

**ANALISIS PROFILAKSIS *ITRACONAZOLE* DAN
FAKTOR-FAKTOR LAINNYA TERHADAP KEJADIAN
MUKOSITIS ORAL KANDIDA AKIBAT RADIOTERAPI
PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING**

***ITRACONAZOLE PROPHYLACTIC AND OTHER FACTORS
ANALYSIS OF ORAL MUCOSITIS CANDIDA INCIDENCE
DUE TO RADIOTHERAPY IN
NASOPHARYNGEAL CANCER PATIENTS***



Tesis

**untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2 dan
memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Kesehatan THT-KL**

Abdul Muin

**PROGRAM PASCASARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
ILMU KESEHATAN THT-KL
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

TESIS

**ANALISIS PROFILAKSIS *ITRACONAZOLE* DAN
FAKTOR-FAKTOR LAINNYA TERHADAP KEJADIAN
MUKOSITIS ORAL KANDIDA AKIBAT RADIOTERAPI
PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING**

disusun oleh

Abdul Muin

telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 13 Juni 2009
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

dr. Slamet Suyitno, SpTHT-KL(K)
NIP. 130 354 878

Dr. dr. Suprihati, SpTHT-KL(K), MSc
NIP. 130 605 721

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Ilmu Kesehatan THT-KL
Fakultas Kedokteran UNDIP

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana UNDIP

dr. Yuslam Samihardja, PAK, SpTHT-KL(K)
NIP. 130 368 080

Dr. dr. Winarto, SpMK, SpM(K)
NIP. 130 675 157

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh berasal dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Juni 2009

dr. Abdul Muin

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Abdul Muin
NIM Magister Biomedik : G4A004007
NIM PPDS I IK THT-KL : G3L004082
Tempat / tanggal lahir : Ketapang, 12 Oktober 1964
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN No. XI Ketapang, Kalimantan-Barat : Lulus tahun 1976
2. SMPN I Ketapang, Kalimantan -Barat : Lulus tahun 1980
3. SMAN I Ketapang, Kalimantan-Barat : Lulus tahun 1983
4. FK UKI Jakarta : Lulus tahun 1992
5. PPDS I IK-THT-KL FK UNDIP Semarang : Juli 2004-sekarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang

C. Riwayat Pekerjaan

Dokter jaga UGD RS Islam Bogor, 1992 -1995
Dokter jaga UGD RS Azra Bogor, 1993 -1995
Dokter jaga UGD RSUD Cibinong 1993-1995
Dokter PTT/Kepala Puskesmas Aur Kuning Ketapang Kal-Bar, 1995-1996
Dokter PTT/Kepala Puskesmas Sandai Ketapang Kal-Bar, 1996-1998
Dokter PNS/Kepala Puskesmas Sandai Ketapang Kal-Bar, 1998-1999
Dokter PNS/Kepala Puskesmas Pesaguan Ketapang Kal-Bar, 1999-2001
Dokter PNS/Kepala Puskesmas Mulia Baru Ketapang Kal-Bar, 2001-2004

D. Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua : Ayah : H. Abdurrani AR (alm)
Ibu : Hj. Halimah
2. Nama Istri : dr. Kirsya Cristina A
3. Nama Anak : 1. Aditya Ramadhan M
2. Dien Shafa Maulida M
3. Griselda Robina M

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas berkat rahmadNya sehingga dapat menyelesaikan tesis ini. Tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher serta Pendidikan Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

Penelitian ini adalah untuk menganalisis profilaksis *itraconazole* dan faktor-faktor lain terhadap kejadian mukositis oral kandida akibat radioterapi pada penderita karsinoma nasofaring. Penelitian ini diharapkan menjadi sumbangan pengetahuan dalam pencegahan efek samping mukositis oral akibat radioterapi.

Dalam penelitian ini banyak masalah dan kendala yang dihadapi, namun berkat ketekunan, kerjasama dan bimbingan para pembimbing pada akhirnya penelitian ini dapat diselesaikan. Kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. H. Slamet Suyitno, SpTHT-KL(K) dan DR. dr. Hj. Suprihati, SpTHT-KL(K), MSc yang membimbing penelitian ini dengan penuh dedikasi dan kesabaran.

Pada kesempatan ini kami ingin mengucapkan terimakasih dan penghargaan atas kesempatan, fasilitas, bimbingan, bantuan, dorongan, dukungan, masukan, kerjasama, partisipasi dan atau pengorbanan yang telah diberikan kepada kami baik selama menempuh pendidikan maupun pembuatan tesis ini, kepada yang terhormat :

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
3. Direktur Utama dan jajaran Direksi RSUP Dr. Kariadi Semarang.
4. Ketua TKP PPDS I FK Undip Semarang.
5. Dr. dr. Hj. Suprihati, SpTHT-KL(K),MSc selaku Ketua Bagian IK THT-KL FK Undip/SMF K THT-KL RS Dr. Kariadi Semarang.
6. dr. Hj. Amriyatun, SpTHT-KL(K) selaku Ketua Program Studi IK THT-KL PPDS 1 FK Undip Semarang yang lama.
7. dr. H. Yuslam Samihardja, PAK, SpTHT-KL selaku Ketua Program Studi IK THT-KL PPDS 1 FK Undip Semarang yang baru.
8. Prof. dr. Herry Supardjo, SpTHT-KL (K) (Alm) dan Prof. dr. Bambang SS, SpTHT-KL(K) selaku Guru Besar Ilmu Kesehatan THT-KL FK Undip dan seluruh staf pengajar bagian IK THT-KL PPDS 1 FK Undip. Terima kasih atas kesempatan belajar, didikan, bimbingan, teguran, pengalaman operasi yang diberikan kepada kami.
9. Dr. dr. Winarto, SpMK, SpM(K), Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K), FIAC, Prof. dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpParK selaku Ketua, Guru Besar dan seluruh staf pengajar Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.
10. Ketua SMF/Kepala Instalasi dan seluruh karyawan/wati bagian Radiologi RSUP Dr. Kariadi Semarang.
11. Kepala dan seluruh karyawan/wati laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. Kariadi Semarang.

12. Karyawan/wati Bagian IK THT-KL FK Undip/SMF K THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Undip Semarang.
13. Seluruh teman sejawat residen IK THT-KL FK Undip/SMF K THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang, terima kasih atas pengertian, kerjasama dan masukan selama pendidikan dan penelitian.
14. Seluruh paramedis ruang B2 THT-KL RSUP Dr. Kariadi Semarang.
15. Kedua orang tua, mertua, istri dan ketiga putra-putriku yang tercinta Adit, Difa dan Elda buat dukungan, kesetiaan, kesabaran serta do'a yang terus menerus sehingga pendidikan ini dapat diselesaikan.
16. Semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu-persatu.
Kami menyadari sepenuhnya tulisan ini jauh dari sempurna, untuk itu kritik dan masukan sangat kami harapkan demi kesempurnaan dalam penulisan ini.

Semarang, Juni 2009

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	<u>1</u>
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan umum	3
1.3.2. Tujuan khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
1.5. Orisinalitas Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Karsinoma nasofaring	5
2.1.1. Epidemiologi dan patofisiologi karsinoma nasofaring	5
2.1.2. Evaluasi klinis dan stadium karsinoma nasofaring	7
2.1.3. Terapi radiasi pada karsinoma nasofaring	10
2.1.4. Komplikasi terapi radiasi pada karsinoma nasofaring	11
2.2. Efek Radioterapi pada Mukosa Mulut	13

2.3. Gambaran Klinik dan Kriteria Pengukuran Mukositis Oral	17
2.4. Patogenesis Mukositis Oral Kandida akibat Efek Radioterapi	20
2.4.1. Faktor-faktor yang mempengaruhi risiko mukositis oral kandida	22
2.4.2. Diagnosis mukositis oral kandida	27
2.4.3. Cara menegakkan diagnosis mukositis oral kandida	29
2.5. Peran <i>Itraconazole</i> dalam Mencegah Mukositis karena Jamur akibat Terapi Radiasi	30
BAB 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	33
3.1. Kerangka Teori	33
3.2. Kerangka Konsep	34
3.3. Hipotesis Penelitian	35
BAB 4. METODA PENELITIAN	36
4.1. Ruang Lingkup Penelitian	36
4.2. Rancangan Penelitian	36
4.3. Waktu dan Lokasi Penelitian	36
4.4. Populasi dan Besar Sampel	37
4.4.1. Populasi dan sampel	37
4.4.2. Besar sampel	37
4.4.3. Kriteria inklusi	38
4.4.4. Kriteria eksklusi	38
4.4.3. Kriteria kasus.	38
4.4.4. Kriteria kontrol	38
4.5. Variabel Penelitian	38
4.5.1. Variabel tergantung	38
4.5.2. Variabel bebas	39
4.5.3. Variabel perancu	39
4.6. Definisi Operasional	39
4.7. Cara Pengumpulan Data	41

4.8. Alur Penelitian	41
4.9. Etika	42
4.10. Analisa Data	42
BAB 5. HASIL DAN PEMBAHASAN	44
5.1. HASIL PENELITIAN	44
5.1.1. Analisis Sampel	44
5.1.2. Analisis Univariat	45
5.1.3. Analisis Bivariat	46
A. Faktor profilaksis <i>itraconazole</i> dengan kejadian mukositis oral kandida	46
B. Faktor jenis kelamin dengan kejadian mukositis oral kandida	46
C. Faktor kelompok umur dengan kejadian mukositis oral kandida	47
D. Faktor tipe histopatologi dengan kejadian mukositis oral kandida	47
E. Faktor stadium KNF pada awal radioterapi dengan kejadian mukositis oral kandida	48
F. Faktor jenis terapi dengan kejadian mukositis oral kandida	49
5.1.4. Analisis Multivariat	50
5.2. PEMBAHASAN	51
5.2.1. Hubungan profilaksis <i>itraconazole</i> terhadap kejadian mukositis oral kandida	51
5.2.2. Hubungan jenis kelamin terhadap kejadian mukositis oral kandida	53
5.2.3. Hubungan kelompok umur penderita terhadap kejadian mukositis oral kandida	53
5.2.4. Hubungan tipe histopatologi KNF terhadap kejadian mukositis oral kandida	54

5.2.5. Hubungan stadium KNF pada saat awal radioterapi terhadap kejadian mukositis oral kandida	55
5.2.6. Hubungan jenis terapi terhadap kejadian mukositis oral kandida	55
5.2.6. Keterbatasan penelitian	56
BAB 6. SIMPULAN DAN SARAN	57
7.1. Simpulan	57
7.2. Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

Tabel	Judul Tabel	Hal
Tabel 1.	Daftar penelitian yang terkait dengan penelitian ini	4
Tabel 2.	Komplikasi terapi radiasi	12
Tabel 3.	Skala ukur klinik untuk menentukan derajat mukositis oral	19
Tabel 4.	Tabel 2x2 pengamatan studi kasus-kontrol (tanpa <i>maching</i>)	43
Tabel 5.	Distribusi penderita KNF yang dilakukan radioterapi, berdasarkan variabel penelitian	45
Tabel 6.	Analisis pengaruh profilaksis <i>itraconazole</i> dengan kejadian mukositis oral kandida	46
Tabel 7.	Analisis pengaruh jenis kelamin dengan kejadian mukositis oral kandida	46
Tabel 8.	Analisis pengaruh kelompok umur dengan kejadian mukositis kandida	47
Tabel 9.	Analisis pengaruh tipe histopatologi dengan kejadian mukositis oral kandida	47
Tabel 10.	Analisis pengaruh stadium KNF pada awal radioterapi dengan kejadian mukositis oral kandida	48
Tabel 11.	Analisis pengaruh jenis terapi dengan kejadian mukositis oral kandida	49
Tabel 12.	Analisis regresi logistik pada semua variabel faktor risiko terhadap kejadian mukositis oral kandida	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Judul Gambar	Hal
Gambar 1.	Patogenesis mukositis oral akibat radioterapi	15
Gambar 2.	Kandidiasis pseudomembran akut	25
Gambar 3.	Kandiasias hiperplastik kronik	26
Gambar 4.	<i>Angular cheilitis</i>	27
Gambar 5.	Skema desain penelitian kasus-kontrol	36
Gambar 6.	Skema distribusi sampel yang dilakukan analisis data	44

DAFTAR SINGKATAN

1. KNF : Karsinoma nasofaring
2. EBV : Epstein-Barr Virus
3. HLA : Human leucocyte antigen
4. VCA : Viral capsid antigen
5. EA : Early antigen
6. ADCC : Antibody-dependent cellular cytotoxicity
7. AJCC : American Joint Committee on Cancer
8. WHO : World Health Organization
9. RTOG : Radiation therapy oncology group
10. NCI-CTC : National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria
11. ROS : Reactive oxygen species
12. PGE-2 : Prostaglandin E2
13. Ig : Immunoglobulin
14. IL : Interleukin
15. NF- κ B : Nucleus factor kappa beta
16. TNF : Tumor necrosis factor
17. SDA : Sabouroud dextrose agar :
18. TLRs : Toll like receptor
19. HIV : Human immunodeficiency virus
20. AIDS : Acquired immunodeficiency syndrome

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Judul Lampiran	Hal
Lampiran 1.	Ethical Clearance	67
Lampiran 2.	Lembar Persetujuan / Informed Consent	68
Lampiran 3.	Foto hasil kultur jamur	74
Lampiran 4.	Data penelitian	75
Lampiran 5.	Hasil pengolahan statistik	77

ABSTRAK

Latar belakang: Mukositis oral merupakan suatu masalah yang terjadi pada penderita kanker kepala-leher yang mendapat radioterapi dan kemoterapi dosis tinggi. Faktor-faktor terjadinya mukositis oral kandida akibat radioterapi pada penderita KNF belum pernah dilaporkan.

Tujuan: Mengkaji hubungan antara profilaksis *itraconazole* dan faktor-faktor lain terhadap kejadian mukositis oral kandida akibat radioterapi pada penderita KNF.

Metode: Rancangan penelitian adalah kasus kontrol. Subyek penelitian adalah pasien KNF yang dirawat di bagian THT RSUP Dr. Kariadi Semarang dan menjalani radioterapi. Kelompok kasus adalah penderita KNF yang mendapat radioterapi disertai komplikasi mukositis oral sedang-berat dengan kandida positif, kelompok kontrol adalah sama dengan kelompok kasus dengan kandida negatif. Uji beda antara dua variabel berskala nominal digunakan *Chi square*. Analisis adalah penentuan *odds ratio* (OR), *confidence interval* (CI) dan analisis regresi logistik.

Hasil: Hubungan antara profilaksis *itraconazole* dengan kejadian mukositis oral kandida, hasilnya signifikan ($p = 0,014$, OR = 0,208 (CI95% = 0,057 – 0,757)). Sedangkan hubungan antar jenis kelamin, umur, tipe histopatologi, stadium KNF pada awal radioterapi dan jenis terapi terhadap kejadian mukositis oral kandida yang diuji secara sendiri-sendiri didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa faktor yang diuji secara bersama, hanya hubungan variabel profilaksis terhadap kejadian mukositis oral kandida saja nilainya signifikan ($p = 0,043$, OR = 0,210 (CI95% = 0,046 – 0,952)).

Simpulan: Penderita KNF yang mendapatkan profilaksis *itraconazole* selama radioterapi mempunyai risiko terjadinya mukositis oral kandida lebih kecil dibanding penderita yang tidak mendapatkan profilaksis *itraconazole*.

Kata kunci: Mukositis oral kandida, kanker nasofaring, faktor risiko

ABSTRACT

Backgrounds: Oral mucositis is a problem in patients with cancer, especially the head and neck cancer, who received radiotherapy and high dose chemotherapy. The factors of oral mucositis candida due to radiotherapy in NPC patients never been reported.

Aim: To analyze correlation between prophylactic itraconazole and associated other factors toward oral mucositis candida due to radiotherapy in NPC patients.

Methods: This study used a case-control design. Subjects are NPC patients who underwent radiotherapy administered in ENT-HNS of Kariadi Hospital. Case group consist of NPC patients who received radiotherapy which moderate-severe oral mucositis with positive candida and control group consist of the same case group but negative candida. Statistical analysis for differentiation of two nominal variable was done using Chi-square, to determine odds ratio (OR), confidence interval (CI) and logistic regression.

Result: Prophylactic itraconazole significantly reduced oral mucositis candida ($p = 0,014$; $OR = 0,208$ ($CI95\% = 0,057 - 0,757$)). Sex, age, histopathologic type, NPC stadium at initial radiotherapy and treatment was not associated with oral mucositis candida ($p > 0,05$). Logistic regression analysis presented from all factors tested, only prophylactic variable to oral mucositis candida has significant relation ($p = 0,043$, $OR = 0,210$ ($CI95\% = 0,046 - 0,952$)).

Conclusion: NPC patients who received prophylactic itraconazole during radiotherapy had a smaller risk of oral mucositis candida incidence compared to patient without prophylactic itraconazole.

Key words: Oral mucositis candida, nasopharyngeal cancer, risk factor

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Mukositis oral merupakan suatu masalah yang terjadi pada penderita kanker terutama kanker kepala-leher yang mendapat radioterapi dan kemoterapi dosis tinggi. Mukositis oral mengakibatkan penurunan *intake* makanan dan dilaporkan 11% dari pasien radioterapi perlu penundaan radioterapi karena mukositis oralnya.^{1,2}

Radioterapi adalah pilihan utama terapi karsinoma nasofaring (KNF) yang bertujuan untuk mematikan semua sel kanker di nasofaring. Penatalaksanaan dengan sinar radioaktif pada KNF memberikan efek samping mukositis oral, karena untuk mendapatkan hasil terapi yang maksimal, penyinaran diberikan mencakup area luas dengan dosis yang tinggi.¹

Mukositis oral terjadi akibat efek inflamasi dan sitotoksik dari pemberian radioterapi dan atau kemoterapi. Mukositis oral akibat radioterapi secara patofisiologis merupakan efek langsung sitotoksik terhadap epitel dan respon inflamasi lokal. Selain itu, radiasi juga akan mengenai struktur fasial dan oral termasuk kelenjar saliva mayor. Saliva membantu mengatur homeostasis oral dengan perannya sebagai pelembab, pelumas, bufer, dan antimikroba. Perubahan kuantitas dan kualitas saliva akan berefek pada fisiologi, pertahanan, dan ekologi mikrobial orofaring, sehingga menurunkan kemampuan proteksi mukosa mulut.^{3,4}

Pada penelitian Koc M dkk. (2003) dinyatakan bahwa 59% penyebab mukositis oral pada pasien kanker kepala leher yang mendapat radioterapi adalah

Candida albicans.³ Studi Leung dkk. (2000) juga menyatakan bahwa penderita KNF yang mengalami xerostomia memiliki profil koloni jamur spesies *candida*, terutama *Candida albicans*.⁴

Itraconazole adalah antijamur golongan *triazole* yang merupakan antijamur lini kedua (*second line therapy*) bila terjadi resistensi terhadap *fluconazole* karena *itraconazole* memiliki spektrum yang lebih luas.⁵ Di Indonesia, *itraconazole* tersedia produk generik, lebih mudah didapatkan dan relatif lebih murah dibanding *fluconazole*. Suatu studi *randomized controlled trials* juga membuktikan bahwa antijamur yang bisa terabsorpsi, seperti; *fluconazole*, ketokonazole dan *itraconazole* memiliki kemampuan mencegah oral kandidiasis pada pasien yang menjalani terapi kanker dibandingkan antijamur yang sulit terabsorpsi seperti *miconazole* dan nistatin.⁶

Pada penelitian sebelumnya dimana dilakukan isolasi *Candida albicans* terhadap penderita kandidiasis oral yang menderita HIV, resistensi terhadap ketokonazole sering ditemukan dibandingkan *itraconazole*, disamping itu *itraconazole* jarang menimbulkan hepatotoksik dibandingkan golongan *azole* lainnya.^{7,8}

Faktor-faktor lain seperti jenis kelamin, umur, tipe histopatologi, stadium KNF pada awal radioterapi dan jenis terapi yang mungkin juga berpengaruh terhadap terjadinya mukositis oral kandida akibat radioterapi pada penderita KNF belum pernah dilaporkan. Pada penelitian ini di evaluasi faktor-faktor yang kemungkinan berperan pada terjadinya mukositis oral kandida pada penderita KNF yang dilakukan radioterapi.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah profilaksis *itraconazole* dan faktor-faktor seperti jenis kelamin, umur, tipe histopatologi, stadium KNF pada awal radioterapi dan jenis terapi berpengaruh terhadap kejadian mukositis oral kandida pada penderita KNF yang dilakukan radioterapi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengkaji hubungan antara profilaksis *itraconazole* dan faktor-faktor seperti jenis kelamin, umur, tipe histopatologi, stadium KNF pada awal radioterapi, dan jenis terapi terhadap kejadian mukositis oral kandida akibat radioterapi pada penderita KNF.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1) Membuktikan bahwa profilaksis *itraconazole* pada penderita KNF selama radioterapi mempunyai risiko terjadinya mukositis oral kandida lebih kecil dibanding penderita yang tidak mendapatkan profilaksis *itraconazole*.
- 2) Membuktikan faktor-faktor seperti jenis kelamin, umur, tipe histopatologi, stadium KNF pada awal radioterapi dan jenis terapi juga berpengaruh terhadap terjadinya mukositis oral kandida pada penderita KNF yang dilakukan radioterapi.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian mukositis oral kandida pada penderita KNF yang dilakukan radioterapi.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa *itraconazole* mampu mencegah kejadian mukositis oral karena jamur. Penelitian ini adalah untuk menilai faktor-faktor yang mungkin berperan terhadap kejadian mukositis oral kandida selain profilaksis *itraconazole*. Desain penelitian kasus kontrol. Penelitian sebelumnya yang terkait dengan penelitian ini dimuat pada Tabel 1.

Tabel 1. Daftar penelitian yang terkait dengan penelitian ini

Peneliti (Tahun)	Judul	Variabel	Hasil
Leung <i>et al.</i> (2000)	Oral colonization, phenotypic, and genotypic profiles of <i>candida</i> species in irradiated, dentate, xerostomic nasopharyngeal carcinoma survivors.	Karsinoma nasofaring Xerostomia <i>Candida albicans</i> .	Karsinoma nasofaring yang mengalami xerostomia memiliki profil koloni jamur spesies <i>candida</i> , terutama <i>Candida albicans</i> .
Koc M. (2003)	Prophylactic Treatment of Mycotic Mucositis in Radiotherapy of Patients with Head and Neck Cancers.	Kanker kepala- leher Radioterapi Mukositis oral karena jamur <i>Candida albicans</i>	59% penyebab mukositis oral pada pasien kanker kepala leher yang mendapat radioterapi adalah <i>Candida albicans</i>
Redding SW (2005)	Cancer Therapy-Related Oral Mucositis	Kanker kepala-leher Radioterapi Mukositis oral	Mukositis oral timbul setelah dosis radiasi 1000 - 2000 cGy. Ulserasi biasanya timbul setelah dosis total radiasi 3000 cGy
Kartikawati H (2009)	Pengaruh Profilaksis <i>Itraconazole</i> Terhadap Kejadian Mukositis oral Akibat Radioterapi pada Pasien Karsinoma Nasofaring	Karsinoma nasofaring Radioterapi Profilaksis <i>itraconazole</i> Derajat mukositis oral	Mukositis oral sedang-berat pada penderita KNF yang diradioterapi dengan <i>itraconazole</i> profilaksis 100 mg/hari per oral hari ke 11- ke-26 radiasi, lebih sedikit dibanding kelompok kontrol.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Karsinoma Nasofaring

2.1.1. Epidemiologi dan patofisiologi karsinoma nasofaring

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah keganasan epitel mukosa nasofaring dengan prognosis paling buruk dibanding kanker lain di kepala dan leher, karena tumor primernya berada di dekat dasar tengkorak dan berbagai struktur organ vital. KNF berjumlah sekitar 85% sampai 95% dari keganasan nasofaring; sisanya sebagian besar adalah limfoma. Angka kejadian KNF di Indonesia cukup tinggi, yakni 4,7 kasus baru per tahun per 100.000 penduduk. Catatan dari berbagai rumah sakit menunjukkan bahwa KNF menduduki urutan ke-4 setelah kanker leher rahim, kanker payudara dan kanker kulit, tetapi seluruh bagian THT di Indonesia sepakat untuk mendudukan KNF pada peringkat pertama penyakit kanker THT-KL. Distribusi KNF di seluruh dunia paling banyak dijumpai pada ras Mongol, di samping Mediteranian dan beberapa ras di Afrika bagian utara. Angka rata rata di Cina bagian selatan berkisar antara 30 per 100.000 penduduk pertahun, dimana insidensi tertinggi di daerah pantai propinsi Guandong (Kwantung), Hong Kong dan Taiwan. Pada populasi orang kulit putih Amerika Utara dan Eropa, KNF relatif jarang, dengan angka kejadian 1 per 100.000 penduduk per tahun.⁹⁻¹¹ Insidensi meningkat secara moderat (2 sampai 4 per 100.000) pada orang-orang Afrika, Afrika Utara, Amerika Utara dan pada orang Polinesia (misalnya; Filipina) insidensinya menurun.¹¹

Etiologi pasti dari KNF belum diketahui, namun penelitian secara epidemiologi dan laboratorik menunjukkan bahwa penyebab keganasan ini bersifat multi faktor yaitu genetik, infeksi virus Epstein Barr (EBV) dan faktor lingkungan.¹²

Analisis faktor genetik berperan pada KNF berdasarkan atas resiko tinggi yang terdapat pada orang Cina, baik yang tinggal di negaranya sendiri maupun yang telah berpindah ke negara lain, atau terdapat pada orang keturunan Cina yang menikah dengan non-Cina. Hubungan *Human Leucocyte Antigen* (HLA) ditemukan pada penderita KNF yang telah bermigrasi ke negara lain seperti Malaysia, Singapura, Hongkong dan keturunan Cina di California.¹²

Faktor lingkungan dan kebiasaan hidup yaitu sering memakan ikan asin yang mengandung nitrosamin suatu zat karsinogenik. Terdapat peningkatan risiko KNF 2 sampai 3 kali lipat sehubungan dengan seringnya konsumsi ikan asin, bahkan risiko ini meningkat lagi 2 sampai 10 kali lipat saat usia onset konsumsi ikan asin pada usia yang lebih muda. Faktor lingkungan lain yaitu adanya asap sejenis kayu tertentu yang digunakan untuk memasak, asap dupa dan seringnya kontak dengan zat karsinogen seperti *benzopyrene*, gas kimia, asap industri, asap obat nyamuk dan asap rokok merupakan hal-hal yang diduga berperan penting dalam terjadinya KNF.^{9,12}

Suatu studi menemukan bahwa ada keterkaitan epidemiologis antara KNF dan munculnya antibodi serum untuk komponen EBV. Penderita KNF non keratin etnis Cina dan Amerika Utara, 80% sampai 90%-nya mengalami peningkatan abnormal titer antibodi terhadap *viral capsid antigen* EBV (VCA), serta peningkatan abnormal titer *early antigen* (EA).⁹

2.1.2. Evaluasi klinis dan stadium karsinoma nasofaring

Keluhan pasien KNF berhubungan dengan lokasi tumor primer dan derajat serta arah penyebarannya. Pasien dengan KNF paling sering mengeluh adanya massa leher asimtomatis yang terletak di angulus mandibula atau tepat di sisi inferior processus mastoideus; massa seperti itu terdapat pada 70% dari semua pasien. Pada sekitar sepertiga pasien terdapat onset kurang pendengaran (biasanya unilateral). Tumor pada fossa Rosenmuller dapat menyebabkan disfungsi tuba eustakhius dan onset otitis media serosa. Keluhan lain yang sering berlokalisasi pada nasofaring berupa *blood-stained nasal discharge* dari ulserasi tumor dan onset obstruksi nasi yang baru muncul akibat sekunder pembesaran tumor. Keluhan umum lain yang nonspesifik antara lain; *postnasal drip*, nyeri kepala (seringkali occipital) dan tinitus.⁹

Neuropati kranial biasanya disebabkan oleh perluasan tumor ke arah superior atau posterior. Perluasan tumor ke arah atas melalui foramen lacerum menuju sinus cavernosus (jalur lintas retrosfenoid) memungkinkan terkenanya nervi cranialis V dan VI, yang menimbulkan defisit neurologis dan paling sering muncul pada gambaran klinis pertamakali (inisial). Perluasan seperti itu sering berkombinasi dengan perluasan ke foramen ovale atau foramen rotundum, menimbulkan keluhan diplopia dan nyeri atau paresthesia yang mengenai duapertiga bawah wajah. Sinus cavernosus seringkali terkena, juga menyebabkan paralisis nervi craniales III dan IV, serta sindroma Horner akibat sekunder destruksi serabut nervus simpatetik dalam selubung carotid. Penyebaran tumor menuju foramen jugulare lewat jalur retroparotid, menimbulkan defisit pada nervi cranialis IX, X dan XI; nervus hipoglossus (XII) yang berdekatan seringkali juga terkena.⁹

Di Amerika Utara, pasien KNF mengalami insidensi metastasis jauh, kurang dari 3%. Studi di Hongkong terdapat 4% yang mengalami metastasis. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kewaspadaan masyarakat terhadap gejala dini KNF dapat mempercepat diagnosis dini penyakit. Tulang merupakan tempat tersering untuk terjadinya metastasis, selanjutnya diikuti oleh paru dan hati.⁹

Tes serologis bisa membantu menegakkan diagnosis KNF pada pasien dengan penyakit primer yang tidak diketahui. KNF WHO tipe II atau III stadium dini (*staging/stadium I*), 86%-nya memiliki titer EA (IgG) positif dan 82% mempunyai titer VCA (IgA) positif. Titer EBV pada pasien dengan KNF WHO tipe I, secara tidak bermakna meningkat lebih tinggi dibanding kontrol. Tes *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC), yang mentitrasi serum untuk antibodi terhadap kompleks antigen-membran penginduksi EBV (*EBV-induced membrane-antigen complex*), memberi informasi prognostik.⁹

Saat ini, sistem *staging* (stadium) yang sering dipakai di Amerika Serikat adalah *American Joint Committee on Cancer* (AJCC system) untuk semua karsinoma kepala dan leher; orang Eropa pada dasarnya memakai sistem untuk *staging* yang identik dengan sistem *Union International Contre Cancer* (UICC). Kelemahan sistem ini yang paling mendasar adalah kriteria T dan N pada sistem AJCC cenderung menempatkan 80% pasien ke dalam presentasi stadium IV.⁹

Sistem *staging* Ho berbeda dari sistem AJCC. Ho mencatat bahwa perluasan penyakit dalam nasofaring tidak nampak mempengaruhi *outcome*; atau tidak terdapat perbedaan prognostik yang signifikan antara T1 dan T2 primer. Sebaliknya, Ho mencatat bahwa keterlibatan ruang parafaring memberikan prognosis yang lebih

buruk, karena pasien-pasien ini mengalami angka kegagalan lokal yang lebih tinggi dibanding pasien-pasien yang penyakit terdapat dalam nasofaring dan orofaring.⁹

Diagnosis klinis karsinoma nasofaring ditegakkan berdasarkan data yang diambil dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis dan pemeriksaan fisik akan kita dapatkan keluhan dari penderita adanya 5 tanda gejala klinis yang meliputi gejala hidung, telinga, mata, kepala dan leher. Pemeriksaan penunjang yang sering dilakukan pada daerah nasofaring adalah nasofaringoskopi, radiodiagnostik berupa pemeriksaan CT scan (*computerized tomographic scanning*) atau MRI (*magnetic resonance imaging*). Kepastian diagnosis dari KNF adalah dengan pemeriksaan histopatologi spesimen jaringan nasofaring, pemeriksaan ini merupakan standar baku emas.¹³ Pada beberapa bidang, pendekatan untuk diagnosis dan terapi KNF berlangsung ke arah kemajuan. Beberapa studi mengindikasikan bahwa peningkatan titer antibodi EBV, VCA dan EA terbukti amat berharga dalam diagnosis KNF tepat pada waktunya. Pada populasi risiko tinggi, peningkatan titer serologis tersebut dapat menandai perkembangan tumor yang dapat diidentifikasi secara klinis setiap 3 tahun. *Polymerase chain reaction* (PCR) juga dipakai untuk mengamplifikasi DNA EBV sampel yang diambil dari aspirasi jarum halus pada metastasis servikal. Adanya DNA EBV merupakan penanda tumor primer nasofaring.⁹

Kadar serum CD23 berbentuk mudah larut, merupakan marker aktivasi sel B, terdapat pada pasien KNF. CD23 dipakai untuk memprediksi risiko kekambuhan dan kematian penderita KNF. CD23 dan titer ADCC merupakan piranti

amat berharga untuk menyeleksi pasien, agar bisa dilakukan terapi secara lebih agresif.⁹

Konsep sekarang tentang infeksi EBV menegaskan bahwa kelompok sel-sel yang terinfeksi secara kronis, sedikit demi sedikit dimusnahkan oleh sel T sitotoksik. Sel T dapat langsung melawan sel tumor, terutama pada KNF tipe WHO III, yang mengekspresikan jumlah antigen EBV dalam jumlah yang cukup banyak. Titer ADCC memiliki nilai prognostik, dimana peningkatan kadar ADCC terbukti bisa membantu supresi tumor.⁹

Vaksin EBV gp 340 dapat memblokir infeksi EBV primer, sehingga dapat mengeliminasi perkembangan lanjut KNF tipe WHO III, namun perlu pertimbangan efektivitas biaya.⁹

Berdasarkan kriteria histopatologis, KNF diklasifikasikan menjadi WHO tipe 1, WHO tipe 2 dan WHO tipe 3. WHO tipe 1 gambaran histopatologinya adalah karsinoma sel skuamosa dengan keratinisasi, WHO tipe 2 gambaran sel-sel kankernya tidak berkeratin dengan sebagian sel berdiferensiasi sedang atau moderat dan sebagian sel lainnya lebih kearah diferensiasi baik, WHO tipe 3 gambaran adalah sel-sel heterogen dengan diferensiasi jelek. Jenis KNF yang banyak dijumpai adalah WHO tipe 2 dan WHO tipe 3.⁹

2.1.3. Terapi radiasi pada karsinoma nasofaring

Terapi primer untuk KNF adalah radiasi megavoltase, khususnya menggunakan Co⁶⁰ atau 4 sampai 6 MeV foton untuk terapi berarea luas. Skema terapi yang paling umum memberi 4.500 cGy dalam fraksi harian 180 sampai 200 cGy lewat *lateral paired apposed field* yang melingkupi leher dan nasofaring

secara bilateral. Seringkali, leher terbawah diiradiasi dengan *port* anterior tunggal dengan lapisan pelindung medulla spinalis dan plica vokalis. Oleh karena studi jangka panjang telah memperlihatkan peningkatan kontrol lokal dan *survival* bebas penyakit untuk iradiasi profilaktik leher yang secara klinis negatif, area ini termasuk dalam *port* radiasi lapangan luas inisial. *Lateral apposed boost field* kemudian diarahkan pada tempat tumor primer, dengan perhatian khusus pada perlindungan medulla spinalis, lobus temporalis, dan kelenjar pituitari.⁹

Terapi pada penyakit yang rekuren, saat dosis total (*lifetime*) pada dasar tumor dapat melebihi 10.000 cGy. Kesukaran utama dalam terapi ulang adalah menghindari *overdosis* pada jaringan normal di dekatnya yang sementara masih tetap memberikan dosis radiasi lethal untuk tumor yang rekuren. Oleh karena itu, *brachytherapy* menjadi alat terapi pada dasar nasofaring, yang biasa dipakai untuk KNF rekuren.⁹

Kemoterapi telah dipakai sebagai ajuvan (tambahan) untuk terapi radiasi pada berbagai studi (*multiple trials*). Pendekatan metode penerapan kombinasi keduanya secara khusus menghasilkan pengurangan bermakna pada metastasis jauh, namun sedikit atau tidak ada kemajuan dalam kontrol lokal atau *survival* bebas penyakit. Kemoterapi ajuvan yang segera diberikan dapat meningkatkan secara bermakna *survival* bebas–penyakit pada pasien dengan KNF lanjut.⁹

2.1.4. Komplikasi terapi radiasi pada karsinoma nasofaring

Terapi radiasi pada KNF memerlukan pemberian energi dosis tinggi. Komplikasi biasanya dihasilkan dari penguraian fungsional struktur-struktur pada leher dan basis cranii yang relatif radiosensitif. Kelenjar saliva terdapat dalam luas area *portal* terapi leher lateral. Kelenjar ludah tidak dapat mentoleransi radiasi lebih

dari 3500 cGy, sehingga xerostomia merupakan efek samping terapi radiasi yang hampir umum terjadi (Tabel 2). Tidak adanya aliran saliva menghilangkan *buffer* (sawar) asam, ion kalsium dan aksi pembersihan oral, yang merupakan mekanisme paling mendasar dari perlindungan gigi dan terjadinya karies dentis.

Mukositis oral adalah efek samping terapi kanker kepala dan leher, terutama akibat radioterapi dan berbagai jenis kemoterapi. Mukositis oral biasanya menimbulkan rasa nyeri oral sehingga dapat mempengaruhi durasi dan keberhasilan manajemen terapi.¹⁰

Tabel 2. Komplikasi terapi radiasi*

Komplikasi ^a	Pasien	
	No.	%
Keluhan mulut kering hebat	62	24,7
Kurang pendengaran yang hilang-timbul (berfluktuasi)-otitis media	18	7,2
Karies dentis	10	4,0
Trismus	14	5,6
Disfungsi pituitari	15	6,0
Mielitis	8	3,2
Paralisis N.IX-XII	1	1,2
Fibrosis leher masif	2	1,6
Nekrosis dinding faring	2	0,8
Nekrosis basis cranii	1	0,4

*Dikutip dari: Mesic JB, Flecher GH, Goepfert H. Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. *Int J Radial Oncol Biol Phys* 1981;7;447.

Disfungsi tuba eustakhius merupakan akibat sekunder yang sering terjadi akibat fibrosis postradiasi pada nasofaring. Trismus, ketidak-nyamanan, dan *indurasi* (pengerasan) leher serta neuropati penekanan nervus IX, X, XI dan XII

paling sering terjadi saat diberikan radiasi dosis tinggi *boost-field* untuk adenopati leher bervolume luas.⁹

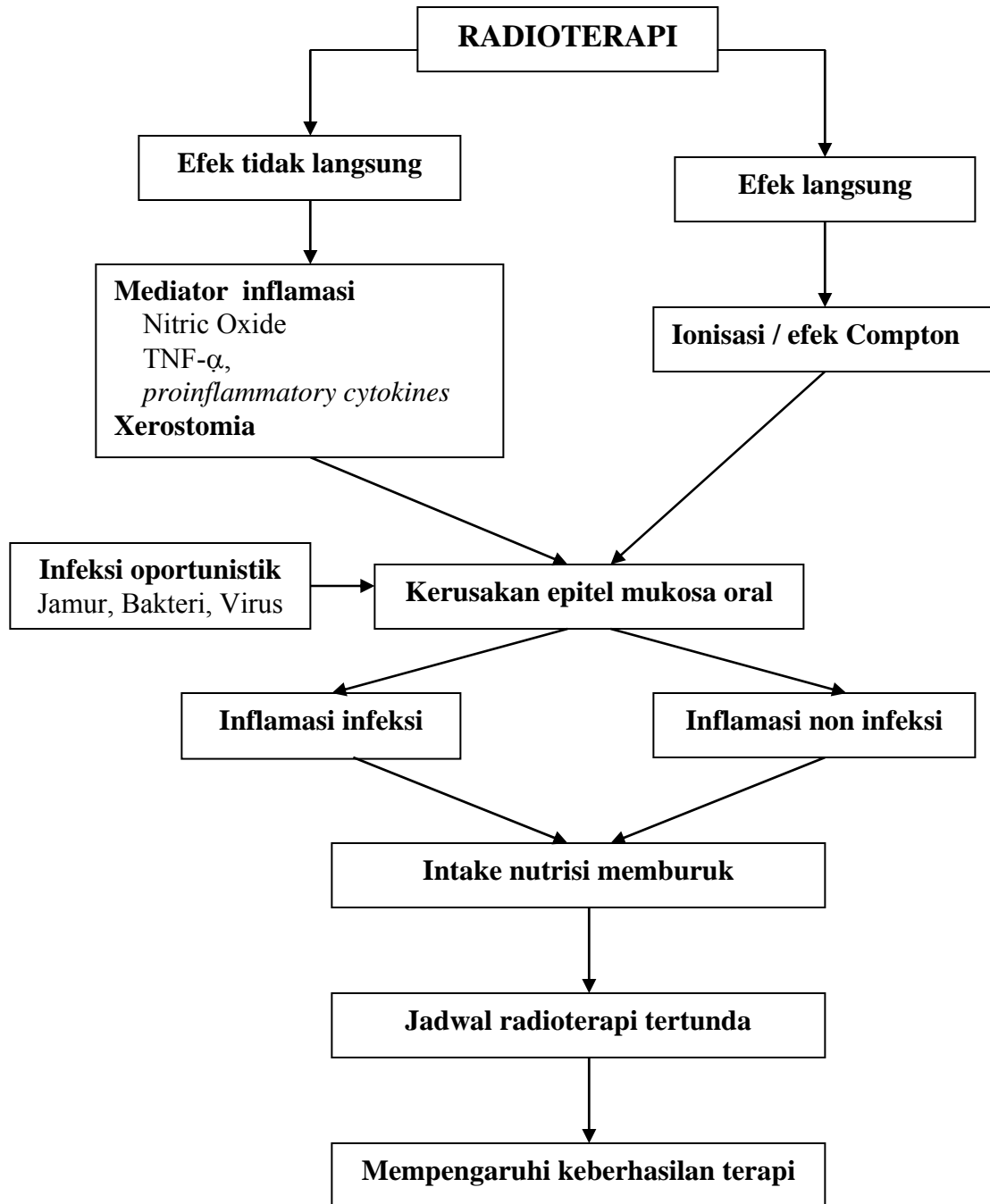
Komplikasi paling berat akibat terapi radiasi terjadi sebagai akibat sekunder kurangnya perlindungan terhadap jaringan sekitar atau kesalahan penghitungan dosis, dan untungnya hal ini sangat jarang terjadi. Komplikasi semacam ini meliputi; hipopituitarisme, hipotiroidisme, neuritis optikus, retinopati radiasi, nekrosis lobus temporal dan mielitis transversa.⁹

2.2. Efek Radioterapi pada Mukosa Mulut

Radioterapi pada karsinoma nasofaring dapat menimbulkan efek samping. Efek samping atau toksisitas adalah perubahan pada jaringan normal dengan atau tanpa gejala klinik akibat terapi kanker yang bersifat sementara atau menetap.¹¹ Menurut kriteria efek samping dari *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) dan *National Cancer Institute* (NCI) *Common Toxicity Criteria* (CTC), efek samping radioterapi dibagi menjadi; akut dan lambat. Efek samping akut terjadi 90 hari mulai dari permulaan radioterapi, sedangkan efek samping lambat, terjadi setelah 90 hari sejak mendapat radioterapi. Dari segi komponen jaringan yang terkena, efek samping radioterapi dibagi menjadi efek samping hematologik dan non hematologik. Salah satu efek samping non hematologik akibat paparan radiasi adalah gangguan di rongga mulut berupa mukositis oral. Menurut Petersen DE, (1999) mukositis oral adalah inflamasi mukosa oral (stomatitis) akibat radioterapi atau kemoterapi, yang rata-rata timbul pada hari ke-5 sampai ke-14 setelah radiasi, atau sesuai dengan masa pergantian siklus normal epitel mukosa oral yang tidak dapat regenerasi akibat radiasi langsung.¹⁴

Patogenesis mukositis oral diduga melalui mekanisme langsung dan tak langsung. Mekanisme secara langsung terjadi akibat interaksi langsung sinar radiasi dengan jaringan dan sel yang mengakibatkan efek *compton*, yaitu sinar radiasi mentransfer energi ke elektron terluar dari sel yang mengakibatkan kerusakan setempat akibat ionisasi pada jaringan setempat, selain itu radiasi juga memicu apoptosis sel mukosa oral. Sedangkan mekanisme tak langsung disebabkan oleh terbentuknya mediator inflamasi, hilangnya kemampuan proteksi kelenjar liur dan produknya (air liur, proenzim, IgA, IgM, dan IgG), serta terjadinya netropenia. Seluruh proses patogenesis tersebut berkontribusi terhadap terbentuknya mukositis oral dan merangsang peran bakteri, jamur dan virus untuk semakin merusak mukosa oral (Gambar 1).¹⁵⁻¹⁷

Berdasarkan karakteristiknya mukositis oral akibat radioterapi terdiri dari fase inflamatori, fase epitelial, fase ulseratif dan fase penyembuhan. Pada fase inflamatori radiasi menimbulkan jejas/trauma jaringan yang menyebabkan munculnya *reactive oxygen species* (ROS). ROS akan memicu pelepasan radikal-radikal bebas, protein-protein termodifikasi, sitokin proinflamasi (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12), PGE-2 dan TNF α oleh sel-sel basal epitel, endotel dan jaringan ikat melalui aktivasi faktor *transkripsi nuclear factor- κ B* (NF- κ B).^{17,18} Mediator tersebut secara langsung dapat menyebabkan kerusakan mukosa, dan secara tidak langsung akan meningkatkan permeabilitas vaskuler, sehingga akan semakin memperbesar akumulasi dosis radiasi di dalam jaringan.^{19,20}



Gambar 1. Patogenesis mukositis oral akibat radioterapi

Setelah 4 sampai 5 hari sejak mulai radioterapi, mukosa oral akan mulai terjadi mekanisme proapoptosis, atau disebut sebagai fase epitelial. Pada fase ini, derajat kerusakan mukosa oral berhubungan langsung dengan aktivitas proliferasi epitel mukosa oral, yang tergantung pada kecepatan mitosis sel-sel basal. Pada tahapan selanjutnya, mukosa oral akan mengalami kerusakan epitel secara luas, atau disebut fase ulseratif. Pada fase ini, epitel menghilang, terjadi eksudasi fibrin yang menyebabkan terbentuknya pseudomembran dan ulkus. Fase ulseratif juga ditandai adanya kolonisasi bakteri akibat rusaknya permukaan mukosa oleh bakteri gram negatif, yang akan diperberat oleh kondisi neutropenia. Pelepasan hasil metabolisme bakteri, seperti endotoksin juga akan memicu proliferasi sel mononuklear, sehingga meningkatkan pelepasan mediator inflamasi seperti IL-1, nitric oxid dan TNF- α . Secara genetik, respon inflamasi tiap individu memiliki perbedaan, sehingga hal ini yang juga diduga menyebabkan perbedaan derajat mukositis oral pada masing-masing penderita akibat radioterapi. Fase penyembuhan pada mukositis oral umumnya terjadi mulai hari ke-12 sampai ke-16 setelah selesai radiasi. Namun, fase ini juga tergantung pada kemampuan proliferasi epitel, pemulihan sistem hematopoetik, kontrol terhadap flora mikrobial lokal, dan tidak adanya faktor infeksi atau iritasi mekanik.^{19,20}

Faktor-faktor penyebab terjadinya mukositis oral pada pasien yang mendapat radioterapi tergantung dari beberapa hal seperti sumber radiasi, dosis akumulatif penyinaran, dosis intensitas, luas permukaan/volume dari mukosa yang diradiasi, kebiasaan merokok, alkohol dan faktor predisposisi lain seperti xerostomia atau infeksi.²¹⁻²³ Pada penyinaran fraksinasi standard yaitu 200cGy perhari, eritema

mukosa akan terjadi pada minggu pertama terapi, sedangkan puncak mukositis oral dengan terbentuknya plak atau pseudomembran terjadi rata-rata pada minggu ke-4 sampai ke-5 radioterapi. Plak atau pseudomembran ini dapat terjadi lebih awal jika mendapat radioterapi akselerasi. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi terbentuknya mukositis oral pada masing-masing individu antara lain kegagalan enzim-enzim metabolik seperti *dihydropyrimidine dehydrogenase*, terganggunya mekanisme DNA repair, defisiensi asam folat dan vitamin B12, terhambatnya ekskresi obat antineoplastik (sitostatika) karena gangguan fungsi ginjal atau hati, efusi pleura dan peritoneal atau penggunaan antidotum seperti leukofurin.^{24,25} Selain itu faktor-faktor seperti keganasan hematologi dan adanya xerostomia, patologi oral sebelum terapi juga mempermudah tercetusnya mukositis oral. Pada keadaan xerostomia karena produksi air liur menurun, meningkatnya viskositas dan keasaman air liur, serta menurunnya kadar IgA air liur akan memudahkan infeksi dan kerusakan mukosa oral karena terjadi peningkatan kuman-kuman baik yang komensal maupun patogen didalam rongga oral.²⁷

2.3. Gambaran Klinik dan Kriteria Pengukuran Mukositis Oral

Mukositis oral akibat radiasi mulai timbul setelah menerima dosis 1000 sampai dengan 2000 cGy (1-2 minggu terapi). Tanda dan gejala dini dari mukositis oral adalah adanya eritema dan edema, sensasi rasa terbakar serta peningkatan kepekaan terhadap makanan panas atau pedas. Area eritematosa yang telah terbentuk lama-kelamaan akan menjadi plak deskuamasi yang berwarna keputihan dan bisa berlanjut menjadi ulkus. Ulserasi biasanya timbul setelah dosis 3000 cGy (hari ke-15 atau awal minggu ke 4).¹⁰ Bila telah terjadi ulkus tidak hanya menyebabkan infeksi

sekunder namun juga mempengaruhi gangguan pemasukan makanan dan minuman yang berakibat terjadinya malnutrisi dan dehidrasi yang tentu saja akan berpengaruh terhadap regenerasi/penyembuhan mukosa oral nantinya.

Mukositis oral bisa muncul di semua bagian oral, namun lebih sering pada mukosa tanpa lapisan keratin seperti bibir bagian dalam, pipi, palatum mole, bagian ventral lidah dan mukosa faring.²

Terjadinya mukositis pada daerah-daerah palatum mole, pipi, bibir, permukaan ventral lidah dan dasar mulut umumnya disebabkan oleh *stomatotoxicity* secara langsung, sementara gusi, permukaan dorsal lidah dan palatum durum jarang terjadi mukositis, hal ini diduga karena kecepatan regenerasi sel daerah tersebut lebih lambat. Lesi mulut biasanya menghilang tanpa menimbulkan jaringan parut kecuali mukositis oral yang disertai komplikasi infeksi serius atau xerostomia.²⁰

Dua jenis pengukuran yang umum digunakan untuk menilai derajat mukositis oral yang disebabkan oleh terapi antineoplastik guna kepentingan klinik dan penelitian yaitu, pengukuran menurut *World Health Organization* (WHO) dan *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) (Tabel 3). Kedua jenis pengukuran tersebut berdasar pada keadaan klinis pasien (objektif), rasa nyeri yang dirasakan pasien (subjektif), dan ada tidaknya kebutuhan akan nutrisi parenteral. Skala pengukuran menurut WHO bernilai 0-4 (dari yang ringan sampai yang paling berat), sementara skala pengukuran NCI-CTC bernilai 1-4.²⁷ Derajat mukositis oral pada banyak penelitian diasosiasikan dengan metoda terapi KNF. Terjadinya peningkatan mukositis oral sering dihubungkan dengan penggunaan radioterapi hiperfraksinasi dan kemoradiasi terutama konkuren kemoradiasi.²⁸⁻³⁰

Tabel 3. Skala ukur klinik untuk menentukan derajat mukositis oral*

Organisasi	Derajat	Definisi
Worl Health Organization (WHO)		
	0	Tanpa tanda dan gejala (simptom)
	1	Ulkus tak sakit atau nyeri ringan dengan edema atau eritema
	2	Sakit, eritema, ulkus, bisa makan makanan padat
	3	Sakit, eritema, ulkus, membutuhkan makanan cair/lunak
	4	Tidak mungkin memberikan makanan (<i>alimentionation</i>)
National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)		
	1	Ulkus tidak sakit, eritema
	2	Nyeri, eritema, edema, ulserasi, bisa makan
	3	Nyeri, eritema, edema, ulserasi, tidak bisa makan
	4	Perlu diet parenteral atau enteral

*Dikutip dari: [Oral mucositis: Review of pathogenesis, diagnosis, prevention, and management](#). By Joel J. Napenas, DDS Kishore Shetty, DDS, MS, MRCS Charles F. Streckfus, DDS, MA
Featured in *General Dentistry*, July/August 2007.²⁷

Penelitian Lin dan Jan (1999) terhadap pasien KNF stadium IV yang mendapat radioterapi konvensional menunjukkan terjadinya mukositis oral sebesar 10,6% dengan derajat 1 (ringan), 45,8% dengan derajat 2 (sedang), 32,4% dengan derajat 3 (berat) dan 1,7% dengan derajat 4 (mengancam jiwa).³¹

Adanya mukositis oral dalam berbagai derajat terutama yang berat, sering kali menyebabkan pasien berhenti menyelesaikan pengobatan terutama radioterapi. Chen dkk.(2000) di Taiwan melaporkan bahwa sebanyak 276 dari 3273 pasien (8,43%) yang menjalani radioterapi tidak menyelesaikan secara lengkap radioterapinya.³²

2.4. Patogenesis Mukositis Oral Kandida akibat Efek Radioterapi

Candida sebenarnya termasuk flora normal dari rongga mulut dan biasanya terdapat pada 40% (kisaran 20-40%) dari populasi manusia.³

Dinding sel *candida* merupakan bagian penting, yang sangat berperan dalam biologi maupun patogenisitas *candida*. Dinding sel *candida* berfungsi sebagai pemberi bentuk dari sel *yeast*, dan hifa. Dinding sel juga merupakan barier permeabel yang melindungi hifa maupun spora dari trauma. Selain itu, dinding sel juga merupakan interaksi pertama organisme terhadap lingkungannya.³³ Dinding sel *candida* ini terdiri dari 5 lapisan (mulai dari membran plasma ke luar), terdiri dari: mannoprotein, β -glucan, β -glucan mannoprotein dan lapisan fibrillar. Komponen utama dari dinding sel adalah karbohidrat, protein dan lipid.^{33,34} Komponen yang sama dapat ditemukan pada sel ragi, *germ tubes* dan hifa. Namun saat morfogenesis, kandungan *chitin* pada dinding sel akan meningkat, sehingga bentuk miselium mengandung *chitin* 3 kali lebih banyak dibandingkan bentuk *yeast*.³⁴ Dinding sel *candida* ini penting karena (1). Merupakan faktor antigen *candida*. (2). Tempat terjadinya perlekatan dan kolonisasi (3). Tempat disekresinya enzim-enzim seperti *manan sintase*, *chitin sintase*, *glucansintase*, *ATPase*, (merupakan enzim-enzim yang berperan dalam sintesa dinding sel) dan protein yang mentranspor fosfat. (4). Merupakan target untuk obat-obat antijamur, karena terdapat membran sterol pada dinding sel tersebut.³³⁻³⁵ Pada *Candida albicans* terdapat lapisan fibrillar yang berfungsi seperti "jaket" untuk mempengaruhi perlekatan dan fagositosis.³⁵ Komponen antigenik yang utama adalah mannoprotein.^{33,34} Struktur penting lainnya pada *Candida albicans* adanya reseptor komplemen C3, C3b, yang dapat berikatan

dengan sel PMN, mengganggu fagositosis dan meningkatkan virulensi dari *candida* tersebut.³⁵

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa infeksi oleh *candida* dikaitkan dengan beberapa variabel patogen. Penempelan *candida* pada dinding sel epitel merupakan langkah pertama dari infeksi ini, difasilitasi oleh beberapa komponen dari dinding sel jamur seperti manosa, reseptor C3d, mannoprotein, dan sakarin. Derajat ketidaklarutan terhadap air dan kemampuan untuk berikatan dengan fibronektin dari host juga dilaporkan berperan penting dalam tahapan inisiasi infeksi *candida*. Faktor lain yang berperan antara lain pembentukan formasi *germ tube*, adanya *micella*, kekompakan dinding sel, endotoksin, induksi *tumor necrosis factor* (TNF), dan proteinase. Disamping itu beberapa strain *C.albicans* juga mempunyai kemampuan untuk melakukan mutasi fenotip.³⁶

Kandidiasis oral adalah infeksi oportunistik pada kavum oris yang disebabkan pertumbuhan berlebih (*overgrowth*) genus *candida*, terutama *Candida albicans*. Penyakit ini sering dijumpai, dan banyak ditemukan pada kaum tua. Kandidiasis oral juga bisa menjadi tanda dari suatu penyakit sistemik, seperti diabetes mellitus dan ini paling sering terdapat pada keadaan immunosupresif.³⁶ *Candida albicans* merupakan spesies *candida* utama yang terdapat pada rongga mulut dan bertanggung jawab pada sebagian besar infeksi, walaupun sebagian non *C.albicans* seperti *C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.kefyr*, *C.krusei* dan *C.guilliermondii* terkadang terlibat di dalamnya.^{3,4}

Seperti halnya jamur-jamur yang lain, *candida* adalah organisme eukariotik yang memiliki membran sel melingkupi plasma. Pada plasma terdapat sejumlah besar sterol berupa ergosterol. Infeksi *candida* bisa lokal di mulut, tenggorok,

vagina dan kulit. Infeksi *candida* bisa menjadi sistemik misalnya septikemia, endokarditis dan meningitis. Mukositis oral kandida umum terjadi pada individu dengan keganasan kepala-leher yang terapi utamanya radioterapi. Penelitian Rossie (1987) menunjukkan bahwa kolonisasi *candida* dan kandidiasis ini mengenai hampir setengah dari pasien yang mendapat radioterapi. Pasien yang mendapatkan radioterapi dari 2 arah memiliki resiko kandidiasis lebih tinggi karena kerusakan terjadi pada kelenjar saliva dua sisi.³

Perbedaan virulensi memberikan pengaruh termasuk terhadap perlekatan *candida* dengan sel epitel dan invasi selanjutnya. Mekanisme invasi masih tidak jelas tetapi mungkin menyangkut kerja enzim keratolitik, fosfolipase atau enzim proteolitik jalur spesifik, dimana pseudohifa dapat menembus intraseluler. Ruang terang yang terlihat di sekitar *candida*, menandakan suatu proses lisis jaringan kulit epitel yang sedang berlangsung. Pada keadaan penyakit invasif, nampak pertumbuhan *miselium* yang lebih banyak, sedangkan keadaan saprofit hanya nampak pertumbuhan *blastospora*.³⁷

2.4.1. Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya mukositis oral kandida

Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya kandidiasis oral adalah tidak berfungsinya kelenjar ludah, diet tinggi karbohidrat, merokok, diabetes mellitus, *Cushing's syndrome*, keganasan seperti leukemia, kondisi immunosupresi seperti pada infeksi HIV, defisiensi nutrisi terutama defisiensi vitamin B.^{36,38} Gangguan pada fungsi kelenjar ludah dapat menjadi faktor pemicu munculnya kandidiasis oral. Sekresi saliva mempunyai efek melarutkan dan menghilangkan bakteri-bakteri dari mukosa. Protein antimikroba yang terdapat pada saliva seperti laktoferin,

sialoperoksidase, lisozim, histidin yang kaya polipeptida, dan antibodi antikandida spesifik, akan berinteraksi dengan mukosa mulut dan mencegah pertumbuhan berlebih dari *candida*. Oleh karena itu, keadaan-keadaan tertentu, seperti pada sindroma *Sjögren*, radioterapi keganasan daerah kepala dan leher, atau obat-obatan yang dapat mengurangi sekresi saliva dapat meningkatkan resiko terkena kandidiasis oral.³⁶

Pada penggunaan obat-obatan seperti steroid inhalasi menunjukkan adanya peningkatan resiko terhadap kandidiasis oral dengan cara menekan imunitas selular dan fagositosis. Imunitas lokal mukosa akan kembali normal jika penggunaan steroid inhalasi dihentikan. Penggunaan gigi palsu dapat meningkatkan resiko infeksi kandida sebanyak 65% pada pasien usia tua yang menggunakan gigi palsu "full upper" (*full upper dentures*). Penggunaan gigi palsu akan menimbulkan suasana yang kondusif bagi perkembangan *candida*, yaitu suasana dengan oksigen rendah, pH rendah, dan lingkungan anaerobik. Suasana ini disebabkan karena peningkatan perlekatan *candida sp.* pada akrilik, pengurangan aliran saliva dibawah permukaan gigi palsu, pemasangan gigi palsu yang tidak tepat, dan perawatan kebersihan rongga mulut yang jelek.³⁶

Obat-obatan seperti antibiotik spektrum luas dapat mengubah flora rongga mulut sehingga tercipta lingkungan yang sesuai untuk proliferasi *candida*. Flora normal akan kembali seperti semula jika penggunaan antibiotik dihentikan. Obat-obatan immunosupresan seperti obat antineoplasma, pada beberapa penelitian meningkatkan resiko untuk mengalami kandidiasis oral dengan cara mengubah flora normal rongga mulut, merusak permukaan mukosa, dan mengubah sifat dari saliva.³⁶

Ninane (1994) menemukan bahwa 15-60% pasien keganasan akan mengalami infeksi kandida selama mereka berada dalam keadaan imunosupresan. Pada mereka yang terinfeksi HIV, 90% dilaporkan mengalami penyakit lebih lanjut. Relaps rata-rata terjadi antar 30-50% pasien yang hampir selesai menggunakan pengobatan antijamur pada keadaan imunosupresif berat.³⁶

Faktor-faktor seperti stadium KNF dan tipe histopatologi KNF dalam mempengaruhi terjadinya mukositis oral kandida belum pernah dilaporkan, sehingga pada penelitian ini faktor-faktor tersebut juga dianalisis.

Berdasarkan gambaran klinik, kandidiasis oral diklasifikasikan menjadi;^{36,38}

1. Kandidiasis akut berupa kandidiasis pseudomembran akut (*thrush*) dan kandidiasis atrofi akut.
2. Kandidiasis kronik berupa kandidiasis hiperplasia (kandida leukoplakia), kandidiasis yang disebabkan karena iritasi gigi ke mukosa dan *median rhomboid glossitis*.
3. *Angular Cheilitis*.

Kandidiasis pseudomembran akut (*thrush*) ditandai dengan pseudomembran putih yang luas tersusun dari sel epitel, fibrin, dan hifa jamur (Gambar 2). Lesi putih ini muncul pada permukaan mukosa labial dan bukal, palatum mole, palatum durum, lidah, jaringan periodontal, dan orofaring. Membran biasanya dapat dilepas untuk membuka mukosa yang mengalami eritema dibawahnya. Penegakkan diagnosis biasanya dapat langsung dilakukan dengan pemeriksaan mikrobiologi baik dengan pengecatan preparat hasil smear daerah yang terinfeksi atau dengan mengkultur

material swab pada lesi yang terlihat dan hal ini merupakan bentuk paling umum dari kandidiasis orofaring yang paling sering dilaporkan.^{36,38}



Gambar 2. Kandidiasis pseudomembran akut*

*Dikutip dari: Oral candidiasis. A Akpan, R Morgan. Arrowe Park Hospital NHS Trust, Upton, Wirral, UK. Postgraduate Medical Journal 2002;78:455-459³⁶

Kandidiasis hiperplastik kronik biasanya muncul pada mukosa bukal, atau tepi lateral lidah dengan gambaran berbintik-bintik atau lesi putih yang homogen (Gambar 3). Lesi biasanya muncul pada mukosa bukal, atau tepi lateral lidah. Kandidiasis tipe ini biasa dihubungkan dengan merokok dan penyembuhan sempurna terjadi akibat penghentian merokok. Kondisi ini dapat berlanjut menjadi displasia berat atau keganasan dan terkadang mengarah ke kandida leukoplakia. *Candida sp.* tidak selalu dapat diisolasi dari leukoplakia oral. Penemuan *Candida sp.* pada keadaan premalignan ini biasanya lebih dikarenakan komplikasinya dibandingkan sebagai penyebab. Kondisi ini biasanya dibingungkan dengan liken planus, pemfigus, dan karsinoma sel skuamosa.³⁶

Kandidiasis atropik kronik, yang juga dikenal dengan "*denture stomatitis*" ditandai dengan eritema kronik terlokalisir pada mukosa yang tertutupi oleh gigi palsu. Lesi biasanya muncul pada palatum dan rahang atas, tapi juga dapat mengenai jaringan di mandibula. Untuk menegakkan diagnosis dibutuhkan pelepasan gigi palsu dan pemeriksaan yang cermat dan hati-hati; pengambilan swab dapat dilakukan untuk pemeriksaan laboratorium guna konfirmasi. Kelainan ini cukup sering terjadi dengan angka kejadian rata-rata 65%.³⁶

Kandidiasis atropik akut biasanya dihubungkan dengan sensasi rasa terbakar di daerah mulut atau lidah. Lidah terlihat kemerahan, mirip dengan gambaran defisiensi vitamin B12, defisiensi folat, dan defisiensi Fe. Penegakkan diagnosis biasanya sulit namun harus diperhatikan diagnosis banding dengan lidah yang mengalami inflamasi terutama pada pasien usia lanjut yang menggunakan gigi

palsu, mendapatkan terapi antibiotik atau terapi steroid inhalasi. Swab pada lidah atau mukosa bukal dapat membantu penegakkan diagnosis.^{36,38,39}

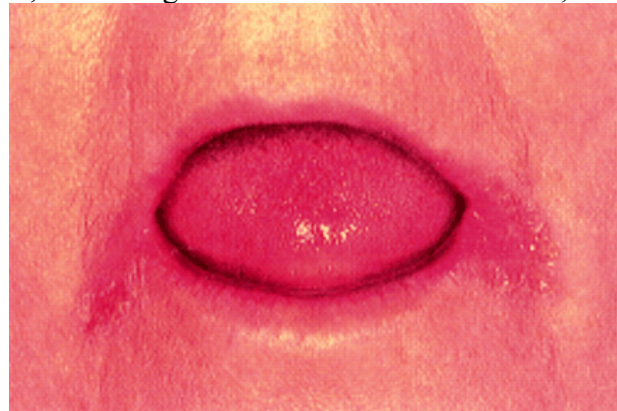
Angular cheilitis adalah keadaan kemerahan pada sudut bibir dan biasanya disebabkan oleh infeksi *candida* intra oral.

Jenis kandidiasis akut pseudomembran, kandidiasi kronik hipertrofi dan *angular cheilitis* bisa langsung diobati berdasarkan gambaran klinis atau dilakukan kultur dan sensitivitas.^{36,39}



Gambar 3. Kandidiasis hiperplastik kronik*

*Dikutip dari: Oral candidiasis. A Akpan, R Morgan. Arrowe Park Hospital NHS Trust, Upton, Wirral, UK. Postgraduate Medical Journal 2002;78:455-459³⁶



Gambar 4. *Angular cheilitis**

*Dikutip dari: Oral candidiasis. A Akpan, R Morgan. Arrowe Park Hospital NHS Trust, Upton, Wirral, UK. Postgraduate Medical Journal 2002;78:455-459³⁶

2.4.2. Diagnosis mukositis oral kandida

Diagnosis mukositis oral kandida ditegakkan berdasarkan anamnesis, diikuti dengan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan mikrobiologi. Dari anamnesis didapatkan adanya nyeri dan rasa terbakar didalam mulut serta peningkatan kepekaan terhadap makanan panas atau pedas. Pemeriksaan fisik menyeluruh pada rongga mulut, pemeriksaan palatum mole dan palatum durum, pemeriksaan mukosa bukal pada pemakai gigi palsu yang telah dilepas. Tanda dan gejala dini dari mukositis oral adalah adanya eritema dan edema. Area eritematosa yang telah terbentuk lama-kelamaan akan menjadi plak deskuamasi yang berwarna keputihan dan bisa berlanjut menjadi ulkus.^{36,38,39}

Pemeriksaan mikrobiologi untuk menegakkan diagnosis mukositis oral kandida, dapat dengan cara :^{40,41}

- Pemeriksaan sediaan secara langsung ditemukan pseudohifa atau sel *yeast*
- Kultur jamur dengan pertumbuhan koloni *candida*
- Identifikasi spesies.

Pada kultur jamur, *candida* dapat tumbuh pada media aerobik dengan temperatur 20⁰-38⁰ dan pH antara 2,5-7,5.^{34,35} Suhu optimal untuk pertumbuhan dua jamur patogen (*Candida albicans* dan *Candida tropicalis*) adalah 37⁰C, sedangkan spesies lainnya yang kurang patogen (*Candida guilliermondii*) dapat tumbuh pada suhu kurang dari 37⁰C.³⁵ Medium yang sering digunakan untuk pertumbuhan *candida* adalah *Sabouroud dekstroza agar* (SDA) atau modifikasi SDA. Ragi juga tumbuh baik pada *plain blood agar plates* (BAPs). *SABHI* suatu kombinasi dari SDA dan *brain-heart infusion* (BHI), dan agar BHI (BHIA) dapat juga digunakan.⁴² Media lainnya yang dapat digunakan untuk pertumbuhan, sekaligus dapat digunakan

untuk identifikasi spesies diantaranya yaitu agar *Cornmeal-Tween 80*, dan agar beras. Pada agar *Cornmeal-Tween 80*, *candida* dapat dibedakan tiap spesiesnya berdasarkan susunan pseudohifanya. Sel *yeast* lainnya seperti *Candida glabrata* hanya dapat terlihat blastokonidia saja, karena pseudohifa tidak terbentuk.⁴¹ Penambahan antibiotik lain harus digunakan untuk menghambat organisme lainnya. Pertumbuhan *candida* dapat dilihat setelah 48-72 jam. *Candida albicans* akan tumbuh setelah 3 hari, sedangkan spesies lainnya membutuhkan waktu yang lebih lama.^{43,44}

Identifikasi spesies merupakan penelitian morfologik ekstensif untuk menghubungkan karakteristik morfologik dengan hasil uji biokimiawi.⁴⁵ Uji *germ tube* merupakan suatu uji paling sederhana untuk identifikasi presumtif *Candida albicans*. *Candida albicans* bila diinkubasi dalam serum pada suhu 37⁰C dan pH netral dapat membentuk *germ tube*.⁴³ *Germ tube* adalah pertumbuhan filamentosa dari blastokonidia yang merupakan fase awal reproduksi aseksual.⁴¹ Pada *Candida albicans*, *germ tube* akan terbentuk dalam 1-3 jam pertama. Sedangkan spesies *candida* lainnya akan membentuk *germ tube* setelah 3 jam.⁴³ Hal ini kemudian dijadikan tes presumtif untuk *Candida albicans*. Tes ini dianggap presumtif karena tidak semua isolat *Candida albicans* akan positif *germ tube* dan hasil positif palsu dapat diperoleh, terutama dengan *Candida tropicalis* dan juga *Candida dublinensis*.⁴⁵

Candida albicans dan *candida sp.* lainnya juga dapat dibedakan berdasarkan kemampuan mereka menggunakan karbohidrat spesifik (glukosa, maltosa, sukrosa, galaktosa, dan laktosa) sebagai sumber tunggal dari karbon dengan adanya oksigen (uji *asimilasi karbohidrat*), kemampuan menghasilkan karbon dioksida dan alkohol (uji *fermentasi*).^{43,45} Untuk maksud ini dapat digunakan media kaldu asimilasi untuk

ragi (karbohidrat). Media ini menggunakan basis nitrogen ragi, air suling, dan masing-masing karbohidrat. *Candida albicans* dapat meragi glukosa dan maltosa, menghasilkan asam dan gas, selain itu menghasilkan asam dari sukrosa dan tidak bereaksi terhadap laktosa.⁴¹ Saat ini terdapat beberapa piranti handal yang tersedia secara komersial (seperti API 20C AUX [bioMerieux SA, Marcy 1^{re} Etoile, France] dan BBL Minitek Yeast Set [Becton Dickinson Microbiology System, Sparks, Md.]).⁴³

2.4.3 Cara menegakkan diagnosis mukositis oral kandida

Salah satu cara untuk menegakkan diagnosis mukositis oral kandida adalah dengan teknik kultur pada medium *Sabouroud dekstroza agar* (SDA). Cara kerja;

2. Mulut penderita dibuka, lidah ditekan dengan penekan lidah (*tongue spatle*)
3. Membran/pseudomembran pada ulkus di mukosa mulut dibersihkan menggunakan kapas lidi steril yang dibasahi dengan NaCl 0,9%
4. Dilakukan swab/pengambilan material menggunakan kapas lidi steril pada daerah yang sudah dibersihkan tadi, kemudian dioleskan/diisolasikan pada medium Sabouroud dekstroza agar (SDA) dalam tabung reaksi. Tabung reaksi tersebut ditutup menggunakan kapas dan di eramkan dalam lemari pengeram pada suhu kamar dan diamati sampai selama 7 x 24 jam
5. Koloni jamur yang tumbuh diidentifikasi untuk mengetahui jenis jamurnya

2.5. Peran *Itraconazole* dalam Mencegah Mukositis Oral Kandida akibat Terapi Radiasi

Manajemen mukositis oral di masa lalu adalah pemberian anti nyeri sebagai terapi utama agar pasien merasa lebih nyaman. Saat ini mulai dikembangkan konsep penatalaksanaan mukositis oral secara preventif. Beberapa bahan yang dipakai

sebagai terapi dan pencegahan mukositis oral akibat radiasi misalnya; antijamur, anti inflamasi, antibiotika, antiseptik, *cryotherapy* dan faktor pertumbuhan (*growth factor*).² Banyak strategi dilakukan untuk mengatasi mukositis oral namun demikian seringkali satu sama lain terjadi kontradiksi. Terapi dengan faktor pertumbuhan cukup menjanjikan dan dinyatakan sebagai terapi pilihan oleh FDA, namun karena harga yang mahal maka terapi lain banyak dipilih untuk diterapkan.⁴⁶

Indikasi pengobatan sistemik adalah mencegah terjadinya diseminasi kandidiasis sistemik pada penderita imunokompromais, granulositopenia, dan penderita yang mendapat terapi immunosupresif. Pengobatan dengan terapi topikal yang tidak berhasil dan tidak sembuh sebaiknya dilanjutkan dengan pengobatan secara sistemik.^{37,47}

Studi pendahuluan terhadap *itraconazole* topikal sebagai profilaksis mukositis oral dilaporkan tingkat *dropout* cukup tinggi mencapai 18-22% disebabkan karena rasa yang tidak enak dari suspensi oralnya.¹ Pemberian nistatin oral banyak menuai kritik, ditinjau pada studi meta-analisis akhir-akhir ini bahwa nistatin oral tidak ada efeknya terhadap perbaikan mukositis oral yang disebabkan radioterapi.^{48,49}

Itraconazole dapat diberikan bahkan pada anak dengan perawatan intensif. Prinsip utama kerja *itraconazole* sama seperti antijamur golongan *azole* lainnya yaitu menghambat enzim *cytochrome P450 14a-demethylase* (P45014DM) pada jalur biosintesis sterol, yang mengubah lanosterol menjadi ergosterol. Metabolit utama dari *itraconazole* adalah *hydroxy-itraconazole*, yang memiliki aktifitas antijamur. *Itraconazole* peroral absorpsinya sangat bervariasi, yang mengakibatkan konsentrasi dalam plasma juga bervariasi.⁸

Akhir-akhir ini untuk mengatasi kendala absorpsi dibuat formula yang mengkombinasi *itraconazole* lipofilik dengan hydroxypropyl-[beta]-cyclodextrin suatu molekul glucose yang bisa meningkatkan kelarutan *itraconazole*. Sifat lipofilik dari *itraconazole* dapat menembus sawar otak, ginjal, paru, hepar, jaringan lemak, otot, tulang, kuku dan kulit. Namun, hal yang mengejutkan setelah terapi dihentikan selama 2 minggu sampai 3 bulan untuk *dermatomycosis* atau *onicomycosis*, kadar *itraconazole* masih tinggi ditemukan pada kulit dan kuku. Efek inotropik *itraconazole* tidak ada, karena tidak mempengaruhi kemampuan pompa dari ventrikel kiri jantung. *Itraconazole* juga bisa diberikan kepada pasien AIDS dan pasien netropenia pada persiapan transplantasi sumsum tulang.⁵

Bukti penelitian pada *randomized controlled trials* menunjukkan bahwa antijamur yang bisa terabsorpsi seperti *fluconazole*, ketokonazole dan *itraconazole* memiliki kemampuan mencegah kandidiasis oral pada pasien yang menjalani terapi kanker dibandingkan antijamur yang sulit terabsorpsi seperti *miconazole* dan nistatin.⁶

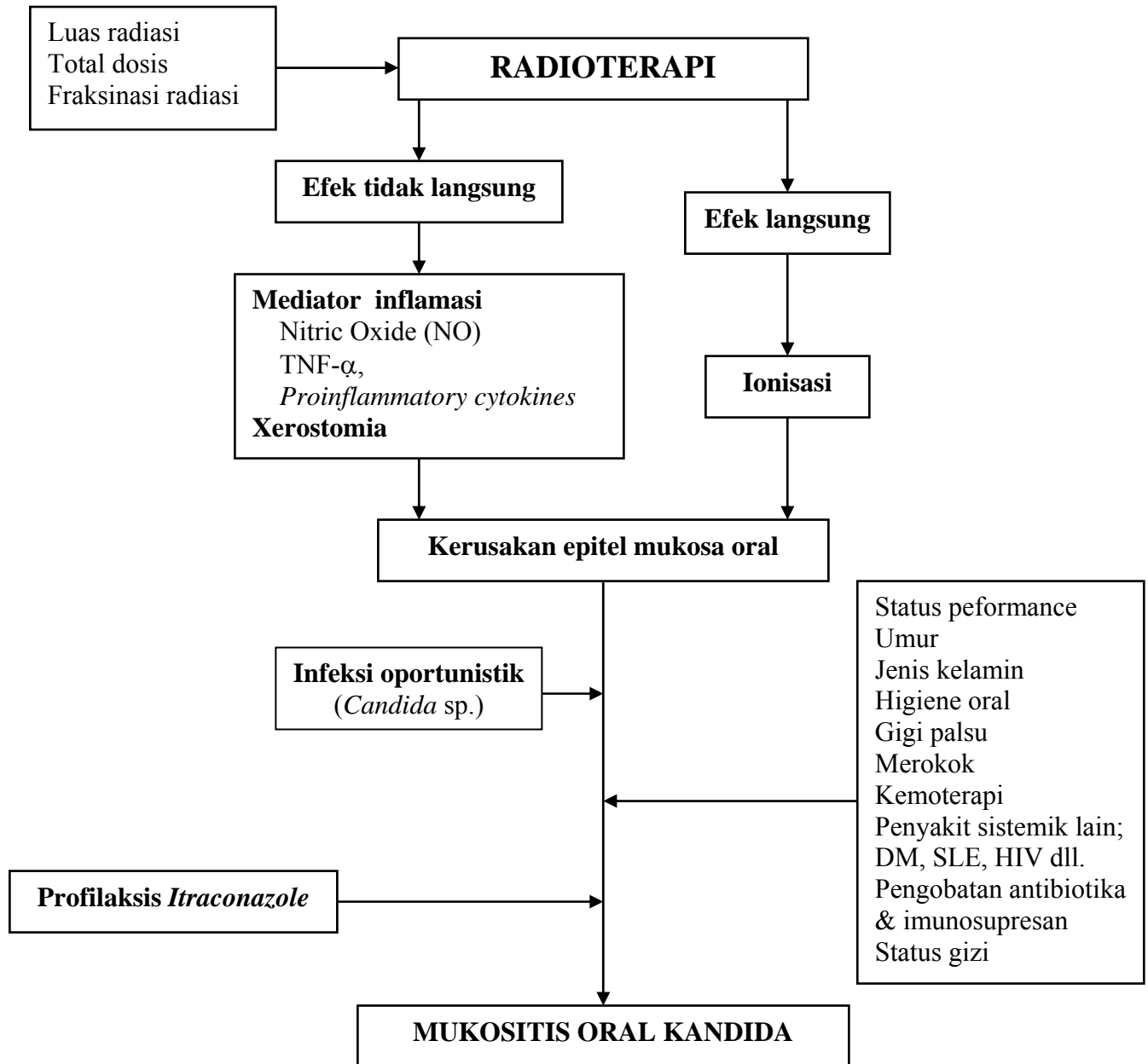
Penilaian terhadap eradikasi jamur *fluconazole* 80% dan *itraconazole* 68%. Keamanan dan toleransi kedua jenis obat tersebut mirip.¹⁵ *Fluconazole* merupakan antijamur golongan *azole* yang disukai, karena manfaatnya menangani stomatitis pasien AIDS. *Itraconazole* juga efektif menangani infeksi jamur pada mukosa atau sistemik, bahkan merupakan *second line therapy* apabila terjadi resistensi terhadap *fluconazole*, karena *itraconazole* memiliki kemampuan broad spektrum lebih luas.⁵ Penelitian Martin dkk.(1999) untuk pencegahan kadidiasis oral pasien HIV AIDS,

1 dari 60 pasien (1,7%) yang diberi *fluconazole* dihentikan, sedangkan pada *itraconazole* 7 dari 119 pasien (5,9%) dihentikan karena efek samping obat.⁵ Seperti halnya *fluconazole*, efek samping *itraconazole* tersering adalah gangguan gastrointestinal (nyeri abdomen, mual dan muntah), efek samping lainnya adalah dizziness, pruritus dan sakit kepala. *Itraconazole* jarang menimbulkan hepatotoksik, namun bila diberikan lebih dari 1 bulan sebaiknya dilakukan monitoring fungsi hepar.^{5,8}

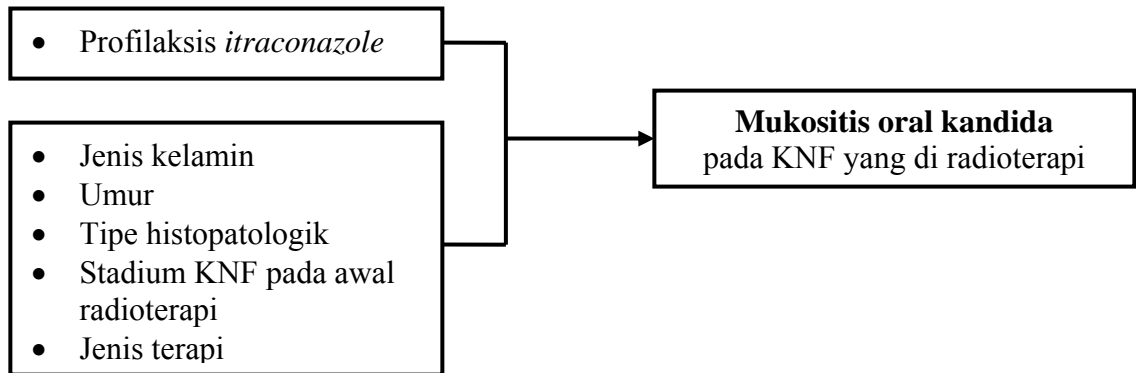
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis Penelitian

1. Penderita KNF yang mendapatkan profilaksis *itraconazole* selama radioterapi mempunyai risiko terjadinya mukositis oral kandida lebih kecil dibanding penderita yang tidak mendapatkan profilaksis *itraconazole*.
2. Faktor-faktor seperti jenis kelamin, umur, tipe histopatologi, stadium KNF pada awal radioterapi dan jenis terapi juga berpengaruh terhadap terjadinya mukositis oral kandida pada penderita KNF yang dilakukan radioterapi.

BAB 4

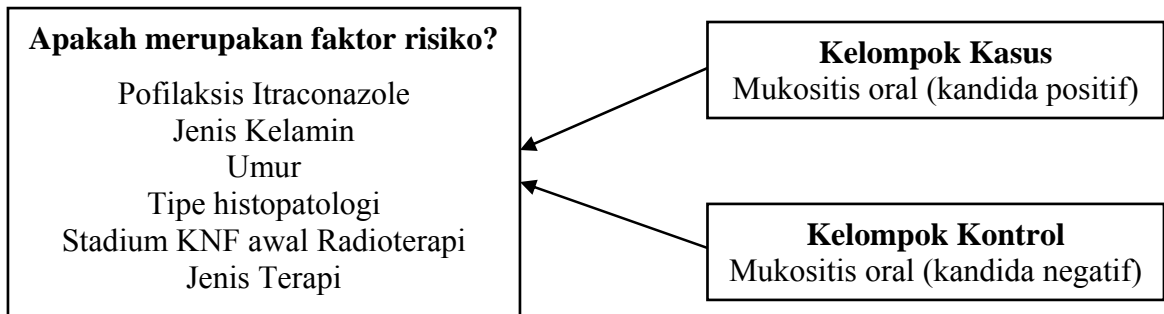
METODA PENELITIAN

4.1. Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini adalah bidang Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher, Radiologi dan Mikrobiologi.

4.2. Rancangan Penelitian

Desain penelitian ini adalah kasus kontrol (Gambar 5). Penelitian ini menggunakan pasien KNF yang dirawat di bagian THT RSUP Dr. Kariadi Semarang dan rawat jalan di bagian radioterapi yang sedang menjalani radioterapi sebagai subyek penelitian.



Gambar 5. Skema desain penelitian kasus-kontrol

4.3. Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan dalam jangka waktu 4 bulan di bangsal THT dan bagian radioterapi RSUP Dr. Kariadi Semarang .

4.4. Populasi dan Besar Sampel

4.4.1. Populasi dan sampel

Sampel penelitian ini adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, terdiri atas dua kelompok, yaitu; kelompok kasus dan kelompok kontrol. Kelompok kasus adalah penderita KNF pada semua stadium dan semua tipe histopatologi yang menjalani radioterapi/kemoradiasi disertai komplikasi mukositis oral sedang-berat dengan kandida positif. Kelompok kontrol adalah sama dengan kelompok kasus tetapi mukositis oral sedang-berat dengan kandida negatif dan atau mukositis ringan.

4.4.2. Besar sampel

Besar sampel minimal ditetapkan berdasarkan rumus untuk penelitian kasus-kontrol yang menilai rasio *odds* (RO), yaitu menggunakan rumus sampel untuk studi kasus kontrol berpasangan.^{50,51}

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}}{(P_1 - P_2)^2}$$
$$n = \frac{\{1,96\sqrt{2(0,5)(1-0,5)} + 0,842\sqrt{0,738(1-0,738) + 0,262(1-0,262)}\}^2}{(0,738 - 0,262)^2}$$

$$\alpha = 0,05 \qquad \beta = 0,20$$

Z_α = derivat baku normal untuk $\alpha = 0,05$ (2 arah), adalah 1,96

Z_β = *power* 80%, adalah 0,842

P_1 = proporsi subyek yang mengalami efek akibat risiko pajanan dari penelitian sebelumnya sebesar 0,738.

P_2 = proporsi subyek yang tidak mengalami efek akibat risiko pajanan penelitian sebelumnya 0,262

$$P = (P_1 + P_2) / 2 = 0,5$$

$$n = 16,7 \text{ atau dibulatkan menjadi } 17.$$

Perhitungan besar sampel berdasarkan tabel Lameshow dkk. (1990) dengan *power* 80% dan taraf signifikansi 5% ($\alpha = 0,05$) sebesar 17.⁵¹ Jadi besar sampel minimal untuk penelitian ini ditetapkan sebanyak 17 kasus untuk tiap kelompok.

4.4.3. Kriteria inklusi

- Pasien KNF yang menjalani radioterapi/kemoradiasi
- Kriteria Penampilan Karnofsky: 70
- Berusia 17-65 th

4.4.4. Kriteria eksklusi

- Pasien yang sudah di diagnosis mukositis oral sebelum terapi
- Menderita penyakit sistemik lain yang mempengaruhi perjalanan patogenesis mukositis seperti diabetes melitus, SLE, HIV dll.
- *Oral hygiene* yang buruk.
- Sedang menjalani pengobatan dengan obat-obat kortikosteroid dan immunosupresi lain, antibiotika spektrum luas, kontrasepsi oral, histamin-2 *blocker*.

4.4.5. Kriteria kasus

- Mukositis oral sedang-berat dengan kandida positif

4.4.6. Kriteria kontrol

- Mukositis oral sedang-berat kandida negatif dan atau mukositis oral derajat ringan.

4.5. Variabel Penelitian

4.5.1. Variabel tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah :

- 1) Kejadian mukositis oral kandida pada KNF yang di radioterapi

4.5.2. Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah :

- 1) Mendapat profilaksis *itraconazole* 100 mg/hari per oral selama radioterapi
- 2) Jenis kelamin
- 3) Umur
- 4) Tipe histopatologik
- 5) Stadium KNF pada awal radioterapi
- 6) Jenis terapi

4.5.3. Variabel perancu

1. Riwayat / sedang kemoterapi
2. Status gizi
3. Perokok

4.6. Definisi Operasional

- 1) KNF adalah keganasan epitel mukosa nasofaring, dimana diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan histopatologik, terdiri atas 3 (tiga) tipe, yaitu;
WHO 1 : Karsinoma epidermoid diferensiasi baik (*well differentiated*),
WHO 2 : Karsinoma epidermoid diferensiasi sedang (*moderate*), dan
WHO 3 : Karsinoma epidermoid diferensiasi jelek (*undifferentiated*).
- 2) Stadium KNF pada awal radioterapi adalah stadium saat penderita KNF mulai dilakukan terapi radiasi, yang ditentukan berdasarkan sistim TNM menurut *The American Joint Committee on Cancer-Union International Contre Cancer* (AJCC-UICC) 2002.

- 3) Kelompok profilaksis *itraconazole* adalah penderita yang mendapatkan dosis 100 mg/hari per oral pada hari ke-11 (dosis 1000 cGy) sampai dengan hari ke-26 radioterapi (selama 3 minggu). Sedangkan untuk kelompok tanpa profilaksis adalah penderita yang mendapatkan kapsul plasebo berisi *saccarum laktis* 100 mg, yang diberikan sama seperti kelompok profilaksis *itraconazole*.
- 4) Dosis radiasi: perhari radioterapi 200 cGy.
- 5) Mukositis oral kandida adalah peradangan pada selaput lendir rongga mulut sesuai kriteria WHO dan NCI-CTC, yaitu derajat 2, 3 dan 4, yang terbukti disebabkan oleh infeksi kandida pada kultur di medium Sabouraud dekstroza agar (SDA).

Derajat mukositis oral dinyatakan sesuai dengan kriteria WHO yaitu :

- | | |
|----------------------------|---|
| Derajat 0 | : tidak ada keluhan |
| Derajat 1 (ringan) | : rasa panas di mulut dan agak hiperemis |
| Derajat 2 (sedang) | : adanya eritema oral dan ulserasi tunggal,
masih bisa makan makanan padat |
| Derajat 3 (berat) | : ulserasi pada beberapa tempat dan hanya bisa
menelan bentuk cair |
| Derajat 4 (mengancam jiwa) | : pemberian makan minum sudah tidak bisa. |

Mukositis oral derajat 2,3 dan 4 digolongkan menjadi mukositis oral sedang-berat.

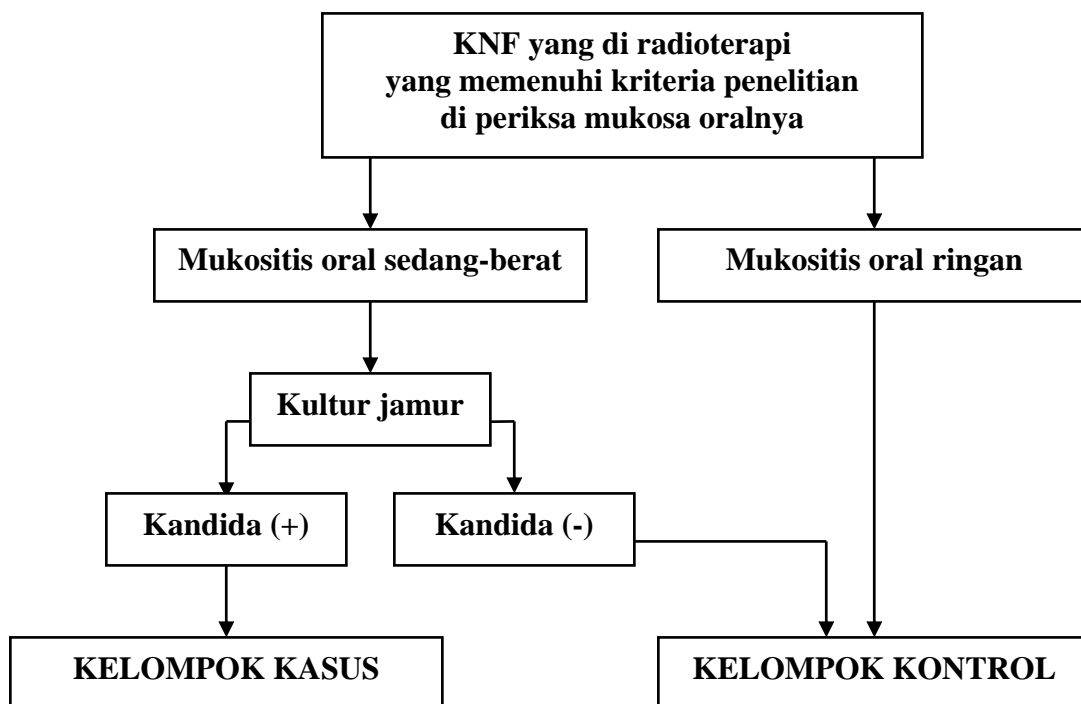
- 6) Faktor-faktor yang mungkin berpengaruh terhadap terjadinya mukositis oral kandida pada penderita KNF yang dilakukan radioterapi, dalam penelitian ini terdiri dari :

- Profilaksis *itraconazole*
- Jenis kelamin
- Umur
- Tipe histopatologi KNF
- Stadium KNF pada awal radioterapi
- Jenis terapi

4.7. Cara Pengumpulan Data

Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang mengalami mukositis oral sedang-berat dilakukan *swab* pada mukosa oral dan kultur pada medium SDA. Pemeriksaan mikrobiologik dilakukan di Bagian Mikrobiologi RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sampel di kelompokkan menjadi kelompok kasus dan kelompok kontrol.

4.8. Alur Penelitian



4.9. Etika

Dilakukan : - Persetujuan ikut penelitian (*informed consent*)

- Penderita yang mengalami mukositis oral sedang-berat kandida (+), diberi *itraconazole* dosis terapi dan bila kandida (-) diberi antibiotika.
- Pembuatan *ethical clearance* yang dikeluarkan oleh Komisi Etik (Penelitian ini merupakan penelitian payung, sesuai dengan *ethical clearance* yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FK Undip dan RSUP Dr. Kariadi Semarang No.45/EC/FK/RSDK/2008).

4.10. Analisis Data

Data studi kasus kontrol disajikan dalam tabel 2 x 2 (tabel 4). Skala data untuk tiap variabel penelitian adalah sebagai berikut;

- 1) Profilaksis : skala nominal : 1 = *Itraconazole* (+)
2 = *Itraconazole* (-)
- 2) Jenis kelamin : skala nominal : 1 = Perempuan
2 = Laki-laki
- 3) Umur : skala nominal : 1 = ≥ 40 tahun
2 = < 40 tahun
- 4) Tipe histopatologik : skala nominal : 1 = WHO 3
2 = WHO 2
- 5) Stadium KNF pada awal radioterapi : skala nominal : 1 = stadium III dan IV
2 = stadium II
- 6) Jenis terapi : skala nominal : 1 = kemoradiasi

2 = radioterapi

Uji beda antara dua variabel berskala nominal digunakan *Chi square*.

Analisis dalam studi ini adalah penentuan *odds* rasio (OR), *confidence interval* (CI) dan analisis regresi logistik.

Tabel 4. Tabel 2X2 pengamatan studi kasus-kontrol (tanpa *matching*)

Mukositis oral kandida			
	Ada (+)	Tidak ada (-)	Total
Faktor risiko (+)	A	b	a + b
Faktor risiko (-)	C	d	c + d
Total	a + c	b + d	a+b+c+d

Sel a = kasus yang mengalami pajanan
(mukositis oral kandida (+) dengan faktor risiko)

Sel b = kontrol yang mengalami pajanan
(mukositis oral kandida (-) dengan faktor risiko)

Sel c = kasus yang tidak mengalami pajanan
(mukositis oral kandida (+) tanpa faktor risiko)

Sel d = kontrol yang tidak mengalami pajanan
(mukositis oral kandida (-) tanpa faktor risiko)

Rasio *odds* pada studi kasus-kontrol tanpa *matching* dihitung dengan formula berikut:

OR = *odds* pada kelompok kasus : *odds* pada kelompok kontrol

$$= \frac{(\text{proporsi kasus mengalami pajanan})/(\text{proporsi kasus tidak mengalami pajanan})}{(\text{proporsi kontrol mengalami pajanan})/(\text{proporsi kontrol tidak mengalami pajanan})}$$

$$\text{OR} = \frac{a / c}{b / d}$$

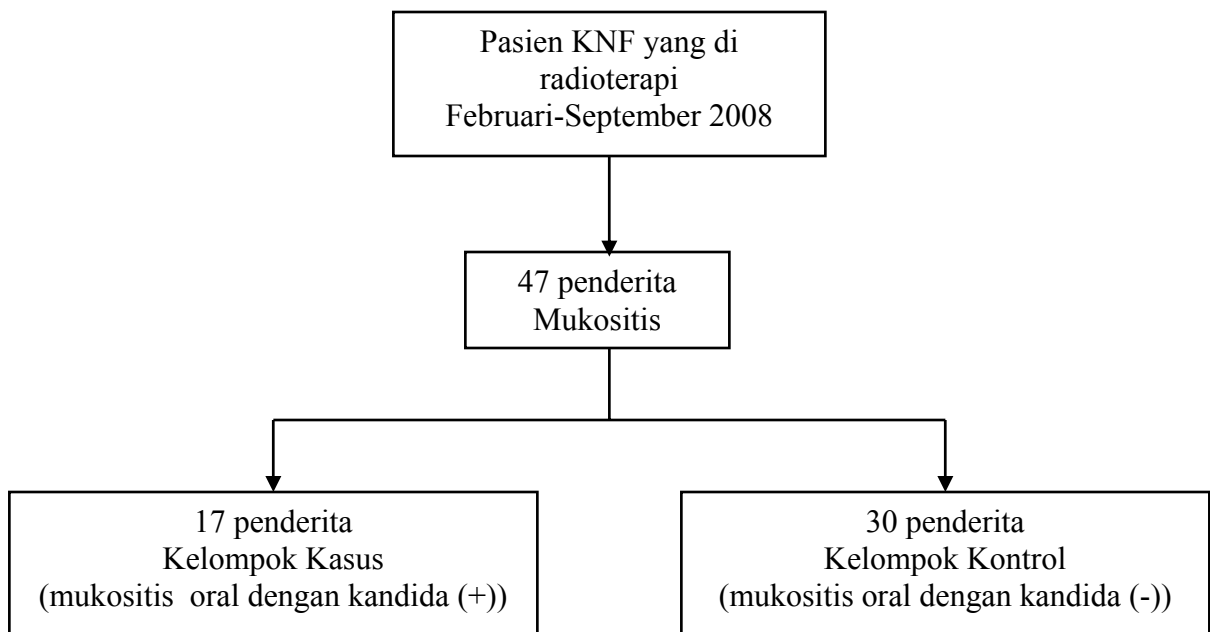
BAB 5

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. HASIL PENELITIAN

5.1.1. Analisis Sampel

Jumlah penderita KNF di Bagian THT-KL selama Februari sampai September 2008 sebanyak 50 kasus. Populasi yang memenuhi kriteria kasus dan kontrol dipakai sebagai sampel. Sampel terdiri atas dua kelompok, kelompok kasus 17 penderita yang mengalami mukositis oral kandida positif, dan kelompok kontrol 30 penderita yang mengalami mukositis oral kandida negatif.(Gambar 6).



Gambar 6. Skema distribusi sampel yang dilakukan analisis data

5.1.2. Analisis Univariat

Tabel 5. Distribusi penderita KNF yang dilakukan radioterapi, berdasarkan variabel penelitian

No	VARIABEL	JUMLAH	%
1	Profilaksis		
	<i>Itraconazole</i> (+)	25	53,2
	<i>Itraconazole</i> (-)	22	46,8
2	Jenis kelamin		
	Perempuan	19	40,4
	Laki-laki	28	59,6
3	Umur		
	≥ 40 tahun	33	70,2
	< 40 tahun	14	29,8
4	Tipe histopatologi		
	WHO 3	31	66,0
	WHO 2	16	34,0
5	Stadium KNF pada awal radioterapi		
	III & IV	34	72,3
	II	13	27,7
6	Jenis terapi		
	Kemoradiasi	26	55,3
	Radioterapi	21	44,7

5.1.3. Analisis Bivariat

A. Faktor profilaksis *itraconazole* dengan kejadian mukositis oral kandida

Tabel 6. Analisis pengaruh profilaksis *itraconazole* dengan kejadian mukositis oral kandida

VARIABEL		Kejadian Mukositis Oral Kandida				Jumlah		Odds ratio/ Nilai p	CI 95%
		Ada (+)		Tidak ada (-)					
		n	%	n	%	n	%		
Profilaksis	<i>Itraconazole</i> (+)	5	20	20	80	25	100	OR = 0,208 p = 0,014	L = 0,057 U = 0,757
	<i>Itraconazole</i> (-)	12	54,5	10	45,5	22	100		
Total		17	36,2	30	63,8	47	100		

Berdasarkan hasil analisis uji *Chi square* diperoleh nilai $X^2 = 6,049$, nilai $p = 0,014$, OR = 0,208 (CI95% = 0,057 – 0,757). Ini berarti bahwa ada hubungan bermakna antara profilaksis *itraconazole* dengan kejadian mukositis oral kandida.

B. Faktor jenis kelamin dengan kejadian mukositis oral kandida

Tabel 7. Analisis pengaruh jenis kelamin dengan kejadian mukositis oral kandida

VARIABEL		Kejadian Mukositis Oral Kandida				Jumlah		Odds ratio/ Nilai p	CI 95%
		Ada (+)		Tidak ada (-)					
		n	%	n	%	n	%		
Jenis Kelamin	Perempuan	8	42,1	11	57,9	19	100	OR = 1,535 p = 0,485	L= 0,459 U= 5,137
	Laki-laki	9	32,1	19	67,9	28	100		
Total		17	36,2	30	63,8	47	100		

Berdasarkan hasil analisis uji *Chi square* diperoleh nilai $X^2 = 0,487$, nilai $p = 0,485$, OR = 1,535 (CI95% = 0,459 – 5,137). Ini berarti bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian mukositis oral kandida.

C. Faktor kelompok umur dengan kejadian mukositis oral kandida

Tabel 8. Analisis pengaruh kelompok umur dengan kejadian mukositis kandida

VARIABEL		Kejadian Mukositis Oral Kandida				Jumlah		Odds ratio/ Nilai p	CI 95%
		Ada (+)		Tidak ada (-)					
		n	%	n	%	n	%		
Umur	≥ 40 tahun	14	42,4	19	57,6	33	100	OR = 2,702 p = 0,171	L = 0,633 U = 11,533
	< 40 tahun	3	21,4	11	78,6	14	100		
Total		17	36,2	30	63,8	47	100		

Berdasarkan hasil analisis uji *Chi square* diperoleh nilai $X^2 = 1,877$, nilai $p = 0,171$, OR = 2,702 (CI95% = 0,633 – 11,533). Ini berarti bahwa tidak ada hubungan antara kelompok umur dengan kejadian mukositis oral kandida.

D. Faktor tipe histopatologi dengan kejadian mukositis oral kandida

Tabel 9. Analisis pengaruh tipe histopatologi dengan kejadian mukositis oral kandida

VARIABEL		Kejadian Mukositis Oral Kandida				Jumlah		Odds ratio/ Nilai p	CI 95%
		Ada (+)		Tidak ada (-)					
		n	%	n	%	n	%		
Tipe Histopatologi	WHO 3	13	41,9	18	58,1	31	100	OR = 2,167 p = 0,252	L = 0,569 U = 8,255
	WHO 2	4	25	12	75	16	100		
Total		17	36,2	30	63,8	47	100		

Berdasarkan hasil analisis uji *Chi square* diperoleh nilai $X^2 = 1,311$, nilai $p = 0,252$, OR = 2,167 (CI95% = 0,569 – 8,255). Ini berarti bahwa tidak ada hubungan antara tipe histopatologi dengan kejadian mukositis oral kandida.

E. Faktor stadium KNF pada awal radioterapi dengan kejadian mukositis oral kandida

Tabel 10. Analisis pengaruh stadium KNF pada awal radioterapi dengan kejadian mukositis oral kandida

VARIABEL		Kejadian Mukositis Oral Kandida				Jumlah		Odds ratio/ Nilai p	CI 95%
		Ada (+)		Tidak ada (-)		n	%		
		n	%	n	%				
Stadium KNF pada Awal Radioterapi	III & IV	13	38,2	21	61,8	34	100	OR = 1,393 p = 0,743	L = 0,355 U = 5,459
	II	4	30,8	9	69,2	13	100		
Total		17	36,2	30	63,8	47	100		

Berdasarkan hasil analisis uji *Chi square* diperoleh nilai $X^2 = 0,227$, nilai p (*Fisher exact test*) = 0,743, OR = 1,393 (CI95% = 0,355 – 5,459). Ini berarti bahwa tidak ada hubungan antara stadium KNF pada awal radioterapi dengan kejadian mukositis oral kandida.

F. Faktor jenis terapi dengan kejadian mukositis oral kandida

Tabel 11. Analisis pengaruh jenis terapi dengan kejadian mukositis oral kandida

VARIABEL		Kejadian Mukositis Oral Kandida				Jumlah		Odds ratio/ Nilai p	CI 95%
		Ada (+)		Tidak ada (-)					
		n	%	n	%	n	%		
Jenis Terapi	Kemoradiasi	9	34,6	17	65,4	26	100	OR = 0,860 p = 0,805	L = 0,260 U = 2,843
	Radioterapi	8	38,1	13	61,9	21	100		
Total		17	36,2	30	63,8	47	100		

Berdasarkan hasil analisis uji *Chi square* diperoleh nilai $X^2 = 0,061$, nilai $p = 0,805$, OR = 0,860 (CI95% = 0,260 – 2,843). Ini berarti bahwa tidak ada hubungan antara jenis terapi dengan kejadian mukositis oral kandida.

5.1.4. Analisis Multivariat

Tabel 12. Analisis regresi logistik pada semua variabel faktor faktor tersebut terhadap kejadian mukositis oral kandida.

Variabel	Koefisien Regresi	Derajat Kebebasan	Tingkat Kemaknaan	Nilai OR	CI 95%
Profilaksis <i>itraconazole</i>	1,560	1	0,043	0,210	(0,046 – 0,952)
Jenis kelamin	-0,214	1	0,789	0,808	(0,169 – 3,870)
Kelompok Umur	1,213	1	0,157	3,362	(0,626 – 18,059)
Tipe histopatologi	0,311	1	0,714	1,364	(0,259 – 7,180)
Stadium KNF pada awal radioterapi	0,219	1	0,813	1,245	(0,203 – 7,625)
Jenis terapi	-0,357	1	0,652	0,700	(0,149 – 3,294)
Konstanta	1,583	1	0,584	4,871	

Tabel 12 menunjukkan bahwa dari 6 variabel faktor risiko yang diuji secara bersama, hubungan antara variabel profilaksis dengan kejadian mukositis oral kandida diperoleh nilai $p = 0,043$, $OR = 0,210$ ($CI_{95\%} = 0,046 - 0,952$), yang berarti profilaksis *itraconazole* ada hubungan terhadap terjadinya mukositis oral kandida.

5.2. PEMBAHASAN

5.2.1. Hubungan profilaksis *itraconazole* terhadap kejadian mukositis oral kandida

Pemberian profilaksis *itraconazole* pada hari ke-11 berdasarkan pendapat Redding SW (2005) tentang saat mulainya manifestasi mukositis oral, yaitu pada dosis radioterapi 1000 - 2000 cGy atau 1 - 2 minggu radioterapi dan timbulnya ulserasi setelah dosis 3000 cGy (hari ke-15 atau awal minggu ke 4).¹⁰

Hasil analisis regresi logistik pada penelitian ini diperoleh nilai $p = 0,043$, $OR = 0,208$ ($CI_{95\%} = 0,057 - 0,757$), yang berarti bahwa ada hubungan antara profilaksis *itraconazole* terhadap kejadian mukositis oral kandida pada penderita KNF yang dilakukan radioterapi. Dengan $OR = 0,208$, berarti bahwa profilaksis *itraconazole* merupakan faktor protektif terhadap terjadinya mukositis oral kandida pada penderita KNF yang dilakukan radioterapi, sehingga hipotesis dalam penelitian ini dapat diterima .

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Koc (2003) yang menggunakan *fluconazole* dan Studi Yeo (1990) yang menggunakan *clotrimazole*, keduanya efektif mencegah kandidiasis oral pada pasien kanker kepala-leher yang diradioterapi.^{3,52}

Insidensi mukositis oral pada perjalanan radioterapi KNF dapat berefek pada penghentian fraksinasi radiasi, sehingga berpengaruh juga terhadap prognosis keganasannya. Dari studi Koc & Aktas (2003) dilaporkan bahwa dari 40% kejadian mukositis oral kandida akibat radioterapi, 14%nya memerlukan interupsi radioterapi. Interupsi radioterapi tersebut dapat dicegah dengan pemberian 100mg/hari per oral *fluconazole*.^{3,10} Penelitian ini, pada penderita yang

mendapatkan *itraconazole* 100mg/hari per oral sebagai profilaksis didapatkan insidensi mukositis oral karena jamur (*candida sp.*) sebanyak 20%, dibanding kelompok yang tidak mendapat *itraconazole* sebesar 54,5%.

Studi lain dengan menggunakan *fluconazole* 50mg/hari per oral sebagai profilaksis untuk keganasan kepala leher yang mendapat radioterapi didapatkan terjadinya mukositis oral karena jamur sebanyak 2,5% pada kelompok profilaksis, dibanding kelompok non profilaksis sebesar 63%.³ Penelitian lain terhadap eradikasi jamur dengan *fluconazole* didapatkan 80%, dan untuk *itraconazole* sebesar 68%, dengan tingkat keamanan dan toleransi kedua jenis obat yang mirip.⁵²

Hasil identifikasi jamur pada semua kasus mukositis oral sedang-berat (kelompok kasus dan kontrol) didapatkan 65,4% *candida sp.* Dari studi terdahulu dilaporkan bahwa 40-59% mukositis oral akibat radioterapi disebabkan oleh infeksi *Candida albicans*, disamping beberapa jenis kandida lainnya.³ Pada penelitian ini identifikasi jenis jamur hanya sampai melihat genus *candida*, untuk menentukan spesiesnya diperlukan pemeriksaan laboratorium lebih lanjut yang cukup mahal, sementara itu *itraconazole* adalah antijamur golongan *triazole* yang merupakan antijamur lini kedua (*second line therapy*) bila terjadi resistensi terhadap *fluconazole* karena *itraconazole* memiliki spektrum yang lebih luas.⁵

5.2.2. Hubungan jenis kelamin terhadap kejadian mukositis oral kandida

Literatur menyebutkan bahwa wanita berpengaruh lebih besar terjadinya mukositis oral yang parah dibanding pria,⁵³ tetapi ada literatur lain yang menyatakan bahwa gender tidak berpengaruh, karena tidak ada perbedaan antara pria dan wanita terhadap terjadinya mukositis oral yang parah.^{54,55}

Penelitian dari *Mayo Clinic* and *Mayo Foundation* melaporkan bahwa pada wanita terjadi mukositis oral yang lebih parah dan lebih sering daripada pria, terutama jika menjalani kemoterapi dengan 5 FU, oleh karena itu diduga jenis kelamin perempuan dapat dimasukkan ke dalam salah satu pengaruh terjadinya mukositis oral kandida.^{56,57} Namun menurut Leung dkk (2000), kandidiasis oral merupakan infeksi fungal yang paling sering terjadi pada laki-laki.⁴

Berdasarkan hasil analisis uji *Chi square* antara jenis kelamin terhadap kejadian mukositis oral kandida, diperoleh nilai $X^2 = 0,487$, nilai $p = 0,485$, OR = 1,535 (CI95% = 0,459 – 5,137), sedangkan analisis regresi logistik diperoleh nilai $p = 0,789$, OR = 0,808 (CI95% = 0,169 – 3,870). Ini berarti bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin penderita KNF yang dilakukan radioterapi terhadap kejadian mukositis oral kandida.

5.2.3. Hubungan kelompok umur penderita terhadap kejadian mukositis oral kandida

Berdasarkan studi sebelumnya, ditentukan bahwa batas usia sebagai risiko sering terkena KNF adalah usia diatas 40 tahun.⁵⁸ Menurut Akpan & Morgan, (2002) kandidiasis oral sering dijumpai dan banyak ditemukan pada kaum tua,³⁶ berbeda

dengan yang dikemukakan oleh Napenas dkk, (2007) yang menyatakan bahwa kandidiasis oral sering dijumpai pada usia muda.²⁷

Pada penelitian ini, analisis hasil uji *Chi square* antara kelompok umur < 40 tahun dan \geq 40 tahun terhadap terjadinya mukositis oral kandida, diperoleh nilai $X^2 = 1,877$, nilai $p = 0,171$, OR = 2,702 (CI95% = 0,633 – 11,533), sedangkan analisis regresi logistik diperoleh nilai $p = 0,157$, OR = 3,362 (CI95% = 0,626 – 18,059). Ini berarti bahwa tidak ada hubungan antara kelompok umur penderita KNF yang dilakukan radioterapi terhadap kejadian mukositis oral kandida.

5.2.4. Hubungan tipe histopatologi KNF terhadap kejadian mukositis oral kandida

Pertimbangan pemilihan radiasi sebagai pengobatan pilihan utama KNF salah satunya didasarkan pada tipe histopatologi KNF. Kebanyakan KNF (75%-95%) dari jenis karsinoma *undifferentiated* (WHO3) dan karsinoma non keratinisasi (WHO2) yang keduanya tergolong radioresponsif.⁵⁹ Tipe histopatologi KNF pada sampel penelitian ini juga hanya didapatkan tipe WHO2 (34%) dan WHO3 (66%). Berdasarkan analisis hasil uji *Chi square* perbedaan tipe histopatologi KNF dan hubungannya dengan kejadian mukositis oral kandida, diperoleh nilai $X^2 = 1,311$, nilai $p = 0,252$, OR = 2,167 (CI95% = 0,569 – 8,255). sedangkan analisis regresi logistik diperoleh nilai $p = 0,714$, OR = 1,364 (CI95% = 0,259 – 7,180). Ini berarti bahwa tidak ada hubungan antara tipe histopatologi penderita KNF yang dilakukan radioterapi terhadap kejadian mukositis oral kandida.

5.2.5. Hubungan stadium KNF pada awal radioterapi terhadap kejadian mukositis oral kandida

Pada umumnya penderita KNF yang berobat (hampir 80%) sudah dalam keadaan stadium III dan IV.⁵⁸ Pada sampel penelitian ini tidak didapatkan adanya penderita KNF stadium I, walaupun sebelum dilakukan radioterapi sebagian penderita sudah menjalani kemoterapi. Berdasarkan asumsi bahwa semakin lanjut stadium yang didapatkan pada seorang penderita KNF, maka penderita tersebut cenderung berada pada kondisi immunosupresif, sehingga semakin berpengaruh untuk terjadinya kandidiasis oral.³⁶

Analisis data dilakukan pada stadium KNF saat penderita mulai mendapatkan radioterapi. Analisis uji *Chi square* perbedaan stadium KNF pada awal radioterapi terhadap kejadian mukositis oral kandida diperoleh nilai $X^2 = 0,227$, nilai p (*Fisher exact test*) = 0,743, OR = 1,393 (CI95% = 0,355 – 5,459), sedangkan analisis regresi logistik diperoleh nilai p = 0,813, OR = 1,245 (CI95% = 0,203 – 7,625). Ini berarti bahwa tidak ada hubungan antara perbedaan stadium KNF pada awal radioterapi dengan kejadian mukositis oral kandida.

5.2.6. Hubungan jenis terapi terhadap kejadian mukositis oral kandida

Jenis terapi yang seharusnya dievaluasi pada penelitian ini adalah radioterapi, namun karena banyak pasien yang menjalani kemoterapi sebelum radioterapi, maka pasien yang mendapatkan kemoradiasi diikutkan dalam analisis data.

Dari studi sebelumnya dilaporkan bahwa pada pasien keganasan kepala-leher yang mendapatkan radioterapi 80% akan mengalami kejadian mukositis oral, kejadian akan meningkat menjadi 98% apabila mengkombinasi radioterapi dan

kemoterapi (kemoradiasi),² sehingga perbedaan jenis terapi ini bisa dimasukkan sebagai faktor yang mempengaruhi terjadinya mukositis oral kandida.

Analisis uji *Chi square* perbedaan jenis terapi terhadap kejadian mukositis oral kandida diperoleh nilai $X^2 = 0,061$, nilai $p = 0,805$, $OR = 0,860$ ($CI95\% = 0,260 - 2,843$), sedangkan analisis regresi logistik diperoleh nilai $p = 0,652$, $OR = 0,700$ ($CI95\% = 0,149 - 3,294$). Ini berarti bahwa tidak ada hubungan antara perbedaan jenis terapi dengan kejadian mukositis oral kandida.

5.2.6. Keterbatasan penelitian

Beberapa hal yang menjadi keterbatasan dalam penelitian ini antara lain adalah ;

- 1) Pengaruh status gizi, dan merokok tidak dinilai pada penelitian ini.
- 2) Sebagian sampel yang dilakukan analisis, juga mendapatkan paparan kombinasi sitostatika sebelum di radioterapi, sehingga tidak dapat dipisahkan antara pengaruh kemoterapi dan radioterapi terhadap kejadian mukositis oral kandida.
- 3) Pada mukositis oral derajat ringan tidak dilakukan pemeriksaan kultur jamur.

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

1. Penderita KNF yang mendapatkan profilaksis *itraconazole* selama radioterapi mempunyai risiko terjadinya mukositis oral kandida lebih kecil dibanding penderita yang tidak mendapatkan profilaksis *itraconazole*. (Profilaksis *itraconazole* merupakan faktor protektif terhadap terjadinya mukositis oral kandida, dengan OR= 0,208).
2. Jenis kelamin, umur, tipe histopatologi, stadium KNF pada awal radioterapi dan jenis terapi bukan merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian mukositis oral kandida pada penderita KNF yang dilakukan radioterapi.

6.2. Saran

Penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan radioterapi sebaiknya diberikan *itraconazole* sebagai profilaksis untuk dapat mencegah terjadinya mukositis oral kandida yang bisa mengganggu intake makan dan minum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Köstler WJ, Zielinski CC. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment CA. Cancer J Clin 2001; 51:290-315.
2. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiother Oncol 2003; 66:253–62.
3. Koc M, Aktas E. Prophylactic treatment of mycotic mucositis in radiotherapy of patients with head and neck cancers. Jpn J Clin Oncol 2003; 33(2):57–60.
4. Leung WK, Dassanayake RS, Yau JYY, Jin LJ, Yam WC, Samaranayake LP. Oral colonization, phenotypic, and genotypic profiles of *candida* species in irradiated, dentate, xerostomic nasopharyngeal carcinoma survivors. J Clin Microbiol. 2000 June; 38(6):2219-26.
5. Martin MV, The use of *fluconazole* and *itraconazole* in the treatment of *Candida albicans* infections: a review, J Antimicrob Chemother (1999); 44:429-37.
6. Clarkson, J.E. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 1. (2007): www.thecochranelibrary.com. Diakses tanggal 9 Januari 2008.
7. Muller FMC, Weig M, Peter J, Walsh TJ. Azole cross-resistance to ketokonazole, fluconazole, itraconazole and voriconazole in clinical *Candida albicans* isolate from HIV-infected children with oropharyngeal candidosis. J Antimicrob Chemother. 2000; 46:338-41.

8. Russel E, Lewis. Itraconazole. Trade & Generic Names & General Features. On line at : www.doctorfungus.org/thedrugs/itraconazole.htm. Diakses tanggal 5 Januari 2008.
9. Witte MC, Neel III HB, Nasopharyngeal Cancer. In: Calhoun KH, Healy GB, Johnson JT, Jackler RK, Pillsbury III H, Trady ME editors, Bailey BJ Head and Neck Surgery-Otolaryngology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot William & Wilkins; 2001: 1414-26.
10. Redding SW, Cancer Therapy-Related Oral Mucositis. J Dent Educ. 2005; 69(8):919-29.
11. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:1-12.
12. Roezin A, Yudharto MA, Aziza E. Karsinoma Nasofaring pada Anak. Majalah ORLI, Vol.XXXV No.2, 2005: 37-45.
13. Rauf S, Surimah S. Beberapa aspek karsinoma nasofaring di RS Dr. Hasan Sadikin (1973–1976). Dalam kumpulan naskah ilmiah KONAS V PERHATI. Semarang . 1999: 553–64.
14. Peterson DE. Research advances in oral mucositis. Curr Opin Oncol 1999; 11:261-6.
15. Vissink A, Jansma J, Spijkervet F, Burlage F, Coppes R. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med 2003; 14:199–212.
16. Feretti GA, Raybould TP, Brown AT. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy induced stomatitis: a randomized double blind trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990; 69:331-8.

17. Walter B, Hanz HN, Carl RF. Salivary glands. Ear, Nose and Throat Diseases. A pocket Reference. Thieme flexibook. New York. 1994; 25:529-57.
18. Sonis ST, Lindquist L, Van Vught A. Prevention of chemotherapy-induced ulcerative mucositis by transforming growth factor beta 3. Cancer Res 1994; 54:1135-8.
19. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol 1998; 34:39-43.
20. Plevova P. Re: Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol 1999; 35:225-6.
21. Franzen L, Funegard U, Ericsson T, Hendriksson R. Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. Eur J cancer 1992; 28:457-62.
22. Verdi CJ. Cancer therapy and oral mucositis. An appraisal of drug prophylaxis. Drug Saf 1993; 9:185-95.
23. Rugg T, Saunders MI, Dixche S. Smoking and mucosal reactions to radiotherapy. Br J Radiol 1990; 63:554-6.
24. Liescheke GJ, Ramenghi U, O'connor MP. A studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. Br J Haematol 1992; 82:589-95.

25. Chi KH, Chen CH, Chan WK. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients after cisplatin, fluorouracil and leucovorin chemotherapy (see comments). *J Clin Oncol* 1995; 13:2620-8.
26. Greenspan D. Oral complications of cancer therapies. Management of salivary dysfunction. *NCI Monogr* 1990; 9:159-61.
27. Napenas JJ, Shetty K, Streckfus CF. Oral mucositis: Review of pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. Featured in *General Dentistry*, July/August 2007; 335-44.
28. Cheng SH, Jian JJ-M, Tsai SCY, et al. Long term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:1323-30.
29. Cheng SH, Yen KL, Jian JJ-M. Examining prognostic factors and patterns of failure in nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy: impact on future clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:717-26.
30. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri S, Fu KK. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer. Phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310-7.
31. Lin J-C and Jan J-S. Locally advanced nasopharyngeal cancer: long-term outcomes of radiation therapy. *Radiology* 1999; 211:513-8.

32. Chen YP, Tsang NM, Tseng CK, Lin YS. Causes of interruption of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:230-4.
33. Martinez JP, Luisa Gil K Lopez-Ribot JL. Serologic response to cell wall mannoproteins of *Candida albicans*. *Clinical microbiology reviews*. 1998: 121-41.
34. Tjampakasari CR- Karakteristik *Candida albicans*. *Cermin dunia, kedokteran*. 2006; 151:33-6.
35. Rinaldi MG. Biology and pathogenicity of *Candida species*. Dalam: Bodey GP. *Candidiasis Pathogenesis, Diagnosis and treatment Edisi ke-2*. New York: Raven Press; 1993: 1-17.
36. [Akpan](#) A, Morgan R, Oral candidiasis. *Postgrad Med J* 2002; 78:455–9.
37. Suyoso S. Kandidiasis mukosa. Dalam: *Dermatomikosis Superfisialis Pedoman untuk Dokter dan Mahasiswa Kedokteran*. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta 2001: 75-86.
38. Samaranayake LP. Nutritional factors and oral candidiasis. *J Oral Pathol* 1986; 15:61–5.
39. Peterson DE. Oral candidiasis. *Clin Geriatr Med* 1992; 8:513–27.
40. Soedarmadi. Kandidosis vulvovaginal. Dalam: *Daili SF, dkk Editor. Penyakit Menular Seksual*. Edisi ke 2. Jakarta : Balai Penerbit FKUI. 2001: 73-8.
41. Fisher F, Cook NB. Yeast and yeastlike. In: *Fundamental of Diagnostic Mycology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 196-230.

42. Sutton DA- Specimen collection, transport, and processing: mycology. In: Murray PR, Barron EJ, Jorgensen JK Pfaller MA, Tenover FC, White
43. Crissey JT, Lang K Parish LC. Manual of medical mycology. Massachusetts: Blackwell science; 1995: 3-95.
44. Rippon JW. Dermatophytosis and dermatomycosis. In: Medical mycology the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. edisi ke-3. London. WB Saunders; 1998: 532-82.
45. Hazen KC, Howell SA. *Candida*, *Cryptococcus* and other yeast of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White
46. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury. Cancer 2004; Suppl 100(9):1995–2025.
47. Guida RA. Candidiasis of the oropharynx and oesophagus. Ear NoseThroat J 1988; 67:832–40.
48. Samonis G, Rolston K, Karl C. Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with *fluconazole*. Rev Infect Dis 1990; 12 Suppl 3:369-73.
49. Feingold DS. Heterogeneity of action of mechanisms among antimycotic imidazoles, Antimicrob Agents Chemother. 1981; 20(1):71-4.

50. Madiyono B, Moeslichan MS, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto HS. Perkiraan besar sampel. Dalam: Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-2. Sastroasmoro S, Ismael S. Eds.. Jakarta: Sagung Seto; 2007: 97-109.
51. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of sample size in health studies. John Wiley & Sons Ltd. England. 1990: 16-20.
52. Yeo E, Alvarado T, Fainstein V. Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with clotrimazole. *J Clin Oncol*, Vol 3, 1990; 1668-71.
53. Avritscher EB, Cooksley CD, Elting LS. Scope & Epidemiology of Cancer Therapy-induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. *Seminars in Oncol Nursing* 2004; 20(1):3-10.
54. Oncology Nursing Society. Oral Mucositis. Definition and Description of Problem. <http://onsopent.ons.org/toolkits/evidence/Clinical/pdf/Mucositis>. Diakses tanggal 11 Maret 2009.
55. Barasch A, Peterson DE. Risk Factors for Ulcerative Oral Mucositis in Cancer Patients: Unanswered Questions. *Oral Oncol* 2003; 39(2):91-100.
56. Cawley MM, Benson LM. Current Trends in Managing Oral Mucositis. *Clin J Oncol Nursing* 2005; 9(5):584-92.
57. Maxon J. Advanced in the Prevention and Management of Oral Mucositis. Current Topics In Oncology. http://professional.cancerconsultants.com/current_oncology. Diakses tanggal 11 Maret 2009.

58. Mulyarjo. Diagnosis dan Penatalaksanaan Karsinoma Nasofaring. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan II Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok-Kepala Leher, SMF Ilmu Penyakit THT FK UNAIR / RSU Dr. Soetomo Surabaya. November 2002: 38-47
59. Wang CC. Radiation therapy for head and neck neoplasm. A Jhon Wileys & Sons, Inc Publications. New York-Chichester-Brisbane-Toronto-Singapore-Weinheim 1997: 257-80.

LAMPIRAN



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
DAN RS dr KARIADI SEMARANG

Sekretariat : Kantor PD IV. Dekanat FK Undip
Jl. Dr. Sutomo 18. Semarang
Telp/Fax. 024-8446905



ETHICAL CLEARANCE
No 45 /EC/FK/RSDK/2008

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
RS. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN Penelitian
dengan judul :

**PENGARUH INTRACONAZOLE DALAM PENCEGAHAN MUKOSITIS
AKIBAT EFEK SAMPING RADIOTERAPI PADA PASIEN
KARSINOMA NASOFARING**

- Peneliti Utama : dr Henny Kartikawati,M.Kes
- Pembimbing : 1. dr. Slamet Soejitno,Sp.THT-KL
2. Dr.dr. Suprihati, M.Sc,Sp.THT-KL
- Penelitian : Dilaksanakan di RSUP.dr.Kariadi Semarang.

Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang
dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik
Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004

Peneliti harus melampirkan 2 kopi lembar Informed consent yang telah disetujui
dan ditandatangani oleh peserta penelitian pada laporan penelitian.

Semarang, 5 Juli 2008

Menyetujui
Fakultas Kedokteran Undip
Dekan

dr. Soejitno, PAK, Sp KK(K)
NIP. 130 368 078

Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi
Ketua

Prof. Dr. dr. Tjahjono, Sp PA(K)FIAC
NIP. 130 368 076

JUDUL PENELITIAN : PENGARUH ITRACONAZOLE DALAM PENCEGAHAN MUKOSITIS AKIBAT EFEK SAMPING RADIOTERAPI PADA PASIEN KARSINOMA NASOFARING

Persetujuan setelah penjelasan
(INFORMED CONSENT)

Berikut ini naskah yang akan dibacakan pada responden/ ibu responden penelitian :
(a.l berisi penjelasan apa yang akan dialami oleh responden mis : diberikan obat antijamur untuk mencegah sariawan akibat radoterapi dan pengamatan yang akan dilakukan pada rongga mulut penderita)

Bapak/Ibu Yth :.....

Tujuan penelitian

Memberikan pencegahan terjadinya sariawan yang mengakibatkan rasa nyeri saat makan dan minum, sehingga mengakibatkan kondisi lemah dan berakibat tertundanya radioterapi.

Tindakan yang akan dialami Bpk/Ibu/Anak

Bapak/ ibu diharapkan mengkonsumsi secara teratur kapsul yang akan mencegah sariawan dan akan diamati rongga mulut, untuk melihat derajat peradangan serta akan dilakukan pemeriksaan laboratorium apakah sariawan disebabkan oleh jamur. Konsumsi kapsul 1 kapsul perhari selama 21 hari dimulai minggu ke-3 radioterapi. Terima kasih atas kerjasama Bpk/Ibu/Sdr

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya menyatakan

SETUJU/TIDAK SETUJU

Untuk ikut sebagai responden/ sampel penelitian.

Penderita/ keluarga

Semarang,.....

Dokter

()

()

**KOMITE CLEARANCE ETIKA MEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
DAN RS DR KARIADI SEMARANG**

Sekretariat : Kantor PD IV – Dekanat FK Undip

Telp/Fak. 024-8446905

1. Nama peneliti utama : Dr. Henny Kartikawati, MKes
Multisenter : Tidak
2. Judul penelitian : Pengaruh *Itraconazole* Dalam Pencegahan Mukositis Akibat Efek Samping Radioterapi Pada Pasien Karsinoma nasofaring.
3. Subyek : Penderita
4. Perkiraan waktu yang akan digunakan untuk menyelesaikan satu subyek : 4 bulan
5. Ringkasan usulan penelitian termasuk tujuan, manfaat dan latar belakang penelitian :
6. *Tujuan penelitian* : Membuktikan bahwa itraconazole mencegah terjadinya mukositis sedang-berat
7. *Manfaat penelitian* : diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk mencegah efek samping mukositis yang berat yang bisa mengakibatkan gangguan *intake* makan minum dan tertundanya jadwal radioterapi.
8. *Latar belakang penelitian* :
Prosentase kejadian mukositis oral tinggi :
 - a. Radioterapi : 80 % → tertunda 11 %
 - b. Kemoterapi + transplantasi ss. tulang : 100 %
 - c. Kemoterapi : 50 %Koc M dkk menyatakan 59 % penyebabnya *Candida albicans*, sehingga kami melakukan pembuktian apakah *Itraconazole* (anti jamur) mampu menurunkan kejadian mukositis

Masalah etika :

Penelitian ini tidak membahayakan atau merugikan penderita. Itraconazole merupakan preparat anti jamur yang sudah luas digunakan. Efek samping pada hepar hanya terjadi bila jangka waktu pemberian lebih dari 1 bulan dengan dosis 200 mg per hari. Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan darah lengkap sebelum kemoterapi dan radioterapi termasuk didalamnya tes fungsi hepar. Pasien dengan resiko gangguan hepar tidak kami masukkan sebagai sampel.

Apabila penelitian ini dipublikasikan, kerahasiaan penderita tetap terjaga.

9. Apakah percobaan ini pernah dilakukan pada binatang ?

Pernah, pada penelitian Ishibashi (2007) itraconazole digunakan untuk penelitian eradikasi candidiasis esofagus pada mencit.

10. Prosedur perlakuan : Frekuensi interval dan jumlah perlakuan yang akan diberikan termasuk dosis dan cara pemberian obat :

Populasi adalah pasien kanker nasofaring yang dilakukan radioterapi. Sampel terbagi 2 yaitu kelompok A (perlakuan/ itraconazole profilaksis) dan B (kontrol/ placebo). Masing masing kelompok jumlah sampel minimal 22 orang. Setiap pasien diberikan perhari 1 kapsul selama 21 hari dimulai pada minggu ke 3 radioterapi.

Pengamatan mukositis dilakukan sebelum radioterapi, dan sebisa mungkin setiap hari, apabila terjadi ulserasi / mukositis berat akan kami berikan terapi itraconazole 200 mg/ hari atau terapi antibiotika.

Pengamatan dilakukan pada hari ke 11 dan ke 26, untuk menilai perbandingan derajat mukositis pasien pada kedua kelompok.

Apabila terjadi ulserasi dan membran dilakukan pemeriksaan swab KOH untuk mengetahui adanya mukositis jamur.

9. Bahaya langsung dan tidak langsung yang mungkin terjadi, segera atau perlahan lahan dan bagaimana pencegahannya :

Bahaya yang mungkin terjadi walaupun sangat minimal adalah gangguan fungsi hepar, sehingga sebelum penelitian, dilakukan pemeriksaan SGOT dan SGPT,

pemeriksaan ini sudah rutin dilakukan pada pasien Ca nasofaring yang akan dikemoterapi dan radioterapi. Pasien dengan gangguan fungsi hepar dieksklusikan.

10. Pengalaman formal mengenai perlakuan yang akan diberikan :

Pengamatan terhadap mukositis telah dijalani peneliti selama 3 tahun, terhadap pasien Ca naofaring yang menjalani radioterapi.

11. Bila penelitian ini dilakukan pada penderita, tunjukkan keuntungan keuntungannya

Dengan penelitian ini maka kejadian ulserasi (mukositis berat) yang mengganggu intake makan minum akan minimal pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.

12. Bagaimana cara pemilihan penderita dan sukarelawan sehat ?

Tidak menggunakan sampel sukarelawan sehat

13. Bila penelitian ini dikerjakan pada manusia, jelaskan hubungan antara responden dengan peneliti :

Dokter berhak memeriksa rongga mulut dan menanyakan segala sesuatu yang terkait dengan sariawan dan tindakan radioterapi. Pasien berhak menerima pengobatan ketika sariawan dirasa sudah memberikan rasa sakit dan gannuan makan minum.

Sementara itu peneliti berhak untuk tidak memasukkan penderita ke sampel penelitian apabila tidak memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

14. Bila penelitian ini dikerjakan pada penderita jelaskan cara diagnosis dan nama dokter yang bertanggungjawab mengobati :

Diagnosis mukositis dan derajatnya ditegakkan atas dasar anamnesis dan pemeriksaan fisik. Untuk menegakkan mukositis jamur, akan kami lakukan pemeriksaan swab dan pengecatan KOH dan kultur dengan saboroud agar dibagian mikrobiologi.

Nama dokter yang bertanggung jawab adalah dr. Henny Kartikawati dan dr. Abdul Muin.

15. Jelaskan registrasi yang dilakukan selama studi termasuk penilaian efek samping dan komplikasi yang mungkin terjadi

Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan hepar, apabila sebelumnya pasien telah menderita gangguan fungsi hepar. Komplikasi bisa dicegah dengan pemeriksaan SGOT dan SGPT sebelum dilakukan penelitian. Efek samping radioterapi sendiri kami catat dalam lembar check list berbentuk kalender untuk masing-masing pasien, agar kami bisa memantau hari ke berapa mulai didapatkan ulserasi pada rongga mulut.

16. Bila penelitian dilakukan pada manusia, bagaimana cara menjelaskan dan mengajak untuk berpartisipasi :

Pada penderita dijelaskan bahwa resiko terjadinya sariawan dan mulut kering akibat radioterapi bisa dicegah dengan mengkonsumsi obat anti jamur.

- 17 Bila penelitian dilakukan pada manusia, berapa banyak efek samping yang mungkin timbul dan cara mengatasinya :

Efek samping yang mungkin timbul adalah gangguan fungsi hepar, menurut protokol sebaiknya dilakuakn monitoring fungsi hepar setelah pemberian itraconazole 200 mg/hari selama 1 bulan. Pada penelitian kami itraconazole diberikan 100 mg/hari selama 3 minggu.

- 18 Bila penelitian ini dilakukan pada manusia apakah subyek diasuransikan ? Tidak

- 19 Bentuk insentif bagi responden :

Peneliti tidak memberikan insentif bagi responden, akan tetapi obat itraconazole kapsul 100 mg/hari selama 21 hari disediakan gratis dan pemeriksaan swab dan pengecatan KOH dan kultur ditanggung peneliti.

Semarang, Mei 2008

Peneliti/utama


Dr Henny Kartikawati, MKes

Telah diperiksa dan setuju untuk dilakukan penelitian

Reviewer

Komisi Etik Penelitian Kesehatan
FK Undip/RS Dr Kariadi Semarang
Ketua,



(Dr Supilati PTM)

(.....)

LAMPIRAN 3 : FOTO HASIL KULTUR JAMUR (*Candida sp.*)



LAMPIRAN 4 : DATA PENELITIAN

LAMPIRAN 5 : HASIL PENGOLAHAN STATISTIK

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Profilaksis * Kelompok	47	100.0%	0	.0%	47	100.0%

Profilaksis * Kelompok Crosstabulation

Count

		Kelompok		Total
		kasus	kontrol	
Profilaksis	Itraconazole +	5	20	25
	Itraconazole -	12	10	22
Total		17	30	47

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.049 ^b	1	.014		
Continuity Correction ^a	4.645	1	.031		
Likelihood Ratio	6.176	1	.013		
Fisher's Exact Test				.018	.015
Linear-by-Linear Association	5.920	1	.015		
N of Valid Cases	47				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.96.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Profilaksis (Itraconazole + / Itraconazole -)	.208	.057	.757
For cohort Kelompok = kasus	.367	.153	.877
For cohort Kelompok = kontrol	1.760	1.070	2.896
N of Valid Cases	47		

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis kelamin * Kelompok	47	100.0%	0	.0%	47	100.0%

Jenis kelamin * Kelompok Crosstabulation

Count

		Kelompok		Total
		kasus	kontrol	
Jenis kelamin	Perempuan	8	11	19
	Laki-laki	9	19	28
Total		17	30	47

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.487 ^b	1	.485		
Continuity Correction ^a	.151	1	.698		
Likelihood Ratio	.484	1	.487		
Fisher's Exact Test				.546	.347
Linear-by-Linear Association	.476	1	.490		
N of Valid Cases	47				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.87.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Jenis kelamin (Perempuan / Laki-laki)	1.535	.459	5.137
For cohort Kelompok = kasus	1.310	.617	2.783
For cohort Kelompok = kontrol	.853	.538	1.352
N of Valid Cases	47		

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kelompok umur * Kelompok	47	100.0%	0	.0%	47	100.0%

Kelompok umur * Kelompok Crosstabulation

Count

	Kelompok	Kelompok		Total
		kasus	kontrol	
Kelompok umur >=40 tahun		14	19	33
<40 tahun		3	11	14
Total		17	30	47

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.877 ^b	1	.171		
Continuity Correction ^a	1.078	1	.299		
Likelihood Ratio	1.977	1	.160		
Fisher's Exact Test				.204	.150
Linear-by-Linear Association	1.837	1	.175		
N of Valid Cases	47				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.06.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Kelompok umur (>=40 tahun / <40 tahun)	2.702	.633	11.533
For cohort Kelompok = kasus	1.980	.673	5.824
For cohort Kelompok = kontrol	.733	.491	1.094
N of Valid Cases	47		

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Histopatologi * Kelompok	47	100.0%	0	.0%	47	100.0%

Histopatologi * Kelompok Crosstabulation

Count

		Kelompok		Total
		kasus	kontrol	
Histopatologi	WHO 3	13	18	31
	WHO 2	4	12	16
Total		17	30	47

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.311 ^b	1	.252		
Continuity Correction ^a	.680	1	.410		
Likelihood Ratio	1.353	1	.245		
Fisher's Exact Test				.343	.206
Linear-by-Linear Association	1.283	1	.257		
N of Valid Cases	47				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.79.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Histopatologi (WHO 3 / WHO 2)	2.167	.569	8.255
For cohort Kelompok = kasus	1.677	.652	4.313
For cohort Kelompok = kontrol	.774	.513	1.169
N of Valid Cases	47		

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Stadium awl RT * Kelompok	47	100.0%	0	.0%	47	100.0%

Stadium awl RT * Kelompok Crosstabulation

Count

		Kelompok		Total
		kasus	kontrol	
Stadium awl RT	Stadium 3&4	13	21	34
	Stadium 2	4	9	13
Total		17	30	47

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.227 ^b	1	.634	.743	.451
Continuity Correction ^a	.019	1	.891		
Likelihood Ratio	.231	1	.631		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.222	1	.637		
N of Valid Cases	47				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.70.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Stadium awl RT (Stadium 3&4 / Stadium 2)	1.393	.355	5.459
For cohort Kelompok = kasus	1.243	.495	3.120
For cohort Kelompok = kontrol	.892	.570	1.397
N of Valid Cases	47		

Crosstabs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
jenis terapi * Kelompok	47	100.0%	0	.0%	47	100.0%

jenis terapi * Kelompok Crosstabulation

Count

		Kelompok		Total
		kasus	kontrol	
jenis terapi	kemoradiasi	9	17	26
	radioterapi	8	13	21
Total		17	30	47

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.061 ^b	1	.805		
Continuity Correction ^a	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.061	1	.805		
Fisher's Exact Test				1.000	.522
Linear-by-Linear Association	.060	1	.807		
N of Valid Cases	47				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.60.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for jenis terapi (kemoradiasi / radioterapi)	.860	.260	2.843
For cohort Kelompok = kasus	.909	.425	1.941
For cohort Kelompok = kontrol	1.056	.682	1.635
N of Valid Cases	47		

Logistic Regression

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	47	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	47	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		47	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
kasus	0
kontrol	1

Block 0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted		
			Kelompok		Percentage Correct
			kasus	kontrol	
Step 0	Kelompok	kasus	0	17	.0
		kontrol	0	30	100.0
Overall Percentage					63.8

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	.568	.304	3.501	1	.061	1.765

Variables not in the Equation

Step	Variables	Score	df	Sig.
0	PROFILAK	6.049	1	.014
	SEX	.487	1	.485
	KLP_UMR	1.877	1	.171
	HIS_PAT	1.311	1	.252
	STD_AWAL	.227	1	.634
	TERAPI	.061	1	.805
Overall Statistics		8.036	6	.235

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	8.688	6	.192
	Block	8.688	6	.192
	Model	8.688	6	.192

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	52.825	.169	.231

Classification Table^a

Observed		Predicted			
		Kelompok		Percentage Correct	
		kasus	kontrol		
Step 1	Kelompok	kasus	9	8	52.9
		kontrol	5	25	83.3
Overall Percentage					72.3

a. The cut value is .500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)		
							Lower	Upper	
Step 1 ^a	PROFILAK	-1.560	.771	4.097	1	.043	.210	.046	.952
	SEX	-.214	.799	.071	1	.789	.808	.169	3.870
	KLP_UMR	1.213	.858	1.999	1	.157	3.362	.626	18.059
	HIS_PAT	.311	.847	.134	1	.714	1.364	.259	7.180
	STD_AWAL	.219	.925	.056	1	.813	1.245	.203	7.625
	TERAPI	-.357	.790	.204	1	.652	.700	.149	3.294
	Constant	1.583	2.894	.299	1	.584	4.871		

a. Variable(s) entered on step 1: PROFILAK, SEX, KLP_UMR, HIS_PAT, STD_AWAL, TERAPI.