\mu\text{g/ml}$  yang diencerkan dengan DMSO (dimetil sulfoksida) dan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu, ekstrak daun terang kering (kelompok 1), ekstrak daun gelap kering (kelompok 2), ekstrak cair daun terang (kelompok 3), ekstrak cair daun gelap (kelompok 4), dan kelompok yang tidak diaplikasikan ekstrak (kelompok 5). Dalam perbandingan rata-rata *optical density* (nm), hasilnya menunjukkan bahwa kelompok 5 memiliki rata-rata 0,63 sedangkan rata-rata kelompok 1 adalah 0,47 dan 0,78 untuk kelompok 2. Kelompok 3 memiliki rata-rata 0,23 dan 0,24 untuk kelompok 4. Standar deviasi menunjukkan, pada kelompok 5 memiliki nilai 0,00 yang hampir sama dengan kelompok 3 yaitu 0,06 dan 0,04 untuk kelompok 4. Hal tersebut menandakan bahwa kelompok 3 dan 4 lebih efektif.



Gambar 5.1 Grafik perbandingan *optical density* (nm) dari lima kelompok

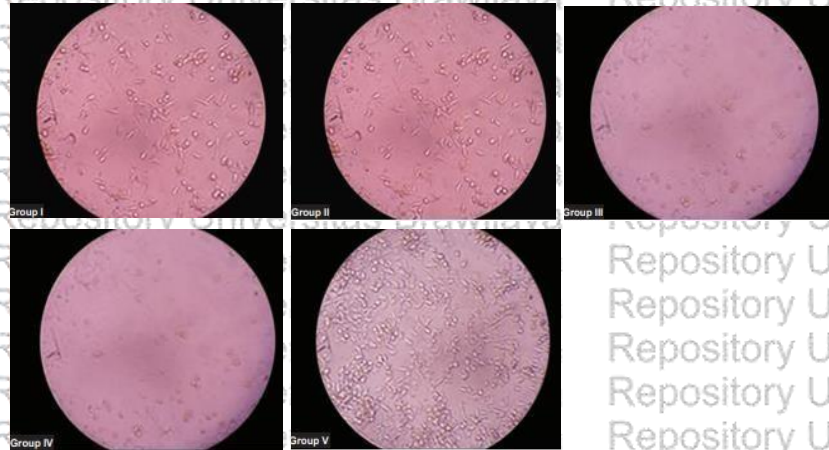
Sumber: Shivpuje *et al.*, 2015

Viabilitas *oral squamous cell carcinoma cell line* yang diaplikasikan ekstrak kering dan cair dengan lima konsentrasi,





ditentukan dengan MTT Assay. Nilai IC50 untuk ekstrak tersebut dihitung setelah 48 jam pengaplikasian pada sel. Di antara empat ekstrak yang diuji, dua ekstrak menunjukkan aktivitas yang menjanjikan. Ekstrak cair memberikan efek sitotoksik terbaik dengan nilai IC50 10 dan 20 µg/ml yang menunjukkan lisis dengan kelompok 3 dan 4. Pengamatan mikroskopis cahaya dari ekstrak cair yang diaplikasikan pada OSCC *cell line* setelah 48 jam eksposur, menunjukkan gambaran khas morfologi dari apoptosis saat konsentrasi ekstrak cair meningkat (10, 20, 25, 30 dan 50 µg/ml).



**Gambar 5.2** Slide morfologi dari lima kelompok yang telah diaplikasikan ekstrak *Ocimum sanctum* pada OSCC *cell line*

Sumber: Shivpuje *et al.*, 2015

Kesimpulan dari hasil penelitian Shivpuje *et al.*, (2015) adalah ekstrak *Ocimum sanctum* dalam sediaan cair terbukti lebih efektif dibandingkan ekstrak kering daun kemangi. Terdapat perubahan morfologi sel kanker mulut yang ditunjukkan oleh nukleus sel yang mengalami kondensasi, pengerutan, dan badan sel mengalami apoptosis. Sel terindikasi mengalami apoptosis jika diberikan sediaan ekstrak cair *Ocimum sanctum*.

Penelitian lain tentang ekstrak *Ocimum sanctum* juga dilakukan oleh Wihadmadyatami *et al.*, (2019). Penelitian tersebut menggunakan sampel sel A549 pada kanker paru manusia. Perlakuan terhadap sampel dibagi ke dalam beberapa kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (-), kelompok kontrol positif (+) menggunakan cRGD,



kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol *Ocimum sanctum* (EEOS) dengan konsentrasi 50, 70, dan 100  $\mu\text{g/ml}$ . Untuk mendemonstrasikan efek antikanker ekstrak EEOS pada sel A549, dilakukan uji apoptosis menggunakan caspase-Glo 3/7. Sampel yang diaplikasikan EEOS dengan konsentrasi 100  $\mu\text{g/ml}$  menunjukkan bahwa sel mengalami penyusutan dan fragmentasi DNA yang lebih signifikan daripada sel kontrol jika dilihat dengan pewarnaan DAPI. Konsentrasi EEOS yang optimal dengan dosis 100  $\mu\text{g/ml}$  menunjukkan pelepasan sel yang sangat besar dibandingkan dengan konsentrasi lainnya. Hasil yang diperoleh dari penelitian tersebut ialah EEOS memiliki aktivitas anti kanker dengan cara menurunkan proliferasi sel, menaikkan *reactive oxygen species* (ROS) intraseluler, mengganggu aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* (GPx) sehingga merangsang sel untuk apoptosis. ROS menginisiasi dan meregulasi transkripsi dan aktivasi berbagai mediator yang berujung terjadi apoptosis sel melalui jalur caspase, mengakibatkan perubahan oksidatif pada DNA, protein, lipid dan molekul sel yang kecil. Namun, EEOS pada konsentrasi 200  $\mu\text{g/ml}$  memberikan hasil yang kurang efektif, hal ini bisa dikarenakan ketidakseimbangan kerja dari komponen aktif seperti fenol dan flavonoid yang memiliki fungsi ketergantungan terhadap dosis sehingga menyebabkan perbedaan mekanisme fisiologis di dosis yang berbeda.

Manaharan *et al.*, (2016) telah melakukan penelitian menggunakan sampel sel MCF-7 kanker payudara yang dibagi menjadi kelompok kontrol (diberi perlakuan menggunakan 0,1% DMSO) dan kelompok yang diaplikasikan *Ocimum sanctum essential oil* (OSEO) dengan konsentrasi 50, 100, 250, dan 500  $\mu\text{g/ml}$ . Penelitian tersebut menggunakan pewarnaan ganda yaitu *Propidium iodide* (PI) dan Hoechst 33342 untuk mengamati visual apoptosis pada sel MCF-7. Pewarnaan PI digunakan untuk memvisualisasikan inti apoptosis, sedangkan Hoechst 33342 memvisualisasi inti sel yang hidup. Hasil eksperimen tersebut menunjukkan, sel kontrol yang diaplikasikan 0,1% DMSO tidak menunjukkan induksi apoptosis. Sel-sel yang diberi OSEO menunjukkan peningkatan secara bertahap dengan persentase sel apoptosis pada konsentrasi 50  $\mu\text{g/ml}$  (16%), 100  $\mu\text{g/ml}$  (38%), 250  $\mu\text{g/ml}$  (61%), 500  $\mu\text{g/ml}$  (84%). *Ocimum sanctum essential oil* mengatur ekspresi p53, Bid, dan meningkatkan rasio Bax/Bcl-2 yang mengarah pada terjadinya apoptosis dalam sel MCF-7.





Kesimpulan dari penelitian ini ialah *Ocimum sanctum essential oil* memiliki kemampuan untuk menghambat perkembangbiakan sel MCF-7 dengan menginduksi apoptosis. Semakin besar konsentrasi, maka semakin banyak sel yang mengalami apoptosis.

Pathak *et al.*, (2020) melakukan penelitian pada karsinoma sel skuamosa paru (NCIH-520) dengan menggunakan cirsimaritin. Cirsimaritin merupakan senyawa flavon dimetoksi, yang terkandung di dalam *Ocimum sanctum*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa cirsimaritin memicu apoptosis dengan meningkatkan populasi sub-diploid. Cirsimaritin secara signifikan menghambat proliferasi NCIH-520 *cell line*. Cirsimaritin secara signifikan meningkatkan populasi sub-diploid pada konsentrasi yang diuji yaitu 10 dan 100  $\mu\text{M}$  dalam NCIH-520 *cell line*. Sel-sel tersebut diaplikasikan dengan 10 dan 100  $\mu\text{M}$  cirsimaritin selama 24 jam, dan dilakukan *quadrate analysis* menggunakan *flow cytometry*. Cirsimaritin pada konsentrasi 10  $\mu\text{M}$  secara signifikan meningkatkan apoptosis akhir, sedangkan cirsimaritin pada 100  $\mu\text{M}$  secara signifikan meningkatkan apoptosis akhir dan nekrosis.

Penelitian yang dilakukan oleh Dhandayuthapani *et al.*, 2015 pada jalur sel kanker prostat LNCaP menunjukkan bahwa pengobatan dengan ekstrak etanol *Ocimum sanctum* secara signifikan dapat meningkatkan aktivitas caspase-9 dan caspase-3 dalam sel LNCaP dibandingkan dengan kelompok kontrol. Setelah 48 jam pengobatan dengan menggunakan semua dosis (50, 100, 150, and 200  $\mu\text{g/mL}$ ), hasilnya menunjukkan fragmen DNA yang jelas, yang merupakan salah satu ciri apoptosis.

Potensi kandungan *Ocimum sanctum* dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker juga dibuktikan oleh penelitian Yang *et al.*, (2018). Penelitian ini dilakukan pada kultur sel HT-29 kanker usus besar manusia yang diaplikasikan senyawa vicenin-2 di mana senyawa tersebut banyak terkandung di dalam *Ocimum sanctum*. Vicenin-2 menghambat viabilitas sel, apoptosis terinduksi, dan menyebabkan penangkapan siklus sel HT-29. Vicenin-2 mengekspresikan protein yang berkaitan dengan apoptosis di mana Bax, sitokrom C, dan caspase-3 mengalami peningkatan, sedangkan Bcl-2 menurun setelah diberi vicenin-2. Telah diteliti bahwa vicenin-2 menginduksi apoptosis sel kanker prostat melalui aktivasi caspase-3.

Nanopartikel dapat mempengaruhi hasil seluler seperti siklus sel, proliferasi, diferensiasi dan kematian sel. Beberapa nanopartikel



dapat menyebabkan bentuk jalur kematian sel yang berbeda, tergantung pada komponen fisika-kimianya seperti dosis, ukuran, dan bentuk. Nanopartikel dapat menginduksi apoptosis melalui jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Efek sitotoksik nanopartikel sangat bergantung pada sifat fisika-kimianya seperti status dispersitas, ukuran, bentuk, dan muatan (Mohammadinejad *et al.*, 2018).

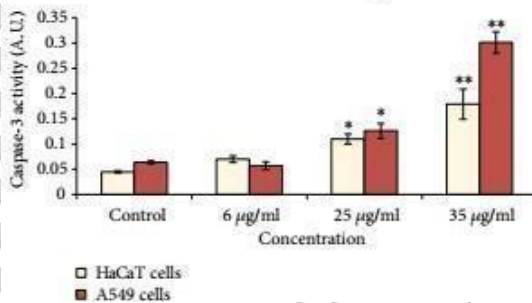
Berdasarkan pencarian literatur, ditemukan pengaruh nanopartikel dari *Ocimum sanctum* terhadap apoptosis berbagai sel kanker. Rameshthangam dan Chitra (2018) melakukan penelitian menggunakan ekstrak quercetin. Quercetin merupakan golongan dari flavonl, subklas flavonoid dan banyak di tumbuh-tumbuhan termasuk pada kemangi (Ulusoy dan Sanlier, 2019). Ekstrak quercetin tersebut dikonjugasikan dengan *polyethylene glycole* (PEG) dandilapisi *nickel nanoparticles* (NiGs). Qu-PEG-NiGs dengan berbagai konsentrasi (1.56, 3.12, 6.25, 12.5, 25 dan 50  $\mu\text{g/mL}$ ) diberikan pada sel MCF-7 (*human breast cancer*) selama 24 jam. Aktivitas antikanker dari Qu-PEG-NiGs dievaluasi dengan melihat viabilitas sel, kadar radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS), aktivitas caspase, transmembran potensial mitokondria atau *mitochondrial membrane potential* (MMP) dan perubahan morfologi nukleus (Rameshthangam dan Chitra, 2018). Quercetin bertindak sebagai donor elektron yang dapat masuk pada siklus redoks dan dapat menaikkan *reactive oxygen species* (ROS) (Ulusoy dan Sanlier, 2019). Hasil penelitian tersebut menunjukkan Qu-PEG-NiGs memiliki efek antikanker yang bergantung pada dosis (1,56–50  $\mu\text{g/mL}$ ) terhadap sel MCF-7 yang dimediasi oleh stres oksidatif akibat produksi berlebih ROS yang menyebabkan hilangnya potensi membran mitokondria, aktivitas capsase-9, capsase-7 sehingga dapat menyebabkan apoptosis. Penelitian ini memvalidasi bahwa Qu-PEG-NiGs dapat digunakan sebagai agen potensial untuk terapi kanker.

Almutairi *et al.*, (2020) melakukan penelitian dengan ZnNPs (*green zinc oxide nanoparticle*) menggunakan ekstrak *Ocimum sanctum* untuk menilai toksisitasnya pada sel HaCaT dan A549. Konsentrasi gZnNPs yang digunakan ialah 0, 6, dan 35  $\mu\text{g/mL}$  dan diberikan selama 24 jam. Setelah perlakuan, aktivitas *caspase-3* pada sel dihitung dengan *BioVision colometric assay kits*. Hasil pada gambar 3, aktivitas *caspase-3* meningkat bergantung pada konsentrasi yang diberikan dan aktivitasnya lebih tinggi pada sel A549 dibanding sel HaCaT (Almutairi *et al.*, 2020). Dengan meningkatnya aktivitas caspase 3 menyebabkan sel mengalami penyusutan, *blebbing* pada





membrane sel, inti DNA terfragmentasi dan terkondensasi yang merupakan karakteristik morfologi dan fungsional terjadinya apoptosis (Mahib *et al.*, 2020).



**Gambar 5.3** Aktivitas caspase-3 setelah diberikan gZnNPs pada sel HaCaT dan sel A549

Sumber: Almutairi *et al.*, 2020

Pada uji sitotoksitas, gZnNPs dari *Ocimum sanctum* terbukti menurunkan viabilitas sel (presentase jumlah sel hidup dari total keseluruhan) HaCaT dan sel A549. Penurunan viabilitas sel tersebut tergantung pada dosis yang digunakan, semakin tinggi dosis, semakin tinggi pula penurunan viabilitas selnya (Almutairi *et al.*, 2020).

Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan adanya pengaruh pemberian nanopartikel dalam bentuk gel (hidrogel) terhadap pengobatan kanker. Menurut Gharat *et al.*, (2016) rantai polimer dari hidrogel dapat berinteraksi erat dengan air liur glikoprotein, dan dapat digunakan dalam pendekatan mukoadhesif untuk pemberian obat antikanker bukal oral, namun dapat memberi efek lokal dan berkelanjutan. Cisplatin, tamoxifen, doxorubicin, dan paclitaxel adalah obat antikanker yang telah dilakukan studi dengan menggunakan pendekatan hidrogel.

Mahajan *et al.* (2015) dalam Gharat *et al.*, 2016 mengembangkan hidrogel kitosan termosensitif dengan nanoliposom *paclitaxelloaded* sebagai sistem penghantar untuk mekanisme pengiriman obat yang terlokalisasi dan berkelanjutan ke lokasitumor. Suhu gelasi dan waktu sistem termosensitif hidrogel adalah  $37 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$  dan  $6,7 \pm 0,3$  menit. Penelitian ini menunjukkan pelepasan obat yang diperpanjang selama lebih dari 72 jam dibandingkan dengan formulasi pada umumnya. Waktu paruh mengalami peningkatan menjadi  $15,7 \pm 1,5$  jam dari yang semestinya  $3,6 \pm 0,4$  jam pada



formulasi umum yang beredar dipasaran. Volume tumor berkurang hingga  $89,1 \pm 3,5\%$ . Dengan demikian, sistem penghantar obat berbasis hidrogel ini dapat digunakan untuk pengobatan lokal karsinoma sel skuamosa oral.

Pada suhu yang lebih tinggi, nanogel ini memiliki serapan yang lebih besar oleh sel kanker dan pelepasan obat yang ditingkatkan diamati pada virus mikro yang dapat direduksi yang pada pH lebih rendah. Pengiriman sinergis tersebut diperlukan untuk meningkatkan efikasi antikanker. Nanogel, pada kenyataannya, dapat dibuat multifungsi, bersifat hibrid, mengeksplorasi lingkungan mikro tumor (misalnya menggunakan spesies oksigen reaktif) dan memuat gugus aktif dari berbagai alam untuk meningkatkan terapi kanker (Yang *et al.*, 2018).

Terdapat beberapa keuntungan menggunakan nanogel terutama melalui terapi topikal. Keuntungan utama terapi topikal langsung yaitu menurunnya risiko toksisitas sistemik, karena dosis total terapi lokal jauh lebih rendah dibandingkan dengan terapi sistemik (Chau *et al.*, 2017). Pemberian topikal jarang menyebabkan efek samping sistemik seperti demam, sakit kepala, dan myalgia (Wester *et al.*, 2017). Penelitian menunjukkan, pasien juga menyatakan kenyamanan psikologis karena mengetahui bahwa pengobatan topikal secara aktif berpartisipasi dalam perawatan. Namun, terapi topikal tidak sepenuhnya tanpa risiko, beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah kecil terapi topikal dapat dideteksi dalam darah. Aplikasi topikal juga rentan terhadap pengenceran senyawa dalam saliva, namun aplikasi melalui kain kasa selama lima belas menit dapat membatasi pengenceran senyawa dalam saliva dan ini mungkin menjadi pertimbangan keamanan yang penting untuk uji klinis di masa depan (Chau *et al.*, 2017).

## 5.2 Kesimpulan dan Saran

### 5.2.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi, didapatkan bahwa kandungan dari daun kemangi (*Ocimum sanctum*) memiliki berbagai manfaat salah satunya yaitu menginduksi apoptosis sel kanker. Penelitian tentang pengaruh daun kemangi (*Ocimum sanctum*) terhadap karsinoma sel skuamosa masih terbilang sedikit, namun dari hasil studi literatur, ekstrak daun kemangi dapat berperan sebagai agen antiproliferatif pada sel kanker mulut dan jika ekstrak tersebut dibuat dalam sediaan





nanogel dapat meningkatkan proses kerja obat dan memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan ukuran partikel yang lebih besar. Studi ini menunjukkan, nanogel ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum*) berpotensi sebagai pilihan perawatan alternatif terhadap pasien yang mengalami karsinoma sel skuamosa oral.

### 5.2.2 Saran

Penelitian ini masih memiliki banyak kekurangan serta keterbatasan di dalamnya, maka dari itu, perlu adanya pengembangan studi literatur selanjutnya dengan menggunakan lebih banyak artikel penelitian, sehingga akan memperbanyak referensi dan pembandingan dari setiap artikel yang akan direview.

Penelitian tentang pengaruh *Ocimum sanctum* terhadap karsinoma sel skuamosa masih terbilang sedikit oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut di masa yang akan datang untuk mengetahui konsentrasi nanogel ekstrak daun kemangi (*Ocimum sanctum*) yang efektif untuk menginduksi terjadinya apoptosis karsinoma sel skuamosa.

## DAFTAR PUSTAKA

Almutairi, B., Albahser, G., Almeer, R., Alyami, N. M., Almukhlafi, H., Yaseen, K. N., Alkahtani, S., & Alarifi, S. 2020. Investigation of Cytotoxicity Apoptotic and Inflammatory Responses of Biosynthesized Zinc Oxide Nanoparticles from *Ocimum sanctum* Linn in Human Skin Keratinocyte (HaCat) and Human Lung Epithelial (A549) Cells . *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–9.

A.N., B., A.R., G., H.M., C., H.S., N., & B.R., P. 2020. Review on nutritional, medicinal and CNS activities of tulsi (*Ocimum sanctum*). *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 12(3), 420–426.

Arumugam, A., & Razis, A. F. A. 2018. Apoptosis as a mechanism of the cancer chemopreventive activity of glucosinolates: A review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(6), 1439–1448.

Baruah, T. J., Sharan, R. N., & Kma, L. 2018. Vicenin-2: a potential radiosensitizer of non-small cell lung cancer cells. *Molecular Biology Reports*, 45(5), 1219–1225.

Buzea, C., Blandino, I.I.P., dan Robbie, K.. 2007. Nanomaterial and nanoparticles: sources and toxicity, *Biointerphases*, 2: MR170–MR172

Carneiro-Neto, J. N., de-Menezes, J. D. da S., Moura, L. B., Massucato, E. M. S., & de-Andrade, C. R. 2017. Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 22(1), e15–e23.

Chau, L., Jabara, J. T., Lai, W., Svider, P. F., Warner, B. M., Lin, H. S., Raza, S. N., & Fribley, A. M. 2017. Topical agents for oral cancer chemoprevention: A systematic review of the literature. In *Oral Oncology* (Vol. 67, pp. 153–159).

Darnayanti, T. A., Setiawan, I. G. B. 2018. Angka kejadian dan





gambaran klinikopatologi kanker rongga mulut di Bali pada periode januari 2015 – oktober 2016. *E-JURNAL MEDIKA*, Vol 7. No 2: 91-94

Dhandayuthapani, S., Azad, H., & Rathinavelu, A. 2015. Apoptosis Induction by *Ocimum sanctum* Extract in LNCaP Prostate Cancer Cells. *Journal of Medicinal Food*, 18(7), 776–785.

El-Naggar, A. K., Chan, J. K. C., Takata, T., Grandis, J. R., & Slootweg, P. J. 2017. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. *Human Pathology*, 66, 10–12.

Famarzi, L., Dadashpour, M., Sadeghzadeh, H., Mahdavi, M., & Zarghami, N. 2019. Enhanced anti-proliferative and pro-apoptotic effects of metformin encapsulated PLGA-PEG nanoparticles on SKOV3 human ovarian carcinoma cells. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 47(1), 737–746.

Gelperina, S., Kisich, K., Iseman, M.D., and Heifets, L. 2005. The potential advantages of nanoparticle drug delivery systems in chemotherapy of tuberculosis. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, 172: 1487-1490

Gharat, S. A., Momin, M., & Bhavsar, C. 2016. Oral squamous cell carcinoma: Current treatment strategies and nanotechnology-based approaches for prevention and therapy. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 33(4), 363–400.

Ghosh, P., Vidal, C., Dey, S., & Zhang, L. 2020. Mitochondria targeting as an effective strategy for cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 1–19.

Gupta, A., Mishra, A. K., Singh, A. K., Gupta, V., dan Bansal, P. 2010. Formulation and evaluation of topical gel of diclofenac sodium using different polymers. *Drug Invention Today*, 2(5), 250-253.

Kawashima, Y., Yamamoto, H., Takeuchi, H., and Kuno, Y. 2000. Mucoadhesive DLlactide/glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of elcatonin. *Pharmaceutical Development and Technology*, 5(1): 77-85



Kementrian Kesehatan RI. 2019. Faktor Risiko Kesehatan Gigi dan Mulut. *Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*, 1–10.

Krishna, A., Singh, S., Kumar, V., & Pal, U. 2015. Molecular concept in human oral cancer. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 6(1), 9.

Kumar, M., Nanavati, R., Modi, T., & Dobariya, C. 2016. Oral cancer: Etiology and risk factors: A review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), 458–463.

Kuncari, ES., Iskandarsyah, Praptiwi. 2014. Evaluasi Uji Stabilitas Fisik dan Sineresis Sediaan Gel yang Mengandung Minoksidil, Apigenin, dan Perasan. *Bul. Penelit. Kesehat* 42(4): 213-222

Kusuma, W. 2010. *Efek ekstrak daun kemangi (Ocimum sanctum L.) terhadap kerusakan hepatosit mencit akibat minyak sawit dengan pemanasan berulang*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret: Surakarta.

Laskaris, G., 2013. *Color Atlas of Oral Diseases*. New York: Thieme Medical Publishers.

Laurent *et al.*, 2010. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chem. Rev.*, 110

Li F., Li J., Wen X., Zhou S., Tong X., Su P., Li H., Shi D. 2009. Antitumor activity of paclitaxel-loaded chitosan nanoparticles: An in vitro study. *Mater. Sci. Eng. C*

Mahajan M, Utreja P, Jain SK. 2015. Paclitaxel loaded nanoliposomes in thermosensitive hydrogel: a dual approach for sustained and localized drug delivery. *Anticancer Agents Med Chem Epub*

Mahib, M. R., Hosojima, S., Kushiyama, H., Kinoshita, T., Shiroishi, T., Suda, T., & Tsuchiya, K. 2020. Caspase-7 mediates caspase-1-induced apoptosis independently of Bid. *Microbiology and Immunology*, 64(2), 143–152.

Manaharan, T., Thirugnanasampandan, R., Jayakumar, R., Kanthimathi, M. S., Ramya, G., & Ramnath, M. G. 2016. Purified essential oil from *Ocimum sanctum* Linn. triggers the





apoptotic mechanism in human breast cancer cells. *Pharmacognosy Magazine*, 12(46), S327–S331.

Martien R., Loretz B., Sandbichler AM., BernkopSchnürch A. 2008. Thiolated chitosan nanoparticles: transfection study in the Caco-2 differentiated cell culture, *Nanotech.*, 19: 1-9

Martien, R., Adhyatmika, Irianto, I. D. K., Farida, V., & Sari, D. P. 2012. Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. *Majalah Farmaseutik*, 8(1), 133–144.

Mohammadinejad, R., Moosavi, M. A., Tavakol, S., Vardar, D. Ö., Hosseini, A., Rahmati, M., Dini, L., Hussain, S., Mandegary, A., & Klionsky, D. J. 2019. Necrotic, apoptotic and autophagic cell fates triggered by nanoparticles. *Autophagy*, 15(1), 4–33.

Mupparapu, M., & Shanti, R. M. 2018. Evaluation and Staging of Oral Cancer. *Dental Clinics of North America*, 62(1), 47–58.

Muttli P., Prego C., Garcia-Contreras L., Pulliam B., Fallon J. K., Wang C., Hickey A. J., dan Edwards D. 2010, Immunization of guinea pigs with novel hepatitis B antigen as nanoparticle aggregate powders administered by the pulmonary route. *AAPS J.*, 12: 330–337

Pandey, G., & Singht, M. 2010. Pharmacological Activities of *Ocimum sanctum*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 5 (1), 61-66.

Pangaribuan, C., Sadhana, U., Dewi, M., Astuti, K., Puspasari, D., Eka, D., Miranti, I. P., Anatomik, R. P., & Anatomik, D. P. 2019. *Eksresi P53 dan E-Cadherin Sebagai Prediktor Prognosis pada Karsinoma Sel Skuamosa Rongga Mulut di Rsup Dr. Kariadi Abstrak P53 and E-Cadherin Expression as Predictors of Prognostic In*. 5(1), 7–17.

Pathak, G., Singh, S., Kumari, P., Raza, W., Hussain, Y., & Meena, A. 2020. Cirsimaritin, a lung squamous carcinoma cells (NCIH-520) proliferation inhibitor. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 0(0), 000.

Patil, A. B., & Jadhav, A. S. 2013. Flavonoid and antioxidants: A



Review. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences Research and Development*, 1 (2), 7-20.

Prelec, J., & Laronde, D. M. 2014. Treatment modalities of oral cancer. *Can J Dent Hyg*, 48(1), 13–19.

Ram, H., Sarkar, J., Kumar, H., Konwar, R., Bhatt, M. L. B., & Mohammad, S. 2011. Oral Cancer: Risk Factors and Molecular Pathogenesis. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 10(2), 132–137.

Rameshthangam, P., & Chitra, J. P. 2018. Synergistic anticancer effect of green synthesized nickel nanoparticles and quercetin extracted from *Ocimum sanctum* leaf extract. *Journal of Materials Science and Technology*, 34(3), 508–522.

Ravichandran R. 2009. Nanoparticles in drug delivery: Potensial green nanobiomedicine applications. *Int. J. Green Nanotech. Biomed.*, 1: B108- B130

Rivera, C. 2015. Essentials of oral cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(9), 11884–11894.

Sari, L. M. 2018. Apoptosis: Mekanisme Molekuler Kematian Sel. *Cakradarya Dental Journal*, 10(2), 65–70.

Sativa O, Yuliet, Evi S. 2014. Uji Aktivitas Antiinflamasi Gel Ekstrak Tanaman Kaktus (*Opuntia elatior* Mill) pada tikus (*Rattus Norvegicus* L.) diinduksi Landa Karagenan. *Journal of Science and Technology*. 3(2)

Scardina, G. A. 2015. Oral pathology and oral medicine. In *Oral Pathology and Oral Medicine*.

Sharma, A., Garg, T., Aman, A., Panchal, K., Sharma, R., Kumar, S., & Markandeywar, T. 2016. Nanogel - An advanced drug delivery tool: Current and future. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 44(1), 165–177.

Shivpuje, P., Ammanangi, R., Bhat, K., & Katti, S. 2015. Effect of *Ocimum sanctum* on Oral Cancer Cell Line: An in vitro Study. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 16(9), 709–714.

Srinivas, N., Sali, K., & Bajoria, A. 2016. Therapeutic aspects of





Tulsi unraveled: A review. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 28(1), 17.

Ss, A., Joseph, B., Vijayasri, S., & Hopper, W. 2019. Computational Analysis of Compounds From *Ocimum Sanctum* for Anticancer Activity Against Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(1), 168.

Su, W., Wang, Y., Wang, F., Zhang, B., Zhang, H., Shen, Y., & Yang, H. 2019. Circular RNA hsa:circ\_0007059 indicates prognosis and influences malignant behavior via AKT/mTOR in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cellular Physiology*, 234(9), 15156–15166.

Surahmaida, S., & Umarudin, U. 2019. Studi Fitokimia Ekstrak Daun Kemangi Dan Daun Kumis Kucing Menggunakan Pelarut Metanol. *Indonesian Chemistry and Application Journal*, 3(1), 1.

Syafriadi, M. 2008. Pathogenesis of Oral Cancer. *Journal of Dentistry Indonesia*, 15(2), 104–110.

Tonnis W. F., Kersten G. F., Frijlink H. W., Hinrichs W. L. J., de Boer A. H., Amorij J. P. 2012. Pulmonary Vaccine Delivery: A Realistic Approach. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 25(5): 249-260

Ulusoy, H. G., dan Sanlier, N. 2019. A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 0(0), 1–14.

Venkatachalam, G., & Muthusamy, A. 2018. Phytochemical evaluation and anticancer activity of *Ocimum sanctum* L. - A review. *Journal of Pharmacy Research*, 12(7), 917–923.

Verma, S. 2016. Chemical constituents and pharmacological action of *Ocimum sanctum* (Indian holy basil-Tulsi). *The Journal of Phytopharmacology*, 5(5), 205–207.

Wester, A., Eyler, J. T., & Swan, J. W. 2017. Topical imiquimod for the palliative treatment of recurrent oral squamous cell carcinoma. *JAAD Case Reports*, 3(4), 329–331.



WHO. 2018. Cancer 12. *Cancer*, September 2018, 2018.

Wihadmadyatami, H., Karnati, S., Hening, P., Tjahjono, Y., Rizal, Maharjanti, F., Kusindarta, D. L., Triyono, T., & Supriatno. 2019. Ethanolic extract *Ocimum sanctum* Linn. induces an apoptosis in human lung adenocarcinoma (A549) cells. *Heliyon*, 5(11), e02772.

Winarti, L. 2013. *Diktat Kuliah Formulasi Sediaan Semisolid (Formulasi Salep, Krim, Gel, Pasta dan Suppositoria) Semester IV*. Jember: Universitas Jember.

Wong, T. S. C., & Wiesenfeld, D. 2018. Oral Cancer. *Australian Dental Journal*, 63, S91–S99.

Yang, D., Zhang, X., Zhang, W., Rengarajan, T. 2018. Vicenin-2 inhibits Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and induces apoptosis in HT-29 human colon cancer cell line. *Drug Design, Development and Therapy: Dovepress*

Yang, H. Y., Li, Y., & Lee, D. S. 2018. Multifunctional and Stimuli-Responsive Magnetic Nanoparticle-Based Delivery Systems for Biomedical Applications. *Advanced Therapeutics*, 1(2), 1800011.

Yeung, J. Y. S *et al.*, 2019. Behavioural risk factors associated with oral cancer: assessment and prevention in primary care dental practices in Scotland. *Materials Today: Proceedings*, 23(1), 92–102.

Zhang, J., Saltzman, M. 2013. Engineering biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery. *Chem. Eng. Prog.*, 109 (2013), pp. 25-30