

PERAN KAPSAISIN PADA PENGHAMBATAN TERJADINYA KANKER

Fery Setiawan¹, Arif Rahman Nurdianto^{2*}, Rizal Fauzi Nurdianto³, Heribertus Agustinus B Tena⁴, Jenny Sunariani⁵, Riza Mazidu Sholihin⁶

¹⁾ Mahasiswa Program Study Doktor, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya-Indonesia

²⁾ Kepala Puskesmas Trosobo

³⁾ Mahasiswa Program Study Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma, Surabaya-Indonesia

⁴⁾ Departemen Kedokteran dan Kesehatan Polda Nusa Tenggara Timur

⁵⁾ Professor Departemen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga, Surabaya-Indonesia

⁶⁾ Akafarma Sunan Giri Ponorogo

e-mail: ¹⁾ fery.setiawan-2020@fk.unair.ac.id

²⁾ didins99@gmail.com

³⁾ rizalfauzinurdianto@gmail.com

⁴⁾ heribertus.agustinus.b.tena-2018@pasca.unair.ac.id

⁵⁾ jenny-s@fkg.unair.ac.id

ABSTRAK

Kapsaisin (8-methyl-N-vanillyl-6-nonanenamide) adalah rasa pedas utama dalam batang cabai yang dikonsumsi secara umum. Fungsi utama kapsaisin adalah mengurangi rasa nyeri dan inflamasi neurogenik, selain itu juga memiliki efek anti-tumor. Reseptor kapsaisin dan substansi lain yang terkait dengan kapsaisin telah diidentifikasi dan dikloningkan. Reseptor ini adalah reseptor vaniloid subtype 1 (VR-1), yang membentuk saluran kation non-selektif dalam membran plasma yang memediasi beberapa efek pleiotropik. Kapsaisin dan substansi analog yang sejenis mempunyai efek anti-proliferatif dalam sel kanker manusia melalui induksi siklus sel fase G₀/G₁ sehingga proliferasi sel terhenti dan terjadi apoptosis pada beberapa sel yang mengalami transformasi. Kemampuan untuk menginduksi apoptosis merupakan aktivitas supresi plasma membran NADH-oksidoreduktase (PMOR), enzim yang mentransfer elektron dari sitoplasmik NADH melalui ko-enzim Q (ubiquinon) ke akseptor elektron eksternal, seperti oksigen. Selain menginduksi apoptosis melalui PMOR, kapsaisin juga menginduksi peningkatan p21, Bax, dan Poly ADP Ribose Polymerase (PARP). Mekanisme antitumor kapsaisin secara utama dengan melakukan stabilisasi dan aktivasi gen p53. Kapsaisin secara substansial memperpanjang siklus hidup p53 dan secara signifikan meningkatkan aktivitas transkripsional p53. PMOR diperkirakan terlibat dalam pengaturan pertumbuhan sel dan proliferasi dengan menjaga rasio NADH⁺/NADH yang sesuai dengan kebutuhan sel.

Kata kunci: apoptosis, capsaicin-cancer, fase G₀/G₁, p53, β -catenin.

ABSTRACT

Capsaicin (8-methyl-N-vanillyl-6-nonanenamide) is the major pungent ingredient in chilli which is widely consumed. In spite of its potent pain-relieving efficacy and neurogenic

inflammation under certain physiologic conditions, capsaicin also has antitumor activity in several tumors model. A receptor for capsaicin and other structurally related substances was identified and cloned. This receptor, vanilloid receptor subtype 1 (VR-1), forms a nonselective cation channel in plasma membrane that mediates some of the pleiotropic effects. Capsaicin, or a related analogue, had a profound anti-proliferative effect on human cancer cells via inducing cell cycle G0/G1 phase arrest and apoptosis in some transformed cells and in activated T cells. This ability to induce apoptosis caused by the suppression of plasma membrane NADH-oxidoreductase (PMOR). PMOR is an enzyme that transfers electrons from cytoplasmic NADH via coenzyme Q (ubiquinone) to external electron acceptors such as oxygen. PMOR is thought to be involved in the control of cell growth and proliferations by maintaining the proper NADH⁺/NADH ratio required for cell viability. In spite of inducing apoptosis via PMOR, capsaicin also induces an increase of p21, Bax, and cleaved Poly ADP Ribose Polymerase (PARP). The underlying mechanism of capsaicin's antitumor effect potency was mainly attributed to the stabilization and activation of p53. Capsaicin substantially prolonged the half-life of p53 and significantly elevated the transcriptional activity of p53. Capsaicin, or a related analogue, may have a role in the management of human cancer.

Keywords: apoptotic, capsaicin-cancer, G0/G1 phase, p53, β -catenin,

PENDAHULUAN

Manusia (mamalia) memiliki sistem keseimbangan yang dikenal sebagai homeostasis. Berbagai macam sistem homeostasis dapat ditemukan di dalam tubuh manusia, salah satunya adalah rongga mulut. Rongga mulut dapat merasakan lima rasa dasar (manis, pahit, asin, asam, dan umami) dan empat indera pengecap rasa tambahan (pedas, air, logam, dan kalsium). Perubahan rasa pengecap pada rongga mulut merupakan tanda adanya perubahan sistem homeostasis dalam tubuh, misalnya olahraga berat, makan makanan yang asin, beracun. Perubahan rasa pengecap juga dapat terjadi karena penyakit kanker, reaksi radikal bebas, hipertensi, diabetes mellitus, gagal ginjal kronis, dan masuknya bakteri ke dalam tubuh (misalnya bakteri *Salmonella typhosa*). Dalam penulisan ini, akan dibahas salah satu jenis rasa pengecap, yaitu rasa pedas. Rasa pedas dalam rongga mulut ini pada beberapa orang, penting untuk meningkatkan nafsu makan, tetapi pada semua orang akan menimbulkan rasa nyeri yang berlebihan. Rasa nyeri yang berasal dari rangsangan mekanis terjadi karena intensitas rangsangan yang tinggi terhadap rasa tekan sehingga juga berdampak pada terhambatnya aliran darah di dalam pembuluh darah, sehingga terjadi penurunan oksigen (hipoksemia). Rasa nyeri yang disebabkan rangsangan kimia berasal dari kapsaisin dari cabai dan khavaisin dari merica

yang diterima oleh free nerve ending (Sunariani, 2006; Sunariani, 2014; Setiawan *et al.*, 2020).

Kapsaisin adalah komponen rasa pedas yang terutama terdapat dalam batang cabai dan dikonsumsi secara luas di negara Asia Selatan dan Amerika Latin. Kapsaisin tidak hanya digunakan sebagai rempah-rempah untuk bahan makanan, tetapi dapat meningkatkan panas tubuh yang dapat menyebabkan pengeluaran panas tubuh. Kapsaisin adalah suatu komponen yang bersifat larut dalam lemak yang dapat menimbulkan rasa pedas jika dilarutkan dalam air. Kapsaisin memiliki beberapa struktur kimia, yaitu: N-[(4-Hidroxy-3-methoxybenzyl]-8-methyl-trans-6-nonenamide, N-[(4-Hidroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-8-methyl-trans-6-nonenamide, N-(3-Methoxy-4-hydroxybenzyl)-8-methyl-non-trans-6-enamide, trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide, Isidecenoic acid vanillylamide and 8-Methylnon-6-enoyl-4-hydroxy-3-methoxybenzylamide. Kapsaisin adalah suatu amida asam desilenik keluarga amina vanilil (Arora *et al.*, 2011; Jin *et al.*, 2014; Sunariani *et al.*, 2017; Setiawan *et al.*, 2021a; Setiawan *et al.*, 2021b; Setiawan *et al.*, 2021c).

Kapsaisin berasal dari buah capsicum (suatu merica yang bersifat panas) yang sering digunakan sebagai komposisi rasa pedas. Kapsaisin berasal dari Bolivia dan bagian dari Brasil dan telah diimpor selama kurang lebih 7.000 tahun. Merica pedas terutama dikonsumsi secara global sebagai zat aditif bersama dengan makanan karena keunikan rasa, aroma, dan tingkat kepedasan. Kapsaisin adalah alkaloid utama di antara capsaisinoids yang diproduksi secara utama dalam buah capsicum. Genus capsicum adalah solanaceae terdiri atas 200 varietas yang berkisar antara habanero yang sangat pedas sampai merica yang manis. Varietas-varietas ini diklasifikasikan sebagai rasa pedas atau rasa manis berdasarkan pada Scoville Heat Units (SHU) (Arora *et al.*, 2011). Kanker (neoplasma) merupakan sekumpulan sel yang mengalami perubahan dalam pengaturan proliferasi sel yang dapat memberikan pengaruh negatif pada jaringan di sekitar. Kanker terdiri dari dua jenis, yaitu kanker jinak (benigna) dan kanker ganas (maligna). Kanker ganas (maligna) adalah golongan neoplasma yang merugikan fungsi organ sekitar dan sering berinvasi ke jaringan sekitar yang dapat menimbulkan terjadinya metastasis (anak sebar) di tempat yang lain. Kanker jinak (benigna) adalah golongan neoplasma yang terdiri dari sel-sel

normal dan tidak mengadakan metastasis (anak sebar) ke tempat yang lain. Kanker adalah pembunuh terbesar kedua di Amerika Serikat setelah penyakit jantung dengan jumlah kasus baru setiap tahun sebesar 100.000 kanker ganas dengan tingkat mortalitas sebesar 22%. Kanker terjadi akibat mutasi pada gen pengkode protein yang mengatur proses pembelahan sel, kegagalan proses apoptosis dan mutasi pada gen p53 yang dikenal sebagai "guardian of genome". Apoptosis diatur oleh dua macam kelompok gen, yaitu: gen pro-apoptosis (Bax, Bak, Bad, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim, dan Hrk) dan gen anti-apoptosis (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Bfl-1, dan Mcl-1). Protein anti-apoptosis mengatur terjadinya apoptosis dengan cara memblok pelepasan sitokrom-c oleh mitokondria, sedangkan protein pro-apoptosis mengatur terjadinya apoptosis dengan cara merangsang pelepasan sitokrom-c oleh mitokondria (Bai and Zhu, 2006; Pasaribu, 2006; Rastogi et al., 2009; Wong, 2001; Nurdianto *et al.*, 2019; Nurdianto *et al.*, 2020).

METODOLOGI PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah penelitian kepustakaan (*literature review*) dimana data-data atau bahan yang digunakan untuk menyelesaikan penelitian didapatkan dari berbagai informasi kepustakaan yang berupa *textbook*, buku elektronik, dan jurnal ilmiah yang terakreditasi internasional-nasional yang didapatkan baik dari penelusuran manual dan elektronik. Jenis *literature review* yang digunakan adalah *narrative review (traditional review)* yang berarti suatu kajian yang menguraikan memberikan penjelasan, menilai, dan membahas secara kritis serta merangkum literatur-literatur yang relevan dengan topik yang diteliti hanya saja Teknik mengumpulkannya tidak menggunakan pendekatan metodologi ilmiah sebagaimana ketika melakukan *systematic review* dan *meta-analysis*.

Sumber Data Penelitian. Sumber yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder. Definisi data sekunder adalah laporan ilmiah primer atau asli yang terdapat di dalam artikel atau jurnal terkait pengaruhnya dengan kemampuan kapsaisin dalam mencegah kanker dan sifat-sifat kapsaisin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kapsaisin ($C_{18}H_{27}NO_3$) adalah sebuah kristal berwarna putih yang tidak berbau yang memiliki beberapa derajat tingkat kepedasan. Kapsaisin memiliki berat molekul 305.4118 g/mol, titik leleh $65^{\circ}C$, titik didih pada 0.01 mmHg di atas suhu $210-220^{\circ}C$, menguap pada suhu $115^{\circ}C$, panjang gelombang 227,281 nm, sedikit larut dalam karbon disulfid dan air panas, tidak larut dalam air, larut secara bebas dalam alkohol, eter, benzena, dan kloroform, serta tahan terhadap asam dan larutan alkali pada suhu kamar. Struktur kimia kapsaisin dapat berbentuk isomer cis/trans, tetapi sering ditemukan dalam bentuk isomer trans karena pada bentuk isomer cis, bentuk $-CH(CH_3)_2$ dan rantai sisi lain yang lebih panjang akan dekat satu dengan yang lain yang menyebabkan rintangan sterik karena terdapat sedikit tolakan di antara kedua rantai tersebut (Arora et al., 2011; Sunariani, 2014).

Kapsaisin memiliki genotip yang menunjukkan akumulasi kapsaisin dalam respon terhadap genetik dan faktor lingkungan. Analisis genetik telah menemukan genotip kapsaisin terletak pada Quantitative Trait Locus (QTL) yang berkontribusi dengan derajat kepedasan. Rasa pedas diketahui sebagai sebuah trait rasa dominan dan dikaitkan dengan lokus Pun1. Lokus Pun1 menghasilkan AT3 yang berkorespondensi terhadap acyltransferase dan bersifat spesifik terhadap genotip rasa pedas (Arora et al., 2011).

Kapsaisin mempunyai suatu reseptor yaitu reseptor vaniloid sub-tipe 1 (VR-1) yang merupakan keluarga Transient Receptor Potential Vaniloid type 1 (TRPV-1). VR-1/TRPV-1 adalah sebuah reseptor non-selektif yang diaktifkan oleh kapsaisin (substansi yang sejenis) dan terletak pada free nerve ending. TRPV-1 dan VR-1 beraksi sebagai integrator berbagai macam rangsangan nosiseptif fisik dan kimiawi, yang dapat diaktifkan oleh rangsangan panas (suhu di atas $43^{\circ}C$), pH yang rendah, dan lemak endogenous oleh neuron sensoris primer yang berperan dalam transmisi rasa nyeri. VR-1 juga disensitiasi oleh sejumlah faktor kimiawi yang diproduksi ketika terjadi proses inflamasi, seperti proton ekstraseluler dan metabolit lemak yang bereaksi dengan saluran VR-1 secara langsung untuk mempotensiasi pengaruh dari kapsaisin atau panas. Eksitasi awal neuron sensoris primer diikuti oleh keadaan eksitasi yang agak

lama, yang secara tradisional disebut sebagai keadaan desentisasi yang memiliki potensial terapeutik yang jelas (Jordt and Julius, 2002; Spirova and Pallecek, 2008; Szallasi, 2002).

TRPV-1 secara dominan diekspresikan pada neuron sensoris primer, dan reseptor ini mengandung serabut C-fiber yang tidak ber-myelin yang mempunyai somata (suatu akhiran dari saraf tempat ditemukan nukleus sel) pada dorsal root (DRG) dan trigeminal ganglia (TG). Bagian tepi dari saraf ini mengandung nociceptor yang merupakan tempat untuk dilepaskannya neuropeptida pro-inflamasi yang akan memulai proses inflamasi secara neurogenik. Akson bagian pusat dari reseptor ini masuk ke dalam sistem saraf pusat bagian tengah, yang akan membentuk suatu sinapsis dengan neuron kedua dari dorsal horn medulla spinalis (neuron DRG) atau nucleus spinal dari traktus trigeminal (neuron TG) (Jordt and Julius, 2002; Osegura et al., 2010).

Rangsangan kapsaisin pada sel nociceptor menyebabkan terjadinya eksitasi pada saraf dan menyebabkan terlepasnya media inflamatori yang bersifat lokal (substansi P dan Neuropeptida Y). Paparan kapsaisin yang terlalu sering akan menyebabkan penurunan sensitivitas nosiseptor kapsaisin. Penurunan sensitivitas ini digunakan untuk mengurangi rasa nyeri karena otak yang menerima sinyal rasa nyeri tersebut akan memberikan respon berupa pengeluaran hormon endorphen (natural opioid yang berperan sebagai analgesik yang dapat menghilangkan rasa nyeri dan menimbulkan perasaan lebih sehat). Selanjutnya substansi rasa pedas akan menghambat/meredam aktivitas otak ketika menerima sinyal rasa nyeri dari pusat system saraf pusat, sehingga rasa nyeri akan berkurang. Selain itu, mengkonsumsi cabai juga dapat menyebabkan simultan kuat untuk jantung dan aliran darah karena cabai ini sifatnya panas dan masuk ke dalam meridian jantung dan pankreas. Kapsaisin juga dapat berkhasiat sebagai suatu zat antirematik, menghancurkan bekuan darah (antikoagulan), meningkatkan nafsu makan, bersifat merangsang kulit, flatus/buang angin (karminoatif), peluruh keringat (diaforetik), peluruh saliva dan peluruh kencing (diuretic). Cabai juga mengandung vitamin C dan beta karoten yang tinggi, sehingga cabai juga dapat berfungsi sebagai suatu zat anti-oksidan, yang berguna untuk mengatasi sariawan, inferetilitas, dan menghambat penuaan dini (Sunariani, 2014; Nurdianto *et al.*, 2021).

Ketika cabai masuk ke mulut dan menyentuh lidah, kandungan atau zat yang terdapat di dalam batang cabai akan dirasakan oleh taste buds yang terdapat di dalam papil-papil lidah oleh reseptor VR-1 atau TRPV-1. TRPV-1 merupakan suatu komponen molekul yang memediasi aliran heat-activated. VR-1 merupakan proton yang menimbulkan rasa terbakar atau panas dan mengaktifkan capsaicin-gated ion channel yang diekspresikan paling dominan di dalam nosiseptor C sehingga memodulasi aktivitas cascade second messenger pada TRCs yang mengakibatkan ion Na^+ dan Ca^{2+} masuk ke dalam sel indera pengecap dan diteruskan oleh akson ke dorso-lateral ganglion untuk diteruskan ke korteks serebri sebagai rasa nyeri (Assegaf et al., 2007; Sunariani, 2006).

Reseptor free nerve endings pada taste buds dilayani oleh nervus cabang chorda thympani dan mengirimkan rasa pedas ke otak sehingga otak akan menerima dan menginterpretasikannya sebagai rasa nyeri. Kapsaisin pada taste buds menyebabkan sensasi terbakar dan nyeri yang disensitisasi oleh VR-1 yang berada di pusat saraf neuron dengan merangsang saraf unmyelinated dan thinly myelinated. Rasa pedas ini akan terasa pedas sekali sehingga terus menerus mengecap rasa tajam, lidah akan meradang dan terjadi kemerahan pada papil pengecap dan menyebabkan sensitivitas rasa pengecap turun (Assegaf et al., 2007; Sunariani, 2006).

Sel memiliki empat tahap siklus sel, yaitu: fase siklus G1, S, G2, dan M. Siklus G1 adalah fase sel mempersiapkan sintesis DNA. Pada akhir siklus G1, sel melewati restriction point (R) yang diperlukan untuk melengkapi keseluruhan fase siklus. Siklus S adalah fase sel mensintesis dan mereplikasi DNA. Siklus G2 adalah persiapan sel untuk pembelahan sel dan memeriksa hasil replikasi DNA menggunakan enzim DNA repairing. Siklus M adalah fase sel mempersiapkan untuk pembelahan meiosis dan mitosis, serta fase sel untuk masuk kembali ke fase G1/G0. Siklus sel tersebut dikontrol oleh beberapa protein, yaitu: MAP Kinase (MAPK), Protein Kinase C (PKC), dan jalur Just Another kinase or Janus Kinase/Signal Transduction Activators of Transcription (JAK/STAT). Protein signal transduksi tersebut dikirimkan oleh proto-onkogen ke inti sel untuk menstimulasi pembelahan sel. Jalur transduksi ini melibatkan reseptor membran untuk proses transduksi signal, protein intermediet yang membawa signal

melewati sitoplasma, dan faktor transkripsi di dalam nukleus yang mengaktifkan gen untuk proses pembelahan sel (Roche, 2008).

Manusia memiliki tiga macam jenis gen, yaitu: gen proto-onkogen, gen penekan tumor (gen p53), dan gen perbaikan DNA. Proto-onkogen adalah gen pembuat protein yang meningkatkan pembelahan sel dan menghambat proses kematian sel yang normal, sedangkan gen penekan tumor adalah gen pembuat protein yang secara normal menghambat proses pembelahan sel dan meningkatkan proses kematian sel. Gen proto-onkogen dan gen penekan tumor bekerja sebagai akselerator dan inhibitor pada pertumbuhan sel, sehingga terdapat keseimbangan antara proses pembelahan sel dan kematian sel (Pasaribu, 2006; Roche, 2008).

Kanker dapat terjadi akibat kegagalan proses apoptosis, mutasi protein proto-onkogen, tumor supresor gen dan adanya aktivitas transkripsi β -catenin/T-Cell Factor (TCF). Mutasi onkogen akan mempercepat proses pembelahan sel yang dapat mempengaruhi gen penekan tumor untuk mencegah proses penghambatan pembelahan sel. Mutasi proto-onkogen menjadi onkogen mungkin dapat disebabkan oleh mutasi pada onkogen, penyusunan ulang gen dalam kromosom yang menyebabkan perpindahan proto-onkogen ke tempat yang baru, peningkatan jumlah replikasi proto-onkogen yang normal, atau terdapat infeksi virus yang masuk ke DNA proto-onkogen atau daerah di sekitar proto-onkogen yang menyebabkan perubahan menjadi onkogen. Mutasi proto-onkogen menjadi onkogen berupa mutasi yang dominan (satu replikasi onkogen adalah cukup untuk mempengaruhi terjadinya mutasi). Mutasi pada tumor suppressor gen (gen p53) dapat menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali, karena gen p53 terkait dengan siklus sel, kemampuan menginduksi apoptosis, pemberhentian siklus sel, dan perbaikan DNA (Bai and Zhu, 2006; Roche, 2008).

Penyebab penting lain yang dapat menimbulkan kanker adalah gen transkripsional β -catenin/T-Cell Factor (TCF) karena aktivitas ini penting dalam mengontrol proliferasi dan kematian sel pada beberapa jenis sel kanker. Gen transkripsional β -catenin/ TCF akan berinteraksi dengan casein kinase 1α , glycogen synthase kinase- 2β (GSK- 2β), axin. Jika tidak terdapat protein Wnt, β -catenin akan distabilkan oleh proses fosforilasi dan degradasi proteosomal

melalui aktivitas GSK-2 β . β -catenin yang bebas akan terakumulasi dalam sitoplasma dan mengalami translokasi ke nukleus, yang selanjutnya berikatan dengan anggota (TCF). Ikatan β -catenin dan TCF akan mengaktifkan beberapa target gen, seperti: Cyclin D1, c-myc, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR- δ) yang selanjutnya terlibat dalam proliferasi keganasan sel kanker (Lee et al., 2012). 9

Apoptosis (Programmed Cell Death/PCD) berasal dari bahasa Yunani, "απο" dan "πτωσιζ" yang berarti salah satu bentuk kematian sel aktif yang dikarakterisasikan oleh proses morfologikal dan biokimia, terutama oleh kondensasi kromatin, fragmentasi polinukleosomal DNA, dan fragmentasi sel menjadi apoptotic bodies. Apoptosis berperan penting dalam pertumbuhan normal, keseimbangan jaringan, pembuangan sel yang terinfeksi dan yang rusak, serta sel yang tidak diinginkan (kanker) (Baba, 2009; Petros et al., 2004; Willis et al., 2003; Wong, 2011; Wu et al., 2001).

Apoptosis terjadi melalui tiga jalur, yaitu jalur intrinsik (mitokondrial), jalur ekstrinsik (receptor death), dan jalur enzim perforin/granzyme A-B. Jalur intrinsik apoptosis diinisiasi oleh rangsangan internal (kerusakan genetik yang tidak dapat diperbaiki, keadaan hipoksia, konsentrasi ion Ca²⁺ yang secara ekstrim tinggi, dan adanya stress oksidatif) yang memicu apoptosis melalui mitokondria. Jalur intrinsik terjadi karena adanya peningkatan permeabilitas mitokondria dan pelepasan molekul pro-apoptosis (sitokrom-c) ke dalam sitoplasma. Jalur intrinsik diregulasi oleh anggota group protein family Bcl-2, yang sering disebut protein pro-apoptosis (Bax, Bak, Bad, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim, dan Hrk) dan protein anti-apoptosis (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Bfl-1, dan Mcl-1). Protein anti-apoptosis mengatur terjadinya apoptosis dengan cara memblokir pelepasan sitokrom-c oleh mitokondria, sedangkan protein pro-apoptosis mengatur terjadinya apoptosis dengan cara merangsang pelepasan sitokrom-c oleh mitokondria. Sitoplasmik melepaskan sitokrom-c sehingga mengaktifkan caspase 3 melalui pembentukan kompleks yang diketahui adalah apoptosome, yang dibuat dari kombinasi sitokrom-c, Apaf-1, dan caspase 9 (Wong, 2001).

Jalur ketiga apoptosis melalui mekanisme jalur perforin/enzim granzyme A atau granzyme B. Granzyme A atau granzyme B dilepaskan oleh limfosit T sitotoksik dan sel NK. Granzyme A yang menginduksi apoptosis adalah sebuah

jalur independen caspase melewati ikatan rantai tunggal DNA yang rusak/cacat. Apoptosis jalur intrinsik, ekstrinsik, dan granzyme B secara bersama-sama memicu kematian sel pada titik yang sama yaitu lewat aktivasi caspase 3 atau 7 yang selanjutnya diikuti oleh pengerutan sel, kondensasi kromatin, dan fragmentasi kromosom DNA serta degradasi inti sel dan protein sitoskeleton. Caspase terdapat dalam bentuk inaktif dalam sel dan jika terdapat faktor aktivasi akan memicu signal apoptosis yang diikuti oleh proses kematian sel akibat aktivitas proteolitik (Rastogi et al., 2009).

Peran kapsaisin dalam penghambatan kanker bersifat selektif yang hanya menginduksi proses apoptosis tingkat seluler pada sel kanker dan sel yang tidak normal. Kemampuan kapsaisin untuk menghambat kanker terjadi secara *in vivo* dan *in vitro*. Kapsaisin secara *in vivo* menghambat kanker karena mampu menghambat proses respirasi tingkat mitokondria, mampu mengaktivasi sel T (sering dihubungkan dengan penekanan pada membran plasma NADH-oxyreductase (PMOR)). PMOR adalah sebuah enzim yang mampu mentransfer elektron melalui ko-enzim Q (ubiquinone) dari sitoplasma NADH ke akseptor elektron eksternal (misalnya: oksigen). PMOR sering terlibat dalam proses kontrol pertumbuhan dan proliferasi sel dengan cara memelihara keseimbangan rasio NADH/NADH⁺ yang dibutuhkan untuk viabilitas sel. Ko-enzim Q adalah enzim yang bersifat lipofilik, dan merupakan sistem membran transport elektron yang sangat penting terhadap pertumbuhan sel dan respon seluler terhadap adanya perubahan sel. Proses penggabungan sel Lymphoblastoic pada manusia yang belum dilakukan inkubasi dengan ko-enzim Q yang telah diinduksi kapsaisin akan mengakibatkan terjadinya proses apoptosis. Hal ini menunjukkan bahwa kapsaisin (analog quinolone) menginduksi apoptosis dengan cara berkompetisi dengan substansi ko-enzim Q dalam sistem redoks membran plasma. Kapsaisin dapat menghambat NADH (Ko-enzyme Qocydoreductase) yang mempunyai aktivitas dalam mitokondria sebagai sistem transport elektron, sehingga kapsaisin menyebabkan pemblokatan pada aktivitas mitokondria kompleks I dan aktivitas PMOR (Arora et al., 2011; Shengzhang et al., 2013; Sunariani, 2014).

Kapsaisin juga menyebabkan apoptosis dengan cara meningkatkan peran protein pro-apoptotik dan jalur intrinsik yang menyebabkan terjadinya aktivasi

caspace. Kapsaisin juga meningkatkan siklus hidup gen p53 yang sering disebut sebagai "guardian of genome" (kemampuan menjaga stabilitas genom). Kerusakan DNA akibat radiasi sinar UV, radikal bebas, dan paparan bahan karsinogen memicu terjadinya pemutusan rantai double-stranded DNA yang akan mengaktifkan protein kinase Chk2 dan ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated). Protein kinase Chk2 dan ATM yang aktif akan memfosforilasi p53 sehingga terjadi pemberhentian siklus sel atau apoptosis dan memicu pemblokiran proses replikasi dengan cara mengaktifkan ATR (ATM dan Rad3-related) kinase. Aktivasi ATR dan Chk1 akan mengaktifkan p53 yang membangkitkan respon terjadi proses apoptosis atau perbaikan siklus sel (Bai and Zhu, 2006; Jin et al., 2014).

Kapsaisin secara *in vitro* menghambat kanker melalui gen p53 dan menekan aktivitas transkripsi β -catenin/ TCF. Gen p53 menginduksi proses pemberhentian siklus sel pada fase G1, G2, dan S. Proses induksi pemberhentian siklus sel tersebut menyediakan waktu bagi sel untuk memperbaiki kerusakan genom sebelum memasuki tahap sintesis DNA dan mitosis. Penghentian siklus sel dapat kembali ke proses proliferasi melalui fungsi biokimiawi p53 yang memfasilitasi perbaikan DNA termasuk perbaikan eksisi nukleotida dan perbaikan eksisi basis. Target utama gen p53 adalah gen p21waf1/cip1 yang juga merupakan inhibitor CDK (Cyclin-Dependent Kinase). p21waf1/cip1 adalah mediator dependent utama p53 dependent penghentian siklus sel G1 yang mengikuti kerusakan DNA. Gen p53 meningkatkan level endogen p21waf1/cip1 mRNA dan level protein sebagai respon terhadap kerusakan seluler. Overekspresi p21waf1/cip1 menginduksi penghentian siklus sel G1 dengan memblok cyclin E/CDK2-mediated phosphorylation of Rb dan pelepasan E2F yang berfungsi menginduksi ekspresi gen yang dibutuhkan untuk memasuki siklus sel S. Peningkatan ekspresi gen Gadd45 memfasilitasi penghentian siklus sel G2. Gadd45 berikatan dengan CDK2 yang mencegah pembentukan kompleks cyclin B/CDC2 dan menghambat aktivitas kinase (Bai and Zhu, 2006; Jin et al., 2014).

Gen p53 menginduksi apoptosis melalui pengaturan target gen dan signal transkripsi yang independent. Protein p53 dapat menginduksi permeabilisasi membran luar mitokondria secara langsung dengan cara membentuk ikatan

komplek dengan protein BclXL dan Bcl-2 yang selanjutnya menghasilkan pelepasan sitokrom c. Gen p53 berikatan dengan BclXL melalui domain ikatan DNA. Mutasi gen p53 akan menyebabkan kehilangan kemampuan untuk berikatan dengan BclXL sehingga tidak dapat merangsang pelepasan sitokrom c (Mihara et al., 2003).

SIMPULAN

Peran kapsaisin dalam menekan aktivitas transkripsi β -catenin/ TCF adalah melalui penekanan transkripsi gen β -catenin/TCF, aktivasi degradasi proteosomal β -catenin/TCF, dan mengganggu interaksi β -catenin/ TCF dengan sel kanker. Kapsaisin memediasi apoptosis gen PPAR- γ yang dapat menyebabkan pengurangan ekspresi Cyclin D-1 sehingga proses proliferasi keganasan sel kanker akan berhenti.

ACKNOWLEDGEMENT

Penulisan karya ilmiah ini ditujukan dan didedikasikan kepada Prof. Dr. Jenny Sunariani, drg., MS., AIFM., PBO karena pokok tulisan yang ada di dalam naskah ini merupakan bagian dari pohon ilmu "Taste dan Indera Rasa Pengecap di dalam Rongga Mulut".

DAFTAR PUSTAKA

- Arora R, Gill NS, Chauhan G, Rana AC. 2011 An Overview About Versatile Molecule Capsaicin. *IJPSDR* 3 (4): 280-6.
- Assegaf S, Sunariani J, Syuhada A. 2007. The Difference of Sweet Taste Sensitivity Between Spicy Food Consuming Habit and Not. *Majalah Ilmu Faal Indonesia*: 1- 6
- Baba. 2009. Apoptosis and Necrosis. *J Med Veterin* 42 (2): 347-59
- Bai & Zhu. 2006. P53: Structure, Function, and Therapeutic Applications. *JCOM* 2(4): 141-53.
- Costa RM, Liu L, Miguel AL Nicolelis, SA Simon. 2005. Gustatory Effects of Capsaicin that are Independent of TRPV1 Receptors. *Chem. Senses* 30: 198-200
- Guyton AC and Hall JE. 2010. *Fisiologi Kedokteran*. Penerjemah: Widjajakusuma MH dan Tanzil A. Jakarta, Saunders Elsevier. Singapore.
- Jin J, Lin G, Huang H, Xu D, Yu H, Ma X, Zhu L, Ma D, Jiang H. 2014. Capsaicin Mediates Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Human Colon Cancer Cells via Stabilizing and Activating p53. *Int. J. Bio. Sci.* 10 (3),: 285-95.
- Jordt & Julius. 2002. Molecular Basis for Species-Specific Sensitivity to Hot Chilli Peppers. *Cell* 108: 421-430.

- Lee SH, Richardson RL, Dashwood RH, Baek SJ. 2012. Capsaisin Represses Transcriptional Activity of β -catenin in Human Colorectal Cancers. *J Nut Biochem* 23(6): 646-655
- Mihara M, Erster S, Zaika A, Petrenko O, Chittenden T, Pancoska P, Moll UM. 2003. P53 Has a Direct Apoptogenic Role at the Mitochondria. *J Mol Cel* 11: 577-90
- Nurdianto AR, Aryati A, Suryokusumo MG, Mufasirin M. 2019. Elevation of Bcl2 expression in artery spiralis of pregnant *Rattus norvegicus* infected with Tachyzoite of *Toxoplasma gondii* with hyperbaric oxygen therapy. *Qanun Jurnal Kedokteran* 3(2): 157-67
- Nurdianto AR, Aryati A, Suryokusumo MG, Mufasirin M. 2020. Efek Proteksi dari Terapi Oksigen Hiperbarik terhadap BCL-2 Miometrium *Rattus Norvegicus* Bunting yang Terinfeksi oleh Tachyzoite *Toxoplasma Gondii*. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Widya Mandala* 9(1): 85-96
- Nurdianto AR, Setiawan F, Anwari F, Tena HAB, Nurdianto RF. 2021. Buku Ajar Imunologi Forensik dan Imunohematologi. Nizarmia Learning Centre: Sidoarjo ISBN 978-623-265-581-2
- Oseguara AJ, Posadas AN, Szallasi A, Islas LD, Rosenbaum T. 2010. Molecular Mechanism of TRPV1 Channel Activation. *J Open Pain* 3: 68-81.
- Pasaribu. 2006. Epidemiologi dan Etiologi kanker. *Majalah kedokteran Nusantara V* 39 (3): 266-9
- Petros, Olejncsak, & Fesik. 2004. Structural Biology of Bcl-2 Family of Proteins. *J bbamer*: 83-94. El Sevier Inc
- Rastogi, Richa, & Sinha. 2009. Apoptosis: Molecular Mechanisms and Pathogenicity. *EXCLI Journ* 8: 155-81.
- Roche. 2008. *Apoptosis, Cytotoxicity, and Cell Proliferation*. Germany: Roche Diagnostics
- Setiawan F, Sunariani J, Yudianto A, Mooduto L, Radhianto E. 2020. Capsaicin's Inhibition Effects on Biofilm *Aerococcus viridans*. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology* 14(3): 1906-12
- Setiawan F, Wahjuningrum DA, Yudianto A, Radhianto E, Sunariani J, Bhardwaj A. 2021. The Inhibition Effect of Capsaicin Extract Against *Staphylococcus aureus*: An *In Vitro* Experimental Study. *J Int Oral Health* 13(4): 393-9; DOI: 10.4103/jioh.jioh_45_21
- Setiawan F, Yudianto A, Wahjuningrum DA, Sunariani J. 2021. Increase of CD 34 in Bone Defect Healing Lesions of Periodontitis by Capsaicin Administration. *J Int Dent Med Res* 2021 14(3): 954-8.
- Setiawan F, Yudianto A, Wahjuningrum DA, Tena HAB, Nurdianto AR. 2021. Capsaicin As an Alternative Herbal Agent to Accelerate The Healing Process of Fractured Bone (Review Article). The 6th JSMiD Joint Scientific Meeting in Dentistry.
- Shengzhang L, Zhang J, Chen H, Chen K, Luo J, Wang Z, Zhang R, Tong H, Lai F, Bu H, Li H. 2013. Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress in Capsaicin-Induced Apoptosis of Human Pancreatic Cells. *J Ev Based Compl Alter Med* 2013(6): 629750
- Silverthorn DU, Johnson BR, Ober WC, Garrison CW, Silverthorn AC. 2013. *Fisiologi Manusia*. Edisi 6. Alih bahasa: Ilyas EII, dkk. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

- Spirova & Palecek. 2008. The Role of Spinal Cord Vanilloid (TRPV1) Receptors in Pain Modulation. *Physiol. Res.* 57 (3): S69-S77.
- Sunariani J, Mooduto L, Yuliati Y. 2017. The effect of capsicum frutescens-I to transient receptor potential vinaloid-1, toll like receptors (tlr-4) and interleukin 1 beta (il-1 β) on periodontitis. *Journal of Dentomaxillofacial Science* 2(2): 114-8
- Sunariani J. 2006. *Mekanisme Perubahan Biologik Taste Buds Indera Rasa Pengecap Pahit Karena Inflamasi pada Tikus (Rattus Norvegicus) Strain Wistar.* Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Sunariani J. 2014. *Indera Rasa Pengecap di Dalam Rongga Mulut.* Surabaya: Dwiputra Pustaka Jaya
- Szallasi. 2002. Vaniloid (Capsaicin) Receptors in Health and Disease. *Am J Clin Pathol* 118: 110-21
- Willis, Day, Hinds, & Huang. 2003. The Bcl-2 Regulated Apoptotic Pathway. *J Cell Sci* 116: 4053-6.
- Wong. 2011. Apoptosis in Cancer: from Pathogenesis to Treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 87
- Wu, Ding, & Fisher. 2001. *Apoptosis: Molecular Mechanisms.* Encyclopedia of Life Sciences. Nature Pub Group