



**PERBEDAAN EFEK PAPARAN DIVINE KRETEK DAN
KRETEK BIASA TERHADAP INDEKS APOPTOSIS DAN
PERUBAHAN HISTOPATOLOGI PADA KARSINOGENESIS
NASOFARING MENCIT C3H YANG DIINDUKSI
FORMALDEHYDE**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**NIKEN MARETASARI PUTRI ATMODOJO
G2A008124**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2012**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI

**PERBEDAAN EFEK PAPARAN DIVINE KRETEK DAN KRETEK BIASA
TERHADAP INDEKS APOPTOSIS DAN PERUBAHAN HISTOPATOLOGI
PADA KARSINOGENESIS NASOFARING MENCIT C3H YANG DIINDUKSI
FORMALDEHYDE**

Disusun oleh:

**NIKEN MARETASARI PUTRI ATMODOJO
G2A008124**

Telah disetujui

Semarang, Agustus 2012

Penguji

Pembimbing

**Prof. Dr. dr. Suprihati, M.Sc, Sp. THT-KL (K)
19500621 197703 2 001**

**dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL
19671002 199702 1 001**

Ketua Penguji

**dr. Fanti Saktini, M.Si, Med
198103242010122001**

**PERBEDAAN EFEK PAPARAN DIVINE KRETEK DAN
KRETEK BIASA TERHADAP INDEKS APOPTOSIS DAN
PERUBAHAN HISTOPATOLOGI PADA KARSINOGENESIS
NASOFARING MENCIT C3H YANG DIINDUKSI
FORMALDEHYDE**

Niken Maretasari PA¹, Awal Prasetyo²

ABSTRAK

Latar Belakang: Nanobiologi memiliki potensi yang cukup besar untuk pengobatan kanker. Salah satu produk yang menggunakan prinsip nanobiologi di Indonesia adalah *divine* kretek. *Divine* kretek merupakan rokok sehat yang berisi nanostruktur yang kompleks yang dapat menghantarkan elektron sampai ke level milivolt. Nanostruktur dalam *divine* kretek ini dapat memberi energi dan elektron pada sel sakit untuk mendorong perbaikan diri menjadi sel sehat dan untuk mengoptimalkan diri.

Tujuan: Membuktikan dan membandingkan potensi preventif dan kuratif *divine* kretek dalam proses karsinogenesis nasofaring (meliputi indeks apoptosis dan perubahan histopatologi) pada mencit C3H.

Metode: Penelitian eksperimental dengan *post test only control group design*, menggunakan 32 ekor mencit strain C3H. Mencit dibagi menjadi empat kelompok, kelompok K1 diinduksi formalin dan diberi paparan asap rokok kretek biasa selama 18 minggu; kelompok K2 diinduksi formalin, dilanjutkan pemaparan asap rokok kretek biasa selama 9 minggu berikutnya; kelompok P1 diinduksi formalin dan diberi paparan asap *divine* kretek selama 18 minggu; kelompok P2 diinduksi formalin, dilanjutkan pemaparan asap *divine* kretek selama 9 minggu berikutnya. Di akhir penelitian, nasofaring mencit diproses dan diperiksa, untuk dinilai kemudian dilihat proses karsinogenesisnya dinilai dari indeks apoptosis dan perubahan histopatologi.

Hasil: Uji Kruskal-Wallis terhadap variabel skor histopatologi epitel nasofaring dalam kelompok perlakuan diperoleh ($p=0,041$) atau bermakna ($p<0,05$). Uji Mann-Whitney antara kelompok K1 dan P1 ($p=0,014$) atau bermakna; kelompok K2 dan P2 ($p=0,513$) atau tidak berbeda; P1 dan P2 ($p=1$) atau tidak berbeda.

Kesimpulan: Paparan *divine* kretek selama dan sesudah induksi *formaldehyde* menimbulkan pengaruh berbeda bermakna pada perbaikan skor histopatologi epitel mukosa nasofaring mencit C3H. Efek preventif *divine* kretek lebih kuat daripada efek kuratifnya.

Kata kunci: *Divine* Kretek, formalin, indeks apoptosis, perubahan histopatologi.

¹ Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

² Staf pengajar Bagian Patologi Anatomi FK Undip

**THE DIFFERENCE OF EFFECT BETWEEN DIVINE CIGARETTE
AND COMMON CIGARETTE TO APOPTOTIC INDEX AND
HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN NASOPHARYNGEAL
CARCINOGENESIS OF C3H MICE THAT WERE INDUCED BY
FORMALDEHYDE**

Niken Maretasari PA¹, Awal Prasetyo²

ABSTRACT

Background: *Nanobiology has considerable potential for the treatment of cancer. One product that uses the principle of nanobiology in Indonesia is divine cigarette. Divine cigarette is healthy cigarette contains complex nanostructures that can conduct electrons up to the level of millivolts. Divine cigarettes's nanostructures can give energy and electrons in the diseased cells to promote self-improvement into healthy cells and to optimize themselves.*

Objectives: *This study was aimed to prove and compare curative and preventive potency of divine cigarette in nasopharyngeal cancer(based on apoptotic index and histopathological changes) on C3H mice.*

Methods: *This was a laboratory study with post test only controlled group design, using 32 C3H mice as sample, divided into four groups; control group 1 (K1) was exposed to formaline, and smoke of standard cigarette for 18 weeks; control group 2 (K2) was exposed to formaline for nine weeks then followed with exposure of standard cigarette smoke for nine weeks; treatment P1 group was exposed to formaline, and smoke of divine cigarette for 18 weeks; treatment P2 group was exposed to formaline for nine weeks then followed with exposure of standard cigarette smoke for nine weeks. In the end of the research, nasopharyng tissue was processed and examined to determine the apoptotic index and the histopathological changes.*

Result: *The Kruskal-Wallis test for nasopharyngeal epithelium histopathology score in the treatment group obtained ($p = 0.041$) or significantly different ($p < 0.05$). The Mann-Whitney test between groups K1 and P1 ($p = 0.014$) or significantly different; group K2 and P2 ($p = 0.513$) or was not different; P1 and P2 ($p = 1$) were also not different.*

Conclusion: *The divine cigarette exposure that given during and after formaldehyde induction effected significantly on improvement of the histopathological score of C3H mice. The preventive effect of divine cigarette was stronger than currative one.*

Keywords: *Divine cigarette, formaline, apoptotic index, histopathological changes.*

- 1. Undergraduate Student of Medical Faculty Diponegoro University*
- 2. Teaching Staff of Pathological Anatomy Department of Medical Faculty Diponegoro University*

PENDAHULUAN

Kanker adalah salah satu penyakit yang menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi bagi umat manusia. Karsinoma Nasofaring (KNF) merupakan kanker yang bersifat invasif dan sering bermetastasis ke organ tubuh lainnya. Kanker ini lebih sering tumbuh pada Fossa Rosenmuller, daerah di dinding lateral nasofaring dimana epitel kuboid berubah menjadi epitel skuamosa.¹

Di dunia insidensi KNF masih tinggi, sekitar 55,2% di antara seluruh keganasan di bidang THT. Di antara tumor ganas yang berasal atau terdapat di nasofaring, jenis KNF merupakan yang terbanyak (90-97%). Di Indonesia angka kejadian KNF juga cukup tinggi yakni sekitar 4,2 kasus baru per tahun per 100.000 penduduk.² Berdasarkan diferensiasi sel, World Health Organization (WHO) menggolongkan KNF menjadi tiga kriteria, yaitu WHO tipe 1 (karsinoma sel skuamosa berkeratinisasi), WHO tipe 2 (karsinoma tidak berkeratinisasi), WHO tipe 3 (karsinoma berdiferensiasi buruk atau tidak berdiferensiasi). Berdasarkan data – data yang telah ada, KNF WHO tipe 3 mempunyai prosentase yang paling tinggi diantara dua tipe lainnya. Penelitian terdahulu di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2001 – 2005 menunjukkan bahwa rasio insidensi kanker kepala leher pada pria terhadap wanita adalah sebesar 5 : 4 dengan insidensi tertinggi kanker kepala leher terjadi pada rentang usia 40-49 tahun dan karsinoma epidermoid nasofaring WHO tipe 3 adalah yang paling sering ditemukan.³

Etiologi KNF bersifat multifaktorial. Berbagai faktor risiko seperti bahan karsinogen telah dipercaya dapat menyebabkan terjadinya KNF. Salah satu bahan karsinogen tersebut adalah *formaldehyde*. Efek karsinogenesis *formaldehyde* berasal dari sifatnya yang korosif terhadap mukosa sehingga bila dihirup terus – menerus dapat menimbulkan nekrosis hebat di daerah nasofaring dan kavum nasi. *Formaldehyde* juga memicu terjadinya mutasi DNA. Gugus CO dalam *formaldehyde* bereaksi dengan gugus amina pada protein sehingga menghasilkan metenamin atau

heksametilentetramin yang kemudian bereaksi dengan DNA dalam tubuh.⁴ Sumber lain menyatakan bahwa dalam proses pembuatannya *formaldehyde* mengandung radikal bebas yang berupa merkuri. Merkuri dalam *formaldehyde* inilah yang juga berpotensi menimbulkan KNF.⁵

Terapi untuk KNF masih sangat terbatas sehingga dibutuhkan model terapi baru untuk mencapai penyembuhan yang optimal. Nanobiologi merupakan disiplin ilmu baru yang dapat merevolusi dunia kesehatan. Metode ini memiliki potensi yang cukup besar untuk pengobatan kanker yang dapat digunakan oleh para dokter. Molekul – molekul dalam nanobiologi berukuran 1 – 100 nm sebagai contohnya ribosom, enzim, DNA, dan lain – lain. Unit – unit ini pada umumnya berupa makromolekul. Mereka merupakan susunan kompleks yang tersusun dari beberapa komponen monomer. Mereka bekerja sangat spesifik bahkan dianggap memiliki kecerdasan karena tahu kapan, bagaimana, dimana dan dengan siapa mereka harus bekerja.⁶

Divine kretek adalah salah satu produk yang menggunakan prinsip nanobiologi. *Divine* kretek merupakan hasil konversi teknologi dari rokok yang mengandung radikal bebas menjadi rokok sehat yang berisi nanostruktur yang kompleks yang dapat menghantarkan elektron sampai ke level milivolt.⁷ Dalam partikel – partikel nano dalam *divine* kretek ini juga terkandung suatu *scavenger* yaitu suatu pembawa radikal bebas dalam tubuh. Adanya *scavenger* ini menyebabkan partikel – partikel nano tersebut dapat mengikat dan membuang radikal bebas di dalam dan luar sel sehingga tubuh menjadi lebih bersih. Kemudian partikel nano dapat memberi energi dan elektron pada sel sakit untuk mendorong perbaikan diri sel sehat, untuk mengoptimalkan diri.⁸ Karena berbagai kelebihan tersebut maka *divine* kretek patut diujicobakan sebagai metode pengobatan baru dalam terapi KNF.

Hasil penelitian ini nantinya akan dilihat pada efek preventif atau kuratif dari *divine* kretek melalui indeks apoptosis dan perubahan histopatologi epitel nasofaring mencit C3H. Efek preventif dari *divine* kretek diperankan oleh *scavenger* yang dapat menangkap radikal bebas dalam tubuh sehingga *scavenger* ini dapat mencegah proses

karsinogenesis di dalam tubuh.⁹ Efek kuratif dari *divine* kretek disebabkan karena partikel nano dalam *divine* kretek dapat memberi energi dan elektron pada sel sakit untuk dapat mengoptimalkan diri menjadi sel sehat.⁸ Sesuai dengan penelitian – penelitian sebelumnya yang mencoba mengujicobakan suatu zat yang berpotensi sebagai anti kanker, maka hasil penelitian dengan *divine* kretek ini diharapkan dapat meningkatkan indeks apoptosis dan membuat perubahan histopatologi epitel nasofaring menjadi lebih baik.^{10&11}

METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biokimia dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro selama 5 bulan (Februari – Juni 2012) dengan meliputi bidang ilmu kesehatan THT – KL dan Patologi Anatomi. Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan *post test only control group design*. Hewan coba yang digunakan adalah mencit strain C3H yang diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor yang memenuhi kriteria inklusi yaitu mencit jantan, strain C3H, umur \pm 3 bulan, berat badan \pm 20 gram, dan tidak tampak abnormalitas anatomi, serta dengan kriteria eksklusi yaitu mencit tampak sakit dan mencit mati selama perlakuan berlangsung.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah paparan *divine* kretek dan paparan rokok kretek biasa. Variabel tergantung dari penelitian ini adalah indeks apoptosis dan perubahan histopatologi epitel mukosa nasofaring.

Penentuan besar sampel dalam penelitian ini dilakukan menurut aturan WHO yaitu minimal 5 ekor untuk tiap kelompok. Penelitian ini menggunakan 32 ekor mencit C3H. Sebelum diberi perlakuan keseluruhan mencit tersebut diinduksi *formaldehyde* terlebih dahulu kemudian dibagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok yang mendapat paparan asap rokok kretek biasa selama induksi *formaldehyde* (K1), kelompok yang mendapat paparan asap rokok kretek biasa sesudah induksi *formaldehyde* (K2), kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek selama

induksi *formaldehyde* (P1), serta kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek sesudah induksi *formaldehyde* (P2). Selama percobaan hewan coba ditempatkan di dalam kandang sesuai kelompok perlakuan dan diberi makan dan minum secara *ad libitum*. Kemudian satu ekor mencit dari tiap kelompok akan diterminasi pada minggu ke – 9 untuk dilihat perubahan sel mukosa nasofaring. Setelah itu diambil sediaan nasofaring dan dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi untuk dilakukan pemeriksaan Indeks Apoptosis dengan terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan histopatologi epitel mukosa nasofaring. Pemeriksaan histopatologi dilakukan pada setiap blok parafin. Pada setiap sediaan dilakukan perhitungan pada daerah yang paling anaplastik dengan menghindari daerah nekrotik dan sel yang bertumpuk. Perhitungan Indeks Apoptosis dilakukan menurut metode Aihara M *et. al* yaitu dengan menghitung badan apoptotik per 100 sel tumor dari area yang signifikan dengan perbesaran 400x pada 10 lapangan pandang dari tiap preparat dalam satu blok parafin kemudian diambil rata – ratanya. Rumus Indeks Apoptosis ialah sebagai berikut :

$$\text{Indeks Apoptosis (IA)} = (\text{sel apoptosis} / \text{total sel}) \times 100\%$$

Jenis data dalam penelitian ini adalah data primer yang didapat dari hasil perhitungan skor perubahan histopatologi epitel mukosa nasofaring mencit C3H dan perhitungan indeks apoptosis menurut metode Aihara M *et. al*. Data dikelompokkan berdasarkan variabelnya dalam skala nominal, rasio, dan ordinal. Untuk perhitungan indeks apoptosis dilakukan uji normalitas menggunakan Shapiro Wilk. Uji hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji one way anova sebagai uji parametrik jika memenuhi syarat. Jika syarat uji parametrik tidak terpenuhi maka digunakan uji Kruskal-Wallis sebagai uji non parametriknya dilanjutkan dengan uji posthoc Mann Whitney sedangkan untuk penilaian skor perubahan histopatologi, data cukup dianalisis dengan menggunakan uji Kruskal Wallis. Data yang didapat diolah dengan menggunakan komputer.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan 32 ekor mencit C3H yang dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok yang mendapat paparan asap rokok kretek biasa selama induksi *formaldehyde* (K1), kelompok yang mendapat paparan asap rokok kretek biasa sesudah induksi *formaldehyde* (K2), kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek selama induksi *formaldehyde* (P1), serta kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek sesudah induksi *formaldehyde* (P2). Dua ekor mencit mati selama proses adaptasi sebelum perlakuan dimulai, serta terdapat dua ekor mencit yang berjenis kelamin betina sehingga dieksklusikan. Pada 9 minggu pertama penelitian, satu ekor mencit dari tiap kelompok diterminasi, untuk dinilai proses karsinogenesis nasofaringnya. Kemudian empat mencit lainnya dieksklusi karena mati. Di akhir penelitian, mencit yang tersisa sebanyak 20 ekor, dimana jumlah sampel minimal sebanyak 5 ekor per kelompok masih terpenuhi. Selanjutnya seluruh mencit yang tersisa diterminasi untuk diambil nasofaringnya.

Sediaan nasofaring kemudian diwarnai dengan pengecatan HE. Kemudian dilakukan pemeriksaan skor histopatologi pada tiap preparat secara membuta. Hasil pemeriksaan skor histopatologi epitel nasofaring mencit C3H dapat dilihat dalam tabel 1 dan 2.

Tabel 1. Skoring Histopatologi Epitel Mukosa Nasofaring

Kelompok	Skor Histopatologi Epitel Mukosa Nasofaring				
	Nomor Mencit				
	1	2	3	4	5
Diberi paparan kretek biasa selama induksi <i>formaldehyde</i> (K1)	4	4	4	4	4
Diberi paparan kretek biasa sesudah induksi <i>formaldehyde</i> (K2)	4	4	1	1	1
Diberi paparan <i>divine</i> kretek selama induksi <i>formaldehyde</i> (P1)	1	1	1	4	1
Diberi paparan <i>divine</i> kretek sesudah induksi <i>formaldehyde</i> (P2)	4	1	1	1	1

Tabel di atas menunjukkan bahwa skor histopatologi displasia ringan (skor 4) dicapai oleh keseluruhan mencit pada kelompok yang mendapat paparan asap rokok kretek biasa selama induksi *formaldehyde* (K1) sedangkan skor histopatologi pada ketiga kelompok lainnya adalah bervariasi yaitu normal (skor 1) dan displasia ringan (skor 4).

Tabel 2. Nilai Mean dan Median Skor Histopatologi

Kelompok	Skor Histopatologi Epitel Mukosa Nasofaring	
	Mean±SD	Median
Diberi paparan kretek biasa selama induksi <i>formaldehyde</i> (K1)	4,00±0,00	4
Diberi paparan kretek biasa sesudah induksi <i>formaldehyde</i> (K2)	2,2±1,64	1
Diberi paparan <i>divine</i> kretek selama induksi <i>formaldehyde</i> (P1)	1,6±1,34	1
Diberi paparan <i>divine</i> kretek sesudah induksi <i>formaldehyde</i> (P2)	1,6±1,34	1

Dalam penelitian ini perubahan skor histopatologi hanya mencapai tahap displasia ringan sehingga belum dapat dilihat badan apoptosisnya. Tabel 1 dan tabel 2 memperlihatkan hasil skor histopatologi epitel nasofaring. Berdasarkan nilai mean dan median dari tabel di atas dapat dilihat bahwa hanya kelompok yang mendapat paparan asap rokok kretek biasa selama induksi *formaldehyde* (K1) yang mencapai skor histopatologi displasia ringan (skor 4) sedangkan nilai mean dan median skor histopatologi untuk ketiga kelompok lainnya adalah normal (skor 1).

Tabel 3. Uji Kruskal Wallis Skor Histopatologi Epitel Mukosa Nasofaring

Variabel	Uji	<i>p</i>
Skor Histopatologi Epitel Mukosa Nasofaring	Kruskal-Wallis	0,041

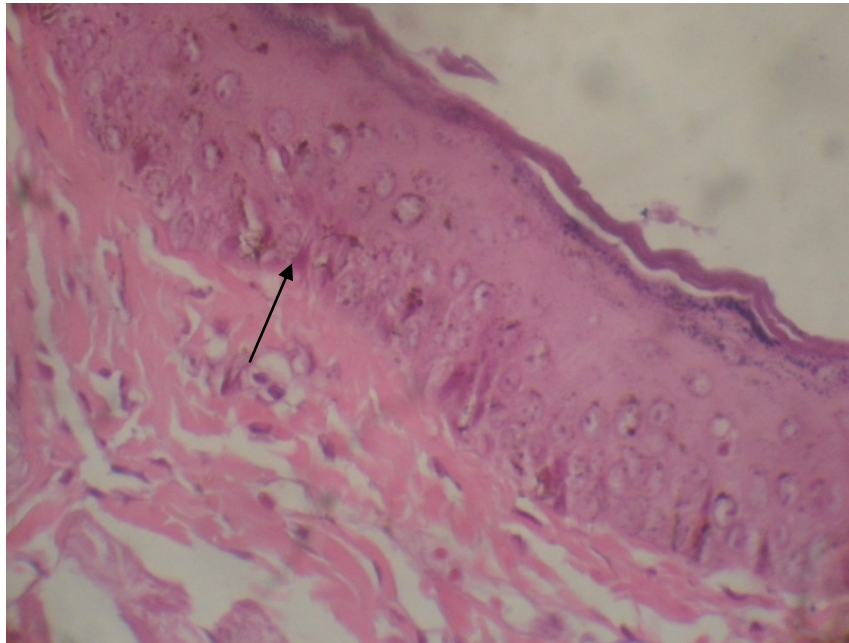
Uji Kruskal-Wallis terhadap variabel skor histopatologi epitel nasofaring dalam kelompok perlakuan diperoleh ($p=0,041$) atau terdapat perbedaan bermakna ($p<0,05$).

Tabel 4. Uji Post Hoc Mann Whitney Skor Histopatologi Epitel Mukosa Nasofaring

Kelompok	Uji	<i>p</i>
Kretek biasa dibanding <i>divine</i> kretek selama induksi <i>formaldehyde</i> (K1-P1)	Mann-Whitney	0,014*
<i>Divine</i> kretek selama induksi dibanding <i>divine</i> kretek sesudah induksi <i>formaldehyde</i> (P1-P2)	Mann-Whitney	1
Kretek biasa selama induksi dibanding kretek biasa sesudah induksi <i>formaldehyde</i> (K1-K2)	Mann-Whitney	0,05
Kretek biasa sesudah induksi dibanding <i>divine</i> kretek sesudah induksi <i>formaldehyde</i> (K2-P2)	Mann-Whitney	0,513

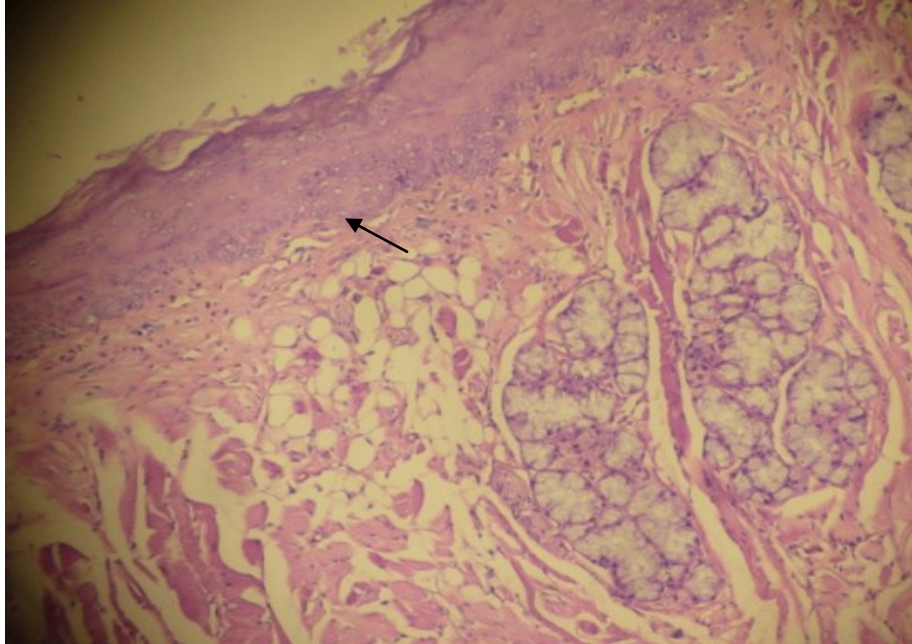
Keterangan : * : Berbeda Bermakna ($p < 0,05$)

Uji Mann-Whitney antara kelompok yang mendapat paparan asap rokok kretek biasa selama induksi *formaldehyde* (K1) dan kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek selama induksi *formaldehyde* (P1) adalah ($p=0,014$) atau terdapat perbedaan bermakna, sedangkan hasil uji Mann Whitney antara kelompok – kelompok yang lain tidak berbeda ($p>0,05$).



Gambar 7. Epitel Nasofaring Normal (HE 400X, skor 1)

Gambar 7. Epitel nasofaring normal. Tampak proliferasi sel masih dalam batas normal. Tidak tampak adanya hiperplasia atau displasia.



Gambar 8. Epitel Nasofaring Displasia Ringan (HE 400X, skor 4)

Gambar 8. Epitel nasofaring displasia ringan. Tampak penebalan pada epitel mukosa, silia menghilang dan adanya proliferasi atau hiperplasia dari lamina basalis dan parabasal yang tidak melebihi sepertiga epitel (tanda panah).

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan dengan menginduksi *formaldehyde* pada mencit C3H melalui uap formalin 20% dan diet formalin 10% sehingga diharapkan timbul proses karsinogenesis nasofaring pada mencit C3H tersebut. Sebagai intervensi diberikan *divine* kretek dan rokok kretek biasa dalam bentuk paparan asap. Pemberian paparan asap *divine* kretek pada kelompok P1 selama 18 minggu bertujuan untuk membuktikan efek preventif dari *divine* kretek, sedangkan pemberian paparan asap *divine* kretek pada kelompok P2 selama 9 minggu kedua bertujuan untuk

membuktikan efek kuratif dari *divine* kretek tersebut. Efek preventif atau kuratif dari *divine* kretek dapat dilihat dari indeks apoptosis dan perubahan histopatologi epitel mukosa nasofaring dimana indeks apoptosis akan menjadi lebih tinggi dan perubahan histopatologi akan terlihat lebih baik.

Berdasarkan penelitian dan juga teori yang telah ada, badan apoptosis hanya dapat dilihat pada sel kanker.¹¹ Sulistyono dalam penelitiannya menyebutkan bahwa apoptosis hanya terjadi pada tahap displasia berat.¹⁰ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa perubahan histopatologi yang terjadi hanya mencapai displasia ringan sehingga untuk perhitungan indeks apoptosis belum dapat dilakukan. Salah satu penyebab mengapa karsinogenesis dalam penelitian ini belum mencapai displasia berat adalah adanya kesalahan teknis yaitu tidak dapat dipastikannya dosis *formaldehida* dalam kadar ppm karena keterbatasan alat dimana seharusnya kadar *formaldehida* dalam udara adalah 10 ppm.¹² Untuk melihat perbedaan makna serta efek preventif dan kuratif dari *divine* kretek dapat dilihat dari skor perubahan histopatologi.

Pada hasil didapatkan adanya perbedaan bermakna skor histopatologi pada kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek selama induksi *formaldehida* (P1) dan kelompok K1. Skor histopatologi pada kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek selama induksi *formaldehida* (P1) lebih baik daripada kelompok yang mendapat paparan asap rokok kretek biasa selama induksi *formaldehida* (K1). Adanya perbedaan bermakna antara kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek selama induksi *formaldehida* (P1) dan kelompok yang mendapat paparan asap rokok kretek biasa selama induksi *formaldehida* (K1) ini menunjukkan bahwa terdapat efek inhibisi proses karsinogenesis nasofaring dalam *divine* kretek. Hal ini juga menunjukkan bahwa efek preventif *divine* kretek lebih baik daripada efek kuratifnya. Efek preventif *divine* kretek ini berhubungan dengan adanya *scavenger* (pembawa radikal bebas dalam tubuh). *Scavenger* ini dapat menangkap dan mengeliminasi radikal bebas dalam rokok seperti NO, NO₂, HCN, CO, dan CO₂ sehingga ia dapat mencegah terjadinya kanker dalam tubuh manusia.⁹

Hasil uji Mann Whitney pada kelompok yang mendapat paparan asap rokok kretek biasa sesudah induksi *formaldehyde* (K2) dan kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek sesudah induksi *formaldehyde* (P2) menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada skor histopatologi pada kelompok perlakuan rokok kretek biasa dan *divine* kretek. Hal ini menunjukkan bahwa *divine* kretek tidak memiliki efek kuratif dalam terapi KNF.

Uji Mann Whitney pada kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek selama induksi *formaldehyde* (P1) dan kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek sesudah induksi *formaldehyde* (P2) menunjukkan hasil yang tidak berbeda. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa paparan asap *divine* kretek berpotensi sebagai anti displasia, dimana potensi preventif *divine* kretek diperankan oleh *scavanger* yang merupakan asam amino dalam bentuk partikel nano (dalam penelitian ini digunakan metionin dan fenilalanin) yang dapat menangkap radikal bebas yang dihasilkan oleh *formaldehyde*.

Perbedaan skor histopatologi yang ekstrim terjadi pada kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek selama induksi *formaldehyde* (P1), kelompok yang mendapat paparan asap *divine* kretek setelah induksi *formaldehyde* (P2), dan kelompok yang mendapat paparan asap rokok kretek biasa setelah induksi *formaldehyde* (K2) dimana skor histopatologi epitel mukosa nasofaring mencit C3H di ketiga kelompok tersebut sangat berbeda jauh yaitu normal dan displasia ringan. Perbedaan yang mencolok ini disebabkan karena perlakuan kurang cermat sehingga dalam 1 kelompok terdapat mencit yang terlalu sedikit atau terlalu banyak memakan makanan yang telah dicampur formalin.

Skor histopatologi dalam penelitian ini tidak dapat mencapai tahap displasia berat seperti pada penelitian sebelumnya sehingga keterbatasan penelitian ini adalah; 1) dosis induksi karsinogenesis nasofaring tidak dapat dipastikan karena keterbatasan alat, 2) keganasan nasofaring di *fossa rosenmuller* pada mencit tidak bisa dilokalisasi secara akurat, 3) studi ini tidak memperlihatkan mekanisme kerja dari asap *divine* kretek secara lengkap.

SIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah :

1. Pemberian paparan asap *divine* kretek selama induksi *formaldehyde* dapat memperbaiki skor perubahan histopatologi pada karsinogenesis nasofaring mencit C3H.
2. Pemberian paparan asap *divine* kretek sesudah induksi *formaldehyde* tidak dapat memperbaiki skor perubahan histopatologi pada karsinogenesis nasofaring mencit C3H.
3. Efek preventif pada *divine* kretek lebih kuat daripada efek kuratifnya.

SARAN

Untuk penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan pemeriksaan lebih lanjut mengenai kandungan asap *divine* kretek dan mekanisme kerja dari asap *divine* kretek secara lengkap. Selain itu perlu diperhitungkan secara tepat konsentrasi *formaldehyde* dengan menggunakan formaldehydometer agar karsinogenesis sampai ke tahap displasia berat. Dosis asap *divine* kretek dalam udara (dengan satuan ppm) juga perlu diperhitungkan agar hasil penelitian menjadi lebih akurat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian PKMP yang didanai oleh DIKTI melalui Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian 2012 melalui seleksi proposal. Penulis menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Awal Prasetyo M. Kes, Sp. THT – KL selaku dosen pembimbing penelitian ini. Tidak lupa pula ucapan terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Sarjadi, Sp. PA (K) yang telah memberi dorongan dan saran dalam proses penyelesaian Karya Tulis Ilmiah ini, juga kepada dr. Udadi Sadhana, M. Kes, Sp. PA yang telah membantu dalam pembacaan preperat dan kepada DIKTI yang telah membiayai penelitian ini sesuai dengan surat pengumuman PKM-P 2012 No : 007/E5.3/PKM/2012 serta pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dubrulle F, Souillard R, Hermans R. 2007. Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. *eur radiol* [serial online]. 2007 [cited 2011 July 26]. 17 : 2622 – 2630. Available from : <http://www.springerlink.com/content/gq06g75623714522/>
2. Kominfo Jatimprov. Pria rentan terkena kanker nasofaring [homepage on the internet]. c2010 [updated 2010 April 12; cited 2010 July 26]. Available from : <http://kominfo.jatimprov.go.id/watch.php?id=21396&k=1>
3. Wiliyanto O. Insidensi Kanker kepala leher berdasarkan diagnosis patologi anatomi di RS Dr Kariadi Semarang Periode 1 Januari 2001–31 Desember 2005. 2006 [cited 2011 Desember 2]. Available from : <http://eprints.undip.ac.id/20998/1/Onggo.pdf>
4. Conolly RB, Kimbell JS, Janszen D, Schlosser PM, Kalisak D, Preston J, Miller FJ. Biologically motivated computational modeling of *formaldehyde* carcinogenicity in the F344 rat. *Toxicological Sciences* [serial online]. 2003 [cited 2012 February 3]; 75:432–447. Available from: <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/75/2/432.full.pdf>
5. Harvie J. Eliminating mercury use in hospital laboratories : a step toward zero discharge. *Public Health Reports* [serial online]. 1999 [cited 2012 February 3] ; 114 : 353 – 358. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1308496/pdf/pubhealthrep00026-0063.pdf>
6. Sumitro BS. *Divine* kretek innovation of cigarette smoke particulates in regard to reduce harm and gain health outcome. *Smartbio* [serial on the Internet]. 2011 [cited 2011 July 26]. Available from : smartbio.org

7. Saraswati. Upaya penanganan berbagai penyakit akibat radikal bebas dengan balur-*divine* kretek. Sehari Konsep Sehat Sakit dari Sudut Pandang Nanobiologi; 2011 July 23; Semarang.
8. Sarjadi. Kompleksitas sistem sel. Seminar Sehari Konsep Sehat Sakit dari Sudut Pandang Nanobiologi; 2011 July 23; Semarang.
9. Sumitro BS, Zahar G. Overcoming cigarette for health without altering the flavor (brief illustration of scientific background and evidences). 2011 [cited 2011 September 15]. Available from : http://smartbio.ub.ac.id/web/images/slide/Research_of_Divine_Cigarette.pdf
10. Sulistyoyo H. Inhibisi aktivitas proliferasi sel dan perubahan histopatologi epitelial mukosa nasofaring mencit c3h dengan pemberian ekstrak benalu teh [Master Thesis]. Semarang : Universitas Diponegoro; 2010 [cited 2011 July 25]. Available from : http://eprints.undip.ac.id/24718/1/HIDAYAT_SULISTYO.pdf
11. Purnama AA. Pengaruh pemberian *echinacea purpurea* terhadap produksi ifn- γ dan indeks apoptosis sel tumor mencit dengan kanker payudara yang mengalami stres [Master Thesis]. Semarang : Universitas Diponegoro ; 2008 [cited 2012 January 25]. Available from : http://eprints.undip.ac.id/16004/1/A_Agung_Purnama.pdf
12. Health and Safety Executive. The carcinogenicity of *formaldehyde* [homepage on the Internet]. 2004 [cited 2012 January 30]. Available from: <http://www.hse.gov.uk/aboutus/meetings/iacs/acts/watch/130105/p6annex2.pdf>