

## PERAN KAFEIN PADA KOPI DAN TEH SEBAGAI ALTERNATIF PENCEGAHAN PENYAKIT KARSINOMA KULIT NON-MELANOMA : SEBUAH *LITERATUR REVIEW*

Muhammad Alfi Reza<sup>1\*</sup>, Fathannia Rizky Diennillah<sup>2</sup>

Dokter Puskesmas Tanralili Maros<sup>1</sup>, Dokter Klinik Pratama UNHAS Baraya<sup>2</sup>

\*Corresponding Author : muhammadalfifaal@gmail.com

### ABSTRAK

Insiden kanker kulit meningkat di seluruh dunia, sebagai akibat dari paparan sinar matahari kronis, perubahan iklim dan kondisi individu dan sosial. Secara keseluruhan, kanker kulit termasuk cutaneous melanoma (CM) dan non-melanoma skin cancer (NMSC) yang terutama diwakili oleh karsinoma sel basal (BCC) dan karsinoma sel skuamosa (SCC). Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah literatur review yang merupakan metode secara sistematis, eksplisit dan reproduksibel untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan sintesis terhadap karya - karya hasil penelitian dan hasil pemikiran yang sudah dihasilkan oleh para peneliti dan praktisi. Hasil penelitian menunjukkan aplikasi topikal kafein atau kafein natrium benzoat 0,5 jam sebelum penyinaran UVB menghambat pembentukan dimer timin yang diinduksi UVB dan menghambat lesi kulit terbakar akibat sinar matahari yang diinduksi UVB, dan kafein natrium benzoat lebih efektif daripada kafein. Analisis meta ini terdiri dari jumlah penelitian terbesar dibandingkan dengan meta-analisis sebelumnya. Temuan utama adalah penurunan risiko 22% dari ketiga jenis kanker kulit dengan asupan kopi berkafein. Hubungan ini tidak terjadi pada kopi tanpa kafein. Meta analisis lainnya tidak menemukan hubungan yang signifikan antara teh dan kanker kulit, tetapi menurut hasil penelitian tersebut, teh mengalami penurunan sebesar 15 risiko kanker kulit. Hasil ini masuk akal karena kandungan kafein relatif teh sekitar setengah dari kopi. Penurunan risiko BCC, SCC, NMSC, dan melanoma dengan asupan kafein total masing-masing adalah 12%, 23%, 23%, dan 19%. Dengan menggunakan data ini, ditemukan bahwa jumlah kanker kulit dapat dicegah dan penghematan biaya setiap tahun menjadi signifikan.

**Kata kunci** : ampas kopi, ampas teh, kanker kulit, tabir surya

### ABSTRACT

*The incidence of skin cancer is increasing worldwide, as a result of chronic sun exposure, climate change and individual and social conditions. The method used in this writing is a literature review which is a systematic, explicit and reproducible method for identifying, evaluating and synthesizing research works and ideas that have been produced by researchers and practitioners. The results showed that topical application of caffeine or caffeine sodium benzoate 0.5 h before UVB irradiation inhibited UVB-induced thymine dimer formation and inhibited UVB-induced sunburn skin lesions, and caffeine sodium benzoate was more effective than caffeine. This meta-analysis consists of the largest number of studies compared to previous meta-analyses. The main finding was a 22% reduction in risk of all three types of skin cancer with caffeinated coffee intake. This relationship does not occur with decaffeinated coffee. Another meta-analysis did not find a significant relationship between tea and skin cancer, but according to the results of this study, tea reduced the risk of skin cancer by 15. This result makes sense because the relative caffeine content of tea is about half that of coffee. The reduction in risk of BCC, SCC, NMSC, and melanoma with total caffeine intake was 12%, 23%, 23%, and 19%, respectively. Using this data, it was found that the number of skin cancers prevented and the annual cost savings were significant.*

**Keywords** : coffee grounds, skin cancer, sunscreen, tea dregs

### PENDAHULUAN

Insiden kanker kulit meningkat di seluruh dunia, sebagai akibat dari paparan sinar matahari kronis, perubahan iklim dan kondisi individu dan sosial (Veisani et al., 2018). Secara

keseluruhan, kanker kulit termasuk cutaneous melanoma (CM) dan non-melanoma skin cancer (NMSC) yang terutama diwakili oleh karsinoma sel basal (BCC) dan karsinoma sel skuamosa (SCC). NMSC menunjukkan perilaku, pertumbuhan, dan kemampuan metastasis yang berbeda, namun BCC dan SCC memiliki prognosis yang baik, terutama jika terdeteksi pada tahap awal (Leiter et al., 2014). BCC berkontribusi minimal terhadap angka mortalitas NMSC. Memang, metastasis BCC menunjukkan kejadian 1 kasus per 14.000.000 dan 2 pasien per 14.000.000 yang meninggal akibat BCC stadium lanjut secara lokal. Oleh karena itu, angka mortalitas diharapkan sebesar 0,02 per 10.000. Di sisi lain, SCC menunjukkan tingkat metastasis yang antara 0,1-9,9% dan menyumbang sekitar 75% kematian akibat NMSC. Meskipun terapi pilihan utama masih berupa tindakan eksisi bedah, banyak pendekatan alternatif telah dilaporkan untuk mengelola NMSC, termasuk terapi fotodinamik, cryotherapy, imiquimod topikal 5%, dan natrium diklofenak topikal 3% (Leiter et al., 2014).

BCC dicirikan oleh sel yang menyerupai sel basal epidermal dan merupakan NMSC yang paling tidak agresif. Memang, BCC menunjukkan tingkat keganasan yang rendah, meskipun kemampuan invasi lokal, kerusakan jaringan, kekambuhan, dan potensi metastasis yang terbatas. Faktor risiko individu untuk BCC termasuk jenis kelamin, usia, immunosupresi, penyakit genetik (misalnya, sindrom Gorlin-Goltz), dan tipe kulit Fitzpatrick I dan II. Namun, radiasi ultraviolet (UV) memainkan peran paling penting dalam patogenesis BCC, meskipun hubungan antara radiasi UV dan perkembangan BCC masih sangat kontroversial. BCC berkembang terutama pada kulit yang terpapar sinar matahari. Memang, BCC jarang ditemukan di permukaan palmoplantar dan tidak pernah muncul di mukosa (Leiter et al., 2014).

SCC ditandai dengan proliferasi atipikal sel skuamosa invasif, yang dapat bermetastatis. Selain itu, SCC menunjukkan potensi yang cukup besar untuk kambuh, yang bergantung pada ukuran tumor, derajat diferensiasi histologis, kedalaman lesi, invasi perineural, sistem kekebalan pasien, dan lokalisasi anatomi. Beberapa faktor risiko telah dilaporkan pada pasien SCC, termasuk Fitzpatrick tipe kulit I dan II, pekerjaan di luar ruangan, human papillomavirus (HPV) tipe 16, 18 dan 31, dan penyakit kulit yang diturunkan secara genetik, seperti albinisme, xeroderma pigmentosum dan epidermodysplasia verruciformis (Apalla et al., 2017). Namun, faktor risiko terpenting diwakili oleh radiasi UV dan sinar matahari (Calzavara-Pinton et al., 2015). Memang, korelasi langsung antara paparan psoralen dan UVA (PUVA) dan kejadian SCC telah dilaporkan (De Souza et al., 2013). Biasanya SCC timbul di area yang terpapar sinar matahari. Sekitar 55% dari semua SCC melibatkan kepala dan leher. Selain itu, SCC sering terjadi pada permukaan ekstensor tangan dan lengan bawah (18%). Namun demikian, sekitar 13% kasus SCC muncul di kaki (Leiter et al., 2014).

Paparan radiasi ultraviolet (UV) dianggap sebagai penyebab utama NMSC, meskipun efeknya pada BCC dan SCC berbeda. Sebuah survei yang dilakukan di delapan lokasi yang berbeda secara geografis di Amerika Serikat menunjukkan hubungan terbalik antara garis lintang dan risiko NMSC (yaitu, semakin jauh dari khatulistiwa/lebih tinggi garis lintang, semakin rendah risikonya) (Wirén et al., 2014). memberikan bukti lebih lanjut untuk pentingnya peran radiasi UV dalam pengembangan NMSC. Karakteristik fisik seperti kulit cerah, warna rambut merah/pirang, dan kemampuan penyamakan yang lebih rendah juga merupakan faktor risiko NMSC (Choi et al., 2019).

Penelitian pada hewan secara konsisten menunjukkan bahwa pemberian kafein oral atau topikal menghambat perkembangan SCC pada tikus yang diobati dengan sinar UV. Pemberian teh oral menghambat karsinogenesis yang diinduksi UV pada tikus, sedangkan teh tanpa kafein menimbulkan aktivitas penghambatan yang jauh lebih sedikit, yang dipulihkan oleh kafein (Huang et al., 1997). Salah satu mekanisme potensial untuk efek penghambatan kafein adalah induksi apoptosis pada keratinosit yang rusak akibat UV (Heffernan et al., 2009). Penelitian ini bertujuan mengkaji Peran Kafein pada Kopi dan Teh Sebagai Alternatif Pencegahan Penyakit Karsinoma Kulit Non-Melanoma dalam kajian *Literatur Review*.

## METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah review literatur yang merupakan metode secara sistematis, eksplisit dan reproduibel untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan sintesis terhadap karya- karya hasil penelitian. *Literatur review* akan memberikan gambaran mengenai perkembangan suatu topik tertentu. *Systematic Review* adalah istilah yang biasa digunakan untuk sebuah metodologi pada penelitian atau riset tertentu, pengembangan ini dilakukan untuk mengumpulkan dan mengevaluasi penelitian yang terkait pada fokus topik tertentu. Penelitian menggunakan analisis deskriptif dari data yang diperoleh. Sumber pustaka yang digunakan dalam penyusunan tulisan literature review ini melalui Website Jurnal Nasional dan Internasional seperti Google Scholar, PubMeds, Proquest, Wiley, Science Direct, Scopus, dan Elsevier. Artikel yang didapatkan akan dianalisis dengan metode *systematic literature review* meliputi kegiatan pengumpulan, evaluasi, dan pengembangan penelitian dengan fokus tertentu. Penulis mencari data atau bahan literatur dari jurnal atau artikel dan juga referensi dari buku sehingga dapat dijadikan suatu landasan yang kuat dalam isi atau pembahasan.

## HASIL

### *Nonmelanoma Skin Cancer*

Istilah *nonmelanoma skin cancer* (NMSC) atau karsinoma kulit nonmelanoma (KKNM) atau karsinoma keratinosit utamanya digunakan untuk merujuk pada karsinoma sel basal (KSB) dan karsinoma sel skuamosa (KSS). Tetapi KKNM mencakup keganasan pada limfoma kutan, tumor adneksa, karsinoma sel Merkel dan neoplasma kulit primer yang langka lainnya. Prevalensi KSB mencapai 75-80% dari seluruh jenis karsinoma kulit nonmelanoma. Sedangkan KSS memiliki prevalensi 20%. Beberapa tipe KKNM lain yang jarang ditemukan adalah *Merkel Cell Carcinoma*, *dermatofibrosarkoma protuberans* dan *cutaneous T-Cell Lymphoma* (Madan et al., 2012).

### **Etiologi**

Etiologi dari karsinoma kulit nonmelanoma (KKNM) belum diketahui pasti. Namun, perkembangannya diduga merupakan kombinasi dari faktor mutasi genetik, lingkungan, dan fenotip pasien. Sinar ultraviolet merupakan faktor yang diduga berkontribusi paling besar pada perkembangan KKNM. Faktor Mutasi Genetik, Faktor mutasi genetik menyebabkan karsinoma sel basal (KSB) dan karsinoma sel skuamosa (KSS). Pada KSB terjadi mutasi pada gen *patched* yang menimbulkan gangguan pada protein *smoothened*. Mutasi gen TP53 (*tumor protein 53*), *cytochrome P450*, dan *glutathione S-transferase* juga berkaitan dengan KSB. KSS diduga berkaitan dengan mutasi pada gen TP53, serta mutasi pada WNT (*wingless/integrated*), Ras, p16INK4, *nuclear factor-κB* dan c-Myc (Madan et al., 2012).

Faktor Lingkungan, Faktor lingkungan yang menjadi etiologi karsinoma kulit nonmelanoma adalah sinar ultraviolet. Insidensi karsinoma kulit meningkat pada daerah yang memiliki paparan sinar matahari yang lebih terik. Karsinoma sel basal berhubungan dengan paparan sinar matahari intermiten dan paparan saat usia anak-anak. Karsinoma sel skuamosa lebih berhubungan dengan paparan sinar ultraviolet kronis. Sinar ultraviolet diduga menginduksi mutasi DNA melalui ikatan kovalen pyrimidine dan pembentukan *reactive oxygen species*. Penggunaan alat untuk *tanning* dan fototerapi kulit berkaitan dengan meningkatnya risiko KKNM (Madan et al., 2012).

Faktor Fenotip, Faktor fenotip yang berhubungan dengan meningkatnya risiko karsinoma kulit nonmelanoma adalah tipe kulit Fitzpatrick I, bermata biru, memiliki rambut pirang atau merah, dan pasien dengan nevi melanositik yang banyak (Madan et al., 2012).

Faktor Risiko Lain, Faktor risiko lain karsinoma kulit nonmelanoma adalah kondisi immunosupresi. Orang dengan kondisi immunosupresi memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami KKNM dengan tipe yang agresif dan risiko metastasis yang lebih tinggi. Paparan arsenik dari konsumsi air minum atau makanan (ikan dan makanan laut lain) yang terkontaminasi dalam jangka panjang berkaitan dengan meningkatnya kejadian KKNM (Perez, 2020).

### Epidemiologi

Berdasarkan data epidemiologi, pasien karsinoma kulit nonmelanoma (KKNM) memiliki median usia 71 tahun. Lebih dari 80% KKNM merupakan karsinoma sel basal (KSB) dan sekitar 20% merupakan karsinoma sel skuamosa (KSS). Tipe KKNM lain seperti karsinoma sel Merkel dan tumor-tumor adneksa lain hanya mencakup 1% dari seluruh kasus KKNM (Čeović et al., 2018).

Global, Secara global, penelitian di berbagai negara menunjukkan KKNM lebih banyak ditemukan pada pria lanjut usia dan terjadi peningkatan insidensi setiap tahun. Angka insidensi KKNM tertinggi ditemukan di Australia yakni 2.448 per 100.000 populasi dan insidensi terendah di beberapa negara Afrika yakni <1 per 100.000 populasi. Angka insidensi di Amerika Serikat pada tahun 2010 sekitar 693 per 100.000 populasi. (Čeović et al., 2018). Di Singapura, angka insidensi karsinoma sel basal sebesar 3,2% pada laki-laki dan 2,8% pada wanita. (Oh et al., 2018)

Indonesia, Data nasional epidemiologi karsinoma kulit nonmelanoma di Indonesia belum ada, tetapi diduga sebagai kanker kulit yang paling banyak ditemukan. Penelitian di RS Cipto Mangunkusumo pada tahun 2005-2009 melaporkan sebanyak 196 kasus karsinoma sel skuamosa (49,6%) dan 171 kasus KSB (43,4%). Di antara pasien karsinoma sel skuamosa tersebut, 108 orang (55,1%) berjenis kelamin pria (Arisanty & Tanurahardja, 2016). Sebuah penelitian retrospektif serupa di RS Dr. M. Djamil Padang pada periode 2015-2017 menunjukkan angka insidensi jenis kanker kulit terbanyak adalah KSB sebanyak 31 orang (81%) dan KSS adalah 6 orang (16%) (Wilvestra et al., 2018).

### Patofisiologi

Patofisiologi karsinoma kulit nonmelanoma (KKNM) sama dengan kanker pada umumnya yakni diawali dengan gangguan molekular dan jalur sinyal di tingkat selular. Karsinoma sel basal, Banyak teori mengemukakan bahwa karsinoma sel basal (KSB) berasal dari sel pluripoten pada lapisan basal epidermis atau folikel rambut. Tumor biasanya muncul dari epidermis dan tumbuh dari sisi luar folikel rambut, terutama dari sel punca folikel rambut yang terletak persis di bawah duktus kelenjar sebacea. Jalur sinyal intraselular *patched/hedgehog* berperan dalam patofisiologi KSB. Setelah proses embriogenesis, jalur ini berfungsi mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Gangguan inhibisi jalur *hedgehog* tersebut mengawali perkembangan KSB.

Gen *hedgehog* mengkode protein ekstraselular yang berikatan dengan kompleks reseptor membran sel kemudian menginisiasi kaskade selular yang menyebabkan proliferasi sel. Protein *patched* adalah komponen pengikat protein *hedgehog* dengan membran sel. Protein *smoothened* berperan melakukan transduksi sinyal ke gen-gen berikutnya. Protein *sonic hedgehog* berikatan dengan protein *patched* yang kemudian mengaktifasi protein *smoothened*. Sinyal dari protein *smoothened* ditransduksi via protein Gli transduksi. Bila protein *sonic hedgehog* tidak ada, protein *patched* akan berikatan dengan protein *smoothened* dan menghambat kerjanya. Mutasi pada gen *patched* mengakibatkan

protein *patched* tidak dapat berikatan dengan protein *smoothened*. Protein *smoothened* yang tidak berikatan dan Gli akan teraktivasi secara terus menerus, yang membuat sinyal protein *sonic hedgehog* tidak terkendali. Jalur yang sama juga dapat terjadi pada mutasi protein *smoothened* yang membuat sinyal tidak terkendali dan memicu pertumbuhan tumor (Leiter et al., 2014).

Karsinoma sel skuamosa, Patofisiologi karsinoma sel skuamosa (KSS) dimulai dari transformasi keratinosit epidermis normal. Gangguan fungsi TP53 mencegah apoptosis sel-sel abnormal. Mutasi pada TP53 ditemukan pada >90% kanker kulit di Amerika Serikat, serta dapat ditemukan pada lesi-lesi prekursor kanker, sehingga gangguan pada TP53 diduga merupakan peristiwa awal dalam patofisiologi KSS. Radiasi ultraviolet dapat menimbulkan kerusakan DNA melalui pembentukan dimer pyrimidine yang menghasilkan mutasi gen TP53. Beberapa kelainan genetik lain seperti mutasi pada BCL2 (*B-cell lymphoma 2*) dan Ras juga diduga berperan terhadap perkembangan KSS. Gangguan pada jalur sinyal transduksi intraseluler yang meliputi EFGR (*epidermal growth factor receptor*) dan COX (*cyclooxygenase*) juga berperan dalam patofisiologi KSS (Meiwes & Leiter, 2019).

Karsinoma sel merkel, Patofisiologi *Merkel cell carcinoma* (MCC) dikaitkan dengan polyomavirus (MCPyV). DNA MCPyV ditemukan pada 80% jaringan MCC. Transformasi sel Merkel akibat infeksi polyomavirus mengakibatkan integrasi DNA MCPyV ke dalam genom dan mutasi onkoprotein virus yakni antigen LT (*large T*) dan sT (*small T*). Mutasi tersebut mengakibatkan tumorigenesis (Richards et al., 2015).

## Diagnosis

Diagnosis karsinoma kulit nonmelanoma dikenali melalui lesi pada pemeriksaan fisik. Diagnosis dikonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologi. Anamnesis, Pada anamnesis perlu ditanyakan kapan lesi pertama muncul dan bagaimana kecepatan pertumbuhan lesi. Lesi karsinoma kulit nonmelanoma (KKNM) umumnya bertambah besar secara perlahan. Pada KKNM pasien bisa mengeluhkan lesi yang mudah berdarah ketika tergesek dan adanya luka pada lesi yang tidak kunjung sembuh. Dari anamnesis dapat diperoleh faktor risiko seperti paparan kronis sinar matahari, paparan terapi radiasi pengion, dan paparan arsenik. Saat anamnesis dapat ditanyakan pula gejala seperti nyeri lokal, rasa baal, rasa kesemutan, kelemahan otot, dan gangguan penglihatan yang menandakan adanya invasi lesi ke bagian perineural (Oh et al., 2018).

Pemeriksaan Fisik, Lesi pada karsinoma kulit nonmelanoma berbeda-beda tergantung pada tipe karsinomanya. Karsinoma sel basal, Karakteristik lesi karsinoma sel basal (KSB) yang dapat diperoleh pada pemeriksaan fisik adalah lesi berbentuk papul dengan bagian cekung di tengahnya (*rodent ulcer*), lesi tampak mengkilat atau translusen, berbentuk plak merah muda dengan tepi yang meninggi (*rolled border*), lesi dapat disertai dengan krusta atau telangiectasis pada permukaan. Sering ditemukan ulserasi pada lesi dan mudah berdarah saat terkena trauma (gesekan) (Leiter et al., 2014).

Karsinoma sel skuamosa, Pada pemeriksaan fisik sekitar 70% lesi kulit pada karsinoma sel skuamosa (KSS) terletak di kepala dan leher. Karakteristik lesi KSS berbentuk plak atau nodul dengan berbagai variasi ulserasi, skuama, dan krusta. KSS dapat diawali oleh lesi kulit keratosis aktinik, yang tampak sebagai plak atau papul bersisik dengan dasar lesi kemerahan. Lesi KSS *in situ* dapat berupa *patch* berwarna merah mudah bersisik atau memiliki tampilan klinis seperti keratosis aktinik. Beberapa lesi memiliki batas yang tegas seperti pada penyakit Bowen (salah satu tipe KSS *in situ*). Palpasi kelenjar getah bening di daerah preaurikular, submandibula, dan servikal untuk menilai adanya metastasis regional dari lesi KSS di kepala dan leher (Oh et al., 2018).

Karsinoma sel merkel, Lesi karsinoma *Merkel cell* (KMC) memiliki variasi ukuran dari 2 cm hingga >15 cm. Lesi bersifat soliter dapat berupa nodul berbentuk kubah atau plak,

berwarna merah atau keunguan, dengan permukaan yang mengkilat. Telangiektasis pada permukaan lesi dapat ditemukan, namun jarang diikuti dengan ulserasi seperti pada KKNM lain. Pada KKNM lain seperti dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP), lesi kulit dapat menyerupai keloid (Perez, 2020).

Pemeriksaan Penunjang, Pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada karsinoma kulit nonmelanoma adalah biopsi untuk melihat gambaran histopatologi. Pilihan pemeriksaan lain adalah dermoskopi dan CT scan.

Biopsi kulit, Pemeriksaan penunjang biopsi kulit disarankan bila gambaran klinis lesi tidak khas atau bila hasil pemeriksaan histopatologi akan mempengaruhi jenis terapi. Biopsi juga perlu dilakukan setelah melakukan terapi radiasi. Teknik biopsi yang dapat digunakan adalah biopsi *punch*, biopsi teknik tangensial atau *shave*, dan biopsi eksisi. Teknik biopsi yang dipakai dapat disesuaikan preferensi dokter dan karakteristik lesi (lokasi, ukuran, morfologi). Jaringan yang diambil untuk biopsi harus mencakup ukuran dan kedalaman yang adekuat. Biopsi ulangan sebaiknya dilakukan bila biopsi pertama belum bisa menegakkan diagnosis (Lallas et al., 2013). Secara histologi KSB dapat dibedakan menjadi tidak berdiferensiasi dan berdiferensiasi. KSB tidak berdiferensiasi antara lain KSB *pigmented*, KSB *sclerosing*, KSB superfisial dan KSB infiltratif. KSB berdiferensiasi contohnya adalah KSB keratotik, KSB nodular, dan KSB adenoid (Leiter et al., 2014).

Dermoskopi, Pemeriksaan penunjang *dermoscopy* adalah pemeriksaan penunjang non invasif yang memanfaatkan kaca pembesar khusus (*dermatoscope*) untuk melihat karakteristik lesi kulit. Hasil pemeriksaan dicocokkan dengan kriteria dermoskopik untuk masing-masing lesi. Pemeriksaan *dermoscopy* bermanfaat dalam deteksi awal dan evaluasi hasil terapi pada KKNM (Lallas et al., 2013).

Radiologi, Pemeriksaan penunjang CT scan hanya digunakan jika dicurigai lesi Invasif. CT scan dapat dipakai untuk membantu mengetahui penyebaran KKNM ke kelenjar getah bening, jaringan lunak, dan tulang. Pemeriksaan MRI dapat digunakan untuk mengevaluasi invasi perineural dan metastasis kanker ke orbita atau intracranial (Oh et al., 2018).

Diagnosis Banding, Diagnosis banding karsinoma kulit nonmelanoma (KKNM) antara lain nevus melanositik intradermal, melanoma kulit amelanotik yang memiliki kesamaan karakteristik klinis dengan KSB nodular. Lesi dapat berbentuk papul atau nodul dengan permukaan licin dan mengkilap, telangiektasis pada permukaan, serta seiring waktu akan terjadi peninggian di bagian tepi (Kim et al., 2014). KSB superfisial yang memiliki karakteristik lesi makula eritema dengan batas tegas, berskuama atau bersisik sering kali didiagnosis sebagai kelainan kulit lain seperti psoriasis dan eksim. Bila terdapat 3 atau lebih karakteristik lesi KSB yakni *rolled border*, translusensi, ulserasi, pigmentasi, atau telangiektasis, maka kecurigaan ke arah lesi KSB lebih tinggi (Kim et al., 2014).

Untuk membedakan KKNM dengan diagnosis banding lainnya diperlukan pemeriksaan histopatologi melalui biopsi atau pemeriksaan non invasif seperti *dermoscopy*. Misalnya antara keratosis aktinik dengan KSS *in situ* yang memiliki kemiripan klinis, perbedaan histopatologis yang dapat ditemukan adalah keratinosit displastik yang dominan di lapisan sepertiga bawah epidermis pada keratosis aktinik (Kim et al., 2014).

Klasifikasi, Karsinoma kulit nonmelanoma dapat diklasifikasikan berdasarkan risikonya menjadi risiko rendah dan risiko tinggi. Risiko karsinoma sel basal ditentukan dengan melihat karakteristik lesi, seperti lokasi dan ukuran, tepi lesi, rekurensi, riwayat radioterapi, pola pertumbuhan, dan keterlibatan perineural. Sedangkan risiko karsinoma sel skuamosa ditentukan dengan melihat lokasi dan ukuran, tepi lesi, rekurensi, riwayat terapi radiasi atau proses inflamasi kronis, kecepatan pertumbuhan tumor, derajat Clark, dan keterlibatan struktur lain (Newlands et al., 2016).

Penatalaksanaan, Penatalaksanaan karsinoma kulit nonmelanoma (KKNM) dibedakan menjadi terapi bedah dan nonbedah. Terapi bedah merupakan pilihan utama untuk kasus

KKNM. Namun, pada kasus tertentu yang melibatkan pasien lansia, pasien dengan kondisi umum buruk, atau pasien yang sudah pernah menjalani terapi pembedahan berulang kali, terapi non bedah dapat dipertimbangkan. Terapi nonbedah meliputi pemberian medikamentosa menggunakan imiquimod, 5-fluorouracil, ingenol-mebutate, diklofenak, dan *inhibitor hedgehog*, serta terapi non medikamentosa seperti *cryotherapy*, radioterapi, *curettage* dan elektrodesikasi, dan terapi fotodinamik (Čeović et al., 2018).

Prognosis, Prognosis karsinoma kulit nonmelanoma (KKNM) dipengaruhi oleh lokasi, ukuran, kedalaman, rekurensi, dan tipe karsinoma. Lokasi lesi KKNM di sekitar mata, hidung, bibir, telinga, jari, dan genitalia memiliki angka rekurensi yang tinggi. Metastasis lesi kulit pada lokasi tersebut juga lebih banyak terjadi dibandingkan dengan lesi kulit di tempat lain. Umumnya pasien dengan KKNM dapat bertahan hidup hingga 5-10 tahun setelah diagnosis, terutama pada kasus karsinoma sel basal (KSB).

Karsinoma sel skuamosa (KSS) yang dimulai dari suatu luka atau jaringan parut juga memiliki prognosis yang lebih buruk. Lesi kulit yang berukuran lebih dari 2 cm biasanya lebih sering rekuren dan bermetastasis. Lesi kulit yang muncul kembali setelah terapi yang adekuat memiliki prognosis yang lebih buruk. Karsinoma sel basal (KSB) tipe infiltratif, mikronodular, dan morpheiform memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan dengan tipe nodular dan superfisial. Angka *5-year-survival* mencapai 96% bila tidak ada keterlibatan limfonodi regional. KSB jarang bermetastasis dibandingkan KSS. KSB memiliki angka metastasis <0,1%, sedangkan pada KSS angka metastasis berkisar antara 0,3-3,7%. Metastasis terjadi paling sering pada kelompok KSS risiko tinggi. Pasien KKNM memiliki risiko mengalami melanoma 3 kali lipat dibandingkan kelompok kontrol. Pada pasien laki-laki, insidensi kanker prostat lebih tinggi pada pasien KSB dibandingkan kelompok kontrol (Fahradyan et al., 2017).

Komplikasi, Komplikasi karsinoma kulit nonmelanoma (KKNM) umumnya merupakan komplikasi pasca terapi bedah atau non bedah. Komplikasi yang dapat timbul antara lain perdarahan, dehisensi luka, nekrosis kulit, infeksi, pembentukan fistula, serta pembentukan jaringan parut atrofik atau hipertrofik. Radioterapi dapat menyebabkan alopesia, hipo atau hiperpigmentasi, telangiektasia, fibrosis, atrofi, mukositis bukal, gingivitis, gigi tanggal, dan penurunan fungsi kelenjar saliva. Komplikasi yang lebih berat dapat berupa nekrosis jaringan lunak dan tulang, katarak, skar konjungtiva, atau deformitas kelopak mata. Apabila terjadi metastasis, akan timbul komplikasi sesuai dengan lokasi metastasis. Misalnya parestesia dan nyeri akibat invasi perinural (Fahradyan et al., 2017).

Edukasi dan Promosi Kesehatan, Edukasi dan promosi kesehatan meliputi cara untuk melakukan deteksi dini karsinoma kulit non melanoma melalui pemeriksaan kulit sendiri dan juga skrining kulit yang dilakukan di dokter. Upaya pencegahan dapat dilakukan dengan menghindari faktor risiko yakni paparan sinar ultraviolet. Pencegahan lain yang sedang dalam penelitian dan pengembangan adalah pemberian suplementasi vitamin D dan B3. Paparan sinar ultraviolet dapat dikurangi dengan menggunakan topi, payung, pakaian, dan tabir surya. Edukasi masyarakat untuk meningkatkan kewaspadaan jika mengalami lesi kulit baru atau perubahan lesi kulit yang sudah ada ke arah keganasan, sehingga deteksi dini dan pemeriksaan lanjutan medis dapat dilakukan. Beberapa obat-obatan diteliti memiliki efek menurunkan risiko terjadinya karsinoma kulit nonmelanoma, antara lain vitamin B3 (nicotinamide) dan metabolit vitamin D 1,25(OH)2D3 beserta analognya (Eide et al., 2011).

Beberapa penelitian terhadap vitamin D menunjukkan efek protektif terhadap kerusakan DNA yang dicetuskan oleh paparan sinar ultraviolet dan terhadap perkembangan kanker kulit. Bentuk aktif vitamin D (1,25(OH)D) diproduksi oleh keratinosit di kulit. Pada keratinosit dan melanosit juga terdapat reseptor vitamin D. Pada penelitian *in vitro*, 1,25(OH)D meregulasi proliferasi sel, diferensiasi, dan juga apoptosis yang dimediasi oleh reseptor vitamin D tersebut sehingga menghasilkan efek anti-tumor. Gangguan fungsi reseptor vitamin D menjadi faktor

predisposisi karsinogenesis epidermal yang ditandai dengan peningkatan proliferasi selular dan menurunnya diferensiasi keratinosit. Namun, pada beberapa penelitian lain, pemberian suplementasi vitamin D sama sekali tidak berkorelasi dengan insidensi kanker kulit nonmelanoma. Penelitian lain bahkan memiliki hasil yang sangat bertolak belakang, di mana vitamin D dilaporkan meningkatkan risiko terjadinya kanker kulit (Eide et al., 2011).

Data hewan coba menunjukkan bahwa pemberian kafein menghambat karsinogenesis yang diinduksi UVB dengan berfungsi sebagai tabir surya serta dengan meningkatkan apoptosis pada tumor yang diinduksi UVB. Efek stimulasi kafein pada apoptosis yang diinduksi UVB terjadi oleh mekanisme yang bergantung pada p53 dan tidak bergantung pada p53. Penghambatan jalur ATR/Chk1 oleh kafein merupakan kontributor utama penghambatan kafein karsinogenesis imbas UVB (Conney et al., 2013).

## PEMBAHASAN

### Hubungan Kafein dengan Kulit

Menurut penelitian dari Sheridan Joseph tentang dampak kafein pada pencegahan kanker kulit yang dirilis pada tahun 2019 lalu, yang merupakan sebuah tinjauan literatur dan meta-analisis studi observasi yang meneliti hubungan antara asupan kopi atau teh dengan risiko NMSC atau melanoma yang telah dilakukan. Metode DerSimonian dan Laird dari model efek acak digunakan untuk menghitung ringkasan risiko relatif (summary relative risk) dan interval kepercayaan 95% (95% CI). Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis dan meta-analisis pertama yang merangkum data tentang hubungan antara tiga jenis kanker kulit yang paling umum (BCC, SCC, dan melanoma) dan minuman berkafein (kopi atau teh). Analisis meta ini terdiri dari jumlah penelitian terbesar dibandingkan dengan meta-analisis sebelumnya. Temuan utama adalah penurunan risiko 22% dari ketiga jenis kanker kulit dengan asupan kopi berkafein. Hubungan ini tidak terjadi pada kopi tanpa kafein. Meta analisis lainnya tidak menemukan hubungan yang signifikan antara teh dan kanker kulit, tetapi menurut hasil penelitian tersebut, teh mengalami penurunan sebesar 15 risiko kanker kulit. Hasil ini masuk akal karena kandungan kafein relatif teh sekitar setengah dari kopi. Penurunan risiko BCC, SCC, NMSC, dan melanoma dengan asupan kafein total masing-masing adalah 12%, 23%, 23%, dan 19%. Dengan menggunakan data ini, ditemukan bahwa jumlah kanker kulit yang dapat dicegah dan penghematan biaya setiap tahun menjadi signifikan (Sheridan, 2019).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Marko Lucic et al, yang berasal dari Departemen Kedokteran Komunitas, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Arktik Norwegia, di tahun 2016 dengan judul penelitian “Konsumsi kopi dan risiko melanoma ganas dalam Studi Norwegian Women and Cancer (NOWAC)”. Dengan berlandaskan informasi dasar tentang konsumsi kopi baik dalam bentuk kopi saring, instan, dan rebus dari kuesioner yang dikelola sendiri untuk 104.080 wanita dalam studi Norwegian Women and Cancer (NOWAC). Serta memiliki informasi mengenai tindak lanjut (follow-up) yang telah dikumpulkan 6-8 tahun sebelumnya. Hasil dari penelitian ini adalah berdasarkan Studi NOWAC menunjukkan bahwa asupan kopi saring dalam jumlah sedang dapat mengurangi risiko melanoma ganas (Lukic et al., 2016).

Sebelumnya, di tahun 2012, Fengju Song et al juga telah melakukan penelitian terkait hubungan antara keduanya. Mereka meneliti tentang suatu hubungan antara peningkatan asupan kafein dengan angka penurunan risiko karsinoma sel basal pada kulit. Studi pada hewan menunjukkan bahwa pemberian kafein membantu mencegah perkembangan kanker kulit sel skuamosa, tetapi studi epidemiologi terbatas pada hubungan antara konsumsi kafein dan risiko kanker kulit. Menggunakan data dari Nurses Health Study dan Health Professionals Follow-up Study, secara prospektif memeriksa risiko karsinoma sel basal (BCC, 22.786 kasus), karsinoma sel skuamosa (SCC, 1.953 kasus), dan melanoma (741 kasus) dalam hubungannya dengan asupan kafein. Model hazard proporsional Cox digunakan untuk menghitung risiko

relatif (RR) dan interval kepercayaan/ confidence intervals 95% (CI). Jumlah asupan kafein dari semua sumber makanan berbanding terbalik dengan risiko BCC. Dibandingkan dengan kuintil terendah, kuintil tertinggi memiliki risiko terendah (RR, 0,82 pada wanita; 95% CI, 0,77-0,86 dan RR, 0,87 pada pria; 95% CI, 0,81-0,94; Ptrend <0,0001 pada keduanya). Hubungan terbalik yang signifikan juga ditemukan antara konsumsi kopi berkafein dan risiko BCC. Dibandingkan dengan individu yang mengonsumsi kopi berkafein kurang dari 1 cangkir per bulan, wanita yang mengonsumsi lebih dari 3 cangkir/hari memiliki risiko terendah (RR, 0,79; 95% CI, 0,74-0,85; Ptrend <0,0001) dan RR untuk pria adalah 0,90 (95% CI, 0,80– 1,01; Ptrend ¼ 0,003). Kafein dari sumber makanan lain (teh, cola, dan coklat) juga berhubungan terbalik dengan risiko BCC. Konsumsi kopi tanpa kafein tidak terkait dengan penurunan risiko BCC yang serupa. Sebaliknya, asupan kafein tidak ditemukan berbanding terbalik dengan risiko SCC atau melanoma. Temuan ini berkesimpulan bahwa asupan kafein pada pria dan wanita berbanding terbalik dengan risiko BCC. Maksud dari berbanding terbalik disini adalah adanya peningkatan asupan kafein yang berdampak terhadap penurunan insidensi karsinoma sel basal (BCC) (Song et al., 2012).

Secara biomolekuler, penelitian Allan H Conney et al yang dirilis pada tanggal 17 Juni 2013, telah meneliti mekanisme penghambatan karsinogenesis UVB yang diinduksi kafein pada hewan coba (tikus). bahwa pemberian kafein menghambat karsinogenesis yang diinduksi UVB dengan berfungsi sebagai tabir surya serta dengan meningkatkan apoptosis pada tumor yang diinduksi UVB. Efek stimulasi kafein pada apoptosis yang diinduksi UVB terjadi oleh mekanisme yang bergantung pada p53 dan tidak bergantung pada p53. Penghambatan jalur ATR/Chk1 oleh kafein merupakan kontributor utama penghambatan kafein karsinogenesis imbas UVB (Conney et al., 2013).

Lebih jauh lagi, selain kopi dan teh (mengandung kafein) yang dikonsumsi secara oral telah terbukti secara ilmiah dapat menurunkan risiko terjadinya kanker kulit non melanoma khususnya yang bertipe karsinoma sel basal. Ternyata penelitian mengenai penerapan tabir surya berbahan dasar kopi telah dilakukan oleh Catarina Rosado et al di tahun 2019. Kesimpulan penelitian tersebut mengemukakan bahwa kafein dan beberapa metabolitnya dapat bertindak secara menguntungkan dalam aktivitas fotoproteksi dan antioksidan, selain profil fotostabilisasi yang relevan. Dalam penelitian ini, ketertarikan untuk menggabungkan kafein dengan filter UV dalam formulasi tabir surya telah ditetapkan, dan biokompatibilitas kulitnya juga dikonfirmasi. Namun, uji fototoksitas sangat diperlukan untuk menilai keamanan bahan jenis ini sepenuhnya. SPF yang lebih tinggi diperoleh ketika kafein dikombinasikan dengan filter UV ethylhexyl methoxycinnamate, avobenzon dan titanium dioxide. Kafein tampaknya menjadi senyawa bioaktif yang menarik untuk digunakan dalam tabir surya, dapat bertindak secara sinergi sebagai fotoprotektor dan fotostabilizer (Rosado et al., 2019).

### **Efek Penggunaan Kafein Terhadap Kulit**

Pengaruh senyawa yang terkandung pada kafein terhadap kanker kulit yang diinduksi UVB. Pada sebuah studi di laboratorium menunjukkan efek penghambatan yang kuat dari asam ellagic, quercetin, myricetin, asam tannic, dan banyak fenol tanaman lainnya pada aksi mutagenik dari bay-region diol epoxide yang merupakan metabolit karsinogenik utama dari benzo[a]pyrene (Wood et al., 1982). Studi tambahan menunjukkan bahwa mekanisme penghambatan adalah dengan pembentukan aduk kovalen dari diol epoksida dengan polifenol (Sayer et al., 1982). Studi in vivo menunjukkan bahwa asam ellagic sangat menghambat aktivitas tumorigenik dari bay-region diol epoxide dari benzo[a]pyrene pada tikus, tetapi asam ellagic dan polifenol lainnya hanya merupakan inhibitor lemah dari aksi tumorigenik. dari benzo[a]pyrene (Chang et al., 1985). Karena ketertarikan pada fenol tanaman sebagai penghambat karsinogenesis, kami mencatat penelitian oleh Yoshizawa et al, yang menunjukkan bahwa epigallocatechin gallate, polifenol utama dalam teh hijau, menghambat

promosi tumor pada kulit tikus (Yoshizawa et al., 1987). Kami juga mencatat penelitian oleh Mukhtar dan rekannya yang menunjukkan efek penghambatan fraksi polifenol teh hijau pada karsinogenesis yang diinduksi UVB (Wang et al., 1991). Studi ini mendorong kami untuk memulai studi dengan teh yang mengarah pada penemuan kami tentang kafein sebagai penghambat kuat karsinogenesis imbas UVB (Huang et al., 1997).

Pengaruh konsumsi kafein oral terhadap kanker kulit yang diinduksi UVB. Ketertarikan pada kafein meningkat setelah menemukan bahwa meskipun pemberian oral teh hijau dan hitam menghambat karsinogenesis yang diinduksi UVB pada tikus di jalur SKH-1, teh tanpa kafein menjadikan efek penghambatan ini menjadi tidak aktif, dan dalam tingkat dosis tinggi sebenarnya dapat meningkatkan karsinogenesis yang diinduksi UVB. Menambahkan kembali kafein ke teh yang sebelumnya tanpa kafein mengembalikan efek penghambatannya pada karsinogenesis yang diinduksi UVB, dan pemberian kafein saja memiliki efek penghambatan yang kuat (Huang et al., 1997). Efek pemberian oral teh hijau, teh hijau tanpa kafein, teh hijau tanpa kafein setelah itu ditambah kafein, dan kafein saja pada karsinogenesis lengkap yang diinduksi UVB menunjukkan bahwa kafein oral selama dua kali seminggu paparan UVB selama 40 minggu dan selama 4 minggu tambahan pasca-UVB sangat menghambat tumorigenesis. Tak lama setelah menemukan efek penghambatan kafein oral pada karsinogenesis yang diinduksi UVB, laporan sebelumnya yang menunjukkan bahwa aplikasi topikal kafein tepat sebelum setiap iradiasi dengan UVB menghambat karsinogenesis imbas UVB pada tikus (Zajdela & Latarjet, 1978). Karena UVA dan radiasi matahari (UVA + UVB) bersifat tumorigenik pada tikus, studi tambahan diperlukan untuk menentukan efek kafein pada tumorigenesis pada hewan yang terpapar UVA atau radiasi matahari (Li et al., 2012).

Pengaruh tabir surya kafein dan kafein natrium benzoate. Kafein dan kafein natrium benzoat (penghambat terkait kanker kulit yang diinduksi UVB) memiliki penyerapan UV yang cukup besar antara 260 dan 300 nm (dengan puncak pada ~273 nm), efek penggunaan secara topikal dari senyawa ini terhadap iradiasi UVB pada dimer timin yang diinduksi UVB dan lesi kulit terbakar pada epidermis tikus SKH-1. Aplikasi topikal kafein atau kafein natrium benzoat 0,5 jam sebelum penyinaran UVB menghambat pembentukan dimer timin yang diinduksi UVB dan menghambat lesi kulit terbakar akibat sinar matahari yang diinduksi UVB, dan kafein natrium benzoat lebih efektif daripada kafein (Lu et al., 2002).

Pengaruh stimulasi kafein atau kafein natrium benzoat topikal terhadap apoptosis yang diinduksi UVB ketika diberikan segera setelah paparan UVB di SKH-1 pada tikus. Kafein dan kafein natrium benzoat memiliki efek tabir surya, hal ini dihindari dengan mengevaluasi efek senyawa pada apoptosis yang diinduksi UVB dengan menerapkannya segera setelah penyinaran UVB. Aplikasi topikal kafein atau kafein natrium benzoat 3.1-24.8 $\mu$ mol pada tikus SKH-1 segera setelah iradiasi dengan UVB (30 mJ / cm<sup>2</sup>) menyebabkan peningkatan apoptosis imbas UVB yang bergantung pada dosis kafein, dan kafein natrium benzoat lebih efektif daripada kafein (Zajdela & Latarjet, 1978).

Pengaruh stimulasi pemberian oral teh hijau atau kafein terhadap peningkatan terinduksi UVB pada sel P53, P21 dan apoptosis akibat sengatan matahari pada SKH-1 tikus. Pretreatment dengan teh hijau atau kafein oral meningkatkan peningkatan yang diinduksi UVB dalam sel p53 positif, sel p21 positif, dan sel kulit yang mengalami apoptosis akibat sengatan matahari (Zajdela & Latarjet, 1978). Pemberian kopi secara oral (10 mg kopi padat/ml) memiliki efek stimulasi yang sama pada apoptosis imbas UVB (Lu et al., 2002). Pemberian oral teh hijau atau kafein tidak berpengaruh pada p53, p21, atau apoptosis dengan tidak adanya radiasi UVB yang menunjukkan bahwa agen ini meningkatkan apoptosis hanya pada DNA yang rusak pada epidermis tetapi tidak pada epidermis normal. Studi ini memberikan demonstrasi in vivo pertama dari peningkatan regulasi penekanan tumor oleh agen pencegahan kanker.

Pada keratinosit manusia dan tikus normal dengan p53 fungsional, iradiasi UVB meningkatkan kadar p53 dan p21. Namun, dalam studi dengan keratinosit HaCaT manusia

yang dikultur dengan p53 yang rusak oleh Lei et al. (2010) iradiasi UVB secara nyata menurunkan tingkat p21, yang dikaitkan dengan peningkatan apoptosis. Penghambatan MDM2 dan GSK3 $\beta$  (tetapi bukan penghambatan ATR/ATM oleh siRNA atau kafein) mencegah penurunan regulasi p21 yang diinduksi UVB dan mencegah apoptosis yang diinduksi UVB. Penting untuk menentukan signifikansi in vivo dari penelitian ini dengan melakukan penelitian pada tikus dengan mutasi p53 yang diinduksi UVB pada sel epidermisnya. Studi ekspresi dan apoptosis p21 pada tikus knockout p53 juga akan membantu menentukan hubungan UVB dan kafein dengan p21 dalam situasi khusus ini (Lu et al., 2002).

Pengaruh stimulasi pada penggunaan kafein topikal terhadap apoptosis yang terinduksi UVB pada epidermis tikus p53 yang mengalami *knockout*. Meskipun apoptosis imbas UVB pada epidermis menurun tajam pada tikus knockout p53, aplikasi topikal kafein segera setelah iradiasi UVB pada tikus knockout ini secara nyata menstimulasi apoptosis imbas UVB dengan efek independen p53 (Li et al., 2012).

Pengaruh penghambatan kafein atau siRNA untuk ATR pada jalur ATR/Chk1 dengan meningkatkan peningkatan apoptosis di keratinosit manusia. Pengobatan keratinosit pada manusia dengan kafein akan menghambat peningkatan yang diinduksi UVB dalam pembentukan p-Chk1 yang dimediasi oleh ATR (Ser 345), dan meningkatkan proses apoptosis. Penghambatan genetik ATR oleh siRNA untuk ATR juga meningkatkan apoptosis imbas UVB, yang tidak meningkat lebih lanjut dengan penambahan kafein (Heffernan et al., 2009).

Dalam studi dengan keratinosit HaCaT manusia yang dikultur dengan p53 yang rusak oleh Han et al. (2011), pengobatan dengan kafein meningkatkan apoptosis yang diinduksi UVB, menghambat fosforilasi Chk1 yang diinduksi UVB serta fosforilasi AKT dan peningkatan regulasi COX-2. Dalam sel-sel ini, penghambatan siRNA dari ATR tidak memiliki efek signifikan pada apoptosis yang diinduksi UVB, Alasan perbedaan efek siRNA untuk ATR pada apoptosis yang diinduksi UVB antara dua garis sel mungkin terkait dengan sifat yang berbeda dari berbagai garis sel atau dengan penggunaan kondisi inkubasi yang berbeda untuk kedua penelitian (Han et al., 2011). Kurangnya efek siRNA untuk ATR pada apoptosis imbas UVB yang diamati oleh Han dan rekannya mungkin disebabkan oleh kondisi inkubasi dimana apoptosis maksimum telah terjadi sebelum penambahan siRNA untuk ATR. Pentingnya penurunan fungsi ATR secara in vivo untuk menghambat karsinogenesis UVB ditunjukkan dengan menunjukkan bahwa penurunan fungsi ATR pada tikus transgenik menghambat karsinogenesis imbas UVB. Studi tambahan diperlukan untuk menentukan efek in vivo dari pemberian kafein pada fosforilasi AKT yang diinduksi UVB dan peningkatan regulasi COX-2 yang diinduksi UVB pada epidermis tikus yang kekurangan p53.

## KESIMPULAN

Pada berbagai jenis penelitian, ditemukan bahwa peran kafein yang terkandung pada kopi dan teh sangat berhubungan erat terhadap penurunan angka insidensi terjadinya kanker kulit baik penggunaan secara oral maupun topikal. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa kafein dapat menjadi faktor penghambat yang kuat terhadap karsinogenesis imbas UVB, menghambat pembentukan dimer timin yang diinduksi UVB dan menghambat lesi kulit terbakar akibat sinar matahari yang diinduksi UVB, menyebabkan peningkatan apoptosis imbas UVB, peningkatan kenaikan UVB di phosphor CHKI (SER 345) yang terkait dengan peningkatan premature pada cyclin B1 dan peningkatan apoptosis pada epidermis SKH-1.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada semua pihak atas dukungan, inspirasi dan bantuannya dalam membantu peneliti menyelesaikan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Andriani, W. (2022). Penggunaan Metode Sistematis Literatur Review dalam Penelitian Ilmu Sosiologi. *Jurnal PTK Dan Pendidikan*, 7(2). <https://doi.org/10.18592/ptk.v7i2.5632>
- Apalla, Z., Nashan, D., Weller, R. B., & Castellsagué, X. (2017). Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatol. Ther*, 7, 5–19.
- Arisanty, R., & Tanurahardja, B. (2016). Profil Keganasan Primer Kulit Tersering di Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Tahun 2005-2009. *Majalah Patologi*, 20(1), 14–20.
- Cahyono, E. A., Sutomo, & Harsono, A. (2019). Literatur Review: Panduan Penulisan dan Penyusunan. *Jurnal Keperawatan*, 12.
- Calzavara-Pinton, P., Ortel, B., & Venturini, M. (2015). Non-melanoma skin cancer, sun exposure and sun protection. *Giornale Italiano Di Dermatologia e Venereologia*, 150(4), 369–378.
- Čeović, R., Petković, M., Mokos, Z. B., & Kostović, K. (2018). Nonsurgical treatment of nonmelanoma skin cancer in the mature patient. *Clinics in Dermatology*, 36(2), 177–187. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.10.009>
- Chang, R. L., Huang, M. T., Wood, A. W., Wong, C. Q., Newmark, H. L., Yagi, H., Sayer, J. M., Jerina, D. M., & Conney, A. H. (1985). Effect of ellagic acid and hydroxylated flavonoids on the tumorigenicity of benzo[a]pyrene and ( $\pm$ )-7 $\beta$ , 8 $\alpha$ -dihydroxy-9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene on mouse skin and in the newborn mouse. In *Carcinogenesis* (Vol. 6, Issue 8, pp. 1127–1133). <https://doi.org/10.1093/carcin/6.8.1127>
- Choi, Y. J., Lee, D. H., Han, K. Do, Yoon, H., Shin, C. M., Park, Y. S., & Kim, N. (2019). Adult height in relation to risk of cancer in a cohort of 22,809,722 Korean adults. *British Journal of Cancer*, 120(6), 668–674. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0371-8>
- Conney, A. H., Lu, Y. P., Lou, Y. R., Kawasumi, M., & Nghiem, P. (2013). Mechanisms of caffeine-induced inhibition of UVB carcinogenesis. *Frontiers in Oncology*, 3 JUN(144). <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00144>
- De Souza, A. B. C., Guedes, H. G., Oliveira, V. C. B., De Araújo, F. A., Ramos, C. C. O., Medeiros, K. C. P., & Araújo, R. F. (2013). High incidence of prostate cancer metastasis in Afro-Brazilian men with low educational levels: A retrospective observational study. In *BMC Public Health* (Vol. 13, Issue 1). BMC Public Health. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-537>
- Eide, M. J., Johnson, D. A., Jacobsen, G. R., Krajenta, R. J., Rao, D. S., Lim, H. W., & Johnson, C. C. (2011). Vitamin D and nonmelanoma skin cancer in a health maintenance organization cohort. *Archives of Dermatology*, 147(12), 1379–1384. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.231>
- Fahradyan, A., Howell, A. C., Wolfswinkel, E. M., Tshua, M., Sheth, P., & Wong, A. K. (2017). Updates on the management of non-melanoma skin cancer (Nmsc). *Healthcare (Switzerland)*, 5(4). <https://doi.org/10.3390/healthcare5040082>
- Fatimah, H., & Bramastia, B. (2021). Literatur Review Pengembangan Media Pembelajaran Sains. *INKUIRI: Jurnal Pendidikan IPA*, 10(2), 125. <https://doi.org/10.20961/inkuiri.v10i2.57255>
- Han, W., Ming, M., & He, Y. Y. (2011). Caffeine promotes ultraviolet B-induced apoptosis in human keratinocytes without complete DNA repair. *Journal of Biological Chemistry*, 286(26), 22825–22832. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.222349>
- Heffernan, T. P., Kawasumi, M., Blasina, A., Anderes, K., Conney, A. H., & Nghiem, P. (2009). ATR-Chk1 pathway inhibition promotes apoptosis after UV treatment in primary human keratinocytes: Potential basis for the uv protective effects of caffeine. *Journal of*

- Investigative Dermatology*, 129(7), 1805–1815. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.435>
- Huang, M. T., Xie, J. G., Wang, Z. Y., Ho, C. T., Lou, Y. R., Wang, C. X., Hard, G. C., & Conney, A. H. (1997). Effects of tea, decaffeinated tea, and caffeine on UVB light-induced complete carcinogenesis in SKH-1 mice: Demonstration of caffeine as a biologically important constituent of tea. *Cancer Research*, 57(13), 2623–2629.
- Kim, H. S., Kim, T. W., Mun, J. H., Song, M., Ko, H. C., Kim, B. S., & Kim, M. B. (2014). Basal cell carcinoma-mimicking lesions in Korean clinical settings. *Annals of Dermatology*, 26(4), 431–436. <https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.4.431>
- Lallas, A., Argenziano, G., Zendri, E., Moscarella, E., Longo, C., Grenzi, L., Pellacani, G., & Zalaudek, I. (2013). Update on non-melanoma skin cancer and the value of dermoscopy in its diagnosis and treatment monitoring. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 13(5), 541–558. <https://doi.org/10.1586/era.13.38>
- Leiter, U., Eigentler, T., & Garbe, C. (2014). Epidemiology of skin cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 810, 120–140. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-1788-4.00005-8>
- Li, J., Malakhova, M., Mottamal, M., Reddy, K., Kurinov, I., Carper, A., Langfald, A., Oi, N., Kim, M. O., Zhu, F., Sosa, C. P., Zhou, K., Bode, A. M., & Dong, Z. (2012). Norathyriol suppresses skin cancers induced by solar ultraviolet radiation by targeting ERK kinases. *Cancer Research*, 72(1), 260–270. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2596>
- Lu, Y. P., Lou, Y. R., Xie, J. G., Peng, Q. Y., Liao, J., Yang, C. S., Huang, M. T., & Conney, A. H. (2002). Topical applications of caffeine or (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(19), 12455–12460. <https://doi.org/10.1073/pnas.182429899>
- Lukic, M., Jareid, M., Weiderpass, E., & Braaten, T. (2016). Coffee consumption and the risk of malignant melanoma in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) Study. In *BMC Cancer* (Vol. 16, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2586-5>
- Madan, V., Lear, J. T., & Szeimies, R. M. (2012). Non-melanoma skin cancer. *The Lancet*, 375(9715), 673–685. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61196](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61196)
- Maulana, D. A. (2021). Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Batu Saluran Kemih Pada Pasien Benign Prostate Hyperplasia. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(3), 603–610. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP/article/view/557>
- Meiwes, A., & Leiter, U. (2019). Cutaneous squamous cell carcinoma. In *Onkologie* (Vol. 25, Issue 9, pp. 831–844). <https://doi.org/10.1007/s00761-019-0620-3>
- Newlands, C., Currie, R., Memon, A., Whitaker, S., & Woolford, T. (2016). Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology and Otology*, 130(S2), S125–S132. <https://doi.org/10.1017/s0022215116000554>
- Oh, C. M., Cho, H., Won, Y. J., Kong, H. J., Roh, Y. H., Jeong, K. H., & Jung, K. W. (2018). Nationwide trends in the incidence of melanoma and non-melanoma skin cancers from 1999 to 2014 in south korea. *Cancer Research and Treatment*, 50(3), 729–737. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.166>
- Perez, L. (2020). Diagnosis and management of nonmelanoma skin cancer. *Osteopathic Family Physician*, 12(3), 30–34. <https://doi.org/10.33181/12032>
- Putri, F. R., & Suharso, A. (2023). Systematic Literature Review Penggunaan Metodologi Pengembangan Sistem Informasi. *INFOTECH Journal*, 9(2), 377–382. <https://doi.org/10.31949/infotech.v9i2.6270>
- Richards, K. F., Guastafierro, A., Shuda, M., Toptan, T., Moore, P. S., & Chang, Y. (2015). Merkel cell polyomavirus T antigens promote cell proliferation and inflammatory cytokine gene expression. *Journal of General Virology*, 96(12), 3532–3544.

- <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000287>
- Rosado, C., Tokunaga, V. K., Sauce, R., De Oliveira, C. A., Sarruf, F. D., Parise-Filho, R., Maurício, E., De Almeida, T. S., Velasco, M. V. R., & Baby, A. R. (2019). Another reason for using caffeine in dermocosmetics: Sunscreen adjuvant. *Frontiers in Physiology*, 10(MAY). <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00519>
- Sayer, J. M., Yagi, H., Jerina, D. M., Wood, A. W., & Conney, A. H. (1982). Extremely Facile Reaction between the Ultimate Carcinogen Benzo[a]pyrene-7,8-diol 9,10-Epoxide and Ellagic Acid. *Journal of the American Chemical Society*, 104(20), 5562–5564. <https://doi.org/10.1021/ja00384a081>
- Sheridan, J. (2019). *Estimation of the Impact of Caffeine on Skin Cancer Prevention: A Meta-Analysis*. <https://cpb-us-e1.wpmucdn.com/sites.uw.edu/dist/3/4050/files/2020/03/Joseph-Sheridan-SoI-Paper.pdf>
- Song, F., Qureshi, A. A., & Han, J. (2012). Increased caffeine intake is associated with reduced risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Research*, 72(13), 3282–3289. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3511>
- Weisani, Y., Jenabi, E., Khazaei, S., & Nematollahi, S. (2018). Global incidence and mortality rates in pancreatic cancer and the association with the Human Development Index: decomposition approach. *Public Health*, 156, 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.12.015>
- Wang, Z. Y., Agarwal, R., Bickers, D. R., & Mukhtar, H. (1991). Protection against ultraviolet b radiation-induced photocarcinogenesis in hairless mice by green tea polyphenols. *Carcinogenesis*, 12(8), 1527–1530. <https://doi.org/10.1093/carcin/12.8.1527>
- Wilvestra, S., Lestari, S., & Asri, E. (2018). Studi Retrospektif Kanker Kulit di Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RS Dr. M. Djamil Padang Periode Tahun 2015-2017. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7, 47. <https://doi.org/10.25077/jka.v7i0.873>
- Wirén, S., Häggström, C., Ulmer, H., Manjer, J., Bjørge, T., Nagel, G., Johansen, D., Hallmans, G., Engeland, A., Concin, H., Jonsson, H., Selmer, R., Tretli, S., Stocks, T., & Stattin, P. (2014). Pooled cohort study on height and risk of cancer and cancer death. *Cancer Causes and Control*, 25(2), 151–159. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0317-7>
- Wood, A. W., Huang, M. T., Chang, R. L., Newmark, H. L., Lehr, R. E., Yagi, H., Sayer, J. M., Jerina, D. M., & Conney, A. H. (1982). Inhibition of the mutagenicity of bay-region diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons by naturally occurring plant phenols: Exceptional activity of ellagic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 79(18 I), 5513–5517. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.18.5513>
- Yoshizawa, S., Horiuchi, T., Fujiki, H., Yoshida, T., Okuda, T., & Sugimura, T. (1987). Antitumor promoting activity of (–)-epigallocatechin gallate, the main constituent of “Tannin” in green tea. *Phytotherapy Research*, 1(1), 44–47. <https://doi.org/10.1002/ptr.2650010110>
- Zajdela, F., & Latarjet, R. (1978). Ultraviolet light induction of skin carcinoma in the mouse; influence of cAMP modifying agents. *Bulletin Du Cancer*, 65(3), 305–313.