

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stomatitis Terkait Kemoterapi

2.1.1 Definisi Stomatitis terkait kemoterapi

Stomatitis merupakan istilah yang ditunjukkan pada peradangan dari mukosa mulut yang bisa disebabkan oleh berbagai macam hal seperti contoh kebersihan gigi dan rongga mulut yang buruk. Stomatitis biasanya berupa ulserasi berwarna putih kekuningan dengan dasar berwarna kuning yang dapat berjumlah tunggal maupun lebih dari satu dan bersifat rekuren. Mukosa mulut yang mempunyai epitel tidak berkeratin seperti mukosa bukal, bibir, lidah bagian ventral dan lateral, dasar mulut, *palatum molle*, dan mukosa orofaring dapat mengalami inflamasi yang dinamakan stomatitis. Perlu dipahami bahwa stomatitis berbeda dengan mukositis. Mukositis merupakan inflamasi yang bersifat toksik dan merupakan konsekuensi dari kemoterapi atau radioterapi yang mengganggu seluruh saluran pencernaan dari mulut hingga anus, sedangkan stomatitis adalah bentuk dari mukositis yang secara spesifik mengacu kepada membran mukosa di rongga mulut dan *oropharynx*.^{13, 14}

Kemoterapi dan radiasi merupakan intervensi yang paling banyak digunakan pada pengobatan kanker. Meskipun kedua terapi tersebut dilakukan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien, namun banyak juga efek samping yang merugikan bagi pasien. Komplikasi yang terjadi pada rongga mulut karena kemoterapi dan radiasi berupa mukositis (stomatitis), xerostomia (mulut kering), infeksi bakterial, fungal, dan viral (terutama pada pasien dengan neutropenia),

karies pada gigi, kehilangan fungsi pengecap, dan osteomyelitis karena terpapar radiasi (*osteoradionecrosis*). Stomatitis merupakan salah satu komplikasi non-hematologik yang paling sering ditemui yang menyebabkan nyeri, nyeri telan, perubahan pengecap di mana lidah merasakan rasa busuk, asin, tengik, atau logam (*dysgeusia*), dan malnutrisi, serta dehidrasi. Terapi pada pasien kanker dapat menjadi tidak optimal karena efek samping stomatitis ini, pada stomatitis yang berat, pasien tidak dimungkinkan untuk melanjutkan terapi dan oleh karena itu sangat mempengaruhi keselamatan pasien. Obat-obat sitotoksik yang paling sering mengakibatkan mukositis yaitu bleomycin, doksorubisin, etoposide, 5-fluorourasil, paklitaksel, dan methotrexate.¹⁵

Diperkirakan kira – kira sebanyak 40 % dari pasien yang mendapat kemoterapi mengalami mukositis. Resiko terjadinya mukositis kian bertambah dengan siklus kemoterapi yang dilakukan berikutnya.^{16, 17} Obat – obat kemoterapi yang mempengaruhi sintesis DNA seperti fluorourasil, methotrexate, dan sitarabin meningkatkan efek stomatotoksik. Begitu juga pemberian kemoterapi dengan bolus dan intravena menyebabkan resiko mukositis yang lebih besar dibandingkan dengan pemberian dosis rendah yang repetitif.

Dari beberapa obat kemoterapi yang dipakai dalam bentuk regimen untuk meningkatkan survival rate pasien seperti paklitaksel, doksorubisin, 5-fluorourasil, dan cyclophosphamide, yang paling sering menyebabkan terjadinya mukositis pada rongga mulut adalah 5-fluorourasil yaitu sebanyak 75%. Biasanya stomatitis mulai terlihat sebagai lesi eritema setelah 3-5 hari dan mulai mengalami ulserasi sekitar 7 hari setelah pemberian kemoterapi. Pemberian *cryotherapy* sebagai pendamping kemoterapi 5-fluorourasil terbukti dapat memperkecil efek samping stomatitis yang terjadi hingga sekitar 50%.¹⁸ Obat kemoterapi setelah 5-FU yang juga menyebabkan

prevalensi mukositis oral yang cukup tinggi yaitu doksorubisin yaitu sebesar 40% dari semua penerima kemoterapi.¹⁹Selain itu, obat kemoterapi paklitaksel memberikan efek samping berupa oral mukositis yang lebih rendah daripada kemoterapi lain yaitu sebesar 20,1% pada pemberian bersama 5-fluorourasil.²⁰

2.1.2 Patofisiologi Stomatitis Terkait Kemoterapi

Patofisiologi mengenai stomatitis karena kemoterapi belum sepenuhnya terjelaskan, namun dipercaya ada dua mekanisme yaitu mekanisme mukositis langsung dan mukositis tak langsung.

2.1.2.1 Mekanisme langsung

Sel –sel epitel pada mukosa rongga mulut mengalami pergantian sel yang cepat, biasanya setiap 7-14 hari. Hal ini membuat sel – sel epitel pada mukosa rongga mulut menjadi mudah terpengaruh oleh efek dari terapi sitotoksik yang targetnya merupakan sel yang sedang aktif membelah. Kemoterapi dapat mengganggu maturitas dan pertumbuhan seluler dari sel epitel, menyebabkan perubahan pada pergantian sel, bahkan kematian sel.

2.1.2.2 Mekanisme tak langsung

Mukositis oral (stomatitis) dapat juga disebabkan karena invasi tak langsung dari bakteri gram negatif dan jamur. Saat mendapatkan terapi sitotoksik yang mempunyai efek samping stomatotoksik, biasanya pasien mengalam neutropenia. Kondisi neutropenia meningkatkan resiko infeksi pada rongga mulut. Stomatitis biasanya muncul 10-21 hari setelah kemoterapi dilakukan, saat neutrofil rendah dan sedang pada titik terendahnya.

Mekanisme patofisiologi mukositis melibatkan 5 fase yaitu :

1. Fase 1 (inisiasi / awal peradangan) : Kemoterapi menyebabkan rantai DNA rusak yang akhirnya merusak sel basal. Bersamaan dengan itu, inisiator primer

dalam suatu kaskade yang menghasilkan produk berupa stress oksidatif dan *reactive oxygen species* (ROS) menyebabkan munculnya mukositis oral

2. Fase 2 (fase pembentukan pesan) : Pada fase ini, terdapat kenaikan dari faktor – faktor transkripsi seperti *nuclear factor-kB* (NF-kB) serta gen pengkode sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor (TNF-alfa) dan interleukin (IL -1, IL-2, IL-6). Sebagai tambahan, enzim seperti *sphingomyelinases* dan *ceramide synthase* teraktifkan. Aktivasi dari enzim – enzim tersebut menyebabkan apoptosis dari sel – sel endotel dan fibroblast pada submukosa. Rusaknya fibroblast menyebabkan pembentukan fibronectin, yang bertanggung jawab atas rusaknya jaringan ikat dan lepasnya metalloproteinase yang memicu apoptosis. Pada fase ini, mukosa masih terlihat normal.
3. Fase 3 (fase pemberian insyarat dan amplifikasi) : Selama fase ini, lepasnya mediator – mediator dari kerusakan awal semakin memperbesar proses perusakan dengan mekanisme feedback positif. Seperti contoh : TNF-alfa mengaktifkan NF-kB dan sphingomyelinase yang menyebabkan kerusakan jaringan tambahan.
4. Fase 4 (fase ulserasi) : Pada fase ini, kerusakan mukosa mulut menjadi terlihat karena terjaidnya erosi. Erosi ditutupi oleh eksudat fibrin yang disebut sebagai pseudomembran. Eksudat tersebut mengandung bakteri. Pada fase ini, biasanya neutrofil sedang pada titik terendahnya. Terjadi kolonisasi bakteri di submukosa dan mengaktifkan makrofag, dan menyebabkan *feedback* positif yang menyebabkan semakin banyaknya sekresi sitokin proinflamasi. Sitokin lain seperti *platelet-activating factor* (PAF) memegang peran penting pada fase ini. Agregasi trombosit menyebabkan stomatitis semakin parah. Tingkat

PAF yang tinggi pada ludah dihubungkan dengan parahnya mukositis pada rongga mulut yang terjadi.

5. Fase 5 (fase penyembuhan) : Selama fase ini, matriks ekstraseluler memulai proses penyembuhan dengan memperbaharui proliferasi dan diferensiasi sel epitel. Flora normal pada rongga mulut mulai kembali, sel darah putih juga kembali meningkat hingga normal. Namun, meskipun mukosa sudah terlihat normal, struktur epitel mukosa sudah berubah dan tidak kembali ke bentuk aslinya, pasien menjadi lebih berisiko untuk kembali terkena mukositis jika diberi kemoterapi. Fase ini biasanya kira – kira berlangsung 12 hingga 16 hari.²¹⁻²³

2.1.3 Penilaian Stomatitis

Untuk bisa menangani komplikasi pemberian kemoterapi secara tepat, penilaian yang spesifik sangatlah penting. Penilaian dari kesehatan rongga mulut dan status nutrisi juga penting untuk mengidentifikasi faktor resiko, terutama sebelum melakukan intervensi. Terdapat beberapa skala untuk menilai mukositis pada rongga mulut seperti skala *World Health Organization (WHO)*, *oral assessment guide (OAG)*, *Radiation therapy oncology oral mucositis grading system*, *National Cancer Institute common toxicity criteria for grading of stomatitis*, dan lain lain yang mempunyai kelebihan dan kekurangannya masing masing.¹⁵

Skala penilaian *World Health Organization (WHO)* : sering dipakai dalam praktek klinik dan evaluasi dari mukositis, skala tersebut yaitu:

- Grade 0 : tidak ada mukositis oral
- Grade 1 : eritema, edema, ulserasi tidak nyeri, nyeri ringan

- Grade 2 : eritema, edema, ulserasi dengan nyeri hebat (masih bisa makan makanan padat per oral)
- Grade 3 : eritema, edema, ulserasi dengan nyeri hebat, hanya bisa makan makanan yang cair
- Grade 4 : ulserasi, tidak dimungkinkan untuk makan via oral (membutuhkan asupan via enteral maupun parenteral)^{21, 24}

2.2 Berbagai Kemoterapi Beserta Efeknya terhadap Stomatitis

Pemberian regimen kemoterapi terutama pada kanker stadium awal terbukti meningkatkan *survival rate* pasien. Hingga saat ini sudah banyak regimen kemoterapi yang digunakan sebagai pengobatan pasien kanker, seperti regimen FAL yang tersusun dari 5-Fluorourasil, Doksorubisin, dan Cyclophosphamide, regimen AT yang tersusun dari Doksorubisin dan Paklitaksel, regimen AL yang tersusun atas Doksorubisin dan Cyclophosphamide, dan berbagai macam regimen lain yang sudah terbukti efektivitasnya.²⁵ Berikut uraian singkat dari beberapa obat kemoterapi yang lazim digunakan pada penderita kanker payudara

2.2.1 Paklitaksel

Paklitaksel atau taksol (nama generik) adalah obat stabilisator mikrotubulus golongan taksan yang digunakan untuk pengobatan kanker ovarium, payudara, paru, dan sarkoma Kaposi. Paklitaksel juga dapat digunakan sebagai obat untuk kanker gastroesofageal, endometrial, servix, prostat, dan kanker kepala dan leher. Pada periode antara tahun 1930 dan 1981, *National Cancer Institute (NCI)* dan *U.S. Department of Agriculture (USDA)* mengambil sampel dari sejenis pohon cemara yaitu *Taxus brevifolia* dan mengekstrak kulit, ranting, dan buahnya.²⁶ Setelah dilakukan penelitian – penelitian selanjutnya, maka paklitaksel yang diambil dari ekstrak kulit *T.brevifolia* disepakati sebagai obat kemoterapi.²⁷

Paklitaksel meningkatkan polimerisasi mikrotubulus dan menstabilkan sel hidup. Terapi paklitaksel meminimalkan perbedaan dari tipe – tipe mitosis yang ditunjukkan oleh sel. Hingga saat ini, efek antitumor yang ditunjukkan paklitaksel muncul karena kemampuannya dalam menahan sel pada fase metafase dan menahan benang spindle pada kutub bipolar.²⁶ Pada penilitan sebelumnya yang bukan merupakan penelitian perbandingan, 110 – 300mg/ m² yang diberikan 3-96 jam setiap 3-4 minggu menghasilkan respon komplit atau parsial pada 16-48% pasien kanker ovarium dan 25-61% kanker payudara.

Reaksi hipersensitivitas yang dihasilkan saat pemberian paklitaksel merupakan perhatian utama, yang paling signifikan yaitu leukopenia dan neuropati perifer. Reaksi hipersensitivitas yang umum seperti hipotensi, angioderma, urtikaria, ruam kemerahan biasanya muncul selama dosis pertama atau kedua dari paklitaksel, paling cepat 10 menit dari awal pemberian infus kemoterapi. Selain itu, toksisitas ke jantung, alopesia (hampir semua pasien), dan mukositis grade 3 atau 4 (1,4-30% pasien), mual dan muntah. Pada pemberian kombinasi dengan doksorubisin, efek samping mungkin timbul berupa *grand mal seizures* dan insufisiensi renal. Meskipun banyak efek samping yang mungkin terjadi, insidensi dari reaksi efek samping telah berkurang hingga kurang dari 5 % dengan cara pemberian dexamethasone dan antagonis reseptor histamin H₁ dan H₂ seperti ranitidine atau cimetidin.

Paklitaksel tidak mudah larut di dalam air, maka diformulasikan pada vehikulum 50 % minyak kastroli *polyoxyethylated* dan 50% alcohol (etanol). Pemberian infus 175 mg/m² selama 3-24 jam setiap 3 minggu efektif pada pasien kanker payudara yang sudah metastasis. Sebelum pemberian paklitaksel, harus dipastikan terlebih dahulu jumlah neutrofil dan trombosit pasien cukup adekuat dan

dosis harus segera diturunkan 20% jika pasien mengalami neutropenia atau neuropati perifer yang berat.²⁸

2.2.2 Doksorubisin

Doksorubisin adalah obat yang termasuk dalam golongan antrasiklin yang diekstrak dari *Streptomyces peucetius var. caesius* pada tahun 1970 dan hingga sekarang digunakan sebagai kemoterapi untuk kanker payudara, paru, lambung, ovarium, tiroid, limfoma Hodgkin dan non – Hodgkin, *multiple myeloma*, sarcoma, dan kanker pada anak – anak. Ada dua mekanisme aktivitas doksorubisin terhadap sel kanker, yang pertama yaitu melalui *intercalation* bond ke dalam DNA lalu mengganggu kerja 2-topoisomerase yang berguna dalam proses replikasi DNA dan yang kedua melalui pembentukan radikal bebas hingga merusak membran sel, DNA, serta protein. Secara singkat, doksorubisin dioksidasi menjadi *semiquinone*, suatu metabolit yang tidak stabil yang akan dikonversi kembali menjadi doksorubisin. Proses konversi ini melepaskan *ROS (Reactive Oxygen Species)* yang dapat mengakibatkan peroksidasi lemak dan kerusakan membran, DNA, stress oksidatif, dan memicu apoptosis dari sel. Kandidat gen yang mengatur terjadinya proses konversi ini melibatkan enzim yang bisa melakukan reaksi oksidasi (NADH dehidrogenase, nitrit oksida sintase, xantin oksidase) dan menonaktifkan radikal bebas seperti *glutathione* peroksidase, katalase, superoksida dismutase. Terdapat kemungkinan lain yaitu doksorubisin dapat masuk ke nucleus dan meracuni 2-topoisomerase yang mengakibatkan kerusakan DNA dan kematian sel.²⁹

Doksorubisin merupakan obat sitostatika yang juga sering menyebabkan mukositis yang parah.^{30, 31} Doksorubisin bekerja secara primer pada tingkat DNA

dengan membentuk kovalen yang berikatan dengan DNA dan berhubungan dengan peningkatan apoptosis dari sel yang sedang aktif berproliferasi yang akhirnya menyebabkan proliferasi sel – sel mukosa baru menjadi terhambat. Kondisi ini yang mendukung terjadinya mukositis pada *traktus gastrointestinal* pasien^{32, 33}

Pembatasan penggunaan doksorubisin dikarenakan efek toksiknya kepada jantung³⁴, dimana dosis kumulatif obat digunakan sebagai kriteria tunggal untuk memprediksi toksisitasnya. Sifat toksik terhadap jantung juga bisa menyebabkan kardiomiopati dan gagal jantung kongestif.³⁵

2.2.3 5-Fluorourasil

5-Fluorourasil adalah senyawa antimetabolit yang merupakan analog dari urasil (pyrimidine) yang pro-drug nya banyak dipakai sebagai agen antineoplasma untuk tatalaksana kanker pada gastrointestinal, payudara, organ reproduksi, kanker kepala dan leher. Setelah pemberian, 5-Fluorourasil akan mengikuti destinasi metabolik yang berbeda, lebih dari 80% dosis akan diinaktivasi karena biotransformasi yang terjadi di hati, sedangkan 15-20% akan dieliminasi di urin, sehingga hanya fraksi kecil yang tetap mampu melakukan efek anti tumornya.³⁶

5-Fluorourasil mampu menghambat sintesis DNA dengan mengganggu aktivitas dari *thymidylate synthase* yang merupakan enzim yang mengkonversi dUMP menjadi dTMP. Efek sitotoksik dari 5-FU dijelaskan dalam 3 mekanisme yang tiap mekanismenya bergantung kepada kemampuan tiap unsur untuk masuk ke dalam sel dan mengalami konversi menjadi 5-Fluoro-UMP dan 5-Fluoro-dUMP. 5F-UMP akhirnya akan dikonversi menjadi 5-F-UTP yang merupakan substrat untuk sintesis RNA. Normalnya, dUMP akan dikonversi menjadi dTMP oleh *thymidylate synthetase*. Mekanisme yang pertama dari 5-FU bergantung pada fakta bahwa ikatan 5-Fluoro pada 5F-dUMP menghambat *thymidylate synthetase* yang normalnya

berfungsi untuk mengkonversi dUMP menjadi dTMP. Penurunan jumlah dTTP secara otomatis akan memperlambat fase S pada siklus sel dan menyebabkan penghambatan sintesis DNA. Mekanisme yang kedua merupakan kelanjutan dari inhibisi *thymidylate synthetase* yang menyebabkan meningkatnya jumlah dUTP. Penurunan jumlah dTTP dan peningkatan jumlah dUTP akan meningkatkan penyatuan dUTP dengan DNA. Perbaikan dari DNA yang mengandung urasil dimulai dengan pembuangan urasil oleh uracil-DNA glycosylase untuk membuat tempat *apyrimidinic* pada DNA dan dilanjutkan dengan pemutusan rantai DNA dan perbaikan oleh DNA *polymerase* dan DNA ligase. Oleh karena itu, inhibisi dari sintesis DNA bisa menyebabkan penghentian siklus sel yang berhubungan dengan pemberian 5-FU. Mekanisme yang ketiga dari sitotoksitas 5-FU mempunyai ciri khas yaitu penyatuan 5-FU dengan RNA. Eksperimen yang terdahulu menunjukkan bahwa tatalaksana tambahan pada sel dengan uridin dan tidak dengan thymidin meringankan efek sitotoksik dan apoptosis dari 5-FU.³⁷

5-FU merupakan analog sintetik dari pyrimidin. Di dalam tubuh, 5-FU pertama – tama berubah menjadi fluorouridilate lalu menjadi fluorodeoxyuridilate. 5-FU akan menjadi efektif setelah proses konversi tersebut. Metabolit aktifnya akan mencegah sintesis DNA dengan menghambat *thymidylate synthetase*. Fluorouridilate yang terbentuk dalam tubuh berkontribusi dalam mengganggu struktur RNA dan sintesis protein. Setelah pemberian Intravena, 5-FU dengan cepat terkirim ke semua jaringan dengan waktu paruh plasma berkisar sekitar 5- 20 menit.³⁸

Beberapa efek samping yang biasa ditimbulkan oleh pemberian 5-FU berupa leukopenia, diare, stomatitis, toksisitas jantung, dan rasa mual. Salah satu efek samping yang paling sering dan penting dari pemberian 5-Fluorourasil adalah terjadinya mukositis dengan ulserasi pada rongga mulut. Pemberian tambahan asam

folinic akan meningkatkan keefektifan kemoterapi 5-FU namun meningkatkan frekuensi terjadinya mukositis. Prevalensi terjadinya mukositis pada pasien yang mendapat 5-FU dalam dosis standard sebesar 40%, sedangkan pada pemberian dosis tinggi sebesar 50%.^{38, 39}

2.2.4 Cyclophosphamide

Cyclophosphamide (CYC) merupakan suatu agen kemoterapi dengan aktivitas alkilasi yang berhubungan dengan nitrogen yang terikat pada DNA dan mengganggu mitosis dan replikasi sel. CYC menargetkan sel – sel yang membelah dengan cepat dan sering dipakai dalam tatalaksana antineoplasma dalam lingkup tumor yang solid dan keganasan hematologi. CYC terbukti efektif dalam pengobatan limfoma, leukemia, *multiple myeloma*, kanker payudara, adenokarsinoma ovarium, retinoblastoma, neuroblastoma, sindroma nefritik pada anak, dan lain lain. Cyclophosphamide juga mempunyai efek immunosupresif di samping efek anti mitosis dan antireplikasi. Secara spesifik, CYC menyebabkan supresi dari imunitas seluler dan humoral melalui aksinya pada sel T dan sel B.⁴⁰

Cyclophosphamide adalah suatu prodrug yang harus dikonversi di hati oleh sitokrom P450 (CYP) enzim CYP3A4, CYP2B6, dan CYP2C9 untuk menjadi bentuk aktifnya. CYP 3A4 juga menginaktivasi cyclophosphamide dengan konversi menjadi *dechloroethylcyclophosphamide* yang tidak mempunyai efek sitotoksik.⁴¹ Cyclophosphamide sering dipakai sebagai immunosupresan yang tidak terlalu mahal dan biasa dipakai untuk tatalaksana beberapa penyakit autoimun untuk melindungi organ hasil transplantasi dari penolakan oleh imunitas host. Aktivitas dari cyclophosphamide sebagai agen immunosupresan diturunkan dari kemampuannya membunuh sel – sel limfosit yang sedang berproliferasi, termasuk sel natural killer, sel T, dan sel B yang ketiganya sensitive terhadap cyclophosphamide.⁴²

Cyclophosphamide mempunyai indeks terapi yang sempit dan efek samping seperti toksisitas terhadap jantung, ginjal, saraf, kandung kemih, kemandulan, mukositis, hiponatremi, supresi sumsum tulang, dan *leukemogenesis*. Toksisitas dan respon terhadap cyclophosphamide cukup bervariasi.^{43, 44}

2.3 Vitamin E

2.3.1 Definisi Vitamin E

Vitamin E pertama kali ditemukan lebih dari 90 tahun yang lalu, tepatnya pada tahun 1922 oleh Evans dan Bishop sebagai faktor yang mendasar untuk mengontrol reproduksi normal tikus. Vitamin E yang berperan sebagai antioksidan yang larut dalam lemak. Oleh karena fungsinya sebagai pemakan radikal peroksil, vitamin E berguna dalam melindungi asam lemak tak jenuh ganda (*poly unsaturated fatty acid, PUFA*) pada membran dan lipoprotein dari kerusakan oksidatif.⁴⁵

Vitamin E merupakan istilah bersama yang digunakan untuk menunjukkan semua derivat *tocol* dan *tocotrienol* yang menunjukkan aktivitas antioksidan dari alfa tokoferol. Antioksidan – antioksidan ini melingkupi delapan isoform, empat isoform tokoferol yang mempunyai rantai yang tersaturasi pada cincin kromanol dan 4 isoform tokotrienol yang mempunyai rantai yang tidak tersaturasi. Setiap dari masing – masing tipe kemudian dikategorikan lagi sebagai bentuk α -, β -, γ - or δ - yang ditentukan dari jumlah dan lokasi dari gugus metil pada cincin kromanol. Gugus 6-hidroksil pada cincin kromanol merupakan lokasi yang aktif menangkap radikal bebas. Oleh karena itu, semua bentuk isoform dari vitamin E mempunyai aktivitas antioksidan yang sama. Namun, RRR- alfa tokoferol merupakan isomer vitamin E yang mempunyai bioaktivitas *in vivo* tertinggi karena diikat dengan transporter protein yang spesifik, yaitu alfa tokoferol transfer protein (α -TTP). Dengan demikian, RRR- alfa tokoferol tidak mengalami proses degradasi yang cepat seperti yang terjadi

pada isoform vitamin E lainnya. Jadi, tidak semua bentuk vitamin E diproses dengan sama oleh tubuh, tanpa memperhatikan komposisi dari vitamin E yang didapat dari makanan, alfa tokoferol merupakan yang paling selektif dalam menyuburkan jaringan manusia. Selektivitas alfa tokoferol terutama karena mempunyai 2 aktivitas pada hati, yaitu mentransfer protein dan mempercepat sistem sitokrom P450 yang secara istimewa mendegradasi bentuk - bentuk lain vitamin E pada makanan.⁴⁶

2.3.2 Vitamin E sebagai antioksidan

Kemampuan vitamin E sebagai antioksidan dalam menangkap *reactive oxygen species* (ROS) sangat penting untuk melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif. Radikal bebas mengandung elektron yang tak berpasangan dalam orbit atomnya. Radikal bebas akan menarik molekul lain dan memberi atau menerima elektron agar menjadi stabil secara termodinamika. Beberapa radikal bebas yang paling penting merupakan derivat dari oxygen seperti hidrogen peroksida, superoksida, dan radikal hidroksil yang sangat berbahaya bagi jaringan.

Vitamin E (alfa tokoferol) dikenal sebagai antioksidan lipofilik pada manusia yang terletak di membran sel dan berguna dalam melindungi lipoprotein, *polyunsaturated fatty acid* (PUFA), membran seluler dan intraseluler dari kerusakan. Vitamin E merupakan antioksidan yang buruk di luar membran bilayer, namun sangat efektif saat bergabung ke dalam membran. Oleh karena itu, vitamin E dapat melindungi membran sel dari kerusakan oksidatif dan merupakan antioksidan biologik yang sangat penting.⁴⁷

Vitamin E, penangkap radikal peroksil yang poten, merupakan antioksidan pemutus rantai yang mencegah pembentukan radikal bebas di membrane sel dan di lipoprotein plasma. Ketika terbentuk, maka radikal peroksil akan bereaksi 1000 kali lebih cepat dengan vitamin E dibandingkan dengan *polyunsaturated fatty acids*

(PUFA). Gugus hidroksil dari tokoferol bereaksi dengan radikal peroksil untuk membentuk lemak hidroperoksida dan radikal tocopheryl.⁴⁸

alfa tokoferol melindungi membran sel dari oksidasi dengan bereaksi dengan radikal lemak yang dihasilkan dalam reaksi peroksidasi lemak. Hal ini menghilangkan radikal bebas dan mencegah pembentukan radikal bebas selanjutnya. Reaksi ini menghasilkan alfa tokoferol yang teroksidasi oleh radikal bebas, namun bisa didaur ulang menjadi bentuk aktifnya dengan direduksi oleh berbagai antioksidan lain seperti asam askorbat (vitamin C), retinol, atau ubiquinol.⁴⁹

2.3.3 Efek protektif vitamin E terhadap mukosa

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan efek protektif melawan ulkus dan pembentukan lesi pada lambung.⁵⁰ Selain sebagai antioksidan pada membrane sel, vitamin E juga terbukti mempunyai kemampuan sebagai anti inflamasi yang baik dengan cara menghambat sitokin sitokin proinflamasi. Penelitian pada tahun 2011 mengenai *inflammatory bowel disease* (IBD), vitamin E terbukti menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6 and TNF- α dan meningkatkan kondisi kesehatan pasien.⁵¹ Vitamin E telah dievaluasi dalam percobaan klinis sebagai suatu agen protektif terhadap mukosa karena kemampuannya untuk menonaktifkan radikal bebas. Tidak ada perbedaan onset dan durasi dari stomatitis yang berarti, namun terdapat frekuensi stomatitis yang lebih rendah pada pasien yang diberi suplementasi vitamin E dibandingkan dengan placebo.⁵

Vitamin E meningkatkan keteraturan dari struktur lipid membran yang membuat membran sel menjadi lebih rapat. Pada tahun 2011, penelitian oleh Howard *et al.* menunjukkan bahwa vitamin E sangat penting dalam menjaga homeostasis dari otot skelet dan suplementasi alfa tokoferol pada kultur myosit meningkatkan pemulihan dari membran plasma. Hal ini terjadi karena membran fosfolipid

merupakan target utama dari oksidan – oksidan dan vitamin E secara efisien mencegah peroksidasi lemak. Sebaliknya, dengan tidak adanya suplementasi vitamin E, paparan oksidan terhadap kultur sel miosit meningkat dan menghambat pemulihan dari sel. Perbandingan hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa untuk meningkatkan pemulihan sel, antioksidan harus berhubungan dengan membrane sel seperti alfa tokoferol. Oleh karena itu, vitamin E meningkatkan pemulihan membran sel dengan cara mencegah pembentukan fosfolipid yang teroksidasi yang dapat mengganggu penyatuan dari membran sel.⁵²

2.4. Vitamin C

2.4.1 Vitamin C sebagai antioksidan

Vitamin C (asam askorbat) merupakan nutrisi yang dibutuhkan untuk berbagai macam fungsi biologis. Manusia dan primata lainnya tidak mampu memproduksi asam askorbat karena terdapat kerusakan pada enzim L-gulono-1,4-lactone oksidase, sebuah enzim yang mengkatalisasi konversi dari L-gulonolakton menjadi asam askorbat. Oleh karena itu, asam askorbat merupakan nutrient esensial bagi manusia. Vitamin C terkandung dalam jeruk, sayuran hijau, stroberi, papaya, brokoli, dan lain lain.⁵³. Efek vitamin C dalam kesehatan bermacam – macam, beberapa contohnya seperti kofaktor berbagai macam enzim dan antioksidan yang larut dalam air.

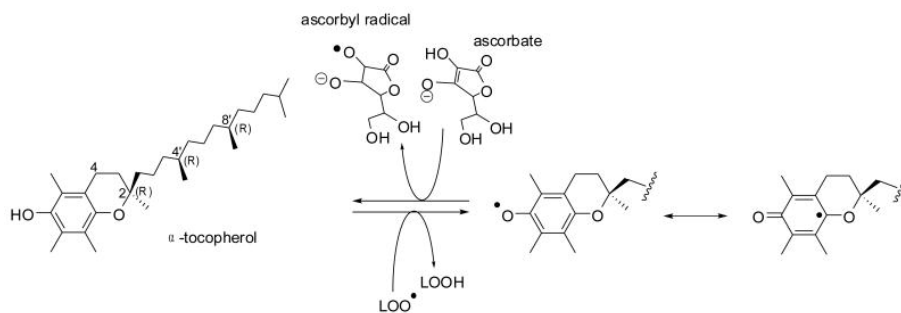
Lipid peroxidation(LPO) bisa diambil sebagai contoh dari reaksi rantai radikal. ROS diproduksi dari berbagai sumber, seperti rantai transport elektron, xanthine oksidase, dan NADPH oksidase. Vitamin C mempunyai kemampuan untuk melindungi sel dari LPO dengan bertindak sebagai penangkap dari ROS dan mereduksi satu elektron milik lipid hidroperoksil dengan menggunakan siklus redoks vitamin E. Selanjutnya, penemuan laboratorium mendukung fungsi vitamin C dalam melindungi sel dari kerusakan oleh 2-alkena turunan LPO

2.4.2 Interaksi Vitamin E dan Vitamin C

Vitamin E sangat bergantung kepada vitamin C, vitamin B3, selenium, dan *glutathione*. Makanan tinggi vitamin E tidak bisa memberikan efek maksimal kecuali juga mengandung nutrisi – nutrisi lain tersebut. Terdapat interaksi yang kooperatif antara vitamin C dan vitamin E.⁵² Vitamin E merupakan penangkap radikal peroksil yang baik karena sifatnya sebagai antioksidan yang memutus rantai dan mencegah pembentukan radikal bebas di membran sel dan lipoprotein plasma. Radikal peroksil akan berikatan 1000 kali lebih cepat dengan vitamin E dibanding dengan *polyunsaturated fatty acids (PUFA)*.

Gugus hidroksil dari tokoferol sebagai reduktor bereaksi dengan radikal peroksil dan membentuk *lipid hydroperoxide* dan tokoferil (tokoferol dalam bentuk radikal). Tokoferil (Vit E-O) akan bereaksi dengan vitamin C (atau donor hydrogen lainnya). Vitamin C akan mereduksi tokoferil dan mengembalikan vitamin E ke bentuk awalnya. Jadi vitamin C seperti mendaur ulang vitamin E.

hydroperoxyl radical yang membentuk tokoferil. Tokoferil dapat dikonversi kembali dengan asam askorbat.



Gambar
1.

Interaksi Vitamin E dengan Vitamin C

Sumber : Traber MG, Stevens JF.⁵⁴

Fungsi antioksidan dari vitamin E yang teroksidasi secara terus menerus dikembalikan oleh antioksidan lain. Hubungan antar antioksidan ini bergantung kepada persediaan antioksidan yang encer dan aktivitas metabolik dari sel. Karena tokoferil dapat direduksi kembali menjadi tokoferol oleh askorbat atau reduktor lain, tokoferil biasanya tidak ditemukan *in vivo*.⁴⁸ Karena vitamin C yang bersifat larut air dan vitamin E yang bersifat larut lemak berinteraksi dengan antioksidan endogen glutathione, pemberian secara kombinasi akan lebih efektif daripada pemberian satu dosis gabungan sendiri. Berbeda dengan vitamin E, farmakokinetik dari vitamin C menunjukkan peningkatan kadar yang berarti setelah dikonsumsi dan secara perlahan akan tereduksi pada jam – jam berikutnya.⁵⁵

2.5 Faktor – faktor yang mempengaruhi stomatitis

2.5.1. Penyakit kronik

Penderita dengan penyakit kronik lebih rawan terhadap terjadinya ulserasi pada mukosa rongga mulut karena reaksi inflamasi yang kronik membuat kerusakan DNA pada sel mukosa. Sitokin – sitokin inflamasi yang menyebabkan reaksi inflamasi kronik yang merupakan salah satu faktor resiko terjadinya kanker. Inflamasi kronik merupakan respon dari kerusakan/infeksi yang terus menerus dan melibatkan limfosit, sel plasma, makrofag, dan neutrofil. Inflamasi kronik yang terjadi menghasilkan banyak *growth factor* dan sitokin yang menyebabkan hiperplasia sel dan merusak DNA. Selain kerusakan DNA yang terjadi, signal proliferasi dan antiapoptosis yang dibentuk karena terjadi reaksi inflamasi yang kronik juga memicu terjadinya kanker.⁵⁶ Sebagai contoh, merokok dan inflamasi kronik merupakan sumber dari oksidasi DNA hingga mengalami kerusakan dan menyumbang andil dalam pembentukan tumor maupun kanker.⁵⁷

2.5.2 Umur

Penuaan selalu dihubungkan dengan kemunduran fungsi organik yang progresif dengan kehilangan fungsi homeostasis dan peningkatan kemungkinan terkena penyakit. Beberapa peneliti berpendapat bahwa penuaan tidak disebabkan karena akumulasi dari kerusakan sel, melainkan hasil dari aktivitas hiperfungsi dari sel yang berkelanjutan. Penuaan merupakan proses yang dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti makanan, pola hidup, paparan terhadap radiasi maupun bahan kimia. Penuaan berhubungan dengan terjadinya kerusakan DNA.⁵⁸ Observasi - observasi yang telah ada mengatakan bahwa kerusakan DNA terakumulasi sesuai dengan umur dan hal ini disebabkan karena produksi dari ROS dan penurunan kapasitas kemampuan perbaikan DNA. Jika DNA mengalami kerusakan yang parah atau melebihi kemampuan DNA memperbaiki diri, maka sel akan mengalami apoptosis.⁵⁹

2.5.3 Kebiasaan merokok

Rokok sering dikaitkan dengan efek protektif terhadap mukosa di rongga mulut. Keratinisasi dari mukosa rongga mulut yang meningkat membuat mukosa lebih kuat dan menurunkan kejadian ulserasi. Nikotin yang terkandung dalam rokok juga sering dikaitkan sebagai zat yang memberikan proteksi terhadap mukosa rongga mulut terhadap kejadian stomatitis. Penelitian yang telah ada menunjukkan bahwa pada kelompok yang berhenti merokok terjadi kenaikan angka kejadian stomatitis dan angka tersebut berkurang ketika kebiasaan merokok mereka lanjutkan kembali. *Nicotine replacement therapy (NRT)* juga bisa diberikan sebagai pengganti pada kelompok yang berhenti merokok dan terbukti berhasil menurunkan angka kejadian stomatitis. Nikotin yang diperoleh manusia ketika merokok hanya dalam kadar rendah karena banyak substansi yang sudah rusak oleh panas. Oleh karena itu, efek protektif

rokok terhadap mukosa mulut terbukti hanya terdapat pada perokok yang sudah mempunyai kebiasaan merokok minimal 5 tahun atau lebih dari 20 batang perhari.⁶⁰

2.5.4 Alkohol

Alkohol merupakan zat yang dapat membuat orang mabuk dan sering disalahgunakan sehingga menjadi salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Kebiasaan meminum alkohol merupakan salah satu faktor yang dapat memicu kerusakan mukosa pada *tractus gastrointestinal*. Kontak langsung dari minuman beralkohol pada mukosa saluran pencernaan dapat menyebabkan kerusakan mukosa seperti contoh pada esophagus dan lambung.⁶¹ Alkohol diserap dengan cepat melalui pembuluh darah dari traktus gastrointestinal, terutama lambung. Konsentrasi yang tinggi dari etanol memicu kerusakan endotel pada pembuluh darah pada mukosa saluran pencernaan hingga terjadi edema, kongestif, lesi perdarahan yang menyebar, nekrosis, dan ulserasi yang dalam dan besar yang terlihat secara makroskopis.⁶²

2.5.5 Alergi

Kondisi alergi seperti reaksi anafilaksis, asma, *hay fever*, dan lain lain menimbulkan kesengsaraan dari 25 % manusia di negara maju. Pada orang yang mempunyai alergi, paparan terhadap allergen yang repetitif dan persisten terutama terhadap allergen yang umum dijumpai di lingkungan akan menyebabkan reaksi inflamasi terhadap alergi yang kronik tersebut. Hal ini menyebabkan perubahan jangka panjang terhadap struktur dari organ yang dipengaruhi dan juga mempengaruhi fungsinya masing masing. Alergi merupakan respon imun adaptif terhadap substansi yang tidak infeksius yang tidak normal yang bisa melibatkan IgE yang spesifik terhadap suatu allergen ataupun tidak melibatkan igE. Dalam proses alergi, Th2 (T helper 2) memegang peranan penting dalam mengenali antigen oleh masing – masing allergen. Reaksi inflamasi dihasilkan pada subjek yang menerima

paparan alergen yang spesifik. Paparan terhadap alergen pertama – tama menghasilkan reaksi akut yang dikenal dengan reaksi fase awal atau reaksi hipersensitivitas tipe 1 yang akan dilanjutkan rdengan reaksi fase lanjut. Dengan paparan yang kronik, maka akan terjadi perubahan struktur dan fungsi jaringan yang diakibatkan oleh proses inflamasi. Kondisi ini merupakan salah satu penyebab lebih mudahnya mukosa mengalami iritasi karena paparan dari luar dan dalam.⁶³

2.5.6 Body Mass Index

Body-mass index (BMI) atau indeks massa tubuh adalah salah satu cara yang baik untuk mengukur kadar lemak dalam tubuh yang juga menggambarkan kondisi nutrisi seseorang secara kasar. BMI dihitung dengan cara membagi berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan dalam m². Adapun klasifikasi BMI yang digunakan petugas kesehatan sebagai berikut :

- *Underweight* = <18,5 kg/ m²
- Normal = 18,5 – 24,9 kg/ m²
- Overweight = 25 – 29,9 kg/ m²
- Obesitas kelas 1 = 30 – 34,9 kg/ m²
- Obesitas kelas 2 = 35 – 39,9 kg/ m²

Penghitungan menggunakan BMI dalam menilai obesitas mempunyai kekurangan yaitu tidak bisa membedakan antara lemak ataupun massa lainnya, seperti otot. Terkadang seorang binaragawan yang mempunyai massa otot yang besar dapat dikategorikan sebagai seorang overweight karena massa ototnya. Pengurangan berat badan sangat dianjurkan bagi orang dewasa dengan obesitas dan latihan fisik terbukti menjadi komponen penting dari penurunan dan juga dalam mempertahankan berat badan. Penelitian – penelitian sebelumnya menunjukkan keuntungan dari mempunyai

berat badan yang ideal seperti contohnya mengurangi resiko terkena penyakit kardiovaskular, menurunkan tekanan darah, meningkatkan toleransi terhadap glukosa dan profil lemak, serta mengurangi reaksi inflamasi.⁶⁴

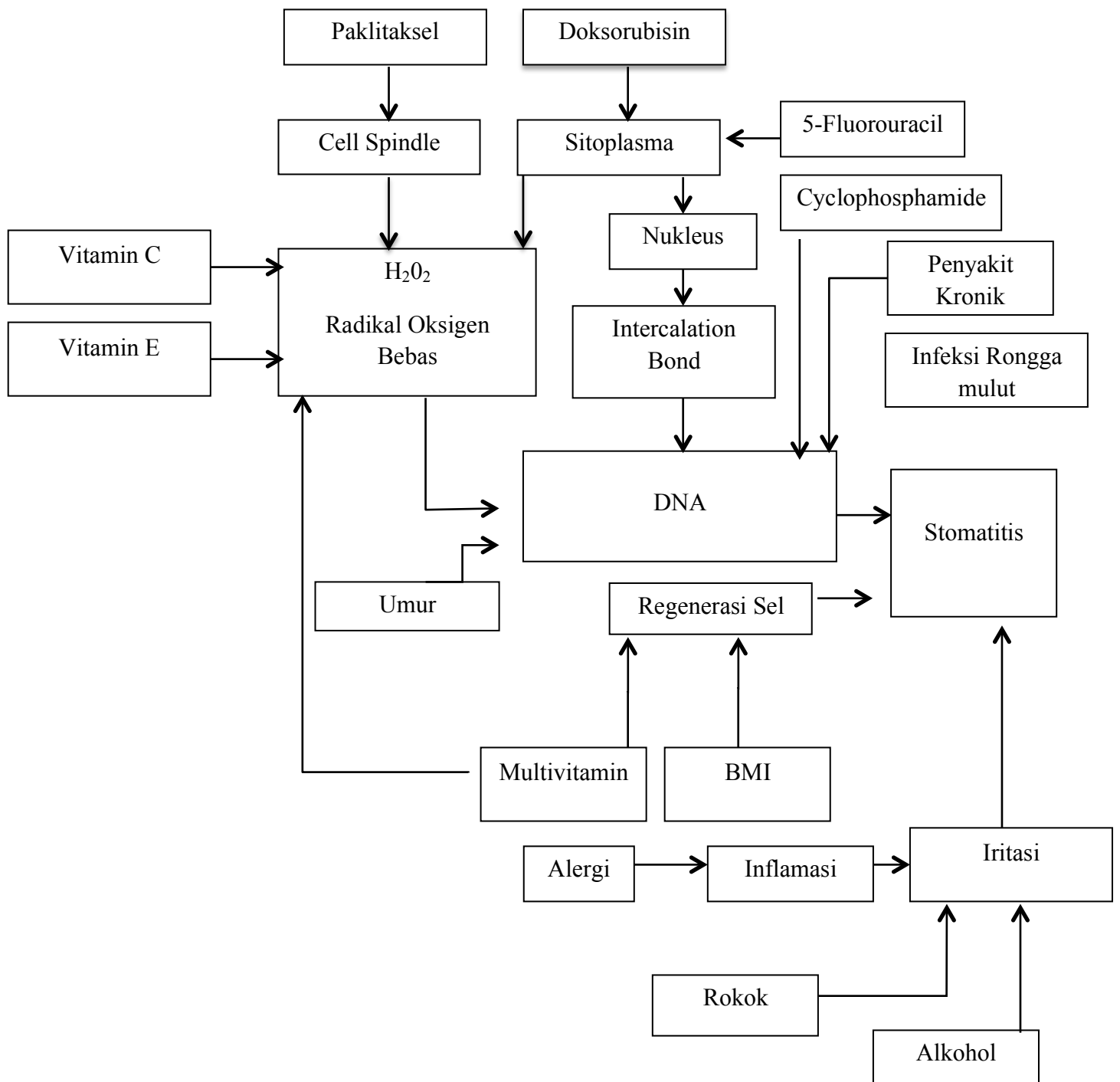
2.5.7 Multivitamin

Suplemen multivitamin mengandung banyak vitamin dan mineral dalam jumlah besar yang kurang lebih atau bahkan melebihi jumlah intake mikronutrien yang direkomendasikan. Karena penggunaannya yang aman dan harganya yang tidak mahal, multivitamin merupakan suplemen harian yang paling banyak digunakan dan terbukti bisa mencegah penyakit – penyakit kronik seperti kanker, penyakit kardiovaskular, dan diabetes tipe 2. Penelitian dasar dan observasional sebelumnya membuktikan bahwa intake dari vitamin antioksidan atau mineral bisa mengurangi stress oksidatif yang akan juga mencegah inflamasi sistemik, disfungsi endotel, hipertensi, dan dyslipidemia.⁶⁵

2.5.8 Infeksi rongga mulut

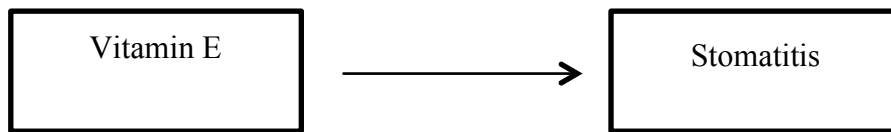
Mikroflora normal yang terdapat dalam rongga mulut melindungi kita dari patogen eksogen dengan menstimulasi respon imun yang kuat dan membentuk kolonisasi untuk resistensi dari luar. Akan tetapi, mikroflora normal juga tak jarang menyebabkan infeksi lokal dari rongga mulut seperti karies gigi, abses periodontal, candidiasis, dll.⁶⁶ Infeksi yang terjadi di rongga mulut bisa menyebabkan meningkatnya kemungkinan terjadinya ulserasi. Infeksi dari virus Herpes, HIV, bakteri *M.tuberculosis*, *T.pallidum*, dan fungal termasuk dalam penyebab utama dari terbentuknya ulserasi di rongga mulut.⁶⁷

2.6 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

2.8.1 Hipotesis Mayor

Terdapat efek pemberian Vitamin E pada penderita kanker payudara invasif terhadap stomatitis terkait kemoterapi.

2.8.2 Hipotesis Minor

Terdapat efek pemberian Vitamin E pada penderita kanker payudara invasif terhadap perbaikan klinis stomatitis terkait kemoterapi dilihat dari skoring stomatitis