

Peran Suplementasi Seng dalam Menurunkan Intensitas Mukositis Oral Akibat Kemoterapi Fase Konsolidasi pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut

Manik Trisna Arysanti, Ketut Ariawati, Ida Bagus Subanada
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar

Latar belakang. Mukositis oral merupakan salah satu efek samping kemoterapi yang dapat berdampak buruk terhadap pengobatan kanker. Mikronutrient seng diketahui dapat mempertahankan integritas mukosa oral.

Tujuan. Mengetahui efek suplementasi seng dalam menurunkan intensitas mukositis oral akibat kemoterapi.

Metode. Uji klinis acak terkontrol tersamar ganda dilakukan pada 40 pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut (LLA) yang menjalani kemoterapi fase konsolidasi, dengan membandingkan kejadian dan derajat mukositis oral pada kelompok yang mendapat suplementasi seng atau plasebo. Derajat mukositis oral dievaluasi menggunakan NCI-CTAE versi 3.0.

Hasil. Kejadian mukositis oral lebih rendah pada kelompok seng (40%) dibandingkan plasebo (55%), tetapi perbedaan tersebut tidak signifikan ($p=0,342$). Derajat keparahan mukositis oral lebih rendah secara signifikan pada kelompok seng dibandingkan plasebo ($p=0,024$; RR 0,306; IK95%;0,089 sampai 1,048). Analisis kesintasan Kaplan-Meier menunjukkan waktu munculnya mukositis oral beserta derajat keparahannya pada kedua kelompok hampir sama sampai minggu kedua, kemudian mulai menurun sampai akhir pengamatan pada kelompok seng. Analisis multivariat *Cox Regression* menunjukkan variabel akhir sebagai prediktor kuat terhadap kejadian mukositis adalah usia, status gizi, dan kadar seng.

Kesimpulan. Pemberian suplementasi seng tidak dapat menurunkan kejadian mukositis oral akibat kemoterapi pada pasien anak dengan LLA, tetapi dapat menurunkan derajat keparahannya bila dibandingkan dengan plasebo. **Sari Pediatri** 2021;23(1):15-22

Kata kunci: mukositis oral, suplementasi seng, kemoterapi, leukemia limfoblastik akut

The Role of Zinc Supplementation in Reducing the Intensity of Oral Mucositis due to Chemotherapy on Consolidation Phase in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Manik Trisna Arysanti, Ketut Ariawati, Ida Bagus Subanada

Background. Oral mucositis is one of the side effects of chemotherapy which can adversely affect cancer treatment. Zinc is effective to maintain the integrity of oral mucosa.

Objective. To determine the effect of zinc supplementation in reducing the intensity of oral mucositis due to chemotherapy

Methods. Double-blind randomized controlled trials were conducted in 40 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) children undergoing chemotherapy in the consolidation phase. It compares the incidence and degree of oral mucositis between the group receiving zinc supplementation or placebo. The severity of oral mucositis was evaluated using NCI-CTAE version 3.0.

Result. The incidence of oral mucositis was lower in zinc (40%) than the placebo group (55%), but the difference was not significant ($p=0.342$). The severity of oral mucositis was significantly lower in the zinc than placebo ($p=0.024$; RR0.306;CI 95%;0.089 to 1.048). Kaplan-Meier survival analysis showed the time event of oral mucositis incidence along with its severity in both groups was almost the same until the second week, then began to decrease until the end of observation in the zinc group. Cox Regression analysis showed the final variables as a predictor of oral mucositis incidence were age, nutritional status, and zinc levels.

Conclusion. Zinc supplementation does not reduce the incidence of chemotherapy-induced oral mucositis in ALL patients but can reduce its severity compared to placebo. **Sari Pediatri** 2021;23(1):15-22

Keywords: oral mucositis, zinc supplementation, chemotherapy, acute lymphoblastic leukemia

Alamat korespondensi: Manik Trisna Arysanti. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar Jalan Diponegoro, Dauh Puri Klod Denpasar Barat, Bali 80113. Email: manik.trisna.arysanti@gmail.com

Kemoterapi sebagai salah satu modalitas terapi kanker saat ini telah berhasil meningkatkan angka kesembuhan pasien. Kemoterapi untuk membunuh sel-sel kanker yang membelah secara cepat berimplikasi terhadap sel-sel normal yang mempunyai aktivitas berlebih, seperti sel epitel mukosa sehingga menyebabkan mukositis. Mukositis oral merupakan salah satu efek samping yang paling sering dialami oleh pasien yang menjalani kemoterapi.

Mukositis oral didefinisikan sebagai proses inflamasi pada lapisan mukosa dan basal epitelium oral ditandai dengan adanya eritema, ulkus, dan nyeri.¹ Insidens mukositis oral akibat kemoterapi bervariasi mulai dari 20 sampai 60% tergantung dari jenis kanker dan regimen terapi yang digunakan.²⁻⁶

Mukositis oral dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas pasien serta berimplikasi negatif terhadap perjalanan penyakit dan pengobatan kanker. Gejala klinis yang berhubungan dengan mukositis oral adalah kesulitan makan (82,4%), kesulitan menelan (78,9%), kesulitan minum (75,4%), gangguan tidur (71,9%), gangguan bicara (43,8%), dan 77-80% pasien dengan mukositis oral mengalami nyeri derajat sedang hingga berat.⁵ Rasa nyeri dan tidak nyaman pada mulut tersebut dapat mengakibatkan gangguan nutrisi, penurunan berat badan dan meningkatkan kejadian demam.⁶ Mukositis oral juga menyebabkan tahap pengobatan kanker tertunda, memperpanjang waktu rawat inap, meningkatkan biaya rumah sakit, dan meningkatkan risiko infeksi.⁷ Pada akhirnya, mukositis oral secara signifikan dapat menurunkan kualitas hidup pasien kanker yang menjalani kemoterapi.⁸

Tata laksana mukositis oral standar yang direkomendasikan adalah perawatan oral (*oral care*) sebelum dan saat kemoterapi.^{9,10} Sejalan dengan perkembangannya, *oral care* saja tidaklah cukup memberikan hasil yang maksimal sehingga berbagai macam strategi pengobatan diupayakan untuk mengatasi mukositis oral akibat kemoterapi ini. Salah satu agen yang digunakan dalam penanganan mukositis adalah dengan pemberian mikronutrien seng.

Berdasarkan beberapa penelitian diperoleh data bahwa suplementasi seng efektif dalam menurunkan intensitas mukositis oral akibat kemoterapi pada pasien dewasa dengan keganasan. Pemberian suplementasi seng dilaporkan dapat menurunkan insidens mukositis oral pada pasien dewasa dengan kanker yang menjalani kemoterapi ataupun radioterapi.¹¹⁻¹³ Penelitian lainnya

juga menunjukkan bahwa pemberian suplementasi seng dapat menurunkan derajat keparahan dari mukositis oral akibat kemoterapi ataupun radioterapi.¹⁴⁻¹⁵

Penelitian efektifitas seng terhadap kejadian mukositis oral akibat kemoterapi pada pasien anak sampai saat ini belum pernah dilaporkan. Dengan pertimbangan bahwa kasus leukemia limfoblastik akut (LLA) pada anak sangat banyak disertai dengan mukositis sebagai toksisitas utama kemoterapi dapat memberikan implikasi negatif, maka penanganan terhadap mukositis oral menjadi salah satu hal yang penting. Dalam rangka penanganan tersebut, timbul suatu pemikiran untuk memberikan suplemen yang murah, efektif, dan aman. Peneliti ingin mengevaluasi efektifitas suplementasi seng sebagai terapi tambahan yang diharapkan dapat menurunkan kejadian mukositis oral akibat kemoterapi pada pasien anak dengan LLA.

Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan uji klinik acak terkendali tersamar ganda (*randomized double blind control trial*), untuk menilai efek suplementasi seng dibandingkan dengan plasebo sebagai tata laksana mukositis oral akibat kemoterapi. Penelitian dilakukan di Sub-Bagian Hemato-onkologi, Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar sejak bulan Februari 2014 sampai dengan Desember 2016. Sampel penelitian dipilih dengan cara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi meliputi pasien anak dengan LLA yang akan menerima kemoterapi fase konsolidasi dan berumur kurang atau sama dengan 12 tahun. Kriteria eksklusi apabila telah mengalami mukositis oral pada saat akan dijadikan sampel penelitian dan orangtua atau wali menolak berpartisipasi dalam penelitian. Mukositis oral didefinisikan sebagai inflamasi dan atau lesi ulseratif pada lapisan submukosa dan basal epitelium oral dengan atau tanpa nyeri. Derajat mukositis oral dievaluasi berdasarkan *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTAE) versi 3.0.

Pada sampel yang telah terpilih dilakukan randomisasi dengan randomisasi blok 6. Kemudian, pengambilan sampel darah dilakukan untuk pemeriksaan kadar seng serum dengan metode pemanasan basah menggunakan *atomic absorption spectrophotometer* (ASS). Sampel kemudian diberikan preparat sirup

yang mengandung seng elemental 20 mg dalam 5 ml atau plasebo yang telah disediakan oleh pihak farmasi, sekaligus sebagai pihak yang menentukan kode untuk preparat seng atau plasebo., Dengan demikian, peneliti maupun subyek penelitian tidak mengetahui kandungan dari sirup tersebut (*blinding*). Sirup diminum mulai dari hari pertama kemoterapi fase konsolidasi sampai akhir minggu keenam. Sampel juga mendapatkan pengobatan standar mukositis oral, yaitu *oral care*. Pemantauan dilakukan terhadap kemunculan mukositis oral dan derajat keparahannya yang dilakukan mulai hari pertama kemoterapi sampai akhir fase konsolidasi (minggu ke-6). Evaluasi mukositis oral dilakukan oleh dokter residen yang bertugas pada Sub bagian Hematologi Ilmu kesehatan anak/RSUP Sanglah Denpasar. Apabila selama pemantauan, subyek meninggal atau memutuskan untuk menghentikan pengobatan, maka subyek dicatat sebagai *drop out*. Subyek yang mengalami *drop out* tersebut tetap diikutkan dalam analisis data dengan mengambil asumsi terburuk terhadap pengobatan (*intention to treat analysis*).

Analisis data dilakukan dalam 3 tahap, yaitu univariat, bivariat, dan multivariat. Analisis univariat bertujuan untuk menggambarkan karakteristik pasien dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Analisis bivariat untuk mengetahui perbedaan kejadian dan derajat keparahan mukositis oral pada kelompok seng dan plasebo menggunakan uji *Chi square* atau *Fisher exact test*. Perbedaan antara waktu pengamatan kemunculan mukositis oral dan derajat mukositis oral pada kedua kelompok menggunakan *Logrank test* dan ditampilkan dalam grafik kesintasan Kaplan-Meier. Analisis multivariat bertujuan untuk menganalisis apakah pemberian suplementasi seng adalah merupakan prediktor independen terjadinya mukositis oral dengan mengendalikan variabel lain yang diduga sebagai *confounding*, yaitu umur, jenis kelamin, status gizi, riwayat mukositis sebelumnya, kadar seng awal, dan kadar neutrofil. Uji statistik yang digunakan pada analisis multivariat adalah *Cox proportional-hazards regression model*. Tingkat kemaknaan yang diinginkan adalah $p < 0,05$ dan interval kepercayaan 95%.

Penelitian ini telah mendapat izin dan kelaikan etik (*ethical clearance*) dari Unit Penelitian dan Pengembangan (litbang) Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah No: 163/UN.14.2/Litbang/2014, dan surat ijin Direktur SDM dan Pendidikan RSUP Sanglah No: LB..02.01./II.C5.D11/296/2014.

Hasil

Selama periode penelitian, didapatkan 42 subyek yang memenuhi kriteria inklusi. Dari 42 subyek tersebut, 2 pasien dieksklusi karena telah mengalami mukositis oral pada saat akan dijadikan sampel sehingga jumlah total sampel adalah 40 pasien. Hasil randomisasi mendapatkan subyek masing-masing 20 pasien untuk kedua kelompok. Terdapat 1 subyek mengalami *drop out* pada kelompok plasebo karena menghentikan pengobatan.

Berdasarkan karakteristik pasien secara keseluruhan, didapatkan 22 (55%) subyek adalah lelaki. Berdasarkan status gizi, 24 (60%) subyek merupakan gizi baik, 13 (32,5%) gizi kurang, 2 (5%) gizi lebih dan 1 (2,5%) gizi buruk. Berdasarkan jenis risiko, sebagian besar subyek (52,5%) merupakan ALL risiko standar dan sebagian besar (60%) merupakan ALL tipe L2. Berdasarkan karakteristik pasien pada masing-masing kelompok didapatkan subyek lelaki 65% pada kelompok seng dan 45% kelompok plasebo. Subyek dengan status gizi baik lebih banyak pada kelompok plasebo dibanding kelompok seng. Median kadar seng pada kedua kelompok tidak jauh berbeda, yaitu median 52 $\mu\text{g}/\text{dl}$ pada kelompok seng dan 51 $\mu\text{g}/\text{dl}$ pada kelompok plasebo. Gambaran karakteristik pasien pada kelompok seng maupun plasebo tertera pada Tabel 1.

Berdasarkan analisis bivariat didapatkan kejadian mukositis oral pada pasien anak dengan ALL yang menjalani kemoterapi fase konsolidasi adalah 47,5%. Angka kejadian mukositis oral pada kelompok seng didapatkan lebih rendah (40%) dibandingkan dengan kelompok plasebo (55%), tetapi perbedaan angka kejadian tersebut tidak signifikan secara statistik [RR 0,727 (IK95% 0,373 sampai 1,417), $P=0,342$] (Tabel 2).

Berdasarkan analisis bivariat didapatkan perbedaan derajat mukositis oral yang signifikan secara statistik, derajat mukositis oral pada kelompok seng lebih rendah dibandingkan kelompok plasebo dengan nilai RR 0,306 (IK95% 0,089 sampai 1,048) dan $p=0,024$. Perbandingan derajat mukositis oral antar kelompok tertera pada Tabel 3.

Untuk mengetahui waktu timbulnya kejadian mukositis oral pada kelompok seng dan plasebo dalam pemantauan selama 6 minggu, dilakukan analisis kesintasan yang disajikan dalam bentuk grafik kesintasan Kaplan-Meier (Gambar 1). Berdasarkan grafik tersebut tampak bahwa kejadian mukositis oral pada kelompok

Tabel 1. Gambaran karakteristik pasien berdasarkan kelompok penelitian

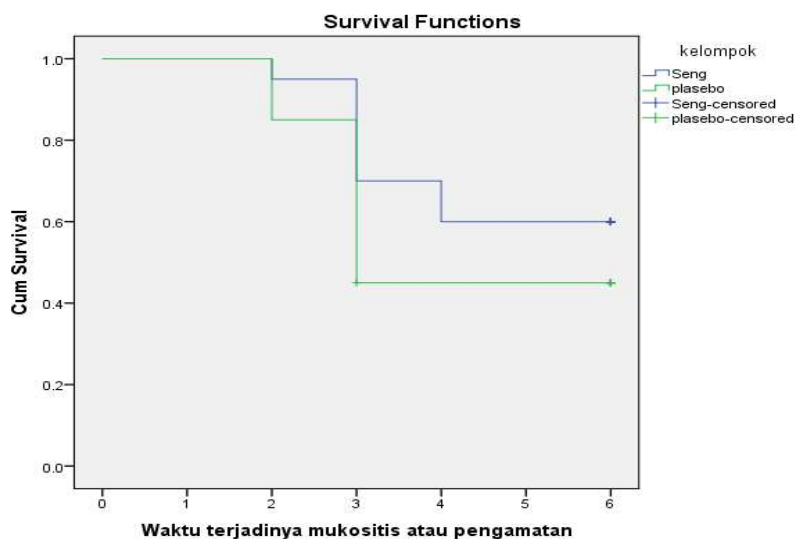
Karakteristik	Kelompok	
	Seng (N=20)	Plasebo (N=20)
Umur, median (min-maks) tahun	4 (2-12)	5 (1-12)
Jenis kelamin, n (%)		
Lelaki	13 (65)	9 (45)
Perempuan	7 (35)	11 (55)
Status gizi, n (%)		
Kurang	8 (40)	5 (25)
Baik	10 (50)	14 (70)
Lebih	2 (10)	0 (0)
Buruk	0 (0)	1 (5)
Klasifikasi morfologi LLA, n (%)		
L1	7 (35)	8 (40)
L2	12 (60)	12 (60)
L3	1 (5)	0 (0)
Klasifikasi risiko LLA, n (%)		
Tinggi (<i>high risk</i>)	10 (50)	9 (45)
Standar (<i>standar risk</i>)	10 (50)	11 (55)
Riwayat mukositis oral sebelumnya, n (%)		
Ada	4 (20)	3 (15)
Tidak ada	16 (80)	17 (85)
Kadar neutrofil, rerata (SB), sel/mm ³	49,4 (15,05)	45,47 (15,5)
Kadar seng, median (min-maks), µg/dl	52 (40-181)	51 (35-135)

SB: simpang baku; min : minimal; maks : maksimal

Tabel 2. Perbandingan kejadian mukositis oral pada kelompok seng dan plasebo

Kelompok	Mukositis oral		RR	IK 95%	p
	Ada, N (%)	Tidak, N(%)			
Seng (N=20)	8 (40)	12 (60)	0,727	0,373 sampai 1,417	
Plasebo (N=20)	11 (55)	9 (45)			0,342

*Analisis dengan uji *Chi square*

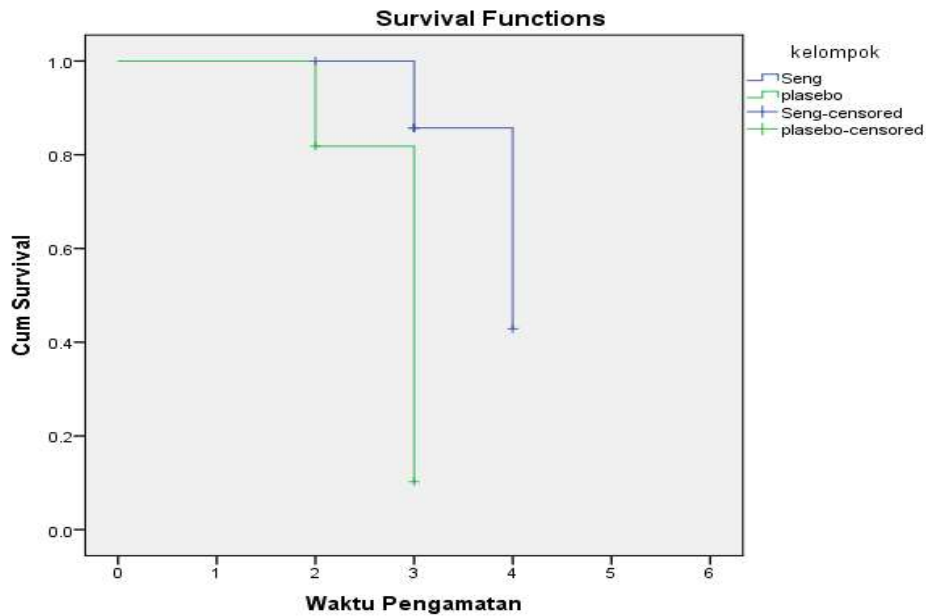


Gambar 1. Perbandingan waktu timbulnya mukositis oral pada kelompok seng dan plasebo

Tabel 3. Perbandingan derajat mukositis pada kelompok seng dan plasebo

Kelompok	Mukositis oral		RR	IK 95%	p
	Ada, N (%)	Tidak, N (%)			
Seng (N=8)	2 (25)	6 (75)	0,306	0,089 sampai 1,048	
Plasebo (N=11)	9 (81,8)	2 (18,2)			0,024

*Analisis dengan uji *Fisher's Exact*



Gambar 2. Perbandingan derajat mukositis oral pada kelompok seng dan plasebo berdasarkan waktu pengamatan

seng dan plasebo sampai minggu kedua hampir sama, tetapi mulai minggu ke-2 sampai akhir pengamatan minggu ke-6 tampak bahwa kejadian mukositis oral lebih rendah pada kelompok seng dibandingkan kelompok plasebo dengan penyintas pada kelompok seng 60% dan kelompok plasebo 45%. Setelah dilakukan uji log-rank didapatkan bahwa ternyata perbedaan tersebut tidak berbeda secara statistik ($p=0,254$).

Analisis kesintasan juga dilakukan untuk mengetahui perbedaan derajat keparahan mukositis oral berdasarkan waktu pengamatan pada kedua kelompok. Berdasarkan grafik kesintasan Kaplan-Meier (Gambar 2), tampak bahwa derajat keparahan mukositis oral yang lebih berat signifikan dialami oleh kelompok plasebo dibandingkan kelompok seng dengan hasil *logrank* 0,001.

Analisis multivariat menggunakan *Cox proportional-hazards regression model* dilakukan untuk menilai berbagai faktor yang berpengaruh terhadap kejadian mukositis oral (*confounding*). Faktor tersebut meliputi usia, jenis kelamin, status gizi, riwayat mukositis, kadar seng awal, kadar neutrofil awal, tipe LLA, dan jenis LLA.

Berdasarkan model akhir analisis *Cox proportional-hazards regression model*, didapatkan 3 prediktor kuat terjadinya mukositis oral akibat kemoterapi, yaitu usia, status gizi, dan kadar seng awal. Pada analisis multivariat didapatkan bahwa semakin besar usia pasien maka risiko untuk terjadinya mukositis oral semakin tinggi 1,239 kali [HR 1,239 (IK95% 0,967 sampai 1,413), $p=0,013$]. Kadar seng pada pasien yang mengalami mukositis oral didapatkan lebih rendah (median 45 (35-56) $\mu\text{g}/\text{dl}$) dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami mukositis oral (median 62 (49-181) $\mu\text{g}/\text{dl}$). Kadar seng memengaruhi kejadian mukositis oral yaitu setiap peningkatan kadar seng 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ maka risiko untuk mengalami mukositis oral lebih rendah 0,872 kali [HR 0,872 (IK95% 0,804 sampai 0,947), $p=0,001$]. Berdasarkan analisis, risiko kejadian mukositis oral tersebut juga meningkat 1,907 kali pada subyek dengan status gizi yang tidak baik (gizi kurang, gizi lebih, gizi buruk) dibandingkan dengan gizi baik [HR 1,907 (IK95% 0,450 sampai 3,940), $p=0,045$].

Pembahasan

Pemberian suplementasi seng sebagai terapi dalam tata laksana mukositis oral telah dilaporkan memberikan hasil yang efektif pada beberapa penelitian. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian suplementasi seng sulfat dapat menurunkan insidens mukositis orofaringeal pada pasien dewasa dengan kanker kepala leher yang menjalani radioterapi.^{11,12} Hasil yang serupa juga dilaporkan oleh Hayashi dkk¹³ yang melaporkan bahwa pemberian suplementasi seng efektif mencegah mukositis oral pada pasien leukemia yang menjalani kemoterapi dosis tinggi. Pada penelitian ini, kejadian mukositis oral pada kelompok seng adalah sebesar 40% dan pada kelompok plasebo sebesar 55%. Perbedaan kejadian tersebut cukup penting secara klinis walaupun tidak bermakna secara statistik. Hasil penelitian tersebut dapat disebabkan karena besar sampel terbatas sehingga belum cukup bukti untuk menyatakan bahwa pada perbedaan kejadian tersebut mungkin terjadi pada populasi.

Berdasarkan hasil analisis subgrup dari semua pasien yang mengalami mukositis oral didapatkan bahwa derajat keparahan mukositis oral pada kelompok seng lebih rendah dibandingkan kelompok plasebo. Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian sebelumnya. Pada penelitian uji klinis acak tersamar ganda pada pasien dewasa dengan berbagai jenis kanker oleh Arbabi-Kalati dkk¹⁴ didapatkan bahwa insidens mukositis oral derajat 3 akibat kemoterapi diketahui lebih rendah pada kelompok yang mendapat preparat seng dibandingkan dengan kelompok plasebo (10% versus 46,6%). Penelitian lainnya oleh Mosalaei¹⁵ juga menunjukkan bahwa suplementasi seng efektif menurunkan tingkat keparahan mukositis oral akibat kemoterapi ataupun radioterapi pada pasien dengan kanker.

Secara teori, sel mukosa oral memiliki karakteristik berupa aktivitas proliferasi yang sangat tinggi dan pergantian sel mukosa lama dengan sel mukosa baru yang sangat cepat. Hal tersebut menyebabkan area ini sangat rentan mengalami perubahan akibat agen kemoterapi karena prinsip dari kemoterapi adalah membunuh sel yang membelah dengan cepat.¹⁶ Peningkatan risiko mukositis oral juga dipengaruhi oleh tingkat mukosatoksik dari agen kemoterapi. Pada pemberian kemoterapi dosis tinggi, obat antikanker akan melewati membran sel secara difusi pasif karena tingginya kadar obat di luar sel. Obat antikanker

tersebut secara langsung dapat merusak sel epitelium melalui pembuluh darah submukosa sehingga risiko terjadinya mukositis oral akibat kemoterapi dosis tinggi sangat besar.^{17,18} Hal ini dapat pula menjelaskan hasil penelitian kami yang berbeda dengan penelitian sebelumnya bahwa suplementasi seng tidak bermakna menurunkan kejadian mukositis oral karena pada penelitian ini subyek menjalani fase konsolidasi dengan pemberian kemoterapi metotreksat dosis tinggi. Pada kemoterapi dosis tinggi, efek samping kerusakan mukosa oral yang sangat tinggi menyebabkan kejadian mukositis oral sulit untuk dicegah.

Dalam patogenesis mukositis oral, seng efektif mencegah kerusakan sel pada fase inisiasi dan *message generation* akibat ROS (*reactive oxygen species*) karena seng dapat meningkatkan ketahanan seluler berdasarkan fungsi seng sebagai ko-faktor enzim antioksidan dan anti-apoptosis. Seng juga berperan sebagai anti-apoptosis yang secara langsung memengaruhi regulator apoptosis, khususnya enzim *caspase*, dengan menghambat aktivasi *caspase 3* sehingga menghambat apoptosis melalui jalur *ceramide*. Seng juga dapat menginduksi terjadinya re-epitelisasi mukosa.¹⁹⁻²² Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa walaupun kejadian mukositis oral akibat kemoterapi tidak dapat dicegah, tetapi pemberian seng dapat menurunkan derajat keparahan mukositis oral yang dialami pasien. Kemampuan mukosa oral dalam mempertahankan integritas sel epitel memang tampak lebih baik dengan pemberian suplementasi seng tersebut.

Pada kurva Kaplan-Meier, kejadian dan derajat mukositis oral sampai minggu kedua pemantauan memiliki laju yang hampir sama baik pada kelompok seng maupun plasebo. Akan tetapi, mulai minggu kedua tampak perbedaan yang jelas pada kedua kelompok, laju pada kelompok seng menurun. Berdasarkan hasil tersebut, dapat diasumsikan bahwa suplementasi seng baru memberikan efek setelah minggu kedua. Ini merupakan hal menarik yang didapatkan bahwa apakah ada pengaruh waktu mengenai efek yang dihasilkan oleh tubuh setelah pemberian seng atau dengan kata lain apakah efek seng baru terjadi setelah pemberian selama 2 minggu.

Seng diketahui merupakan elemen esensial dalam sistem imunitas tubuh, baik imunitas humoral maupun seluler. Sistem imun yang optimal akan meningkatkan ketahanan sel mukosa oral dalam mencegah infeksi, baik itu infeksi fungi, bakteri maupun virus yang menginduksi timbulnya mukositis.²⁰ Teori tersebut

dapat menjelaskan bahwa pemberian seng kemungkinan membutuhkan waktu untuk menstimulasi sistem imunitas sehingga efek protektif baru muncul ketika sistem imunitas sudah optimal. Namun, memang dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai periode waktu yang dibutuhkan oleh seng dalam menstimulasi sistem imunitas.

Pada analisis model akhir *Cox proportional-hazards regression model* didapatkan tiga prediktor yang memengaruhi kejadian mukositis oral, yaitu kadar seng awal, status gizi, dan usia. Faktor prediktor lainnya, yaitu jenis kelamin, riwayat mukositis sebelumnya, klasifikasi morfologi LLA, klasifikasi risiko LLA dan kadar neutrofil tidak memiliki pengaruh yang signifikan setelah dilakukan *adjusted*. Hasil penelitian oleh Cheng dkk²³ melaporkan bahwa status neutropenia berhubungan dengan peningkatan insidens mukositis oral akibat kemoterapi. Kadar neutrofil yang rendah akan menurunkan kemampuan proteksi dari infeksi sehingga mempermudah kolonisasi mikroba pada mukosa oral. Pada penelitian ini, kadar neutrofil tidak tampak memengaruhi kejadian mukositis. Rerata kadar neutrofil kedua kelompok berbeda, tetapi kadar tersebut masih dalam rentang normal atau tidak didapatkan adanya neutropenia (kadar neutrofil <4 sel/mm³).

Kadar seng awal juga terbukti dapat memberikan pengaruh terhadap risiko mukositis oral. Pada pasien dengan kadar seng yang lebih tinggi, risiko terjadi mukositis akan lebih rendah. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa cadangan seng dalam tubuh pasien yang menunjukkan efek jangka panjang seng dalam berbagai mekanisme tubuh ternyata lebih berperan daripada pemberian seng sewaktu. Hal ini kemungkinan juga dapat menjelaskan adanya faktor waktu dari seng untuk menstimulasi berbagai sistem tubuh agar menjadi optimal.

Status gizi telah diketahui sebagai faktor risiko untuk terjadinya mukositis oral. Pasien dengan status gizi buruk lebih rentan mengalami mukositis. Hal ini dipengaruhi oleh imunitas yang lebih rendah pada pasien dengan gizi buruk sehingga kemampuan proteksi dari infeksi menurun. Penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian mukositis oral lebih rendah pada pasien dengan status gizi baik.

Usia diketahui sebagai salah satu faktor risiko terjadinya mukositis oral. Menurut penelitian Cheng dkk,²³ usia yang lebih muda berisiko mengalami mukositis pasca-kemoterapi lebih besar karena

kemampuan mitosis sel epitel yang lebih cepat dan reseptor *epidermal growth factor* yang lebih banyak. Akan tetapi, penelitian tersebut mencakup anak dan dewasa dan tidak dijelaskan berapa *cut off point* dari usia tersebut. Secara umum, risiko kejadian mukositis pada anak memang lebih besar dibandingkan pada orang dewasa. Pada penelitian ini, usia yang lebih besar berisiko lebih tinggi untuk terjadi mukositis oral, tetapi usia subyek penelitian ini adalah pasien anak dengan usia 1 sampai 12 tahun. Hasil pada penelitian ini hampir serupa dengan penelitian oleh Ahmed dkk²⁴ yang melaporkan bahwa mukositis lebih banyak terjadi pada anak yang lebih besar, yaitu di atas 8 tahun dibandingkan usia 1 sampai 8 tahun. Hal tersebut dijelaskan karena semakin besar usia, paparan terhadap berbagai zat dan bahan kimia semakin banyak sehingga mempermudah terjadinya mukositis oral.

Walaupun hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan kejadian mukositis pada kelompok seng dan plasebo, tetapi hasil tersebut belum dapat digeneralisasikan pada populasi karena belum cukup bukti secara klinis. Kelemahan penelitian ini adalah jumlah subyek yang kecil sehingga kurang dapat mencerminkan hasil yang maksimal pada populasi. Penelitian dengan sampel yang lebih besar masih diperlukan pada penelitian selanjutnya untuk mendapatkan hasil yang lebih baik mengenai efektifitas suplementasi seng pada pasien anak yang menjalani kemoterapi.

Kesimpulan

Pemberian suplementasi seng pasien anak dengan LLA yang menjalani kemoterapi fase konsolidasi, tidak menurunkan kejadian mukositis oral, tetapi dapat menurunkan derajat keparahan mukositis oral yang terjadi.

Daftar pustaka

1. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;21:261-5.
2. Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtaari A, Soilaymani A, Khattab M. Determinants of severe oral mucositis in pediatric cancer patient: a prospective study. *Int J Clin Pediatr Dent* 2011;21:210-6.

3. Kapoor G, Sinha R, Abedin S. Experience with high dose methotrexate therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia in a tertiary care cancer centre of a developing country. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:448-53.
4. Mulatsih S, Astuti S, Purwantika Y. Kejadian dan tata laksana Mukositis pada pasien keganasan di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. *Sari Pediatri* 2008;4:230-4.
5. Cheng KK, Leung SF, Liang RH, Tai JW, Yeung RM, Thompson DR. Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18:1477-85
6. Cheng KK, Lee V, Li CH, Yuen HL, Hee HG, Epstein JB. Impact of oral mucositis on short-term clinical outcomes in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21:2145-52.
7. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, dkk. Intervention for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;4:1-77.
8. Kim JW, Cha Y, Kim SJ, dkk. Association of oral mucositis with quality of life and symptom clusters in patients with solid tumors receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2012;20: 395-403.
9. National Cancer Institute. Oral mucositis. Diunduh pada 29 Juli 2013. Didapat dari: [URL:http://www.cancer.gov](http://www.cancer.gov).
10. Multinational Association of Supportive Care in Cancer in Cancer/International Society of Oral Oncology. Oral mucositis. Diunduh pada 29 Juli 2013. Didapat dari: [URL:http://www.masc.org](http://www.masc.org).
11. Moslemi D, Babae N, Damavandi M, Pourghasem M, Moghadamnia AA. Oral zinc sulphate and prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a double blind, randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Res* 2014;12:235-41
12. Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K, Mizuta K, Itoh Y. Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer* 2010;127:1984-90.
13. Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, dkk. Preparation and clinical evaluation of a novel lozenge containing polaprezinc, a zinc-L-carnosine, for prevention of oral mucositis in patients with hematological cancer who received high-dose chemotherapy. *Med Oncol* 2016;433:1-7.
14. Arbabi-Kalati F, Deghatipour M, Moghaddam AA. Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Iran Med* 2012;7:413-17.
15. Mosalaei A, Nasrolahi H, Shafizad A, dkk. Effect of Oral zinc sulphate in prevention of radiation Induced oropharyngeal mucositis during and after radiotherapy in patients with head and neck cancers. *Middle east J Cancer* 2010;1:69-76.
16. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis : novel insight and opportunities. *J Support Oncol* 2007;5:3-10.
17. Sutaryo. Prinsip kemoterapi pada kanker anak. Dalam: Permono BH, Sutaryo, Ugrasena IDG, Windiastuti E, Abdulsalam M, penyunting. *Buku Ajar Hematologi-Onkologi Anak*. Edisi ketiga. Yogyakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2010.h.227-32.
18. Ariawati K, Windiastuti E, Gatot D. Toksisitas kemoterapi leukemia limfoblastik akut pada fase induksi dan profilaksis susunan saraf pusat dengan metotreksat 1 gram. *Sari pediatri* 2007;9:252-8.
19. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Agren MS. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen* 2007;15:2-16.
20. Ertekin MV, Koc M, Karslioglu I, dkk. The effect of oral zinc sulphate during radiotherapy on anti-oxidant enzyme activities in patient with head and neck cancer: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2004;58:662-8.
21. John E, Thomas CL, Lotze M. Zinc in innate an adaptive tumor immunity. *J Transl Med* 2010;8:3-58.
22. Hun SE, Lee HG, Yun CH, dkk. Effect of cellular zinc on the regulation of C2-ceramide induced apoptosis in mammary epithelial and macrophage cell lines. *Asian-Aust J Anim Sci* 2005;18:1741-45.
23. Cheng KK, Lee V, Li CH, Yuen HL, Epstein JB. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer* 2012;20:2335-42.
24. Ahmed K, Abdulla B, Saber T, Alharman M. Risk factor of oral mucositis in pediatric patients (less than 18 years old) receiving chemotherapy. *Int J Sci Res* 2015;4:245-9.