

Risiko Kanker Leher dan Kepala pada Penggunaan Tembakau Kunyah

Filian Tuhumury^{1*},
Wiwi Kertadjaya²,
Purnamawati
Purnamawati²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Departemen Histopatologi Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan tumbuhnya sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal yang lalu berubah menjadi sel kanker. Diantara banyak jenis kanker, kanker kepala dan leher merupakan salah satu jenis kanker yang berkembang di sekitar jaringan dan organ kepala serta leher. Beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan peluang seseorang terkena kanker kepala dan leher adalah merokok tembakau, termasuk diantaranya tembakau kunyah. Penggunaan tembakau kunyah menghasilkan lebih dari 70 karsinogen, seperti nitrosamin khusus tembakau (TSNA/*Tobacco specific nitrosamines*), polisiklik hidrokarbon aromatik (PAH), aldehida, dan logam berat, sebagai penyebab utama kanker kepala dan leher. *Literature review* ini dibuat untuk mengetahui risiko kanker leher dan kepala pada penggunaan tembakau kunyah. Metode dalam pembuatan *literature review* berupa tinjauan kepustakaan dengan mengumpulkan beberapa landasan teori dari berbagai jurnal penelitian, internet, dan artikel ilmiah lainnya. Mengumpulkan jurnal penelitian dari berbagai *database* untuk dianalisis. Jurnal atau artikel yang didapatkan merupakan hasil dari pencarian di *Google Scholar*, *ProQuest* dan *PubMed*. Hasil menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara risiko kanker kepala dengan penggunaan tembakau kunyah.

Kata kunci: kanker kepala dan leher, risiko kanker, tembakau kunyah

Literature Review: Risk of Neck and Head Cancer in Chewing Tobacco Use

Corresponding Author : Filian Tuhumury

Corresponding Email : filian.2016fk036@civitas.ukrida.ac.id

Submission date : February 21st, 2024

Revision date : August 14th, 2024

Accepted date : December 12th, 2024

Published date : December 20th, 2024

Copyright (c) 2024 Filian Tuhumury, Wiwi Kertadjaya, Purnamawati Purnamawati



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Cancer is a disease characterized by abnormal growth of body tissue cells that then turn into cancer cells. Among the many types of cancer, head and neck cancer is one type of cancer that develops around the tissues and organs of the head and neck. Some risk factors that can increase a person's chances of developing head and neck cancer are tobacco smoking, including chewing tobacco. The use of chewed tobacco produces more than 70 carcinogens, such as tobacco specific nitrosamines (TSNA), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), aldehydes, and heavy metals, as the main cause of head and neck cancer. This literature review was made to determine the risk of neck and head cancer in the use of chewing tobacco. The method in making this review literature is in the form of a literature review by collecting several theoretical foundations from various research journals, the internet, and other scientific articles. Collect research journals from various databases for analysis. Journals or articles obtained are the results of searches on *Google Scholar*, *ProQuest* and *PubMed*. The results of this literature review show that there is a significant association between the risk of head cancer and the use of chewing tobacco.

Keywords: cancer risk, chewing tobacco, head and neck cancer

How to Cite

Tuhumury F, Kertadjaya W, Purnamawati P. Literature Review: Risk of Neck and Head Cancer in Chewing Tobacco Use. *JMedScientiae*. 2024;3(3): 414-. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/2980> DOI: <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v3i3.2980>

Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan yang menyebabkan kematian terbesar nomor 6 di dunia dengan angka kematian sekitar 8 juta orang setiap tahunnya.^{1,2} Diantara banyak jenis kanker, kanker kepala dan leher merupakan salah satu jenis kanker yang berkembang di sekitar jaringan dan organ kepala serta leher. Ini termasuk kanker laring, tenggorokan, bibir, mulut, hidung, sinus, dan kelenjar liur.

Beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan peluang seseorang terkena kanker kepala dan leher adalah merokok tembakau, termasuk diantaranya tembakau kunyah. Tembakau kunyah adalah daun tembakau bergranul lebih besar yang dipelintir atau dipotong-potong secara kasar. Sedangkan untuk tembakau hisap adalah tembakau bergranul lebih halus yang terlihat seperti kantong teh dan dibungkus dalam kemasan kertas atau kaleng kecil.

Tembakau kunyah merupakan salah satu jenis tembakau yang dikonsumsi dengan cara dikunyah. Digunakan dengan cara meletakkan tembakau kunyah di dalam mulut, tepatnya di antara pipi bagian dalam dan gusi di bagian bawah rahang, lalu dikunyah agar rasa dan nikotinya terasa.

Tembakau kunyah merupakan salah satu faktor risiko yang berpotensi meningkatkan kanker karena kandungan nikotin sebagai karsinogen yang tinggi di bandingkan dengan asap rokok.^{3,4} Di Indonesia, penggunaan tembakau kunyah masih sangat tinggi, terutama di daerah-daerah tertentu. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018, prevalensi orang yang mengonsumsi tembakau kunyah pada penduduk Indonesia usia 15 tahun ke atas menurun dari 34,2% di tahun 2007 ke 33,8% di tahun 2018.⁵

Tembakau kunyah mengandung beberapa karsinogen dan molekul beracun yang lainnya terdaftar oleh *International Agency for Research on Cancer*.⁶ Penggunaan tembakau kunyah menghasilkan lebih dari 70 karsinogen, seperti nitrosamin khusus tembakau (TSNA/*Tobacco specific nitrosamines*), polisiklik hidrokarbon aromatik (PAH), aldehida, dan logam berat. Sebagai penyebab utama kanker kepala dan leher pada manusia, selain itu pH dan kadar air dalam tembakau kunyah dapat menyebabkan terjadinya karsinogenik.⁷

Sebagian besar kanker rongga mulut, orofaring, hipofaringeal, dan laring adalah karsinoma sel skuamosa. Karsinoma sel skuamosa disebabkan oleh mutasi atau perubahan DNA pada sel skuamosa di kulit. Mutasi tersebut menyebabkan sel skuamosa menjadi tumbuh tidak terkendali dan hidup lebih lama. Gejala awal karsinoma sel skuamosa adalah munculnya bercak merah yang bersisik atau benjolan yang terasa kering, gatal, dan berubah warna. Pada bagian dalam mulut, misalnya lidah, gusi, atau dinding mulut, gejala awalnya dapat berupa bercak putih yang tidak bisa dibersihkan.

Pada kanker kepala dan leher kurangnya gejala awitan dan belum tersedianya teknik skrining yang lebih efektif menyebabkan mayoritas pasien kanker kepala dan leher didiagnosis pada stadium lanjutan. Dengan terapi multimodal saat ini, seperti pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi berbasis platinum prognosis pasien dengan kanker kepala dan leher lanjut masih rendah dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun kurang dari 50%.⁸

Metodologi

Pencarian *database* yang digunakan meliputi *Google Scholar PubMed, ProQuest*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel, yaitu *head and neck cancer risk, chewing tobacco*. Terdapat 25 artikel yang diperoleh melalui pencarian yang menggunakan kata kunci tersebut. Namun melalui proses seleksi sesuai dengan analisis tujuan, kesesuaian topik, metode penelitian yang digunakan, hasil dari setiap artikel, serta keterbatasan yang terjadi hingga hasil akhir didapatkan 14 artikel yang sesuai dalam pembuatan *literature review*.

Secara teori, penggunaan tembakau kunyah dapat menyebabkan kanker kepala dan leher. Karena tembakau kunyah mengandung zat-zat karsinogenik seperti *nitrosamine* khususnya TSNA, polisiklik, aromatik hidrokarbon, dan logam berat yang dapat merusak DNA sel-sel epitel skuamosa di rongga mulut.

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Ekstraksi Database

Nama	Subjek	Metode	Intervensi	Outcome
Rimal et al. (2019) ⁹	200 pasien	Penelitian deskriptif kualitatif yang menjelaskan risiko kanker mulut	Pemeriksaan skrining gangguan ganas mulut dan kanker mulut	Didapatkan lebih dari 40% populasi penelitian mengunyah tembakau, 52 memiliki karsinoma sel skuamosa dan 8 memiliki karsinoma verukosa. Hasil didapat <i>p value</i> 0,05 dan terbukti bawah penggunaan tembakau kunyah dapat menyebabkan risiko kanker kepala dan leher terutama karsinogen sel skuamosa oral dan karsinoma verukolosa
Chang et al. (2020) ¹⁰	601 pasien	Case control	Wawancara langsung dilakukan oleh anggota staf terlatih dengan menggunakan kuesioner untuk mengumpulkan informasi tentang faktor demografis, riwayat pekerjaan, faktor diet, riwayat medis, riwayat tempat tinggal, riwayat reproduksi (khusus perempuan), kualitas hidup (khusus kasus), dan rincian riwayat merokok tembakau, kebiasaan mengunyah, dan konsumsi alkohol.	Penelitian menemukan bahwa individu yang merokok tembakau, mengunyah produk tembakau, dan minum alkohol memiliki peningkatan risiko kanker kepala dan leher dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki kebiasaan merokok tembakau dan mengunyah tembakau. Berdasarkan penelitian ini <i>p value</i> <0,001 ada hubungan yang signifikan antara penggunaan tembakau kunyah dan risiko kanker kepala dan leher.
Nouman et al. (2022) ¹¹	300 pasien	Case control, retrospektif	Penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu dengan kasus 150 pasien dan kontrol 150 pasien. Pada pasien yang mengkonsumsi tembakau	Penelitian ada hubungan yang signifikan antara penggunaan tembakau kunyah dan risiko kanker kepala dan leher. Penelitian juga menemukan bahwa penggunaan tembakau kunyah merupakan faktor risiko untuk mengembangkan kanker kepala dan leher.
Sharma et al. (2019) ¹²	362 pasien	Retrospektif	Rekam medis dari 362 pasien HNSCC yang terdiri dari 272 laki-laki dan 90 perempuan	Penelitian menunjukkan penggunaan tembakau kunyah merupakan faktor risiko utama untuk kanker kepala dan leher. pendidikan (rasio odds [OR] 3,381, interval kepercayaan 95% [CI] 1,547–7,389, <i>p</i> = 0,002) dan kebiasaan konsumsi tembakau. Risiko pengembangan HNSCC secara statistik lebih tinggi di antara pengunyah tembakau yang buta huruf, sekitar tiga kali lebih banyak daripada yang bukan pengunyah.
Hashmi et al. (2019) ¹³	105 pasien	Eksperimental retrospektif dari Januari 2008 hingga Desember 2013	Spesimen eksisi kepala dan leher dipilih dari catatan arsip departemen patologi yang menjalani operasi di Rumah Sakit Nasional Liaquat	Penelitian menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi p27kip1 dengan penggunaan pan/gutka (<i>p</i> = 0,004), dan kekambuhan (<i>p</i> = 0,001) Hilangnya ekspresi p27kip1 adalah peristiwa penting yang terlibat dalam patogenesis SCC kepala dan leher yang disebabkan oleh tembakau kunyah.
Bandhary et al. (2018) ¹⁴	88 pasien	Prospektif dengan cross sectional	Situs dan keterlibatan subsitus, histopatologi, stadium dan pengobatan didokumentasikan	57 memiliki karsinoma sel skuamosa oral dan orofaringeal, 11 dengan keganasan laring dan 20 melibatkan hipofaring. Di antara peserta mukosa bukal (n = 22) adalah bagian yang paling umum terlibat, mayoritas (50%) memiliki karsinoma sel skuamosa berdiferensiasi sedang dan 53,4% disajikan pada stadium IV. 2 (2,6%) kasus positif untuk konsensus HPV dan keduanya positif untuk HPV 16, masing-masing satu kasus di laring dan hipofaring. Dalam penelitian signifikan stastisik terlihat dalam hubungan kanker kepala dan leher dengan mengunyah tembakau dengan <i>p- value</i> (<0,001). Dalam penelitian HPV tidak memainkan peran utama dalam karsinogenesis HNSCC tetapi mengunyah tembakau, paparan tembakau dan konsumsi alkohol tetap menjadi faktor risiko utama untuk HNSCC
Khan et al. (2020) ¹⁵	210 pasien	Case control	Kuesioner mencakup pertanyaan tentang informasi demografis seperti usia, jenis kelamin, tingkat melek huruf, provinsi, dan lokasi tumor	Dalam penelitian kami, 40,0% kasus mengonsumsi tembakau dibandingkan dengan 16,7% kontrol, 6,7% kasus menggunakan supari/chalia. Penelitian yang dilakukan, penggunaan tembakau kunyah terkait erat dengan peningkatan risiko kanker kepala dan leher, terutama kanker rongga mulut. memiliki risiko kanker rongga mulut OR pengguna tembakau yang disesuaikan adalah yang tertinggi 4,82 (95% CI; 2,37–9,80) dengan P-0,003value Subyek dengan penggunaan tembakau kunyah secara signifikan terkait dengan risiko rongga mulut setelah disesuaikan dengan usia, jenis kelamin.
Shaik et al. (2019) ¹⁶	60 pasien	Case control	Informasi sosiodemografis dikumpulkan oleh pewawancara dengan informasi tentang usia, kualifikasi pendidikan, status perkawinan,	60 relawan laki-laki dipilih dan masing-masing kelompok terdiri dari 30 relawan, berusia antara 18-30 tahun. Informasi dasar untuk kategori pengguna tembakau kunyah bahwa individu menggunakan produk tembakau kunyah (tembakau <i>Blue bull</i> , dan merk raja) dengan kebiasaan, minimal > 4 kali per hari terdiri dari 30 g selama 3 tahun terakhir.

Anwar et al. (2020)¹⁷	195 pasien	Kuantitatif retrospektif	pendapatan, dan status pekerjaan. Kriteria inklusi adalah kebiasaan pengguna tembakau kunyah Nomor rekam medis, informasi kontak pasien, lokasi tumor, dan tanggal operasi dikumpulkan dari daftar yang diperoleh dan dilakukan skrining pasien sesuai kriteria inklusi	Berdasarkan penelitian penggunaan tembakau kunyah telah terbukti meningkatkan risiko kanker kepala dan leher. Tembakau kunyah mengandung zat-zat berbahaya seperti nikotin dan kofein yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel, protein, dan DNA. Sebagian besar pasien tergolong SES rendah (68,3%) dan 77,4% terbiasa mengunyah. Jenis kelamin (laki-laki) dan SES secara signifikan berhubungan dengan kebiasaan mengunyah. Studi menunjukkan bahwa orang yang memiliki kebiasaan mengunyah tembakau memiliki peluang 2,3 kali lebih besar untuk terkena kanker kepala dan leher. Selain itu, kebiasaan mengunyah tembakau juga terkait dengan tumor stadium akhir dan kanker mulut, mengunyah tembakau merupakan faktor risiko yang signifikan dalam terjadinya kanker kepala dan leher
Vinothkumar et al. (2020)¹⁸	116 pasien	Case control	Dikonfirmasi secara klinis dan histopatologis yang dirawat di rumah sakit selama periode Juni 2018 hingga Mei 2019	Mengunyah tembakau merupakan faktor risiko terkuat yang berhubungan dengan kanker mulut. Hubungan yang signifikan secara statistik terlihat dengan durasi, usia saat mulai, frekuensi mengunyah dan mempertahankan pound tembakau dalam semalam.
Alamgir & Shaikh. (2021)¹⁹	358 pasien	Case control retrospektif selama 5 tahun	Kasus kanker sel skuamosa oral yang dikonfirmasi secara histologis pada kelompok A, cerouslesions prakelompok oral yang didiagnosis secara klinis pada kelompok B, dan kebiasaan -kontrol yang cocok dalam kelompok C	Penelitian penggunaan tembakau kunyah secara signifikan meningkatkan risiko terkena kanker kepala dan leher, terutama kanker mulut. <i>Odds ratio</i> pengunyah 6,13 (95% CI, 2,26-16,60). Risiko terkena kanker mulut ditemukan 6,13 kali lebih tinggi pada pengunyah tembakau dibandingkan dengan yang tidak pernah mengunyah tembakau. Dibagi menjadi 3 kelompok 150(42%) berada di kelompok A, 100(28%) berada di kelompok B dan 108(30%) berada di kelompok C. Dari semua pasien kelompok A, 125 (83,33%) dan 96 (96%) pada kelompok B memiliki riwayat positif penggunaan tembakau, dengan pengunyah tembakau penelitian yang dilakukan terdapat hubungan antara mengunyah tembakau dengan risiko kanker kepala dan leher. mengunyah tembakau terkait dengan peningkatan risiko kanker kepala dan leher, termasuk kanker mulut, faring, dan kanker orofaring
Ahmed et al. (2022)²⁰	197 pasien	Deskriptif analitik	Kuesioner sistematis digunakan untuk mengumpulkan data klinikopatologis dan sosial ekonomi	Penggunaan tembakau kunyah lebih umum di antara individu dengan latar belakang sosial ekonomi rendah, pendidikan terbatas, dan kesadaran akan zat berbahaya yang ada dalam produk tembakau. Hasil penelitian menunjukan bahwa mengunyah tembakau adalah penyebab utama dari oral <i>squamous cell carcinoma</i> (OSCC). Prevalensi penggunaan tembakau lebih tinggi di antara kelompok berpenghasilan rendah dan individu dengan status sosial ekonomi rendah. Selain itu, laki-laki memiliki prevalensi mengunyah tembakau yang lebih tinggi dibandingkan perempuan. Perilaku mengunyah tembakau secara substansial berhubungan dengan jenis kelamin laki-laki dan pendidikan <i>p value</i> 0,05. Dalam penelitian ini penggunaan tembakau kunyah juga berperan secara signifikan dalam meningkatkan risiko kanker kepala dan leher.
Debiase et al. (2020)²¹	510 pasien	Studi kohort individual	Survei anonim terhadap semua pasien yang datang ke klinik otolaringologi untuk menilai pengetahuan tentang faktor risiko kanker kepala dan leher	Sebanyak 510 pasien menanggapi dengan benar untuk setiap faktor risiko kanker dan perbandingan persentase benar antara pasien kanker dan non-kanker. Berdasarkan penelitian bahwa penggunaan tembakau kunyah merupakan faktor risiko yang signifikan dalam perkembangan kanker kepala dan leher. Sebanyak 510 pasien terdaftar dalam penelitian termasuk 69 pasien (13,5%) dengan riwayat kanker kepala dan leher. Faktor risiko yang paling dikenal oleh semua pasien adalah rokok (83,7%) dan tembakau kunyah (77,5%).
Batra et al. (2021)²²	90 pasien	Retrospektif analitik selama 8 tahun	Kriteria pemilihan individu, penggunaan tembakau 4-5 kali sehari selama minimal 8 tahun	Perubahan sitomorfometrik bisa menjadi indikator paling awal dari perubahan seluler. Ada penurunan progresif diameter sel, peningkatan diameter inti, dan rasio diameter sel nuklir dalam sel epitel mukosa bukal dari semua pengguna tembakau kunyah, dibandingkan dengan kontrol normal. Penelitian terdapat hubungan antara penggunaan tembakau kunyah dan risiko kanker kepala dan leher. Selain itu, penelitian juga menunjukkan bahwa penggunaan tembakau kunyah dapat menyebabkan perubahan sitomorfometrik pada sel epitel mulut, yang dapat menjadi indikator awal untuk diagnosis dini lesi premaligna dan ganas oral. Perubahan ini dapat diamati melalui analisis sitomorfometrik seperti ukuran inti, ukuran seluler, dan rasio diameter sel inti.

Kerusakan DNA dapat menyebabkan mutasi genetik, proliferasi sel abnormal dan hilangnya mekanisme apoptosis yang normal. Selanjutnya zat-zat karsinogenik khususnya TSNA yang terkandung didalam tembakau kunyah dapat menginduksi respon inflamasi kronis dan mengganggu homeostasis oral normal dan memicu mekanisme yang dapat berkembang menjadi karsinogenesis. Dari 14 jurnal review menyatakan bawah penggunaan tembakau kunyah memiliki hubungan yang bermakna dengan resiko kanker kepala dan leher.

Menurut penelitian Rimal *et al.*, penggunaan tembakau kunyah telah terbukti meningkatkan risiko kanker kepala dan leher dengan cara studi *cross-sectional*, subjek penelitiannya berjumlah 200 orang, dengan rentan usia 16-70 tahun yang dilakukan dengan skrining gangguan ganas mulut dan kanker mulut. Hasil didapat *p value* 0,20 dan terbukti bawah penggunaan tembakau kunyah dapat menyebabkan risiko kanker kepala dan leher terutama karsinogen sel skuamosa oral dan karsinoma verukolosa

Menurut penelitian Chang *et al.*, merokok dan mengunyah tembakau merupakan salah satu faktor risiko terpapar kanker kepala dan leher. Penelitian tersebut menggunakan metode penelitian kasus-kontrol di RS BPKMPCH Nepal dari tahun 2016-2018, dengan jumlah 601 responden dengan nilai *p value* <0,001 yang signifikan. Data penelitian menunjukan bawah individu yang merokok tembakau dan mengunyah tembakau memiliki peningkatan risiko kanker kepala dan leher 13 kali dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki kebiasaan merokok tembakau dan mengunyah tembakau. Berdasarkan penelitian ada hubungan yang signifikan antara penggunaan tembakau kunyah dan risiko kanker kepala dan leher.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Satheesh *et al.*, terbukti memiliki hubungan yang bermakna antara karsinoma sel skuamosa kepala dan leher dengan mengunyah tembakau, merokok, dan konsumsi alcohol. Penelitian tersebut menggunakan metode penelitian studi *cross-sectional* propektif dilakukan di pusat rujukan tersier dari Januari 2014 – Maret 2016, dengan jumlah 88 responden dengan kanker kepala dan leher. Hasil didapatkan *p-value* <0,001; menyatakan bahwa mengunyah tembakau, merokok, dan konsumsi alcohol merupakan faktor risiko yang signifikan untuk karsinoma sel skuamosa kepala dan leher. Studi

juga menyelidiki peran infeksi human papillomavirus (HPV) dalam pengembangan karsinoma sel skuamosa kepala dan leher. Namun hasil penelitian menunjukkan bahwa HPV tidak memainkan peran utama dalam karsinogenesis karsinoma sel skuamosa kepala dan leher

Penelitian yang dilakukan oleh Khan *et al.*, menyatakan penggunaan tembakau kunyah terkait erat dengan peningkatan kanker kepala dan leher, terutama kanker rongga mulut. Penelitian menggunakan metode studi kasus kontrol, subjek penelitian terdiri dari 90 responden. Kemudian data dianalisis menggunakan uji *Chi Square* dengan nilai *p value* 0,005 dan terbukti bawah pengguna tembakau kunyah meningkatkan risiko kanker kepala dan leher, terutama kanker rongga mulut hingga 4,98 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak pernah menggunakan tembakau kunyah. Semakin lama seseorang menggunakan tembakau kunyah, semakin tinggi risikonya terkena kanker rongga mulut. Pengguna tembakau kunyah selama lebih dari 20 tahun memiliki risiko kanker rongga mulut hingga 4,52 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak pernah menggunakan tembakau kunyah. Tembakau kunyah yang digunakan dan durasi penggunaan tembakau kunyah juga berperan secara signifikan dalam meningkatkan risiko kanker kepala dan leher.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Shaik *et al.*, penggunaan tembakau kunyah telah terbukti meningkatkan risiko kanker kepala dan leher. penelitian ini terdiri dari 66 responden dengan nilai *p value* 0,05 yang menyatakan bahwa peningkatan yang signifikan dalam kadar nikotin dan kotinin metabolit dalam plasma, air liur, dan urin pada pengguna tembakau kunyah mengandung zat-zat berbahaya yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel, protein, dan DNA. Selain itu, penggunaan tembakau kunyah juga dapat meningkatkan konsentrasi oksida nitrat dalam plasma, yang dapat menyebabkan gangguan pada pembuluh darah dan sirkulasi, bahkan dapat menginduksi kematian sel. penelitian ini juga menunjukkan bahwa penggunaan tembakau kunyah dapat menyebabkan faktor risiko kanker kepala dan leher.

Penelitian yang dilakukan oleh Anwar *et al.*, terdapat hubungan antara kebiasaan mengunyah tembakau dengan peningkatan risiko kanker kepala dan leher. Penelitian menggunakan metode skrining pasien sesuai

kriteria inklusi, dengan jumlah 195 responden. Studi menunjukkan bahwa orang yang memiliki kebiasaan mengunyah tembakau memiliki peluang 2,3 kali lebih besar untuk terkena kanker kepala dan leher. Selain itu, kebiasaan mengunyah tembakau juga terkait dengan tumor stadium akhir dan kanker mulut, mengunyah tembakau merupakan faktor risiko yang signifikan dalam terjadinya kanker kepala dan leher

Secara teori, penyebab kanker kepala dan leher pada riwayat penggunaan tembakau kunyah yang lama dan penggunaan tembakau kunyah perharinya yang begitu cukup banyak bisa menyebabkan penebalan lesi putih pada gusi. Lesi putih juga dikenal sebagai keratosis tembakau kunyah, seiring perkembangan lesi, mukosa menjadi lebih keratolitik dan lebih tebal, apabila penggunaan tembakau kunyah lebih sering maka perkembangan lesi, mukosa menjadi lebih keratolitik dan lebih tebal. Karena tembakau kunyah mengandung zat-zat karsinogenik seperti nitrosamin khususnya TSNA, polisiklik, aromatik hidrokarbon, dan logam berat yang dapat merusak DNA sel-sel epitel skuamosa di rongga mulut. Kerusakan DNA ini dapat menyebabkan mutasi genetik, proliferasi sel abnormal dan hilangnya mekanisme apoptosis yang normal. Selanjutnya zat-zat karsinogenik khususnya TSNA yang terkandung didalam tembakau kunyah dapat menginduksi respon inflamasi kronis dan mengganggu homeostasis oral normal dan memicu mekanisme yang dapat berkembang menjadi karsinogenesis.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian di atas, terdapat kesamaan pada hasil yang diperoleh yaitu tembakau kunyah yang dikonsumsi dengan cara dikunyah terbukti dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker leher dan kepala. Karsinogen kimia yang terkandung dalam tembakau yang dikonsumsi dapat memicu terjadinya proses inflamasi yang menyebabkan kerusakan pada sel-sel mukosa khususnya pada area kepala dan leher, proses inflamasi kronik akibat pengulangan penggunaan tembakau, mekanisme metabolik yang patologis (onkogenik), serta stress oksidatif yang mengakibatkan terjadinya mutasi pada DNA merupakan proses yang saling berkorelasi yang menjadi inisiator pada promosi dan progresi karsinogenesis.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic: Offer help to quit tobacco use. Geneva: WHO; 2019.
2. Sinha DN, Gupta PC, Kumar A, Bhartiya D, Agarwal N, Sharma S, Singh H, Parascandola M, Mehrotra R. The poorest of poor suffer the greatest burden from smokeless tobacco use: A study from 140 countries. *Nicotine and Tobacco Research*. 2018;20(12):1529-32.
3. Siddiqi K, Husain S, Vidyasagan A, Readshaw A, Mishu MP, Sheikh A. Global burden of disease due to smokeless tobacco consumption in adults: an updated analysis of data from 127 countries. *BMC Medicine*. 2020;18(1):1-22.
4. Gupta AK, Tulsyan S, Bharadwaj M, Mehrotra R. Grass roots approach to control levels of carcinogenic nitrosamines, NNN and NNK in smokeless tobacco products. *Food and Chemical Toxicology*. 2019;124:359-66.
5. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2019.
6. International Agency for Research on Cancer. Personal habits and indoor combustions: a review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Part E):1-598.
7. Sankhla B, Kachhwaha K, Hussain SY, Saxena S, Sireesha SK, Bhargava A. Genotoxic and carcinogenic effect of gutkha: a fast-growing smokeless tobacco. *Addiction & Health*. 2018;10(1):52.
8. Chow LQ. Head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(1):60-72.
9. Rimal J, Shrestha A, Maharjan IK, Shrestha S, Shah P. Risk assessment of smokeless tobacco among oral precancer and cancer patients in Eastern Developmental Region of Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(2):411-415
10. Chang CP, Siwakoti B, Sapkota A, Gautam DK, Lee YC, Monroe M, Hashibe M. Tobacco smoking, chewing habits, alcohol drinking and the risk of head and neck cancer in Nepal. *International Journal of Cancer*. 2020;147(3):866-75.
11. Nouman M, Haider G, Beg S, Shahid A, Nawaz SA, Nouman R. Smokeless tobacco use and its association with head and neck

- tumors and its relationship with Ethnicity; A hospital based study. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. 2022;72(5):1653-57.
12. Sharma JD, Baishya N, Katakki AC, Kalita CR, Das AK, Rahman T. Head and neck squamous cell carcinoma in young adults: A hospital-based study. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2019;40(S 01):S18-22.
 13. Hashmi AA, Aijaz S, Irfan M, Hussain ZF, Hashmi SK, Asif H, Faridi N. Low p27 kip1 expression in head and neck squamous cell carcinoma: association with risk factors and adverse outcomes. *Applied Cancer Research*. 2019;39:1-8.
 14. Bandhary SK, Shetty V, Saldanha M, Gatti P, Devegowda D, Pushkal SR, Shetty AK. Detection of human papilloma virus and risk factors among patients with head and neck squamous cell carcinoma attending a tertiary referral centre in South India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2018;19(5):1325.
 15. Khan SZ, Farooq A, Masood M, Shahid A, Khan IU, Nisar H, Fatima I. Smokeless tobacco use and risk of oral cavity cancer. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020;50(2):291-7.
 16. Shaik FB, Nagajothi G, Swarnalatha K, Kumar CS, Maddu N. Quantification of nicotine and cotinine in plasma, saliva, and urine by HPLC method in chewing tobacco users. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2019;20(12):3617.
 17. Anwar N, Pervez S, Chundrigger Q, Awan S, Moatter T, Ali TS. Oral cancer: Clinicopathological features and associated risk factors in a high risk population presenting to a major tertiary care center in Pakistan. *Plos One*. 2020;15(8):e0236359.
 18. Vinothkumar G, Girija G, Manikandan M, Vincent A, Newtonraj A. Prevalence and determinants of tobacco use in a remote rural area of South India: a community based cross sectional study. *Int J Community Med Public Health*. 2020;7:3499.
 19. Alamgir MM, Shaikh F. Life-time tobacco consumption and oral cancer among citizens of a high incidence metropolis. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2021;71(6):1588-91.
 20. Ahmed N, Rai D, Ali SS, Kumar A, Aftab AA, Haqdad M. Clinicopathological characteristics and related risk factors of oral cancer: A cross-sectional study. *Int J Cur Res Rev*. 2022;14(12):78.
 21. DeBiase C, Ni G, Gildener-Leapman N, Galati L. Patient awareness of head and neck cancer risk factors: Assessment of the general otolaryngology population. *Authorea Preprints*. 2020.
 22. Batra M, Hande AH, Gawande MN, Patil SK, Sonone A, Sharma PN. Cytomorphometric evaluation of the epithelial cells of buccal mucosa in smokeless tobacco users: In vivo study. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*. 2021;16(1):63-7.