

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kanker kepala dan leher

Kanker merupakan penyakit akibat rusaknya mekanisme pengaturan dasar perilaku sel, khususnya mekanisme pertumbuhan dan diferensiasi sel. Pertumbuhan sel diatur secara ketat oleh sistem regulasi sel untuk memenuhi kebutuhan organisme pada keadaan normal, sebaliknya sel-sel kanker tumbuh *autonom* secara tidak terkendali, menginvasi jaringan / organ sekitarnya yang mengakibatkan gangguan fungsi organ tersebut. Transformasi sel normal menjadi sel kanker yang terjadi akibat gangguan sistem regulasi akan mengakibatkan sel-sel kanker lebih banyak membelah, bahkan hingga berjuta-juta sel dan tidak menghasilkan pertumbuhan sel-sel *progenitor* yang normal.^{24,25}

KKL secara histopatologis, 95 % merupakan jenis *squamous cell carcinoma*, di samping jenis lain yaitu *lymphoma*, *sarcoma*, *adenocarcinoma*, *carcinoma cell basal* dan *melanoma*. KKL lebih sering tumbuh pada daerah rongga mulut, faring dan laring karena permukaan mukosa *traktus aerodigestivus* atas mudah terpapar karsinogen.^{24,25}

Pada stadium awal (*pre malignancy*) terlihat lesi yang bisa berupa bercak putih (*leukoplakia*), merah (*erythroplakia*) atau campuran (*erythroleukoplakia*). Selanjutnya transformasi sel-sel normal menjadi sel-sel kanker akan menjadi lebih nyata, dengan tumbuh dan terdiferensiasinya sel-sel yang lebih jelas.

Perkembangan selanjutnya, sel kanker akan menimbulkan gangguan fungsi organ kepala dan leher yang terkena.²⁷

Gejala dan tanda klinik KKL bervariasi, antara lain tergantung letak, ukuran tumor, jenis histopatologi, vaskularisasi serta infiltrasi ke saraf. Penyebaran kelenjar limfe regional sering didapatkan timbulnya benjolan pada leher. KKL dapat menyebar ke tempat yang jauh (*metastasis*) sehingga akan memberikan gejala dan tanda sistemik sesuai organ yang terkena seperti metastasis pada paru-paru, hati, otak, tulang atau ginjal pada stadium lanjut.^{24,25}

Stadium KKL berdasarkan klasifikasi TNM dari AJCC (*American Joint Committee of Cancer*) secara umum yaitu.²⁴

- 1) Stadium I : T1N0M0
- 2) Stadium II : T2N0M0
- 3) Stadium III : T1 atau T2N1M0
T3N0-1M0
- 4) Stadium IV : T4 apapun N dan M
N2 atau N3 apapun T dan M
M1 apapun T dan N

Terapi KKL adalah pembedahan (*surgery*), radioterapi, kemoterapi, baik secara sendiri maupun kombinasi. Pemilihan jenis terapi tergantung dari lokasi tumor, jenis histopatologik dan stadium tumor. KKL umumnya tidak dapat dilakukan operasi *wide excisi* karena lokasi tumor sering kali sulit dijangkau dan terdapat jaringan vital di sekitar kanker yang sangat besar risikonya bila dilakukan operasi, sehingga dilakukan kemoterapi.^{25-27.}

2.2. Morfologi dan siklus sel normal

Sel tubuh terdiri dari sel tumbuh dan mati yang diatur oleh gen dalam inti sel. Sel tubuh manusia terdiri atas tiga kelompok sel pada saat embrio yaitu 1) *Ektoderm*, berkembang menjadi epitel kulit dengan adneksanya, sel saraf dan sebagainya 2) *Endoderm*, berkembang menjadi epitel mukosa, kelenjar, parenkim *organ visceral* dan sebagainya 3) *Mesoderm*, berkembang menjadi jaringan lunak, jaringan ikat, tulang, otot, jantung, pembuluh darah dan limfe serta selubung saraf³⁰⁻³². Inti sel terutama terdiri dari protein inti, letaknya di tengah sitoplasma dan dibungkus oleh selaput inti, di dalamnya terdapat anak inti atau nukleolus yang terdiri dari RNA, berfungsi menyalin kode genetik DNA.^{28,29}

Gen merupakan unit fungsional terkecil makhluk hidup, terdapat di dalam kromosom atau DNA, mengandung kode genetik, spesifik untuk spesies bersangkutan dan diturunkan ke generasi berikutnya sehingga sifat induk dan keturunannya tetap sama. Berbagai macam gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel, jumlahnya diperkirakan sekitar 100 buah, merupakan golongan *protoonkogen* dan *supresor gen* atau anti onkogen yang kerjanya berlawanan.^{28,29}

Keseluruhan siklus sel terdiri dari 5 fase yaitu: fase G1, fase S, fase G2, fase M dan fase G0. Fase G1 merupakan fase antara fase M dan fase S, pada fase ini terjadi aktifitas sitoplasma untuk mempersiapkan duplikasi. Fase ini berlangsung antara 12 jam sampai beberapa hari. Fase S disebut juga fase sintesis, di sini terjadi proses sintesis DNA, biasanya berlangsung antara 2- 4 jam. Fase G2 merupakan fase antara fase S dan fase M, merupakan tahap premitosis,

di sini sel dalam keadaan tetraploid. Fase ini berlangsung antara 2-4 jam. Fase M atau fase mitosis merupakan fase dimana terjadi pembelahan sel dari 1 menjadi 2. fase ini berlangsung antara 1-2 jam. Fase G₀ disebut juga fase istirahat, beberapa penulis menyebutkan bahwa fase ini di luar siklus sel, di sini terdapat aktifitas sitoplasma tetapi tidak terdapat persiapan untuk duplikasi. Fase ini bervariasi dalam beberapa hari sampai bulan untuk maturasi dan diferensiasi sel.^{28,29}

2.3. Faktor yang berperan dalam onkogenesis

Protoonkogen mengkode pembuatan peptida yang merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel pada sel normal, tetapi tidak menimbulkan kanker, sebaliknya *protoonkogen* yang telah mengalami transformasi menjadi onkogen akan mengkode pembuatan peptide yang akan menimbulkan kanker. Produksi *protoonkogen* atau *onkogen* berupa *onkoprotein*. *Onkoprotein* ini terdiri dari lima kategori yaitu: 1) Faktor pertumbuhan (*Growth factor*) 2) Reseptor faktor pertumbuhan (*Growth factor receptor*) 3) Protein tirosin kinase (*Cytoplasmic protein tyrosine kinase*) 4) Protein pengikat nukleotida guanin (*Guanin nucleotida binding protein*) 5) protein inti (*Nuclear protein*).²⁹

Produksi *antionkogen* atau *supresor gen resesif* bekerja menghambat pertumbuhan dan diferensiasi sel, sehingga mencegah timbulnya transformasi sel. Gen supresor ini terdapat pada kromosom 17, lengan pendek p53, kemudian akan mensintesis protein p53. Gen supresor menghambat fase G₁ ke S, untuk memberi kesempatan diferensiasi sel dan memperbaiki kerusakan sel pada fase S. Jika terjadi mutasi pada gen supresor maka selnya rusak dan produknya menjadi

p53 mutan, dimana p53 mutan ini bersifat tidak stabil dan tidak menghambat fase G1 ke S, sehingga kerusakan sel yang terjadi tidak sempat diperbaiki.²⁹

Percepatan pertumbuhan sel tumor terjadi karena fase G1 jauh lebih pendek bila dibandingkan fase G1 pada sel normal, sehingga mengakibatkan sel tumor sering mengalami pengulangan siklus sel, keadaan ini mengakibatkan populasi sel tumor akan tumbuh cepat. Kecepatan proliferasi sel tumor merupakan faktor penting dalam prognosis, disamping sebagai faktor prediksi respon tumor terhadap radioterapi maupun kemoterapi.²⁸

Homeostasis jaringan tidak hanya tergantung pada pertumbuhan dan proliferasi sel tetapi juga perbandingan antara sel hidup dan mati. Pertumbuhan tumor juga bergantung pada peningkatan fraksi- fraksi sel yang membelah diri dan fraksi sel yang mengalami kematian terprogram atau *apoptosis*. Tumor dengan fraksi kematian sel yang tinggi kelihatan tumbuh lambat walaupun fraksi pertumbuhannya tinggi. Berbeda dengan kematian sel akibat hipoksia, *apoptosis* adalah suatu proses fisiologis yang dikendalikan oleh kontrol genetik ketat, berlangsung melalui *proteolisis*, kondensasi dan fragmentasi DNA disusul pengerutan sel, secara biokimiawi terjadi aktivasi berbagai *endonuklease* dan *protease*, DNA akan dipecah menjadi fragmen-fragmen dengan panjang berbeda. Proses ini diakhiri dengan dimakannya sel tersebut oleh sel sekitarnya misal makrofag, tanpa merangsang respon inflamasi.²⁸⁻³⁰

Apoptosis merupakan mekanisme penting untuk mencegah proliferasi sel yang mengalami kerusakan DNA. Kegagalan sel tumor untuk melaksanakan *apoptosis* merupakan salah satu faktor yang mendasari tumor tumbuh membesar

dan terjadi instabilitas genetik sel bersangkutan. Defek mekanisme *apoptosis* juga dapat meningkatkan ketahanan hidup sel, menambah kemungkinan ekspansi sel ganas tanpa tergantung proses pembelahan sel.²⁸⁻³⁰

2.4. Kemoterapi kanker kepala dan leher

Kemoterapi adalah terapi menggunakan obat sitostatika secara oral maupun intravena untuk membunuh sel kanker. Kemoterapi ini menyebar ke seluruh tubuh sehingga memiliki kemampuan membunuh sel kanker yang jauh dari tumor primernya. Vaskularisasi jaringan tumor yang masih baik akan meningkatkan sensitifitas kemoterapi sebagai obat anti neoplastik. Jenis karsinoma sel skuamosa biasanya sangat sensitif terhadap kemoterapi.^{9,10,25}

Manfaat pemberian kemoterapi adalah meningkatkan penanganan secara lokoregional seperti halnya radioterapi dan pembedahan serta mengurangi resiko terjadinya metastasis jauh. Kemoterapi dapat diberikan secara tunggal atau bersamaan dengan pengobatan bedah dan radioterapi.^{9,10}

Kemoterapi secara tradisional dipertimbangkan pada pemberian kemoterapi murni sebagai standar terapi penderita dengan metastasis, rekuren atau persisten setelah pengobatan. Cara pemberian kemoterapi adalah induksi (*neoajuvan*) yaitu kemoterapi mendahului radioterapi atau operasi, *concomittan* yaitu pemberian kemoterapi sebagai *radiosensitizer* bersama radioterapi serta *ajuvan* yaitu pemberian kemoterapi setelah dilakukan pembedahan atau radioterapi.^{9,10}

Tabel 1. Beberapa pilihan obat kemoterapi (Brockstein BE, Vokes EE. *Principles of chemotherapy in the management of head and neck cancer*. In : Bailey BJ, Calhoun KH, editors. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*).⁹

Class of drugs	Examples
<i>Alkylating agent</i>	<i>Nitrogen mustard, cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, nitroureas, cisplatin</i>
<i>Antimetabolites</i>	<i>Methotrexate, 5-flourouracil, cytosine arabinoside, hydroxyurea, gemcitabine</i>
<i>Natural product</i>	
<i>Vinca alkaloids</i>	<i>Vincristine, vinblastine, vinorelbine</i>
<i>Antibiotics</i>	<i>Doxorubicin, bleomycin, dactinomycin, mitomycin C, etoposide</i>
<i>Taxanes</i>	<i>Paclitaxel, docetaxel</i>
<i>Topoisomerase I</i>	<i>Irinotecan, topotecab inhibitor</i>
<i>Hormones</i>	<i>Tamoxifen, leuprolide</i>

Tiga klasifikasi terpenting kelompok sediaan kemoterapi berdasarkan mekanisme kerja, yaitu ; sediaan yang menghalangi sintesis DNA, sediaan anti metabolit yang mengganggu sintesis asam nukleat dan sediaan antibiotik yang menghalangi sintesis DNA serta merusak inti pada fase mitosis.^{9,10}

Tabel 2. Toksisitas obat kemoterapi terhadap organ (Brockstein BE, Vokes EE. *Principles of chemotherapy in the management of head and neck cancer*. In : Bailey BJ, Calhoun KH, editors. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*).⁹

Nama Obat	Toksisitas organ	Tanda & Gejala
<i>Methotrexate</i>	Gastrointestinal	Mual, muntah, mukositis dan ulserasi GI
	Sumsum tulang	Penurunan sel darah putih (<i>severe</i>)
	Hepar	Peningkatan kadar transaminase Fibrosis porta/sirosis
<i>5-Fluorouracil</i>	Gastrointestinal	Mual, muntah, mukositis, diare + darah
	Jantung	Angina / Infark miokard
<i>Cisplatin</i>	Gastrointestinal	Mual dan muntah berat
	Sumsum tulang	Penurunan jumlah sel darah putih (<i>mild</i>)
	Ginjal	Kumulatif efek pada tubulus renal Hipomagnesemia/hipokalsemia
	Jantung	Angina / Infark Miokard
<i>Cyclophosphamide</i>	Gastrointestinal	Mual, muntah, mukositis, diare
	Sumsum tulang	Penurunan sel darah putih (<i>severe</i>), perdarahan
	Saluran kemih	<i>Hemorrhagi cystitis, tubular injury water</i>
	Jantung	Gagal jantung kongestif, Miokarditis / perikarditis
<i>Vincristine</i>	Gastrointestinal	Konstipasi, ileus
	Jantung	Infark miokard

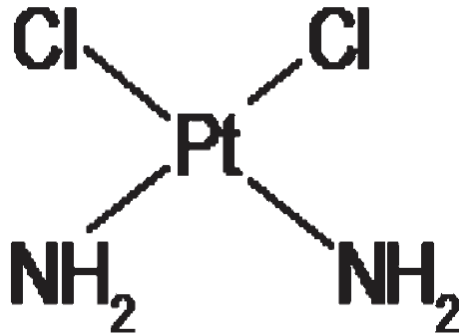
Kemoterapi bekerja pada sel yang tumbuh secara terus menerus, misalnya sel tumor, sel kulit, sel mukosa dan sel hemopoetik serta mempengaruhi seluruh sistem tubuh karena diberikan secara sistemik. Kelemahan kemoterapi adalah menimbulkan efek samping terhadap sistem tubuh atau organ lain seperti hepar, jantung dan ginjal serta organ dimana selnya selalu membelah dengan cepat secara normal. Mukosa gastrointestinal, sumsum tulang, sel rambut atau sel kelenjar merupakan sel yang cepat membelah sehingga kemoterapi sering menimbulkan efek samping mual, muntah, mukositis, diare, rambut rontok, anemi, lekopeni dan trombositopeni. Kondisi ini menyebabkan penundaan sementara kemoterapi, karena bila dipaksakan pemberian kemoterapi tersebut dapat berakibat fatal karena efek toksisitasnya begitu besar.^{9,10,20}

2.5. *Cisplatin*

2.5.1. Struktur kimia

Komponen standar *cisplatin* adalah molekul *platinum* (*Pt*) inorganik berbentuk segi empat, terdiri dari atom inti *Pt divalen* (II) memiliki *cis ligand* terdiri dari dua atom *klorin* atau golongan *amin*. Bentuk *cis* dari *cisplatin* ini penting untuk menentukan aktivitas sitotoksik *cisplatin* dan sebagai pembentuk ikatan yang optimal antara *Pt (II)* dengan *sulfur-donating cytosolic (Pt-S)* “*platinofil*” (seperti *gluthatione* dan *metionin*) atau dengan atom N7 rantai purin DNA (*Pt-N*). Toksisitas sistemik *cisplatin* ditentukan oleh reaksi pembentukan

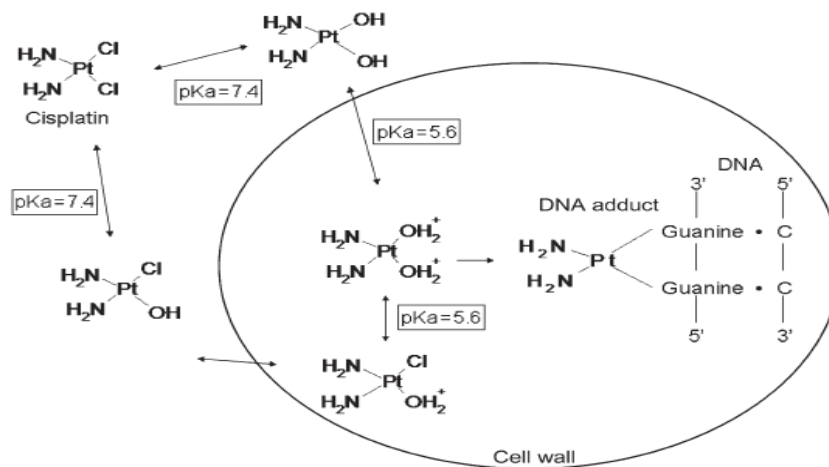
ikatan *Pt-N* atau *Pt-S* yang terjadi setelah penggantian atom *klorin* secara nonenzimatik pada reaksi hidrolisis.^{31,32}



Gambar 1. Struktur kimia *cisplatin* (Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. *Cisplatin : a review of toxicities and therapeutic applications*).³¹

2.5.2. Farmakodinamik

Aktivitas *cisplatin* ditentukan oleh reaksi hidrolisis yaitu digantikannya *ligand ion chlorida* dengan senyawa air atau hidroksil. Komponen *platinum*, kedua ion klorida yang menempel pada platinum (Pt) akan digantikan oleh senyawa air kemudian terikat pada 2 sisi DNA pada reaksi hidrolisis., jika senyawa hidroksil menempel pada kedua sisi rantai DNA yang sama maka disebut sebagai *DNA adduct*, jika menempel pada sisi rantai DNA yang berbeda disebut sebagai *DNA cross-link*. *Cisplatin* dapat menempel pada semua DNA tetapi memiliki kecenderungan menempel pada posisi *N-7 adenin* dan *guanin* karena tingginya *nucleophilicity* sisi N-7 rantai purin ini. Bentuk *adduct* dan *cross-link* ini akan menghambat replikasi dan repair DNA pada sel mamalia.^{31,32}



Gambar 2. Reaksi hidrolisis dan pembentukan ikatan Pt dengan N-7 guanin di kedua rantai DNA (Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. *Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications*).³¹

2.5.3. Farmakokinetik

Cisplatin memiliki waktu paruh awal dalam plasma ($t_{1/2}$) sekitar 20-30 menit, pada pemberian secara intravena. Variasi $t_{1/2}$ terminal berkisar antara 6-47 hari, tergantung lamanya ikatan cisplatin dengan protein plasma (>90%). *Cisplatin* sebagian diekskresi di urin (35-50% setelah 5 hari) melalui sekresi *tubulus renal* dan filtrasi *glomerulus*. Sekresi ini masih dapat terdeteksi hingga 4 bulan setelah pemberian cisplatin. *Cisplatin* dimetabolisme di hepar, ginjal serta usus besar dan kecil, dengan sedikit penetrasi ke sistem saraf pusat.²⁴ Efek samping *cisplatin* meliputi *ototoksisitas*, *nefrotoksisitas*, *neurotoksisitas* serta depresi sumsum tulang (*myelosupresi*).^{31,32}

2.5.4. Patofisiologi

Cisplatin secara farmakokinetik akan dihidrolisis dan terbentuk *monohydrate complex (MHC)* yang merupakan suatu *toxic biotransformation product*, terjadi setelah 15 menit atau 1 jam setelah bolus injeksi, namun hal ini ditemukan variasi individual.²⁴ Kerusakan sel terjadi karena pengaruh radikal bebas / *radical oxygen species (ROS)* yang dihasilkan oleh *cisplatin*. ROS dalam jumlah tertentu diperlukan dalam metabolisme sel, tetapi jika jumlahnya meningkat dan antioksidan endogen tidak mampu menghambat peningkatan tersebut maka akan terjadi kerusakan pada sel-sel sehat di sekitar tumor. ROS meliputi senyawa *NO*, $O_2^{\bullet-}$, *ONOO*⁻, *RSNOs*, dan H_2O_2 . *Cisplatin* akan membentuk *monohydrate complex (MHC)* melalui reaksi hidrolisis. MHC bersifat lebih reaktif dibandingkan *cisplatin*. *Cisplatin* dan atau MHC akan mengaktifkan enzim *NADPH oksidase (NOX-3)* sehingga terjadi produksi ROS ($O_2^{\bullet-}$) yang berlebihan. Secara fisiologis NOX-3 memproduksi $O_2^{\bullet-}$ dalam jumlah tertentu untuk metabolismenya. $O_2^{\bullet-}$ kemudian dikatalisis oleh *superoksida dismutase (SOD)* menjadi *hidrogen peroksida (H₂O₂)*, H_2O_2 akan dipecah menjadi H_2O dan O_2 oleh enzim *katalase* dan enzim *gluthation peroksidase*. H_2O_2 akan mengalami reaksi lanjutan dengan adanya ion Fe^{2-} sehingga terjadi reaksi *Fenton* atau *Haber-Weiss* yang menghasilkan ion hidroksil (OH^{\bullet}). Ion OH^{\bullet} bersifat sangat reaktif dengan waktu paruh pendek, dan dapat bereaksi dengan semua molekul yang pertama kali ditemui. Produksi ROS akan menyebabkan terbentuknya *lipid peroksida*, *protein teroksidasi*, dan *DNA teroksidasi*.^{31,32} *Cisplatin* selain menghasilkan ROS juga akan menyebabkan terjadinya produksi

reactive nitrogen species (RNS). Nitrit oxide (NO) merupakan senyawa terbesar RNS, dibentuk melalui reaksi oksidasi *L-arginin* menjadi *L-citrulline* oleh enzim NO sintase (NOS). NO akan bereaksi dengan $O_2^{\bullet-}$ membentuk *peroksinitrit (ONOO⁻)* yang bersifat sangat reaktif. ROS pada keadaan patologis akan diproduksi oleh organela intraseluler, membran sel atau pada reaksi ekstraseluler. Akumulasi ROS akan melepaskan *sitokrom-c* dari mitokondria melalui aktivasi *c-Jun-N-terminal kinase (JNK)* dan *p38MAPK*. *Sitokrom-c* kemudian akan mengaktivasi *caspase-8, -9, dan -3* (apoptosis jalur intrinsik), sehingga menyebabkan terjadinya *apoptosis* pada sel termasuk sel sumsum tulang.^{31,32}

Cisplatin merupakan obat yang paling sering digunakan dalam pengobatan KKL. Aktivitas antitumor hasil dari aktivasi ikatan intraseluler, perubahan dari tempat *nukleofilik* pada DNA ke bentuk ikatan *kovalen bifungsional* mempengaruhi fungsi DNA normal. *Cisplatin* diberikan lebih dari 2 sampai 6 jam pada dosis harian dari 80 sampai 120 mg per luas permukaan tubuh (LPT), dengan efektivitas yang sama pada rentang dosis tersebut. *Cisplatin* dapat menyebabkan kerusakan ginjal, meliputi ringan sampai sedang dan kehilangan elektrolit khususnya magnesium. Reaksi toksik lainnya meliputi *nausea* dan *vomitus, neurotoksisitas perifer, ototoksisitas, dan mielosupresi kumulatif* apabila diberikan dalam beberapa seri.^{31,32}

2.6. Sistem hemopoetik

Hemopoetik merupakan proses pembentukan darah, terdiri dari : pembentukan plasma, sel darah merah (eritrosit), sel darah putih (lekosit) dan

keping-keping darah (trombosit, *platelet*). Komponen penting pembentukan darah dalam sistem hemopoetik terdiri dari 3 komponen bagian :¹²

1. Kompartemen sel darah.

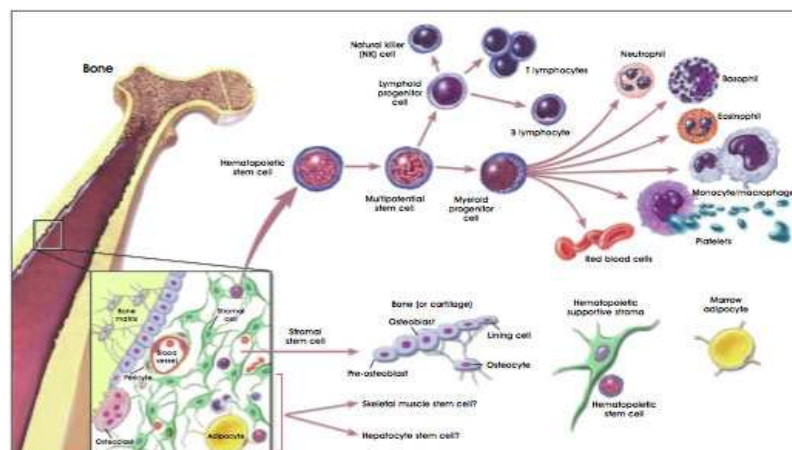
Komponen ini terdiri dari sel induk pluripoten (*Pluripotent Stem Cells*), sel bakal (*Comitted Progention Hemopoetic Cells*) dan sel darah dewasa.

2. Kompartemen lingkungan mikro hemopoetik (LMH).

Komponen ini terdapat pada stroma sumsum tulang, merupakan tempat pertumbuhan sel induk atau sel benih darah serta dapat menghasilkan zat-zat faktor pertumbuhan sel darah.

3. Kompartemen zat-zat faktor pertumbuhan hemopoetik (FPH) atau *Hemopoetic Growth Factor (HGF)*.

Komponen ini secara normal diproduksi oleh stroma sumsum tulang tetapi saat ini telah dibuat dalam laboratorium oleh industri farmasi.¹²



Gambar 3. Sistem hemopoetik (Soebandiri. Hemopoesis)¹²

Fungsi masing-masing komponen akan membuat suatu keadaan hemodinamik dalam sirkulasi tubuh. Sel hemopoetik yang beredar di sirkulasi hampir 70 % berada dalam sirkulasi darah leher dan kepala sehingga berpengaruh pada kondisi sel hemopoetik pada saat kemoterapi. Kematian sel hemopoetik dan sel induk hemopoetik dalam sumsum tulang akibat paparan kemoterapi cisplatin akan mempengaruhi keadaan umum penderita KKL.³³⁻³⁶

Tabel 3. Pembentukan sel prekursor sistem hemopoetik pada sumsum tulang (Ramnik Sood : *Hematology for students & Practitioners*)³⁴

Tempat	Prosentase
Cranium dan Mandibula	13
Humerus, scapula, clavicula	8
Sternum dan costa	10
Vertebra	28
Pelvis	34
Femur	4

2.6.1. Sel darah merah (eritrosit) dan hemoglobin

Eritrosit berfungsi membawa gas respirasi seperti oksigen dan karbondioksida yang berikatan dengan hemoglobin. Fungsi ini penting untuk metabolisme tubuh, sedangkan oksigen diperlukan dalam reaksi kimia intraselluler dan mengeluarkan hasil reaksi berupa karbondioksida. Eritrosit diproduksi di *yolk sac* saat usia 0 – 4 minggu kemudian diproduksi di hati mulai usia 6 minggu sampai usia 10 bulan, sedangkan produksi di sumsum tulang mulai

bulan ke 4 sampai usia dewasa. Proses produksi eritrosit sampai pematangan berlangsung di sumsum tulang setelah terjadi proses pertumbuhan dan perkembangan dari stem sel kemudian eritrosit menuju jaringan parenkim untuk melakukan penetrasi ke endotelial lalu masuk ke aliran darah (melalui sinus venosus).³³⁻³⁵ Sel darah merah matang terdiri dari :

- a. Bagian superfisial berupa membran, terdiri 3 lapisan yaitu :
 1. Lapisan pertama atau terluar terbentuk dari molekul glikoprotein.
 2. Lapisan tengah terbentuk dari fosfolipid.
 3. Lapisan dalam terbentuk dari protein.
- b. Bagian sitoplasma, dibagi menjadi : hemoglobin dan stroma.

Usia eritrosit dalam aliran darah tubuh selama 120 hari, kemudian didestruksi di limpa termasuk eritrosit yang mati karena infeksi, bahan kimia dan ionisasi oleh radiasi.^{37,38} Nilai normal laki-laki : 4,5 – 6,5 juta /mm³, perempuan : 3,8 – 5,8 juta/mm³, sedangkan pada anak usia 6-10 tahun : 3.8 – 5.8 juta/mm³.³⁵

Hemoglobin merupakan protein konyugat dengan berat molekul 6400 dalton (64 KD), terdiri dari dua pasang rantai polipeptida, masing-masing pasang rantai menempel ke heme yang berada di antara eritrosit dan berfungsi mengikat oksigen dalam bentuk oksihemoglobin.³³⁻³⁵ Kadar normal hemoglobin laki-laki dewasa : 13 – 16 g/dl sedangkan pada perempuan dewasa : 12 – 14 g/dl, pada pubertas kadarnya mendekati kadar pada dewasa yaitu berkisar antara 11,5 – 14,8 g/dl.³⁵

2.6.2. Sel darah putih (leukosit)

Sel darah putih (leukosit) diproduksi di sumsum tulang, terbagi menjadi sel bergranula pada sitoplasma dan tidak bergranula. Sel bergranula adalah : eosinofil, basofil dan neutrofil, sedangkan tidak bergranula adalah limfosit dan monosit. Pembentukan sel granulosit diperkirakan 5 sampai 7 hari di sumsum tulang sedangkan rata-rata granulosit menghabiskan waktu 7 sampai 24 jam dalam sirkulasi darah. Fungsi leukosit adalah sebagai sel imun untuk melindungi tubuh terhadap masuknya benda asing baik oleh antigen maupun mikroorganisme.³⁴⁻³⁶

2.6.2.1. Eosinofil

Eosinofil merupakan sel dengan sitoplasma bergranula yang bekerja pada keadaan terpapar alergen sehingga jumlahnya meningkat dari normal pada kondisi alergi. Eosinofil bekerja menetralkan antigen yang berasal dari alergen di tingkat jaringan atau mukosa. Jumlah normal eosinofil yang beredar dalam darah ; 0 - 5 % dari seluruh sel darah putih.

Sel eosinofil pada jaringan berumur lama, seperti halnya netrofil, eosinofil yang ada di jaringan merupakan *end stage cell*, eosinofil aktif akan bertahan di jaringan selama 2 minggu.³³⁻³⁵

2.6.2.2. Basofil

Basofil merupakan sel dengan sitoplasma bergranula, dengan pengecatan *wright* tampak biru. Jumlah dalam sirkulasi darah adalah 0 - 1% dari total lekosit, dijumpai lebih dominan pada mukosa saluran nafas dan cerna.³³⁻³⁶

Fungsi basofil berperan pada proses alergi tipe I (*immediately reaction*), pada granulanya banyak dijumpai mediator radang seperti histamin. Substansi ini berperan penting pada respon reaksi tipe I dan IV.³³⁻³⁶

2.6.2.3. Netrofil

Netrofil terdiri dari dua tipe dalam sirkulasi perifer yaitu netrofil *staff* (batang) dan netrofil segmen. Jumlah yang beredar di sirkulasi perifer ; 40 - 75% dari total lekosit.

Fungsi sel netrofil adalah mem-*fagosit* antigen yang bekerja secara *non*-spesifik, berupa opsonisasi antigen ataupun mikroba. Granula netrofil ada tiga jenis yaitu ;

1. Azurofil spesifik
2. Gelatin
3. Vesikel sekretoris

Granula azurofilik mengandung *myeloperoksidase* yang mengkatalisis produksi hipoklorid. Senyawa lain dalam granula azurofil adalah *lisozime*, *azurocidine*. Fungsi lisosim sebagai pembunuh bakteri, bekerja melalui mekanisme degradasi peptidoglikan bakteri, sedangkan *azurocidine* berfungsi sebagai antifungal pada jamur *candida albicans* yang bekerja seperti bakterisidal,

jadi bila jumlah netrofil kurang maka dapat menyebabkan mukositis oral baik itu oleh bakteri maupun jamur.³³⁻³⁶

Aktifitas netrofil berperan dalam sistem imun non spesifik yaitu langsung ke sel target pada waktu yang tidak lama, sehingga sel ini banyak dijumpai pada peradangan akut.³³⁻³⁵

2.6.2.4. Limfosit

Limfosit darah tepi ada dua jenis yaitu ; limfosit T dan limfosit B, setelah terbentuk di sumsum tulang sebagai limfosit muda akan mengalami pengenalan di organ timus sebelum dilepaskan kembali ke sirkulasi darah perifer.³³⁻³⁵

Fungsi kedua limfosit ini saling berinteraksi dalam sistem imun tubuh meskipun mekanismenya berbeda, dimana sel T merupakan sel imun seluler sedangkan sel B merupakan sel humoral dengan membentuk antibodi. Sel limfosit T sebagai sel *surveilans* untuk sel kanker beredar di dalam darah. Sel B teraktifasi oleh sel T dalam membentuk antibodi, dimana sel T sebagai sel penyaji antigen untuk mengaktifkan diferensiasi sel B dan sel plasma dalam membentuk imunoglobulin yaitu protein antibodi. Jumlah limfosit dalam darah perifer ; 20 - 50 % dari total lekosit darah tepi.³³⁻³⁶

2.6.2.5. Monosit

Monosit dalam sumsum tulang dengan ukuran 15 – 20 m akan masuk aliran darah kemudian bermigrasi ke jaringan menjadi makrofag pada beberapa

organ (seperti alveolar makrofag, makrofag limpa, sel *Kuffer's*). Jumlah monosit dalam sirkulasi darah 2 – 10 % dari total leukosit darah tepi.³³⁻³⁶

Monosit berperan penting dalam pertahanan tubuh. Fagosit terhadap mikroorganisme patologis, melalui mekanisme memakan dan degradasi. Fungsi lain adalah sebagai sel penyaji antigen bagi sel T dan sel B dalam mekanisme sintesis antibodi dan sel mediasi imunitas. Mikroorganisme yang sudah difagosit akan dikeluarkan dari sirkulasi darah melalui bantuan hemoglobin, granula hemosiderin, antigen - antibodi kompleks. Jaringan makrofag juga mampu membunuh sel tumor saat aktifasi.³³⁻³⁶

2.6.3. Trombosit

Trombosit adalah fragmen sitoplasmik tanpa inti berdiameter 2-4 mm, berasal dari megakariosit dan mengalami proses pematangan selama 7-10 hari dalam sumsum tulang. Trombosit dihasilkan oleh sumsum tulang (*stem cel*) yang berdiferensiasi menjadi megakariosit. Satu sel megakariosit akan pecah menjadi 1000 trombosit. Jumlah normal trombosit yang beredar dalam sirkulasi darah tepi adalah 150.000 sampai 400.000 sel/mm³, sedangkan kemampuan hidup trombosit di sirkulasi darah selama 8 - 10 hari.^{37,38}

Fungsi trombosit adalah sebagai agen koagulasi dan sistem hemostasis bersama dengan protein plasma dan faktor pembekuan darah. Kelebihan jumlah trombosit dalam darah tepi akan menyebabkan terbentuknya trombus. Trombositosis dijumpai pada proses keganasan dan peradangan, hal ini

merupakan mekanisme adaptasi atau sering disebut sebagai trombositosis reaktif, kondisi ini tidak memerlukan terapi^{37,38}

Jumlah trombosit dalam sirkulasi darah yang rendah sangat berpotensi menimbulkan perdarahan meskipun pada beberapa orang tidak menunjukkan tanda-tanda perdarahan.^{37,38}

Tabel 4. Jumlah penurunan kadar trombosit pada kondisi klinis tertentu (Hilman RS, Ault KA, Rinder HM editors. *Trombocitopeny. In : Hematology in Clinical Practice*)³⁸

<i>Platelet Count</i>	<i>Clinical Condition</i>
<i>> 100,000</i>	<i>Major abdominal, chest, or neurosurgery</i>
<i>> 50,000</i>	<i>Trauma, major surgery</i>
<i>> 30,000</i>	<i>Minor surgical procedures</i>
<i>> 20,000</i>	<i>Prevention/treatment of bleeding in patients with sepsis, leukemia, malignancy</i>
<i>> 10,000</i>	<i>Uncomplicated malignancy, leukemia</i>
<i>> 5 - 10,000</i>	<i>Normal individuals</i>
<i>> 5000</i>	<i>ITP patients at low risk</i>

Lekosit dan trombosit dalam tubuh sangat penting untuk mencegah perdarahan dan mempertahankan tubuh terhadap infeksi. Kekurangan jumlah lekosit dan trombosit baik yang disebabkan karena kurangnya produksi, distribusi atau kerusakan yang berlebihan diatasi dengan tranfusi darah pada

trombositopenia atau pemberian *Granulocyte stimulating factor (GSF)* pada lekopenia. Sediaan *GSF* bekerja dengan cara memacu sumsum tulang untuk memproduksi lekosit sehingga jumlah lekosit dapat meningkat cepat (1-2 hari pasca pemberian).^{39,40}

Transfusi darah bermanfaat menaikkan trombosit tetapi mempunyai dampak negatif yang dikategorikan sebagai infeksius dan non-infeksius. Dampak negatif dari infeksius dapat disebabkan karena virus, bakteri, dan parasit. Infeksi virus melalui transfusi : hepatitis (A,B,C,D atau G), HIV, *cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus (EBV)*, herpes, dan parvovirus manusia (HPV-B19), infeksi bakteri seperti *Treponema pallidum*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus* dan *Streptococcus sp*, dan parasit seperti *Plasmodium sp*, *Trypanosoma cruzi*, dan *Babesia microti*.^{39,40}

Dampak non-infeksius setelah transfusi berupa : reaksi imun akut seperti reaksi transfusi hemolitik akut (*AHTR*), reaksi transfusi cedera paru akut, reaksi transfusi demam non-hemolitik, urtikaria dan reaksi anafilaksi. Dampak lambat terdiri dari reaksi transfusi hemolitik tertunda (*DHTR*), reaksi terkait *graft-versus-host disease (GVHD)*, dan *posttransfusion purpura (PTP)*.^{39,40}

2.7. Efek kemoterapi terhadap sistem hemopoetik¹²

Pembagian sel berdasarkan pembelahannya dibagi menjadi 3 kategori yaitu; sel prekursor, sel differensiasi dan sel matur.

1. *Precursor* adalah bentuk *immature*, sangat aktif bermitosis untuk menggantikan sel mati.

2. Sel diferensiasi berasal dari sel precursor, mempunyai ciri dan fungsi spesifik, masih aktif terjadi pembelahan sel.
3. Sel matur adalah sel yang sudah menjalankan fungsinya secara optimal, namun masih dijumpai sedikit pembelahan sel.

Kemoterapi pada umumnya menimbulkan efek yang baik pada awal pembelahan sel. Cara kerja kemoterapi menimbulkan kematian sel, dengan cara : menghalangi sintesis DNA, antimetabolit yang mengganggu sintesis asam nukleat serta antibiotik antitumor yang menghalangi sintesis DNA dan merusak inti pada fase mitosis.^{9,10,12} Obat kemoterapi bekerja secara sistemik sehingga dapat mempengaruhi sumsum tulang seluruh tubuh, akibatnya sel precursor dan sel diferensiasi dalam sumsum tulang, sel matur dalam sirkulasi darah akan terkena dampak. Sel sistem hemopoetik mengalami kerusakan, mitosis menurun dan terjadi *apoptosis* sehingga dapat mengakibatkan menurunnya jumlah sel darah.^{9,10,12}

Perubahan sistem hemopoetik adalah kematian sel embrional darah dalam beberapa minggu setelah terpapar kemoterapi cisplatin serta mempunyai sensitivitas yang berbeda. Sel darah merah paling sensitif, diikuti sel darah putih dan megakariosit. Sel leukosit yang paling sensitif adalah sel limfosit, kemudian sel netrofil dan sel granulosit lainnya sedangkan sel darah yang kurang sensitif adalah sel trombosit.^{9,10,12}

Peter Barrett-Lee et. al (2005) meneliti pengaruh kemoterapi terhadap sumsum tulang pada 274 penderita kanker ginekologi dan 503 penderita kanker payudara . Penurunan sistem hemopoetik mulai terjadi saat awal seri kemoterapi

diberikan dan cenderung meningkat pada akhir seri kemoterapi. Sebanyak 28,8% pasien mengalami penurunan sistem hemopoetik, mulai terjadi pada seri I (34,7%); seri II (63,4%), dan seri III (75,7%) pada penderita kanker ginekologi sedangkan pada penderita kanker payudara mulai terjadi pada seri I (26,2%) ; seri II (53%), dan seri III (72,1%).¹⁴

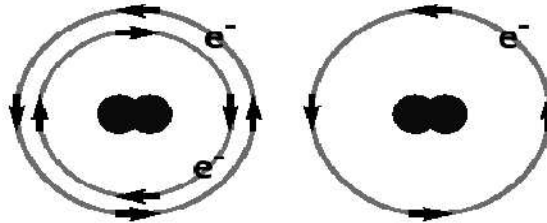
2.8. Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa (zat) yang terdapat dalam sel, baik pada membran sel maupun dalam ruang ekstrasel, mempunyai sifat mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas. Reaksi kimia terjadi pada reaksi oksidasi berupa penambahan oksigen atau kehilangan satu elektron dari suatu atom. Pemindahan elektron dari atom tersebut dapat dilakukan dengan baik karena peranan oksidan atau radikal bebas, tetapi bila radikal bebas dalam tubuh terdapat dalam jumlah berlebihan maka akan bersifat racun.^{17,18,41}

Senyawa oksigen reaktif (O_2 , H_2O_2 , OH , $HOCl$ dsb) secara biologis selalu dibentuk dalam tubuh dan akan menghasilkan radikal bebas yang berfungsi mematikan kuman. Antioksidan dapat menangkap berbagai jenis oksigen reaktif untuk mencegah pembentukan radikal bebas berbahaya atau dengan memperbaiki kerusakan yang terjadi. Ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan akan menimbulkan *stress oksidatif* yang tidak diinginkan.^{17,18,41}

Molekul stabil

Radikal bebas



Gambar 4. Struktur elektron molekul stabil dan radikal bebas (Suryohudoyo. Oksidan, antioksidan dan radikal bebas. Dalam : Kapita selekta. Ilmu Kedokteran Molekul. Jakarta).¹⁷

Antioksidan dapat dibedakan menjadi golongan antioksidan enzimatik dan non enzimatik.^{17,42,43}

- Antioksidan enzimatik : *Superoksid dismutase (SOD)*, *Katalase*, *Gluthation peroksidase (GSH Px)*.
- Antioksidan non enzimatik : *Alfa-tokoferol* (vitamin E), *Asam-askorbat* (vitamin C), *Beta-karoten* (vitamin A), *Selenium*.

Berdasarkan fungsinya, antioksidan dibagi menjadi :^{17,42,43}

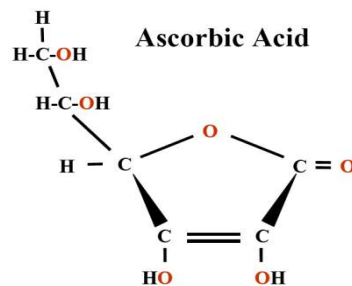
- Tipe pemutus rantai reaksi pembentuk radikal bebas, dengan menyumbangkan atom H, misalnya vitamin E.
- Tipe pereduksi, dengan mentransfer atom H atau oksigen, misalnya vitamin C.
- Tipe pengikat logam, mampu mengikat zat peroksidan, seperti Fe^{2+} dan Cu^{2+} , misalnya *flavonoid*.
- Antioksidan sekunder, mampu mendekomposisi *hidroperoksida* menjadi bentuk stabil, berupa *SOD*, *katalase*, *gluthation peroksidase*.

Mekanisme kerja antioksidan seluler adalah :^{17,42, 43}

- a. Berinteraksi langsung dengan oksidan, radikal bebas atau oksigen tunggal.
- b. Mencegah pembentukan jenis oksigen reaktif.
- c. Mengubah jenis oksigen reaktif menjadi kurang toksik.
- d. Mencegah kemampuan oksigen reaktif.
- e. Memperbaiki kerusakan yang timbul.

2.9. Asam askorbat (vitamin C)

Vitamin C merupakan antioksidan non enzimatis pemecah rantai hidrofilik, juga merupakan prooksidan, yaitu zat yang selain berfungsi sebagai antioksidan juga sebagai oksidan yang kurang reaktif. Vitamin C dapat menangkal radikal hidroksil (.OH) sebagai donor hidrogen dan dapat merubah *radical tokoferol* menjadi *alfa-tokoferol*. Asam askorbat sendiri setelah teroksidasi akan menjadi *radikal dehidroaskorbat* kemudian menjadi asam askorbat kembali setelah mendapat ion H⁺ dari NADH atau pembawa hidrogen lain seperti yang terkandung pada vitamin E.^{44,45}



Gambar 5. Struktur kimia vitamin C (Padayatti SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. *Vitamin C pharmacokinetics: Implications for oral and intravenous use*).¹⁹

Vitamin C dapat diberikan per oral maupun intravena. Kelebihan pemberian per oral adalah lebih mudah diberikan dan obat lebih mudah didapat di apotek. Kebutuhan harian vitamin C dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, kelompok resiko tinggi. Berdasarkan *Recommended Dietary Allowance* (RDA), seorang pria rata-rata membutuhkan vitamin C 90 mg/hari sedangkan perempuan 75 mg/hari dengan dosis maksimal 2000 mg/hari. Pemberian lebih dari 2000 mg/hari akan menyebabkan terjadinya diare dan gangguan gastrointestinal. Vitamin C diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian per oral. Pada asupan vitamin C normal (30-180 mg/hari), \pm 70-90% vitamin diabsorpsi, pada dosis > 1 g perhari, absorpsi menurun menjadi 50 % atau kurang. Sejumlah besar vitamin C ditemukan dalam hepar, leukosit, *platelet*, jaringan glandular dan lensa mata, sebanyak 25 % terikat pada protein, sedangkan metabolisme vitamin C dan E dilakukan di hepar dan diekskresi melalui urin.⁴³⁻⁴⁵

Beberapa penelitian menyatakan bahwa vitamin C atau makanan yang mengandung vitamin C dapat mencegah kanker, penyakit jantung dan bahkan asma. Penelitian di Amerika Serikat menyatakan bahwa pemberian vitamin C rata-rata 70 mg/hari dapat mencegah penyakit *scurvy*. Penelitian di Universitas California menyatakan bahwa pemberian vitamin C minimal 250 mg/hari dapat mencegah degradasi oksidatif sperma manusia. Penelitian lain juga membuktikan bahwa pemberian vitamin C sebesar 250-500 mg/hari selama 10 tahun atau lebih dapat menurunkan risiko terhadap katarak dan kanker secara bermakna. Penelitian lain menyatakan bahwa vitamin C dapat berperan untuk mencegah penyakit kardiovaskuler atau kanker, hal ini dibuktikan dengan rendahnya insiden

penyakit kardiovaskuler dan kanker pada populasi yang mengonsumsi sayur-sayuran berdaun hijau atau buah-buahan.¹⁷⁻¹⁹ Hikmallah MN dan Wiratno (2008) meneliti antioksidan dari *polyphenols* (teh hijau) terhadap 34 penderita KNF yang sedang menjalani radioterapi, mampu mencegah penurunan sistem hemopoetik, dengan hasil tidak didapatkan penurunan jumlah eritrosit, leukosit dan kadar hemoglobin.¹⁶

Sebastian dkk (2004) menyatakan bahwa pemberian vitamin C menghasilkan konsentrasi tinggi dalam plasma dan urin serta mempunyai aktivitas anti tumor.¹⁹ Dosis tinggi vitamin C telah banyak digunakan untuk terapi keganasan misalnya pemberian vitamin C 1 gram / hari pada penderita kanker kolon. Vitamin C 10 gram / hari pada penderita kanker stadium terminal menunjukkan hasil survival yang lebih panjang dan aman secara farmakokinetik. Kelebihan dosis vitamin C dalam tubuh akan diekskresikan melalui urine.^{19,45}

2.9.1. Peranan vitamin C pada sel :

1. Mencegah kerusakan sel akibat stress oksidatif

Sel-sel tubuh yang mengalami *stress oksidatif* akan meningkatkan pembentukan *radical oxygen species* (*ROS*). Adanya *ROS* akan menimbulkan dampak perubahan pada molekul seluler, bentuk dan ketahanan hidup sel. Perubahan juga terjadi pada DNA, membran sel berupa peroksidasi dari PUFA dan produksi sitokin yang berperan dalam proses inflamasi. Vitamin C mampu

mengikat *ROS* sehingga perubahan tersebut tidak terjadi, mengakibatkan kematian sel-sel normal dapat dicegah.^{9,10,19}

2. Menginduksi apoptosis sel kanker

Salah satu mekanisme tubuh mengatasi kelainan di tingkat sel agar tubuh tetap dalam keadaan *homeostasis* adalah dengan mematikan sel sendiri secara otomatis yang disebut sebagai *apoptosis*. Mekanisme ini berbeda dengan kematian sel nekrosis. Defisiensi vitamin C akibat kurangnya asupan makanan sering terjadi pada penderita kanker. Penelitian yang pernah dilakukan adalah rendahnya kadar vitamin C penderita keganasan di dalam serum ($< 11 \mu\text{mol/L}$) dan rendahnya angka *survival* pada penderita tersebut.⁴³⁻⁴⁵

2.9.2. Pengaruh vitamin C terhadap sistem hemopoetik

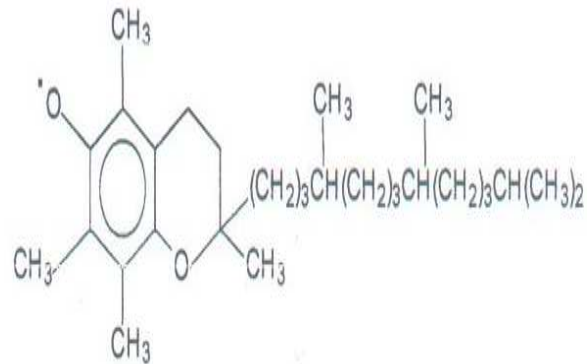
Pengaruh vitamin C terhadap sistem hemopoetik adalah mencegah kerusakan sel dari pengaruh luar seperti ; efek radiasi, infeksi dan bahan oksidan dalam tubuh. Efek pengaruh luar tersebut dicegah vitamin C dengan cara mengikat radikal bebas yang dapat merusak sel menjadi senyawa yang tidak merusak sel. Ikatan ini mengakibatkan radikal bebas tidak berbahaya lagi terhadap jaringan normal termasuk kerusakan sumsum tulang sehingga produksi sel-sel darah dapat berlangsung secara normal sehingga secara tidak langsung vitamin C dapat meningkatkan kadar hemoglobin, jumlah erosit, lekosit trombotit bila diberikan pada penderita yang mengalami gangguan sumsum tulang akibat radikal bebas. BP POM (2003) telah meneliti antioksidan dari

ekstrak jambu merah pada penderita DHF, membuktikan bahwa antioksidan secara tidak langsung mampu meningkatkan jumlah trombosit sampai 100 rb/mm³ tanpa menimbulkan efek samping.⁴³⁻⁴⁵

2.10. Vitamin E

Vitamin E merupakan antioksidan yang paling banyak di alam, zat penyapu radikal bebas dan bersifat lipofilik. Vitamin E terdiri dari struktur *tokoferol*, dengan berbagai gugus metil melekat padanya dan sebuah rantai sisi fitil, di antara struktur tersebut, *α-tokoferol* adalah antioksidan yang paling kuat. Vitamin E berada di dalam lapisan fosfolipid membran sel, berfungsi melindungi asam lemak jenuh ganda dan komponen membran sel lain dari oksidasi radikal bebas dengan cara memutus rantai peroksidasi lipid dan menyumbangkan satu atom hidrogen dari gugus OH pada cincinnya ke radikal bebas, sehingga terbentuk radikal vitamin E stabil dan tidak merusak. Vitamin E berfungsi sebagai pelindung terhadap peroksida lipid dalam membran serta berinteraksi secara langsung dengan radikal peroksida lipid sehingga atom hidrogen lainnya berkurang dan menjadi *tokoferil quinon* yang teroksidasi sempurna. Vitamin E mengendalikan peroksida lipid dengan menyumbangkan hidrogen ke dalam reaksi, menyekat aktivitas tambahan yang dilakukan oleh peroksida, memutus reaksi berantai dan membatasi kerusakan. Vitamin E radikal dapat mengalami regenerasi dengan adanya vitamin C atau *gluthation* yang merupakan antioksidan enzimatis.^{19,20,42} Kebutuhan harian vitamin E berdasarkan *Recommended Dietary Allowance* (RDA), seorang laki-laki dan perempuan rata-rata membutuhkan

vitamin E sebanyak 15 mg (22,4 IU). Pasien kanker membutuhkan vitamin E hingga 400 mg/hari untuk meningkatkan imunitas tubuh dalam melawan radikal bebas. Dosis maksimal yang masih bisa ditoleransi adalah 1000 mg/ hari.^{19,20}

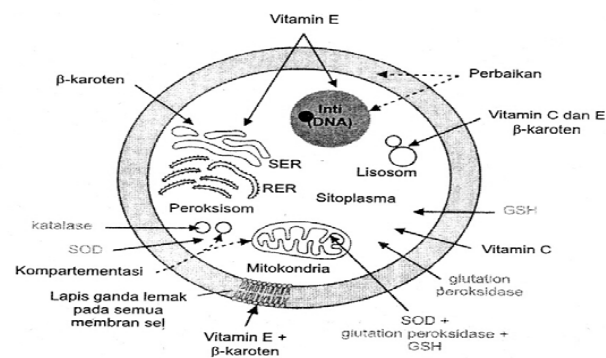


Gambar 6. Struktur kimia vitamin E (Johnson LJ, Meacham SL, Kruskall LJ. *The antioxidants-vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids*).²⁰

2.11. Kombinasi vitamin C dan E

Proses penghambatan radikal bebas dilakukan oleh vitamin C, E dan enzim antioksidan endogen. Radikal bebas pertama kali akan ditangkap oleh vitamin E, akan tetapi vitamin E kemudian berubah menjadi vitamin E yang bersifat radikal sehingga memerlukan pertolongan vitamin C.

Vitamin C yang diberikan bersama vitamin E dapat menghambat reaksi oksidasi dengan mengikat vitamin E radikal yang terbentuk pada proses pemutusan reaksi radikal bebas oleh vitamin E menjadi vitamin E bebas yang berfungsi kembali sebagai antioksidan. Vitamin C sendiri dengan cepat mengeliminasi oksigen radikal dan mencegah proses oksidatif.⁴²⁻⁴⁵ Kombinasi vitamin C dan E bekerja sinergis sebagai antioksidan sehingga bila diberikan pada penderita KKL yang mendapat kemoterapi cisplatin akan mengikat radikal bebas yang mempengaruhi sumsum tulang, dengan demikian efek samping penurunan sistem hemopoetik dapat dicegah.⁴²⁻⁴⁵



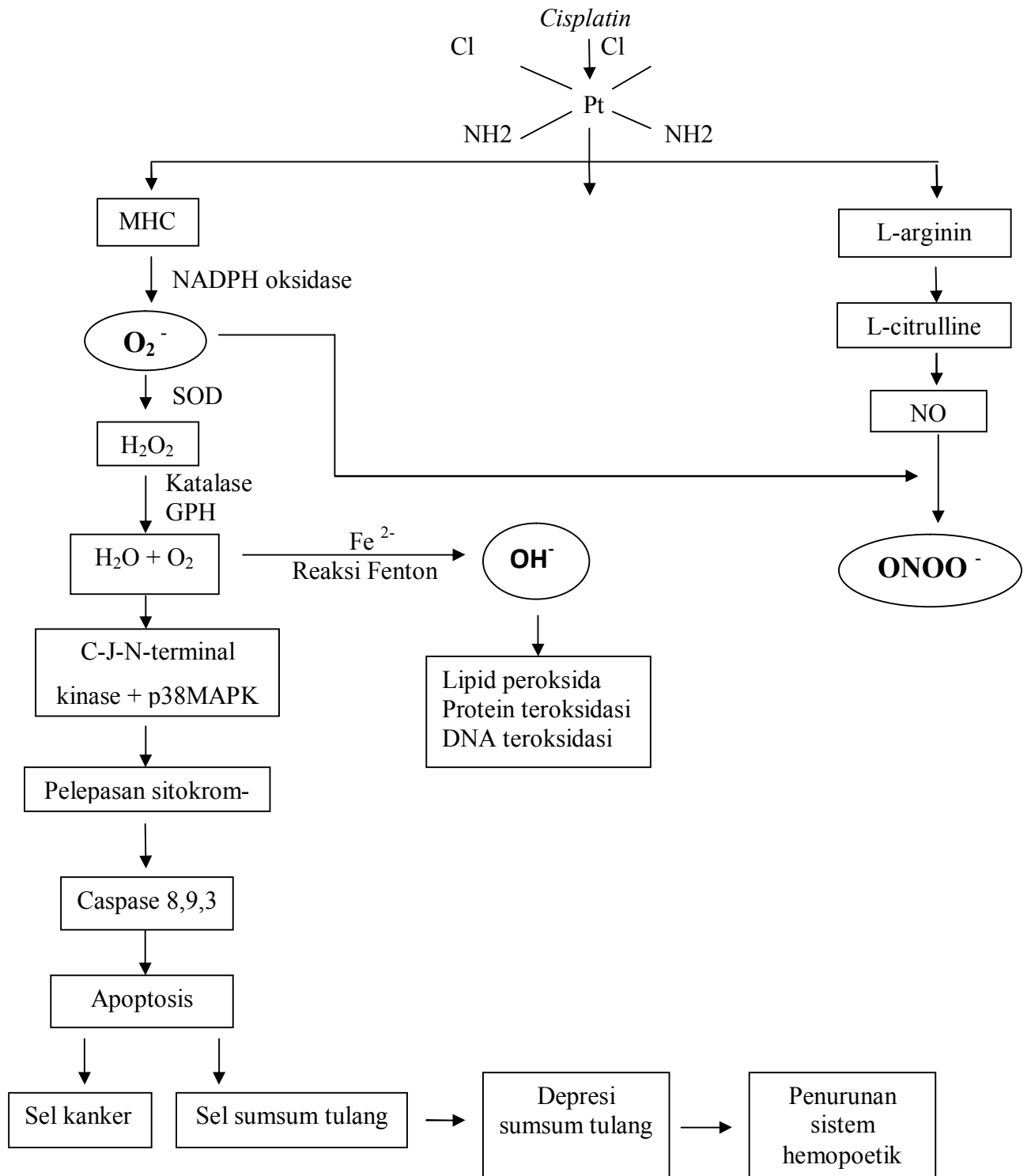
Gambar 7. Mekanisme pertahanan sel (Padayatti SJ, Sun H, Wang Y, Riordan

HD, Hewitt SM, Katz A, et al. *Vitamin C pharmacokinetics*).¹⁹

Penelitian Edyson (2003) membuktikan bahwa pemberian kombinasi vitamin C dan E dapat menghambat peningkatan kadar malondialdehid (MDA) eritrosit pada *Rattus norvegicus galur Wistar* yang diinduksi I- tiroksin.²¹

Penelitian Alfara LD (2009) membuktikan bahwa terdapat penurunan bermakna kadar MDA plasma pada subyek penelitian setelah suplementasi kombinasi vitamin C 1000 mg i.v dan vitamin E 400 mg oral selama empat hari.²²

2.12. Patofisiologi



Gambar 8. Bagan kerangka patofisiologi