

PENGARUH SUPLEMENTASI ALFA TOKOFEROL TERHADAP STOMATITIS TERKAIT KEMOTERAPI PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA INVASIF

Bernadus Riyan Hartanto¹, Selamat Budijitno²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Bedah Onkologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Kemoterapi adalah salah satu tatalaksana yang sering dipilih dalam pengobatan kanker karena terbukti memperpanjang *survival rate* pasien. Stomatitis adalah efek samping yang tidak jarang ditemukan dan cukup serius. Selain vitamin C, Alfa tokoferol juga sangat poten dalam melindungi sel dari stress oksidatif dan kerusakan sel karena sifat antioksidannya.

Tujuan: Membuktikan adanya efek pemberian Vitamin E pada penderita kanker payudara invasif terhadap stomatitis terkait kemoterapi.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *pretest- posttest control group design*. Penelitian ini menggunakan dua kelompok, yaitu kelompok yang diberikan Vitamin E dan kelompok yang diberikan plasebo, dengan randomisasi sederhana yang dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi. Sampel penelitian adalah wanita penderita kanker payudara invasif yang sedang menjalani program kemoterapi antara siklus kedua dan keempat dengan keluhan stomatitis terkait kemoterapi (n=26) yang diberikan pretest, lalu diberi suplementasi Vitamin E, kemudian diberikan posttest. Skor Stomatitis setelah suplementasi Vitamin E dianalisis menggunakan uji Kendall's tau – b.

Hasil: Di antara kedua kelompok, skor stomatitis pada kelompok terapi menunjukkan hasil yang lebih baik daripada kelompok kontrol. Pada tes Kendall's tau-b menunjukkan hasil yang bermakna dengan $p=0,032$.

Kesimpulan: Terdapat perbaikan skor stomatitis terkait kemoterapi pada penderita kanker payudara invasif pada kelompok yang diberikan Vitamin E.

Kata kunci: Alfa Tokoferol, Vitamin E, suplementasi, skor stomatitis, kanker payudara, kemoterapi

ABSTRACT

ALPHA-TOCOPHEROL SUPPLEMENTATION EFFECTS ON CHEMOTHERAPY-INDUCED STOMATITIS IN INVASIVE BREAST CANCER PATIENTS

Background: Chemotherapy has become a very promising therapy for cancer because it has been proven to increase the survival rate of the patients. Stomatitis is a quite serious adverse effect of chemotherapy that is frequently found. Apart from vitamin C, Alpha tocopherol is also very potent in protecting cells from the damage of the oxidative stress because of its antioxidant effect.

Aim: To prove the effect of Vitamin E supplementation on patients with invasive breast cancer to the chemotherapy-induced stomatitis.

Methods: This study was a experimental study with pretest- posttest control group design. This study was conducted in Dr. Kariadi General Hospital Medical Center, Semarang. Samples were taken from Dr. Kariadi General Hospital Medical Center (n=26). Samples were

divided into two groups which were therapy group and control group. Stomatitis score after Vitamin E supplementation among two groups were to be analyzed using the Kendall's tau – b test.

Results: Among the two groups, the stomatitis score in the therapy group showed better result than the control group. The Kendall's tau-b test showed significant results in $p=0,032$.

Conclusions: There is an improvement in chemotherapy induced stomatitis score on patients with invasive breast cancer that were given Vitamin E supplementation.

Keywords: α -Tocopherol, supplementation, stomatitis score, breast cancer, chemotherapy

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan kanker tersering pada wanita. Angka kejadian kanker payudara di dunia menurut WHO pada tahun 2012 tercatat sebanyak 1.671.000 kasus baik pria maupun wanita dan dari sekian banyak banyak kasus, 522.000 di antaranya meninggal. Di Indonesia sendiri, pada tahun 2012, terdapat 48.998 kasus kanker payudara pada wanita dan 19.750 di antaranya meninggal. Penatalaksanaan pada kanker ditujukan untuk meningkatkan *survival rate*, menghilangkan gejala, dan untuk meningkatkan kualitas hidup. Tatalaksana dari kanker payudara bermacam – macam, tergantung dari *staging* kanker tersebut. Tiga modalitas utama dalam penanganan pasien dengan kanker payudara yaitu dengan pembedahan, radiasi, dan juga kemoterapi.¹

Kemoterapi adalah salah satu tatalaksana yang sering dipilih karena terbukti memperpanjang *survival rate* pasien. Supresi sumsum tulang dan penurunan sistem kekebalan tubuh merupakan efek yang mungkin terjadi setelah pasien menerima kemoterapi.

Stomatitis atau mukositis oral adalah efek samping yang tidak jarang ditemukan dan cukup serius. Sebanyak 10 % dari pasien yang menerima kemoterapi sebagai terapi ajuvan mengalami stomatitis. Hal yang sama juga terjadi pada 40 % pasien yang diberi kemoterapi sebagai terapi neoadjuvan (terapi yang diberikan dalam rangka memperkecil tumor primer, sehingga perawatan tambahan lebih efektif) dan juga pada 80 % pasien yang diberikan terapi dengan menggunakan stem sel.²

Pasien yang mengalami stomatitis akan lebih sulit untuk makan dan minum, padahal dalam proses penyembuhan penyakit diperlukan asupan gizi dan hidrasi yang cukup. Kondisi stomatitis juga memberikan masalah psikologi karena penderita akan sulit untuk berkomunikasi dengan lingkungannya.³ Kondisi stomatitis atau mukositis oral pada pasien juga akan menambah biaya pengobatan. Stomatitis menyebabkan terjadinya perubahan struktur pada mukosa dan menjadi *port d' entree* meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi sistemik yang dapat mengancam jiwa pasien.⁴

Dalam rangka mengurangi efek samping yang ditimbulkan oleh kemoterapi, pemberian vitamin C dosis tinggi merupakan salah satu suplemen yang standar diberikan bersamaan dengan kemoterapi karena sifat antioksidannya. Selain vitamin C, vitamin E sangat poten dalam melindungi sel dari stress oksidatif dan kerusakan sel karena sifat antioksidannya. Salah satu vitamin E yang paling signifikan dalam kemampuannya sebagai antioksidan yang mampu memutus cincin struktur kimia dan mencegah penyebaran radikal bebas yaitu Alfa Tokoferol.⁵ Alfa tokoferol, unsur pokok dari Vitamin E merupakan antioksidan alami yang paling penting dalam tubuh manusia. Hal ini dibuktikan dengan kemampuannya dalam mengeluarkan sisa – sisa radikal bebas pada membran sel dari tubuh manusia. Alfa tokoferol juga terbukti mempunyai efek protektif terhadap sel epitel mukosa usus.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti merasa perlu diadakan penelitian tentang “Pengaruh Suplementasi Alfa Tokoferol terhadap Stomatitis Terkait Kemoterapi pada Penderita Kanker Payudara Invasif”. Peneliti ingin membuktikan bahwa suplementasi alfa tokoferol dapat memberikan perbaikan klinis terhadap stomatitis terkait kemoterapi pada penderita kanker payudara invasif.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan data primer dengan desain *pretest- posttest control group design*. Penelitian ini menggunakan dua kelompok, yaitu satu kelompok yang diberikan Vitamin E dan satu kelompok yang diberikan plasebo, dengan randomisasi sederhana. Penilaian dilakukan dengan membandingkan efek dari suplementasi Vitamin E terhadap skor stomatitis kelompok yang diberi Vitamin E dan yang diberi plasebo. Kriteria inklusi penelitian ini adalah Wanita penderita kanker payudara invasif yang sedang menjalani program kemoterapi antara siklus kedua dan keempat dengan keluhan stomatitis terkait kemoterapi, sudah mendapat terapi suportif berupa vitamin C, dan berusia antara 12 – 60 tahun. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah terdapatnya infeksi atau keganasan di rongga mulut, mengidap penyakit kronik, kebiasaan merokok, mengingang, konsumsi alkohol, kebiasaan meminum multivitamin, mempunyai riwayat alergi.

Sampel diambil dengan random alokasi lalu dikelompokkan menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok yang mendapat suplementasi vitamin E dan kelompok yang diberikan plasebo.

Berdasarkan perhitungan sampel dengan rumus *two sample situation* didapatkan besar sampel 13 orang pada masing – masing kelompok (n=26).

Variabel bebas penelitian ini adalah Suplementasi vitamin E 400IU. Variabel terikat penelitian ini adalah skor klinis stomatitis menurut *grading* WHO.

Pada kedua kelompok penelitian dilakukan pengolahan dan analisis data secara studi komparatif mengenai efek suplementasi alfa tokoferol terhadap stomatitis terkait kemoterapi pada kelompok penderita kanker payudara invasif yang mendapat suplementasi alfa tokoferol dengan kelompok yang mendapat plasebo.

HASIL

Karakteristik Subyek Penelitian

Setelah dilakukan seleksi dalam pelaksanaan penelitian, didapatkan 35 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, dari 35 pasien tersebut, 9 pasien di eksklusi. Penelitian dilakukan terhadap 26 pasien penderita karsinoma payudara yang direkrut melalui kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel tersebut kemudian dirandom alokasikan ke dalam dua kelompok yaitu kelompok Kontrol dan kelompok Terapi.

Sampai pada akhir perlakuan tidak didapatkan *drop out* pada kedua kelompok. Setelah perlakuan selesai, pada seluruh sampel dilakukan penilaian skor stomatitis menurut *grading*.

Distribusi Umur Sampel

Tabel 1. Karakteristik Umur (n=26)

	Rata – rata umur \pm SD	Normalitas	Homogenitas
Kontrol	50,53 \pm 5,73 tahun	p= 0,530	P = 0,449
Terapi	51,92 \pm 3,01 tahun	p = 0,184	

Umur rata-rata seluruh sampel pada penelitian ini 51,23 \pm 4,5 tahun dengan rentang umur termuda adalah 40 tahun dan tertua 58 tahun. Umur rata-rata pada kelompok terapi adalah 51,92 \pm 3 tahun, sedangkan pada kelompok kontrol 50,53 \pm 5,73 tahun. Distribusi data umur pada kelompok terapi ($p=0,184$) dan kontrol ($p=0,530$) adalah normal. Uji parametrik beda *mean Independent T-Test* umur pada awal penelitian tidak ada perbedaan karakteristik umur yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ($p=0,449$).

Distribusi Indeks Massa Tubuh

Tabel 2. Karakteristik Indeks Masa Tubuh (n=26)

	Rata – rata BMI ± SD	Normalitas	Homogenitas
Kontrol	26,29 ± 2,03 kg/ m ²	p= 0,163	P = 0,560
Terapi	25,77 ± 2,40 kg/m ²	p = 0,332	

Berat badan rata-rata sampel pada penelitian ini adalah 59,53 ± 6,8 kg pada kelompok terapi dan 61,61 ± 4,5 kg pada kelompok kontrol. Tinggi badan rata-rata sampel pada penelitian ini adalah 1,52 ± 0,05 meter pada kelompok terapi dan 1,53 ± 0,04 meter pada kelompok kontrol. Indeks Massa Tubuh (IMT) dari seluruh sampel rata-rata 26,03 ± 2,19 kg/m². Pada kelompok terapi rata-rata IMT 25,77 ± 2,40 kg/m², sedangkan kelompok kontrol rata-rata IMT 26,29 ± 2,03 kg/m². Distribusi data normal untuk IMT pada kelompok terapi (p=0,332) dan kontrol (p=0,163). Uji beda *mean Independent T-Test* Indeks Massa Tubuh pada awal penelitian tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok terapi dan kontrol (p=0,560)

Skor Stomatitis menurut WHO

Tabel 3. Skor Stomatitis Pretest

Skor Stomatitis PRETEST	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Kontrol	0 (0%)	0 (0%)	9 (69,23%)	4 (30,76%)	0 (0%)
Terapi	0 (0%)	0 (0%)	6 (46,15%)	7 (53,84%)	0 (0%)

Sebelum dilakukan intervensi, dilakukan pretest untuk menilai grading stomatitis pada seluruh sampel. Dari Kelompok kontrol, saat pretest tidak ditemukan sampel dengan grade 1 (0%) , 9 orang (69,23%) pada grade 2, 4 orang (30,76%) pada grade 3, dan tidak ditemukan pada grade 4 (0%). Pada pretest kelompok terapi, juga tidak ditemui sampel dengan grade 1 (0%), 6 orang pada grade 2 (46,15%), 7 orang pada grade 3 (53,84%), dan tidak ada (0%) pada grade 4.

Pretest dilakukan untuk mengurangi faktor-faktor yang dapat mengancam validitas interna, maka dilakukan beberapa pengujian untuk memastikan bahwa data sampel pada kelompok kontrol dengan kelompok terapi merupakan data yang homogen. Uji dilakukan dengan Kendall’s tau b didapatkan hasil tidak bermakna karena p>0,05 (p=0,221). Hasil ini menunjukkan bahwa seluruh data baik pada kelompok kontrol maupun terapi merupakan data dengan homogenitas yang baik.

Tabel 4. Skor Stomatitis Posttest

Skor Stomatitis POSTTEST	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Kontrol	0 (0%)	1 (7,7%)	4 (30,8%)	7 (53,8%)	1 (7,7%)
Terapi	0 (0%)	2 (15,4%)	8 (61,5%)	3 (23,1%)	0 (0%)

Penilaian posttest stomatitis pada kelompok kontrol didapatkan data sebanyak 1 orang (7,7%) pada grade 1, 4 orang (40,8%) pada grade 2, 7 orang (53,8%) pada grade 3, dan hanya 1 orang (7,7%) pada grade 4. Di lain sisi, pada kelompok terapi didapatkan data sebanyak 2 orang (15,4%) pada grade 1, 8 orang (61,5%), 3 orang (23,1%) pada grade 3, dan tidak didapatkan 1 orang pun pada grade 4 (0%).

Uji hipotesis minor**Tabel 5.** Uji hipotesis

	Pemberian Vitamin E terhadap Skor Stomatitis
Pengujian data Ordinal by Ordinal Kendall's tau-b	p=0,032

Dengan menggunakan uji komparatif crosstab Kendall's tau-b, didapatkan nilai $p < 0,05$ yaitu sebesar 0,032 yang menandakan hasil yang bermakna. Oleh karena itu, dari hasil analisis data penelitian, didapatkan bahwa pemberian suplementasi vitamin E berpengaruh secara bermakna terhadap skor stomatitis terkait kemoterapi penderita kanker payudara.

Stomatitis yang terjadi pada kedua kelompok yang telah dibagi menjadi kelompok kontrol dan terapi dengan random alokasi menunjukkan kesesuaian dengan teori yang sudah ada. Pemberian kemoterapi dan radioterapi memberikan efek samping peradangan pada seluruh mukosa tubuh sesuai dengan yang diberikan kemoterapi maupun radioterapi, pada penelitian ini secara spesifik mukositis oral (stomatitis).⁶ Efek protektif vitamin E yang ditunjukkan dengan hasil penelitian ini juga pernah diuji dalam penelitian mengenai *inflammatory bowel disease* pada sampel tikus. Penelitian tersebut membuktikan kemampuan vitamin E dalam menghambat produksi sirokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6 and TNF- α .⁷

Kemampuan vitamin E dalam melindungi sel epitel sehingga mengurangi derajat stomatitis adalah berkat kemampuannya dalam meningkatkan keteraturan dari struktur lipid membrane sel menjadi lebih rapat. Radikal bebas menjadikan membran fosfolipid sebagai target utamanya dan dalam hal ini vitamin E secara efisien mencegah terjadinya peroksidasi

pada lemak di membran sel. Oleh karena itu, vitamin E meningkatkan kualitas pemulihan membran sel dengan cara mencegah pembentukan fosfolipid yang teroksidasi yang dapat mengganggu penyatuan dari membran sel.⁸

Penelitian ini juga menunjukkan hasil yang sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan terhadap manusia penderita kanker kepala dan leher yang menderita stomatitis sebagai efek samping pemberian terapi radiasi. Pada penelitian tersebut juga terbukti pada kelompok yang diberikan vitamin E memberikan tingkat mukositis yang lebih rendah dibandingkan mereka yang hanya diberikan plasebo.⁹ Perbedaan sampel dan variabel terikat pada penelitian ini diharapkan dapat mampu memberikan gambaran yang lebih nyata pada para penderita kanker payudara invasif yang banyak ditemukan di masyarakat.

Penelitian ini juga masih jauh dari kata sempurna karena masih memiliki beberapa kekurangan. Kekurangan tersebut salah satunya bahwa pada penelitian ini belum dilakukan analisis perbedaan antar grading stomatitis pada kelompok terapi dengan kelompok kontrol. Penelitian ini juga belum bisa mengontrol kepatuhan pasien dalam meminum suplemen vitamin E maupun plasebo yang dapat juga mempengaruhi kualitas dari data yang didapat.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Terdapat perbedaan hasil skor stomatitis pada kelompok terapi yang diberikan suplementasi vitamin E sehari sekali selama 42 hari dibandingkan kelompok yang diberi plasebo. Terdapat perbaikan skor stomatitis terkait kemoterapi pada penderita kanker payudara invasif pada kelompok yang diberikan vitamin E.

Saran

Perlu diadakan penelitian selanjutnya yang meneliti perbedaan tiap kategori stomatitis menurut skoring WHO antara kelompok terapi dengan kelompok kontrol. Perlu diadakan penelitian selanjutnya yang lebih memperhatikan kedisiplinan subjek-subjek penelitian dalam meminum suplemen berupa vitamin E yang sekiranya dapat meningkatkan keakuratan data penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Breast Cancer Treatment (PDQ(R)): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD)2002.
2. Miranzadeh S, Adib-Hajbaghery M, Soleymanpoor L, Ehsani M. A New mouthwash for Chemotherapy Induced Stomatitis. *Nursing and midwifery studies*. 2014; 3:e20249.
3. Yurikusa T. Oral mucositis, stomatitis--oral management of cancer patients receiving chemotherapy. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2015; 73 Suppl 2:360-4.
4. Rodriguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-Garcia M, Pachon-Ibanez J, Gonzalez-Padilla D, Gutierrez-Perez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012; 41:225-38.
5. Zhu W, Cromie MM, Cai Q, Lv T, Singh K, Gao W. Curcumin and vitamin E protect against adverse effects of benzo[a]pyrene in lung epithelial cells. *PloS one*. 2014; 9:e92992.
6. Harris DJ. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Therapeutics and clinical risk management*. 2006; 2:251-8.
7. Tahan G, Aytac E, Aytekin H, Gunduz F, Dogusoy G, Aydin S, et al. Vitamin E has a dual effect of anti-inflammatory and antioxidant activities in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2011; 54:333-8.
8. Rizvi S, Raza ST, Ahmed F, Ahmad A, Abbas S, Mahdi F. The role of vitamin e in human health and some diseases. *Sultan Qaboos University medical journal*. 2014; 14:e157-65.
9. Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A, et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head & neck*. 2004; 26:313-21.