

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK CABAI RAWIT (*Capsicum frutescens* L.) TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (STUDI IN VIVO)

EFFECT OF CAYENNE PEPPER EXTRACT (*Capsicum frutescens* L.) ON HISTOLOGICAL FEATURES OF ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (IN VIVO STUDY)

Pratiwi Nur Widyaningsih^{1*}, Fitri Aniwati², Cantika Nadrotan Naim³, Nova Dwi Anggraeni⁴

¹Departemen Biologi Oral, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman

Jl, Dr. Soeparno, Karangwangkal, Grendeng, Kecamatan Purwokerto Utara, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah, Indonesia

²Mahasiswa Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto-Indonesia

Jl, Dr. Soeparno, Karangwangkal, Grendeng, Kecamatan Purwokerto Utara, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah, Indonesia

³Mahasiswa Farmasi, Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto-Indonesia

Jl, Dr. Soeparno, Karangwangkal, Grendeng, Kecamatan Purwokerto Utara, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah, Indonesia

ABSTRAK

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) merupakan kanker rongga mulut yang sering ditemukan dengan harapan hidup rendah. OSCC merupakan penyakit multifaktorial dengan gejala yang sering muncul berupa ulserasi dengan tepi eksofitik dan persisten. *Cisplatin* merupakan agen kemoterapi yang banyak digunakan dalam mengobati OSCC, akan tetapi *cisplatin* memiliki efek toksisitas yang tinggi. Cabai rawit (*Capsicum frutescens* L.) merupakan salah satu tanaman yang banyak dikonsumsi dan memiliki kandungan kapsaisin yang dapat berperan sebagai antikanker dengan cara meningkatkan antibodi p53 dalam proses apoptosis sehingga dapat mencegah proliferasi sel kanker dan mendegradasi mutasi gen p53. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak cabai rawit (*Capsicum frutescens* L.) terhadap gambaran histologi *oral squamous cell carcinoma* (studi *in vivo*). Tiga puluh tikus Wistar jantan berusia 2 bulan, berat 150-200 gram, dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-) tanpa perlakuan, kelompok kontrol positif (K+) diberikan paparan DMBA, kelompok perlakuan paparan DMBA dan induksi *cisplatin*, paparan DMBA dan induksi gel nanopartikel ekstrak kapsaisin 1% dan 3%. Data dianalisis secara statistik dengan uji *One-Way Anova* dilanjutkan *Post hoc* LSD. Hasil menunjukkan terdapat perbedaan signifikan ($P < 0.05$) pada semua kelompok, kecuali kelompok KP 1 terhadap KP 2, KP3 terhadap K+, kelompok KP1 dan KP terhadap kelompok K-. Pemberian gel nanopartikel kapsaisin 1%

memberikan efek yang sama dengan pemberian cisplatin terhadap jumlah mitosis dan sel atipik pada kondisi OSCC.

Kata kunci: Cabai rawit, OSCC, kapsaisin, cisplatin

ABSTRACT

*Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is a cancer of the oral cavity that is often associated with a low life expectancy. OSCC is a multifactorial disease, and its symptoms typically manifest as ulceration with exophytic and persistent edges. Cisplatin is a commonly used chemotherapeutic agent for treating OSCC, but it has high toxicity. Cayenne pepper (*Capsicum frutescens* L.) is a widely consumed plant that contains capsaicin, which can act as an anticancer agent by increasing p53 antibodies in the apoptosis process, thereby preventing cancer cell proliferation and degrading p53 gene mutations. This study aims to determine the effect of administering cayenne pepper extract (*Capsicum frutescens* L.) on the histological features of oral squamous cell carcinoma (in vivo study). Thirty male Wistar rats, aged 2 months and weighing 150-200 grams, were divided into five groups: negative control group (K-) without treatment, positive control group (K+) given DMBA exposure, treatment group with DMBA exposure and cisplatin induction, treatment group with DMBA exposure and induction of gel nanoparticles containing 1% capsaicin extract, and treatment group with DMBA exposure and induction of gel nanoparticles containing 3% capsaicin extract. The data were analyzed statistically using the One-Way ANOVA test followed by Post hoc LSD. The results showed significant differences ($P < 0.05$) among all groups, except between KP1 and KP2, KP3 and K+, and KP1 and KP-. The administration of 1% capsaicin nanoparticle gel had a similar effect to cisplatin administration in terms of the number of mitoses and atypical cells under OSCC conditions.*

Keywords: Cayenne pepper, OSCC, capsaicin, cisplatin

Penulis korespondensi:

Pratiwi Nur Widyaningsih,
Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman
Jl. Dr. Soeparno, Kampus Karangwangkal, Purwokerto Utara
Email: pratiwinurwidyaningsih@gmail.com

PENDAHULUAN

Kanker rongga mulut menempati peringkat ke 6 hingga 8 dari seluruh jenis kanker yang paling sering terjadi di seluruh dunia. Dimana 95% dari kanker rongga mulut secara histologis diklasifikasikan sebagai *oral squamous cell carcinoma* (OSCC) (Bhudy *et al.*, 2015). *Oral squamous cell carcinoma* (OSCC) merupakan jenis kanker rongga mulut yang paling sering ditemukan dengan tingkat harapan hidup yang rendah. Hal ini disebabkan akibat terlambatnya dalam mendeteksi dan mendiagnosa OSCC (Salian *et al.*, 2016).

pengaruh pemberian ekstrak cabai rawit (*capsicum frutescens* l.) terhadap gambaran histologi *oral squamous cell carcinoma* (studi *in vivo*) (Pratiwi Nur Widyaningsih)

OSCC adalah jenis neoplasma maligna yang berasal dari keratinosit superbasal epidermis, serta merupakan jenis neoplasma non melanoma terbanyak setelah karsinoma sel basal (Bhudy *et al.*, 2015). OSCC sering menyerang pada pasien laki-laki diatas usia 45 tahun. OSCC disebabkan oleh banyak factor, dengan faktor resiko terbesar disebabkan dari konsumsi tembakau dan alkohol berlebih, faktor genetik, trauma, serta infeksi virus (Riskayanti *et al.*, 2021). Gejala yang sering muncul pada OSCC antara lain ulserasi dengan tepi eksofitik dan persisten yang terjadi dalam jangka waktu lebih dari 2 minggu (Mahawar *et al.*, 2020). Salah satu penanda OSCC secara histologi ditandai dengan adanya perubahan bentuk seperti stratifikasi epitel yang tidak beraturan, hilangnya polaritas sel basal, peningkatan mitosis, serta munculnya *keratin pearls* didalam *rete ridge*. Selain itu juga terdapat perubahan sitologi seperti variasi ukuran inti yang tidak normal, variasi abnormal pada bentuk inti, variasi ukuran dan bentuk sel yang tidak normal, peningkatan rasio inti-sitoplasma, serta peningkatan jumlah dan ukuran nukleus (Wetzel and Wollenberg, 2020).

Cisplatin (*cis-diaminedichloroplatinum* (II) atau CDDP) adalah agen kemoterapeutik yang banyak digunakan sebagai obat antikanker. *Cisplatin* banyak digunakan sebagai obat dasar pada kemoterapi dan juga sering dikombinasikan dengan agen kemoterapi lainnya (Hung *et al.*, 2020). *Cisplatin* bekerja dengan cara menginduksi apoptosis dan menghentikan siklus sel pada interaksi DNA sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada DNA sel karsinogen (Alonso *et al.*, 2020). Walaupun *cisplatin* dapat menyebabkan terjadinya kematian sel, obat ini dapat menyebabkan resistensi serta memiliki efek toksisitas yang tinggi (Mehanna *et al.*, 2019). Selain itu, *cisplatin* juga dapat menyebabkan terjadinya *nephrotoxicity*, *cardiotoxicity*, *neurotoxicity* dan *ototoxicity* (Pfankuchen *et al.*, 2015).

Saat ini banyak dilakukan uji pengembangan dari bahan alam seperti buah dan tanaman sebagai alternatif bahan antikanker. Cabai rawit (*Capsicum frutescens* L.) merupakan salah satu tanaman yang banyak dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia karena dapat menimbulkan sensasi rasa pedas. Cabai rawit (*Capsicum frutescens* L.) memiliki kandungan kapsaisin, alkaloid, flavonoid, dan terpenoid (Ernawati *et al.*, 2018). Kapsaisin (*8-methyl-N-vanillyl-6-noneamide*) merupakan senyawa alkaloid dan bertanggung jawab terhadap rasa pedas pada cabai rawit (Lavorgna *et al.*, 2019). Kandungan kapsaisin pada cabai rawit memiliki kandungan terbesar dibandingkan varietas cabai lainnya yaitu sebesar 2,11%. Kapsaisin memiliki fungsi sebagai antikanker dengan cara meningkatkan antibodi p53 yang berperan dalam proses apoptosis serta dapat mencegah terjadinya proliferasi sel kanker dan mendegradasi mutasi yang terjadi pada gen p53 (Garufi, 2016).

Pemanfaatan bahan herbal dalam bentuk sediaan topikal belum begitu banyak dikembangkan, sehingga dengan adanya inovasi bentuk sediaan seperti gel nanopartikel dapat meningkatkan penetrasi dan absorpsi senyawa suatu bahan aktif. Gel nanopartikel merupakan sediaan gel dengan mengeluarkan partikel berukuran kecil sehingga memudahkan dalam mencapai target. Selain itu, penggunaan nanopartikel akan mewujudkan bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan sediaan peroral, serta mudah diterima oleh pasien karena penggunaannya yang praktis, aman, dan tidak terasa sakit (Macedo *et al.*, 2020). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian

ekstrak cabai rawit (*Capsicum frutescens* L.) terhadap gambaran histologi *oral squamous cell carcinoma* (studi *in vivo*).

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian experimental laboratoris dengan rancangan penelitian *posttest-only with control group design*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi FK Unsoed, Laboratorium Riset FK Unsoed, Laboratorium Lingkungan Fakultas Biologi Unsoed, serta Laboratorium Biologi Jurusan Farmasi, FIKES Unsoed. Sejumlah 30 ekor tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi 5 kelompok menggunakan teknik *simple random sampling* dengan masing-masing kelompok terdapat 5 ekor tikus dan 1 ekor tikus untuk ketentuan *dropout*.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain: penumbuk, kandang kayu tikus, masker medis, sarung tangan, *object glass*, gunting pemotong rahang, kaca daya sebar, timbangan digital, pipet volume, aluminium foil, cetakan parafin, batang pengaduk, gelas ukur, spatula, pot sampel, spuit 1 cc, *cryotube*, *microbrush swab*, *well plate 46-well*, *micropipet*.

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah cabai rawit hijau, tikus wistar (*Rattus norvegicus*) berjenis kelamin jantan berusia 2 bulan dengan berat badan 150-200 gram, DMBA, aquades, iodine, pakan hewan (*vital horse*), basis karbopol, minyak jagung, *cisplatin*, trietanolamin, natrium metabisulfat, ketamin, metil paraben, gliserin, propilen glikol, air suling, dietil eter, etanol 96%, *neutral buffered formalin 10%*, salin, *phosphate buffer saline*, n-heksana, methanol.

Jalannya Penelitian

1. Persiapan Penelitian

Pengajuan *ethical clearance* di Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FK Unsoed dengan nomor Ref: 125/KEPK/VII/2021.

2. Pembuatan Ekstrak Kapsaisin

Cabai rawit hijau sebanyak 2 kg diperoleh dari Desa Kemutug Kidul, Kecamatan Baturraden, Kabupaten Banyumas dengan pemupukan menggunakan urea 22gram pertanaman kemudian dideterminasi di Laboratorium Lingkungan, Fakultas Biologi Unsoed dengan nomor sertifikat 084/HP.LL/VI/2021. Cabai rawit yang akan diproses menjadi gel, dipilah kulit dan plasenta cabai dari biji cabainya. Hal ini bertujuan untuk mendapatkan kandungan kapsaisin terbaik. Kulit dan plasenta cabai dilakukan ekstraksi dengan pelarut etanol 96% dengan kecepatan pengadukan 200 rpm, suhu 50°C, selama 4 jam di Laboratorium Biologi Farmasi, Jurusan Farmasi, FIKES Unsoed. Kemudian ekstrak dievaporasi hingga menghasilkan ekstrak kental dan filtrat cabai rawit hijau. Ekstrak kental diisolasi untuk mengetahui keberadaan senyawa kapsaisin dengan menambahkan dietil eter, kemudian dikocok, didinginkan dan didiamkan hingga terbentuk kristal.

3. Pembuatan Gel Nanopartikel Ekstrak Kapsaisin

Sediaan gel nanopartikel dibuat sebanyak 100gram dengan variasi konsentrasi ekstrak 1% dan 3%. Sediaan dikerjakan dengan menimbang seluruh bahan yang diperlukan. Karbopol dicampurkan dalam air suling dan berperan sebagai basis gel. Kemudian pengaruh pemberian ekstrak cabai rawit (*capsicum frutescens* l.) terhadap gambaran histologi *oral squamous cell carcinoma* (studi *in vivo*) (**Pratiwi Nur Widyaningsih**)

metil paraben dilarutkan dalam propilen glikol dan ditambahkan metabisulfat hingga homogen. Larutan dicampurkan dalam basis gel dan dihomogenisasi. Pembuatan nanopartikel dikerjakan dengan melakukan pengadukan pada *magnetic stirrer* selama 2 jam.

4. Pembuatan Model Tikus OSCC

Sampel penelitian adalah 30 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus*) berjenis kelamin jantan berusia 2 bulan dengan berat 150-200gram yang diperoleh dari Laboratorium Riset FK UGM. Tikus wistar diberikan penanda untuk membedakan masing-masing kelompok uji dan dilakukan proses aklimatisasi selama 1 minggu. Dilakukan penimbangan berat badan setelah proses aklimatisasi, sebelum diinduksi DMBA, dan sebelum perlakuan. Sampel dibagi menjadi 5 kelompok dengan metode sistem *random sampling* yaitu Kelompok kontrol negatif (K-) tanpa perlakuan, kelompok kontrol positif (K+) diberikan paparan DMBA, kelompok perlakuan 1 (KP 1) diberikan paparan DMBA dan induksi *cisplatin*, kelompok perlakuan 2 (KP 2) diberikan paparan DMBA dan induksi gel nanopartikel ekstrak kapsaisin 1%, kelompok perlakuan 3 (KP 3) diberikan paparan DMBA dan gel ekstrak kapsaisin 3%. Induksi OSCC dilakukan pada kelompok 2, 3, 4, dan 5. Larutan karsinogen dibuat dengan melarutkan sejumlah serbuk DMBA dalam minyak jagung dan dilakukan homogenisasi menggunakan vortex selama ± 15 menit. Induksi karsinogen dilakukan selama 2 kali dalam seminggu, selama 3 minggu dengan dosis induksi yang diberikan 20 mg/kgBB. Sebelum dilakukan induksi, tikus dianestesi menggunakan ketamin secara intramuskular dengan dosis 0.2 mL/200 gram BB dan disesuaikan dengan berat badan masing-masing tikus. Pemberian DMBA dilakukan dengan injeksi mukosa bukal kanan sesuai dengan dosis yang diperlukan. Dosis yang diperoleh dilarutkan pada 1 ml minyak jagung secara injeksi mukosa bukal. Perlakuan tikus didahului dengan anestesi ketamin. Setelah perlakuan, tikus di palpasi nodul kanker 4 kali seminggu, selama 2 minggu.

5. Pemberian Perlakuan

Perlakuan dilakukan setelah pengamatan dengan frekuensi satu kali sehari selama 1 minggu. Pada kelompok 3 diberikan perlakuan menggunakan *cisplatin* secara intravena dengan dosis 5mg/kgBB. Kelompok 4 diberikan perlakuan menggunakan sediaan gel nanopartikel kapsaisin 1% dengan dosis sebesar 1mg/kgBB melalui mukosa bukal kanan. Kelompok 5 diberikan perlakuan menggunakan sediaan gel nanopartikel kapsaisin 3% melalui mukosa bukal kanan.

6. Pembedahan Hewan Uji

Dilakukan persiapan prosedur pembedahan pada bulan ketiga setelah dinyatakan sampel terkena kanker dan telah diberi gel nanopartikel ekstrak kapsaisin. Dilakukan *cervical dislocation* pada tikus dipapan bedah dan dipastikan tikus terfiksasi baik. Pada penelitian ini diambil jaringan mukosa bukal kanan yang sebelumnya dibasahi dengan *Toluidine Blue* (TB) 1%. Organ dibersihkan dari lemak yang menempel, dicuci, dan dibandingkan. Organ dimasukkan dalam pot formalin 4-10% dan buffer formalin.

7. Pengamatan Histologi

Pengamatan histologi menggunakan metode pewarnaan hematoksilin dan eosin (HE) dengan 5 lapang pandang. Hematoksilin akan mewarnai bagian inti sel menjadi biru kehitaman, sementara eosin akan mewarnai bagian sitoplasma sel dan sebagian jaringan ikat dengan intensitas warna merah muda, orange, dan merah (Bancroft and Gamble, 2013). Pengamatan pada preparat hematoksilin eosin dilakukan oleh dua peneliti untuk menghindari bias. Kemudian dilihat pada 3 lapang pandang perbesaran 100x dan 400x untuk melihat invasi sel kanker pada sel basal (Varadarajan *et al.*, 2020).

Analisis Data

Analisis data yang dilakukan adalah uji normalitas dan uji homogenitas. Jika varian data homogen dan sebaran data normal, maka digunakan uji *One Way Anova*. Jika tidak homogen digunakan uji *Kruskal Wallis*. Selanjutnya, dilakukan uji *Mann Whitney* sebagai lanjutan *Kruskal Wallis* dan *Post Hoc LSD* sebagai uji lanjutan *One Way Anova*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan histologi mukosa bukal kanan menggunakan pewarnaan HE dengan parameter sel atipik dan mitosis yang selanjutnya dianalisis statistic dengan uji *One Way Anova* dan *Post Hoc LSD* terlihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Hasil Uji *Post Hoc* LSD Jumlah Mitosis dan Sel Atipik

| No. | Kelompok | K- | K+ | KP 1 | KP 2 | KP 3 |
|-----|----------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1. | K- | | 0.003* | 0.191 | 0.093 | 0.004* |
| 2. | K+ | 0.003* | | 0.010* | 0.018* | 0.687 |
| 3. | KP 1 | 0.191 | 0.010* | | 0.600 | 0.015* |
| 4. | KP 2 | 0.093 | 0.018* | 0.600 | | 0.028* |
| 5. | KP 3 | 0.004* | 0.687 | 0.015* | 0.028* | |

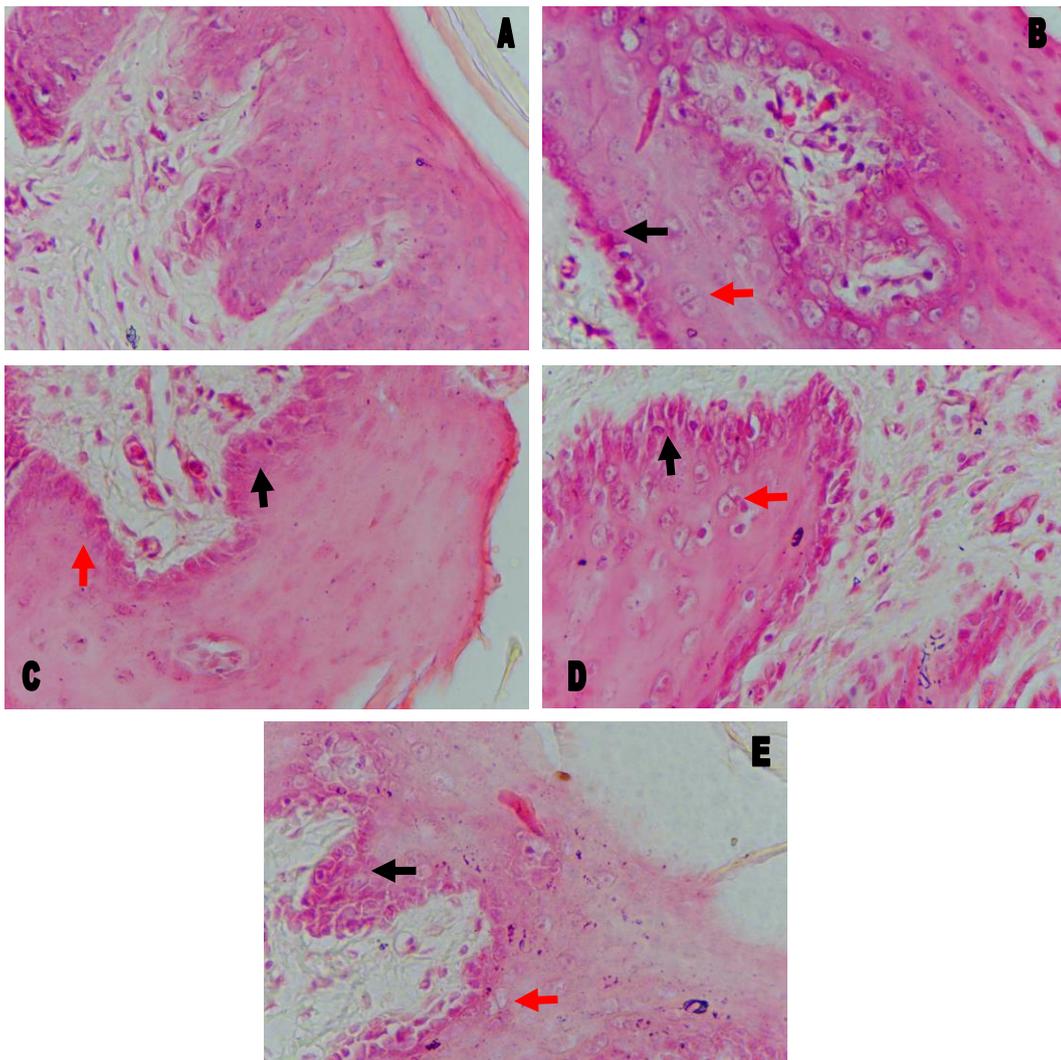
Keterangan :

* = terdapat perbedaan yang signifikan ($p \leq 0,05$) antar kelompok

Pada kelompok kontrol negatif (K-) yang tidak diberikan perlakuan menunjukkan gambaran mikroskopis sel basal normal. Pengamatan mikroskopis pada kelompok kontrol positif (K+) menunjukkan adanya mitosis dan akumulasi sel atipik, serta sel basal mengalami perubahan bentuk menjadi ireguler. Hasil pemeriksaan preparat histologi pada kelompok perlakuan kedua (KP 2) menunjukkan adanya penurunan sel atipik dan jumlah mitosis dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain. Jumlah mitosis dan sel atipik pada kelompok perlakuan pertama (KP 1) tidak berbeda signifikan ($P > 0,05$) bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan kedua (KP 2). Hasil pengamatan histologi dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Pada penelitian ini, sampel diambil dari jaringan OSCC mukosa bukal kanan tikus wistar yang telah diinduksi DMBA dan diberikan perlakuan. Pada kelompok kontrol positif (K+) signifikan terhadap kelompok perlakuan pertama (KP 1) yaitu kelompok dengan induksi DMBA dan diberikan cisplatin. *Cisplatin* merupakan salah satu agen kemoterapi yang paling sering digunakan dalam pengobatan OSCC. *Cisplatin* bekerja dengan cara melakukan mekanisme aksi sitotoksik dengan menginduksi terjadinya apoptosis serta menghentikan interaksi DNA yang nantinya akan membentuk ikatan DNA-*cisplatin*. Sebelum berikatan dengan DNA pada sitoplasma sel, *cisplatin* akan mengaktifasi atom klorin yang dapat berikatan dengan DNA, sehingga DNA akan mengalami kerusakan dengan mengblok fase G2 pada siklus sel dan terjadi fase mitosis yang menyebabkan terjadinya apoptosis (Dasari and Tchounwou, 2014). Hal ini sesuai dengan penelitian Magnano *et al* (2021) yang menyatakan bahwa *cisplatin* merupakan agen kemoterapi standar yang dapat meningkatkan apoptosis dan *autophagy* pada OSCC dengan cara meningkatkan induksi *reactive oxygen species* (ROS). Pada penelitian ini terlihat dari gambaran histologi kelompok kontrol positif (K+) menunjukkan adanya peningkatan jumlah sel atipik, sedangkan pada kelompok perlakuan pertama (KP 1) jumlah sel atipik dan mitosis mengalami penurunan, meskipun masih ada sel atipik yang terlihat.

pengaruh pemberian ekstrak cabai rawit (*capsicum frutescens* L.) terhadap gambaran histologi oral squamous cell carcinoma (studi *in vivo*) (Pratiwi Nur Widyaningsih)



Gambar 1. Gambaran mikroskopis mukosa bukal kanan dengan pewarnaan HE. A: Kelompok kontrol negatif (K-), B: kelompok kontrol positif (K+), C : kelompok perlakuan pertama (KP 1), D: kelompok perlakuan kedua (KP 2), E: kelompok perlakuan ketiga (KP 3). Panah merah menunjukkan mitosis sel, sedangkan panah hitam menunjukkan sel atipik.

Kelompok perlakuan pertama (KP1) terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan ketiga (KP3). Berdasarkan hasil preparat histologi menunjukkan bahwa sel atipik dan mitosis pada perlakuan pertama lebih sedikit dibandingkan kelompok perlakuan ketiga (KP3). Hal ini menunjukkan bahwa *cisplatin* lebih efektif daripada gel nanopartikel kapsaisin 3%. *Cisplatin* merupakan agen kemoterapeutik utama pada pengobatan OSCC dimana target utamanya adalah DNA mitokondria (mtDNA) dan berikatan terhadap DNA nuklear sehingga dapat menginduksi adanya apoptosis. Meskipun *cisplatin* merupakan agen anti kanker yang sering digunakan, beberapa penelitian menyebutkan bahwa *cisplatin* dapat menyebabkan terjadinya resistensi. Beberapa sel kanker dapat bertransisi menjadi *pseudo-differentiated* sehingga tidak mampu melakukan replikasi mtDNA dan menjadikan mtDNA sebagai target utamanya (Aminudin *et al.*, 2020). Pada penelitian ini, gel nanopartikel kapsaisin 3% meskipun mampu melakukan apoptosis akan tetapi dengan dosis yang lebih besar kurang berefek terhadap OSCC. Hal

ini sejalan dengan penelitian Lewinska *et al.*, (2015) yang melaporkan kapsaisin 250 μM tidak mampu merangsang terjadinya apoptosis pada sel kanker A549 dan DU145. Selain itu, kapsaisin dengan dosis yang lebih tinggi dapat menurunkan aktivitas metabolik dengan mendorong pembentukan antiproliferatif dan aksi sitostatik.

Kelompok perlakuan pertama (KP1) dan perlakuan kedua (KP2) terdapat perbedaan signifikan. Berdasarkan hasil pemeriksaan histologi, gel nanopartikel kapsaisin 1% terlihat lebih mampu menyebabkan apoptosis dan proliferasi sel dibandingkan gel nanopartikel kapsaisin 3%. Hal ini dibuktikan dengan lebih sedikitnya ditemukan sel atipik dan sel yang mengalami mitosis pada perlakuan OSCC yang diberikan gel nanopartikel kapsaisin 1%. Hal ini sejalan dengan penelitian Huang *et al* (2021) dimana kapsaisin dengan dosis yang rendah mampu menjadi obat kemoterapeutik tanpa menurunkan efektivitas obat antikanker lain dan dapat mengatasi resistensi terhadap obat tersebut. Selain itu, kapsaisin dapat memicu terjadinya degradasi mutasi gen p53 dan mengaktifkan fungsi p53. Kapsaisin dalam jumlah yang rendah mampu meningkatkan protein LC3-II dan ATG5 serta hasil pewarnaan *fluorescence* LC3 menunjukkan adanya bentuk *autophagosome* pada sel yang diinduksi kapsaisin (Garufi *et al.*, 2016).

Kelompok perlakuan kedua (KP2) menunjukkan hasil yang signifikan terhadap kelompok kontrol positif (K+). Hal ini mengindikasikan bahwa gel nanopartikel kapsaisin 1% memiliki efek antikarsinogenik. Hal ini sejalan dengan Mosqueda-Solis *et al* (2021) yang menyebutkan bahwa kapsaisin dapat meningkatkan metabolisme beberapa *polycyclic aromatic hydrocarbons* seperti pirin benzo-a-3 dan dapat menekan ikatan terhadap DNA. Selain itu kapsaisin juga dapat meningkatkan aktivitas sitokrom p450 dan NADPH. Selain itu kapsaisin dapat menekan sinyal jalur intrinsik dan ekstrinsik yang berperan dalam proses invasi dan migrasi sel malignan. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kapsaisin 1% dapat berperan sebagai agen anti kanker melalui induksi fase istirahat sel G0/G1, sehingga dapat menghambat pertumbuhan tumor yang menyebabkan terjadinya apoptosis (Chapa-Olivier and Mejia-Teniente, 2016). Aktivitas proapoptosis pada kapsaisin dimediasi oleh TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid type-1*) pada beberapa jenis kanker. TRPV1 merupakan kation *channel* nonselektif yang ditemukan pada TRPs (*transient potential receptors*). Sampai saat ini kapsaisin diidentifikasi sebagai agonis TRPV1 (Reyes-Escogido *et al.*, 2011). Selain itu, kapsaisin juga dapat meningkatkan aktivitas kaspase 3-7-9 dan potensial membrane mitokondria (Gonzales *et al.*, 2014).

Pada kelompok perlakuan ketiga (KP3) tidak terjadi perbedaan bermakna ($P > 0.05$) terhadap kelompok kontrol positif (K+). Hal ini dapat disebabkan karena pada gel nanopartikel 3% kurang memberikan efek terhadap OSCC. Pada penelitian Kamarudin *et al* (2019) menyebutkan bahwa kapsaisin dapat bersifat sebagai agen mutagenik dengan adanya peningkatan dosis dan lamanya waktu paparan. Kapsaisin dapat menginduksi terjadinya apoptosis sel pada waktu paparan 24 jam (*early apoptosis*) hingga 48 dan 72 jam (*late apoptosis*). Penelitian Huang *et al* (2021) menyebutkan bahwa kapsaisin memiliki efek sitotoksik moderat pada 2 *oral carcinoma cell* dan tidak terbukti terjadi apoptosis pada kapsaisin 200 μM yang dianalisa pada jumlah sub G1 dan tingkat pembelahan *caspase-3* serta PARP. Pemberian kapsaisin bersamaan dengan obat antikanker dapat meningkatkan siklus riboforin II dari membrane retikulum endoplasma, melemahkan fungsi regulasi P-glikoprotein dan meningkatkan proliferasi sel pada OSCC.

KESIMPULAN

Pemberian gel nanopartikel kapsaisin memiliki efek dalam peningkatan aktivitas apoptosis serta mampu menurunkan aktivitas proliferasi pada OSCC yang ditandai dengan adanya penurunan jumlah sel atipik dan mitosis. Gel nanopartikel kapsaisin 1% efektif dalam pengobatan OSCC dan berpotensi sebagai alternatif pengobatan OSCC

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi atas Program Kreativitas Mahasiswa Riset Eksakta (PKM-RE) Tahun 2021.

DAFTAR PUSTAKA

- Aminudin, A., Ng, P., Leong, C., Chua, E. 2020. Mitochondrial DNA alterations may influence the cisplatin responsiveness of oral squamous cell carcinoma. *Scientific Report*. 10:7885
- Bancroft, J.D., and Gamble, M. 2008. *Theory and Practice of Histological Techniques: Immunohistochemical Techniques*. United State: Churchill Livingstone Elsevier.
- Bhudy, T.I., Soemaryono, B., Aprillia, U. 2015. Penentuan Grading Tumor Ganas Oral Squamous Cell Carcinoma Berdasarkan Gambaran Histopatologi. *Jurnal Biosains Pascasarjana*. 17(1): 46-51.
- Camacho-Alonso, F., Gomez-Albentosa, Onate-Sanchez, R., Tudela-Mulero, M., Sanchez-Siles M., Gomez-Garcia, F., Guerrero-Sanchez, Y. 2020. In Vitro Study of Synergic Effect of Cisplatin and Low Molecular Weight Heparin on Oral Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology*. 10: 549412.
- Chapa-Oliver, A., Mejia-Teniente, L. 2016. Capsaicin: From Plants to a Cancer-Suppressing Agent. *Molecules*. 21(8): 1-14.
- Dasari, S., Tchounwou, P. 2014. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 740: 364-378.
- Ernawati, L., Witjahyo, R.B.B., Ismail, A. 2018. Pengaruh Pemberian Ekstrak Cabai Rawit (*Capsicum frutescens* L.) terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal Mencit BALB/C. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. 7(4): 1647-1660
- Garufi ,A., Pistrutto, G., Cirone, M., D'Orazi, G. 2016. Reactivation of Mutan P53 by Capsaicin, the Major Constituent of Peppers. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 35(1): 136.
- Gonzales, C.B., Kirma, N.B., de la Chapa, J.J., Chen, R., Henry, M.A., Luo, S., *et al*. 2014. Vanilloids induce oral cancer apoptosis independent of TRPV1. *Oral Oncol*. 50: 437-447.
- Huang, Y., Yuan, T., Liu, B., Liu, K., Wung, C., Chuang, S. 2021. Capsaicin potentiates anticancer drug efficacy through autophagy-mediated ribophorin II downregulation and necroptosis in oral squamous cell carcinoma cells. *Frontiers in Pharmacology*. 12. 676813
- Hung, C., Li, F., Liang, S., Wang, L., Lin, I., Chiu, C., Lee, C., Chen, J. 2020. Direct Binding of Cisplatin to p22phox, An Endoplasmic Reticulum (ER) Membrane Protein, Contributes to Cisplatin Resistance in Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) Cell. *Molecules*. 25: 1-12.
- Kamarudin, M.F., Hossain, M.Z., Mohamed Alabsi, A., Mohd Bakri, M. 2019. The antiproliferative and apoptotic effects of capsaicin on an oral squamous cell cancer type. *Bioorg Med Chem*. 27: 208-215.

- Lavorgna, M., Orlo, E., Nugnes, R., Piscitelli, C., Russo, C., Isidori, M. 2019. Capsaicin in hot chili peppers: in vitro evaluation of its antiradical, antiproliferative and apoptotic activities. *Plant Foods Hum Nutr.* 74 (2):164-170.
- Lewinska, A., Jarosz, P., Czech, J., Rzeszutek, I., Bielak-Zmijewska, A., Grabowska, W., et al. 2015. Capsaicin-induced Genotoxic Stress Does Not Promote Apoptosis in A549 Human Lung and DU145 Prostate Cancer Cells. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 779, 23–34.
- Macedo, A.S., Castro, P.M., Roque, L., Thome, N.G., Reis, C.P., Pintado, M.E., Fonte, P. 2020. Novel and revisited approaches in nanoparticle systems for buccal drug delivery. *Journal of Controlled Release.* 320:125-141.
- Mahawar, P., Reddy, S., Bhasin, M., Kakkad, A., Yadaw, A. 2020. Oral Squamous Cell Carcinoma Case Series: A Saga of Reaction Against Risk Factors. *Journal of Dental and Medical Sciences* 19(7): 55-60
- Mosqueda-Solis, A., Lafuente-Ibanez de Mendoza, I., Aguirre-Urizar, J., Mosqueda-Taylor, A. 2021. Capsaicin intake and oral carcinogenesis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 1(26): 261-268.
- Pfankuchen, D.B., Stolting, D.P., Schlesinger, M., Royer, H.D., Bendas, G. 2015. Low Molecular Weight Heparin Tinzaparin Antagonizes Cisplatin Resistance of Ovarian Cancer Cell. *BiochemPharmacol.* 97:147-157.
- Reyes-Escogido, M., Gonzales-Mondragon, E., Vazquez-Tzompatzi, E. 2011. Chemical and Pharmacological Aspects of Capsaicin. *Molecules.* 16:1253-1270
- Riskayanti, N., Riyanto, D., Winias, S. 2021. Manajemen Multidisiplin Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC): Laporan Kasus. *Intisari Sains Medis* 12(2): 621-626
- Salian, V., Dinakar, C., Shetty, P., Ajila, V. 2016. Etiological Trends in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Institutional Study. *Cancer Transl Med.* 2 (2):33-36.
- Varadarajan, V. V., Nasri, E., & Dziegielewski, P. T. 2020. Basal cell carcinoma of the oral cavity: a case report. *Otolaryngology Case Reports*, 100159.
- Wetzel, SL. Wollenberg, J. 2020. Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin N Am.* 64(1): 25–37.