



Laporan Kasus

Pengaruh Suplementasi Zink Terhadap Mukositis Oral Terkait Radiasi Pasien Kanker Kepala dan Leher: Studi Kasus Dengan Pendekatan Berbasis Bukti

Yohana Elisabeth Gultom¹, Wina Sinaga¹

¹ Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Mukositis oral merupakan efek samping radiasi kanker kepala leher yang paling sering, khususnya pada dosis radiasi lebih dari 30 Gray (Gy). Patofisiologi mukositis oral terkait radiasi dapat disebabkan oleh inflamasi dan *reactive oxygen species* (ROS) yang dihasilkan oleh radiasi pengion. Zink merupakan kofaktor dari sintesis, DNA, protein, polimerasi RNA, dan transkriptase terbalik sehingga memiliki kemampuan penyembuhan luka sekaligus meningkatkan pertumbuhan sel dan sistem imunitas tubuh.

Objektif: Mengetahui efek pemberian suplementasi zink terhadap mukositis oral terkait radiasi pasien kanker kepala dan leher

Metode: Pencarian literatur dilakukan dengan advanced searching pada Pubmed, Embase, dan Cochrane dengan kriteria eligibilitas yang ditentukan oleh penulis.

Hasil: Terdapat 2 artikel yang relevan dengan pertanyaan klinis dan kriteria eligibilitas yang sudah ditetapkan, terdiri dari 1 *Randomized Clinical Trial* (RCT) dan 1 *Systematic Review/Meta-Analysis* (SR/MA). Penelitian RCT menyimpulkan suplementasi zink dapat bermanfaat dalam menangani mukositis oral dan penelitian SR/MA menyimpulkan bahwa tidak terdapat manfaat suplementasi zink terhadap mukositis oral pasien kanker kepala leher yang menjalani kemoradiasi.

Kesimpulan: Berdasarkan tinjauan kritis yang telah dilakukan dalam studi RCT dan SR/MA, suplementasi zink tidak mempengaruhi mukositis oral terkait radiasi kanker kepala dan leher.

Kata kunci: suplementasi zink, mukositis oral, orofaringeal mukositis, kanker kepala leher, radiasi, radioterapi

Abstract

Background: Oral mucositis is the most frequent radiation side effect of head and neck cancer, particularly at radiation doses greater than 30 Gray (Gy). The pathophysiology of radiation-related oral mucositis can be caused by inflammation and reactive oxygen species (ROS) generated by ionizing radiation. Zinc is a cofactor of synthesis, DNA, protein, RNA polymerization, and reverse transcriptase so that it has the ability to heal wounds while increasing cell growth and the body's immune system.

Objective: To determine the effect of zinc supplementation on radiation-related oral mucositis in head and neck cancer patients.

Methods: Literature search was conducted by advanced searching on Pubmed, Embase, and Cochrane with eligibility criteria determined by the author.

Results: There were 2 articles relevant to the clinical question and eligibility criteria that had been set, consisting of 1 *Randomized Clinical Trial* (RCT) and 1 *Systematic Review/Meta-Analysis* (SR/MA). The RCT study concluded that zinc supplementation could be beneficial in managing oral mucositis and the SR/MA study concluded that there was no benefit of zinc supplementation on oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing chemoradiation.

Conclusion: Based on a critical review of RCT and SR/MA studies, zinc supplementation does not affect head and neck cancer radiation-related oral mucositis.

Keywords: zinc supplementation, oral mucositis, oropharyngeal mucositis, head and neck cancer, radiation, radiotherapy

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Mukositis terkait radiasi merupakan penyulit radiasi yang berpengaruh terhadap malnutrisi. Suplementasi zink berperan dalam penyembuhan jaringan mukosa.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Efek pemberian suplementasi zink terhadap mukositis oral terkait radiasi.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6281288135551

E-mail: yohanaelisabethgultom@gmail.com

ARTICLE INFORMATIONReceived: December 1st, 2023Revised: March 18th, 2024Available online: June 24th, 2024**Pendahuluan**

Kanker kepala leher, yang berasal dari kavitas oral, nasofaring, orofaring, laring, hipofaring, menempati urutan keenam kanker tersering di seluruh dunia.¹ Kanker laring adalah kanker paling banyak pada kepala leher dan memiliki kejadian 1-2% dari seluruh keganasan.² Kanker laring sendiri paling banyak terjadi pada usia rerata 61,6 tahun (48-78 tahun), laki-laki, dan lokasi supraglotis.³ Jenis histologi terbanyak adalah karsinoma sel skuamosa (KSS).³ Merokok, alkohol, dan infeksi virus HPV dapat menjadi faktor etiologi mayor penyebab karsinoma skuamosus sel laring.^{3,4}

Diagnosis KSS laring ditandai adanya gejala suara serak pada tahap awal dan dispnoe pada tahap selanjutnya sehingga memerlukan trakeostomi dan ditegakkan melalui pemeriksaan histopatologi.⁵ KSS kepala dan leher diterapi dengan pembedahan dan diikuti dengan radiasi adjuvan atau kemoterapi dengan kemoradiasi atau kemoradioterapi.⁵

Malnutrisi pada kanker kepala dan leher menempati urutan pertama dari seluruh keganasan dan angka kejadiannya dapat mencapai 25-67%.⁶ Malnutrisi dapat disebabkan kurangnya asupan energi akibat disfagia, odinofagia terkait tumor atau akibat efek samping radioterapi.⁷ Konsekuensi akibat radioterapi atau kemoradioterapi adalah mukositis dan dapat disertai keluhan lain seperti mulut kering, kehilangan rasa, disfagia, xerostomia, mual, dan muntah.⁶ Hal inilah yang dapat meningkatkan lama rawat, penambahan perawatan suportif, dan kegagalan intervensi yang akhirnya memiliki dampak negatif ekonomis.⁸ Mukositis dapat terjadi secara bertahap setelah dimulai radioterapi dua sampai tiga minggu dan mengalami perbaikan sampai lima minggu pascaradiasi. Faktor yang dapat memperburuk mukositis adalah higien oral buruk, merokok, konsumsi alkohol, kurangnya hidrasi, dan komorbid defisiensi imun (diabetes, HIV/AIDS, penyakit ginjal).⁹ Mukositis oral terkait radiasi dapat terjadi akibat inflamasi dan *reactive oxygen species* (ROS) yang dibentuk oleh radiasi pengion.⁸ Zink berpotensi mengurangi cedera

oksidan tersebut melalui perannya dalam sintesis kolagen, fibroblas, proliferasi keratinosit.⁸ Zink juga bekerja sebagai kofaktor berbagai proses seluler seperti sintesis DNA, protein, polimerase RNA, dan transkriptase terbalik. Dengan demikian zink dapat berperan dalam penyembuhan luka sekaligus meningkatkan pertumbuhan sel dan sistem imunitas tubuh.⁸ Studi kasus ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian suplementasi zink terhadap mukositis oral terkait radiasi pasien kanker kepala dan leher.

Kasus

Tn. SI, 59 tahun datang ke poliklinik gizi radioterapi RSCM dengan keluhan nyeri tenggorokan sejak menjalani radiasi ke-10. Pasien sedang menjalani radiasi luar setelah pengangkatan pita suara yang mengalami tumor ganas dan mengeluh nyeri menelan. Pada pemeriksaan didapatkan plak keputihan pada mukosa lidah dan orofaring, tidak ada perdarahan dan nekrosis. Pasien didiagnosis sebagai mukositis oral terkait radiasi pada karsinoma sel skuamosa (KSS) laring T4aN1M0 pasca laringektomi total dan selective neck dissection on EBRT IMRT ke-2 lokoregional 60/54 Gy 30 fraksi, saat ini fraksi ke 10 dari 30 fraksi dan dikonsulkan oleh dokter spesialis onkologi radiasi kepada dokter spesialis gizi klinik untuk memberikan terapi nutrisi pasien tersebut. Dokter menanyakan apakah suplementasi zink dapat bermanfaat mengatasi mukositis oral?

Metode

Pertanyaan klinis pada penelitian ini ditentukan berdasarkan populasi, intervensi, perbandingan, dan hasil (*population, intervention, comparisons, outcomes/PICO*). Pertanyaan klinis untuk penelitian ini adalah apakah suplementasi zink dapat menurunkan kejadian mukositis oral pada pasien kanker kepala dan leher yang menjalani radioterapi?

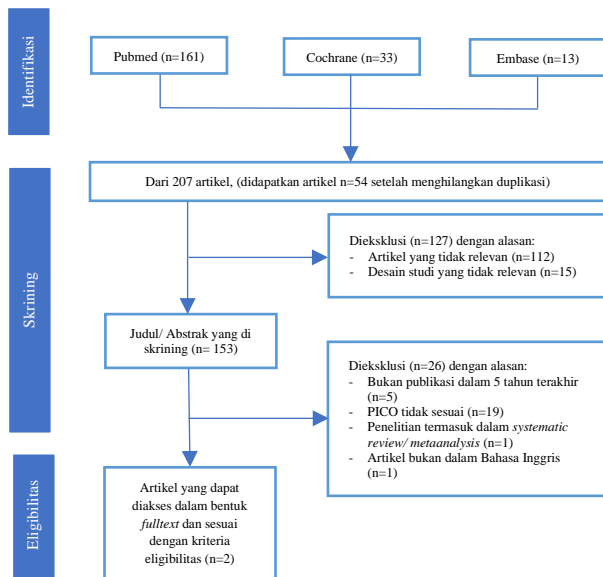
P : Pasien kanker kepala dan leher yang menjalani radioterapi

I : suplementasi zink

C : plasebo
 O : mukositis oral

Artikel yang dipilih memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut, yaitu: (1) usia 18-65 tahun, (2) terdiagnosis kanker kepala leher dan sedang menjalani radioterapi dengan atau tanpa kemoterapi, (3) kelompok eksperimen mendapatkan suplementasi zink oral dan kelompok kontrol mendapatkan plasebo, dan (4) terdapat kejadian mukositis. Penelitian ini mengeksklusi penelitian yang tidak dilakukan pada manusia, artikel *fulltext* tidak tersedia, menggunakan bahasa selain bahasa Inggris.

Pencarian literatur dilakukan secara independen pada tiga database yaitu Pubmed, Embase, dan Cochrane. Alur pencarian terdapat pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur pencarian literatur

Kata kunci yang digunakan "zinc supplementation", "zinc supplement", "oral mucositis", "oropharyngeal mucositis", "head and neck cancer", "head and neck carcinoma", dan "radiotherapy". Sementara itu, penulis juga melakukan pemeriksaan dengan Mendeley untuk mengeksklusi duplikasi artikel. Penulis akan melakukan tinjauan secara kritis menggunakan Oxford Centre of Evidence-based Medicine (CEBM) yang akan dilakukan oleh dua penulis. Tinjauan tersebut menilai aspek validitas, kepentingan, dan penerapan penelitian. Keterbatasan dalam studi ini adalah keterbatasan artikel yang tersedia dalam *free fulltext* sehingga referensi studi kasus ini terbatas.

Hasil

Studi ini mendapatkan literatur dari Pubmed sebanyak 161 literatur, dari Embase 13 literatur, dan Cochrane 4 literatur (Gambar 1). Hasil pencarian literatur dilakukan penyaringan terhadap kemungkinan duplikasi dengan bantuan program Mendeley. Jika ditemukan hasil pencarian berupa *Randomized Clinical Trial* (RCT) dan *Systematic Review/Meta-Analysis* (SR/MA) yang menggunakan RCT maka *reviewer* akan mengeluarkan artikel RCT yang sudah termasuk di dalam SR/MA untuk menghindari duplikasi. Kemudian diseleksi dengan cara membandingkan judul dan abstrak dengan PICO dari pertanyaan klinis yang sudah ditetapkan, serta ketersediaan *fulltext*. Untuk semua artikel yang didapat, dilakukan seleksi berdasarkan kriteria eligibilitas.

Berdasarkan strategi pencarian literatur tersebut, didapatkan dua artikel yang memenuhi kriteria inklusi dari studi ini. Kedua artikel tersebut adalah terdiri dari 1 RCT dan 1 SR/MA. Hasil pencarian literatur dapat dilihat pada Tabel 1-3. Hasil telaah kritis terhadap kedua artikel menunjukkan validitas yang baik. Salah satu artikel menunjukkan hasil yang bermakna secara statistik dan artikel lainnya menunjukkan hasil yang tidak bermakna. Hasil penelitian pada kedua artikel tersebut dapat diaplikasikan pada setting klinis yang sesuai dengan skenario klinis yang sudah disampaikan di awal (Tabel 1 dan Tabel 2).

Tabel 1. Kriteria Validasi

Studi	PICO	Strategi Review/ Desain	Randomisasi	Kesamaan perlakuan	Blinding	Similaritas	Pengukuran Luaran	Level of evidence
Anandhi dkk. ¹⁰	+	+	+	+	+	+	+	1a
Shuai dkk. ¹¹	+	+	+	+	+	+	+	1a

Tabel 2. Kriteria Relevansi

Penulis	Kesamaan Populasi	Kesamaan faktor penentu	Kesamaan luaran
Anandhi dkk. ¹⁰	+	+	+
Shuai dkk. ¹¹	+	+	+

Tabel 3. Pengkajian Karakteristik Literatur

Studi	Desain Studi	Populasi	Intervensi		Luaran	Hasil Penelitian
			Kelompok Eksperimen	Kelompok Kontrol		
Anandhi dkk. ¹⁰	RCT	120 orang pasien dewasa (60 orang kelompok kontrol dan 60 orang kelompok eksperimen)	Suplementasi zink 150 mg per hari pada kelompok eksperimen	Tablet plasebo tiga kali sehari	Mukositis oral	<ul style="list-style-type: none"> - Pada kelompok kontrol mukositis terjadi pada minggu ke-2 (rerata 1260 GY) pada semua anggota kelompok, sedangkan pada kelompok eksperimen hanya terjadi pada 30% anggota kelompok. - Mukositis derajat II dan III terjadi lebih awal ($P=0,001$) pada kelompok kontrol. - Terdapat perubahan responsif yang signifikan pada derajat mukositis oral sebelum dan sesudah radioterapi pada kelompok eksperimen ($p=0,001$).
Shuai dkk. ¹¹	SR/MA dari 4 RCT	Pasien dewasa yang terkonfirmasi diagnosis kanker kepala dan leher	RCT Ertekin dkk Suplementasi kapsul zink sulfat 50 mg tiga kali sehari interval 8 jam	Kapsul plasebo tiga kali sehari	Mukositis oral	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak terdapat perubahan mukositis oral terkait radiasi pada pasien kanker kepala dan leher oleh suplementasi zink (RR 0,97 IK95% =0,74-1,28, $P=0,07$) - Suplementasi zink tidak memiliki pengaruh dalam menurunkan derajat keparahan mukositis oral (derajat sedang: RR, 0.84; KI 95% = 0,14-4,87; $P = 0.85$, $I^2 = 89\%$, derajat berat: RR, 0.43; 95% CI, 0.00-38.98; $P = 0.71$, $I^2 = 79\%$)
		RCT Mosalaei dkk	Suplementasi kapsul zink sulfat 220 mg tiga kali sehari interval 8 jam	Kapsul plasebo tiga kali sehari		
		RCT Gorgu dkk	Suplementasi kapsul zink sulfat 25 mg empat kali sehari	Tidak diberi suplementasi		
		RCT Moslemi dkk	Suplementasi kapsul zink sulfat 30 mg tiga kali sehari	Kapsul plasebo tiga kali sehari		

Pembahasan

Studi ini menemukan dua artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Anandhi dkk. melakukan penelitian RCT terhadap 120 pasien kanker kepala dan leher (orofaring dan hipofaring) yang menjalani kemoradioterapi pada Rumah Sakit Kanker Pemerintah Arignar Anna Memorial di

India pada bulan Januari 2018 – Desember 2019. Kriteria inklusi yang dipilih memiliki kesamaan dengan studi yaitu pasien usia 18 hingga 65 tahun. Tujuan penelitian Anandhi dkk tersebut untuk mengetahui efek suplementasi terhadap mukositis terkait radiasi pada derajat III dan IV-A kanker orofaring dan hipofaring yang diberi penguat

kemoterapi cisplatin. Penulis menggunakan derajat mukositis dari *Radiotherapy Oncology Group* (RTOG) menjadi empat derajat, yaitu: derajat 0 tanpa ada perubahan di atas lapisan basal, derajat I terdapat iritasi dengan adanya gejala nyeri ringan tanpa bantuan analgesik, derajat III terdapat bercak mukositis yang menyebar disertai produksi cairan serosanguin dapat disertai gejala nyeri sedang yang membutuhkan analgesik, derajat III mukositis disertai fibrin yang terfokus dapat disertai nyeri berat membutuhkan narkotik, dan derajat IV terdapat ulserasi, perdarahan, dan nekrosis. Pasien eksperimen yang mendapat suplementasi tablet zink sulfat 150 mg sekali sehari dan pasien kontrol diberikan tablet plasebo dengan warna dan bau yang sama. Kemudian diberi perlakuan yang sama selama menjalani kemoradioterapi. Evaluasi dilakukan pada minggu pertama sampai keenam dan dua minggu postkemoradioterapi. Untuk menghindari bias dilakukan penyamaran alokasi antara kelompok eksperimen dan kontrol.¹⁰

Hasil penelitian Anandhi mendapatkan pada kelompok kontrol mukositis terjadi pada minggu ke-2 (rerata 1260 cGY) pada semua anggota kelompok, sedangkan pada kelompok eksperimen hanya terjadi pada 30% anggota kelompok. Mukositis derajat II dan III terjadi lebih awal ($P=0,001$) pada kelompok kontrol. Mukositis derajat IV terjadi pada 12 pasien (10%) pasien kontrol sehingga memerlukan jeda terapi selama seminggu. Terdapat perubahan responsif yang signifikan pada derajat mukositis oral sebelum dan sesudah radioterapi pada kelompok eksperimen ($p=0,001$, uji Friedman).¹⁰

Berbeda halnya dengan penelitian Shuai dkk.¹¹ Penelitian tersebut melakukan penelitian SR/MA terhadap empat RCT yang dilakukan di Iran dan Turki dan melibatkan 162 pasien kanker kepala dan leher yang berusia median 50 tahun. Penulis juga menggunakan derajat mukositis dari *Radiotherapy Oncology Group* (RTOG) menjadi empat derajat.¹¹ Studi tersebut menghindari bias dengan alat asesmen bias Cochrane. Suplementasi zink yang diberikan tiap studi bervariasi. Suplementasi zink tidak memiliki pengaruh dalam menurunkan derajat keparahan mukositis oral (derajat sedang: RR, 0.84; KI 95% = 0,14–4,87; $P = 0.85$, I2 = 89%, derajat berat: RR, 0.43; 95% CI, 0.00–38.98; $P = 0.71$, I2 = 79%)

Mineral zink di dalam tubuh sebanyak 85% dijumpai di organ otot skelet dan tulang (0,1% di

dalam plasma dan 75% terikat dengan albumin).¹² Di dalam kavitas oral secara alamiah terdapat dalam beberapa tempat, seperti air ludah, plak dental, dan jaringan padat gigi.¹³ Zink berperan penting dalam memelihara integritas epitel dan jaringan melalui stimulasi pertumbuhan sel dan menekan apoptosis, serta sebagai kofaktor aktivitas enzim untuk stabilitas membran sel, struktur DNA dan RNA. Enzim utama yang terlibat dalam katalisis seperti dehidrogenase, transferase, hidrolase, liase, isomerase, dan ligase.¹² Pada tingkat seluler zink berperan dalam transduksi sinyal, transkripsi, dan replikasi. Dengan demikian zink berperan penting dalam pertumbuhan dan fungsi imun, sintesis proteoglikan, antioksidan, pembentukan kolagen, dan penyembuhan luka.^{8,14} Zink juga berperan sebagai antioksidan melalui proteksi oksidasi terhadap kelompok sulfhidril dan inhibisi produksi ROS dengan transisi logam. Zink dapat menginduksi sintesis metalotionin yang dapat berperan dalam homeostasis sel terkait metal. Metalotionin ini yang memiliki afinitas kuat terhadap radikal bebas sehingga memiliki efek sitotoksik terhadap ROS dan radiasi pengion. Zink dapat menjadi kompetitor utama zat besi dan tembaga dalam mengatalisis produksi radikal hidroksil dari H₂O₂, selanjutnya menurunkan produksi radikal hidroksil tersebut.¹⁰ Mekanisme tersebut diperlukan dalam proteksi terhadap kerusakan selama respon inflamasi.¹⁰

Defisiensi zink dapat dihubungkan dengan kerusakan mukosa oral.¹³ Mukositis oral merupakan efek samping radioterapi dan kemoterapi dan kejadiannya dapat mencapai 90%.¹³ Defisiensi zink juga dapat mempengaruhi sistem imun sehingga meningkatkan kejadian infeksi. Peran zink dalam hal ini adalah sebagai imunokompeten yang besar dalam imunitas seluler daripada imunitas humoral secara khusus neutrofil dan monosit dan aktivitas endokrin timus, molekul presentasi antigen oleh *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II, sel *natural killer*, produksi sitokin, dan keseimbangan TH1/TH2.¹⁰ Angka kecukupan zink pada perempuan dan laki-laki dewasa usia 19-25 tahun adalah 8 dan 11 mg.

Pasien pada skenario kasus laki-laki atas nama Tn. SI berusia 59 tahun memiliki diagnosis dan karakteristik yang sama dengan populasi pada kedua studi. Pemberian suplementasi zink tidak dapat diberikan untuk menangani mukositis oral

yang diakibatkan oleh efek samping radiasi pada karsinoma sel skuamosa laring.

Simpulan

Penggunaan suplementasi zink tidak dapat menjadi terapi tambahan pada pasien mukositis oral terkait radiasi. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan manfaat suplementasi zink terhadap mukositis oral terkait radiasi dengan jumlah sampel yang lebih banyak, dosis yang sesuai, dan metode penelitian yang lebih beragam.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan laporan kasus berbasis bukti ini.

Daftar Pustaka

1. Guo K, Xiao W, Chen X, Zhao Z, Lin Y, Chen G. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer: A Population-Based Study. *Biomed Res Int.* 2021; 1-14.
2. Daquan W, Tian W, Shen N, Danzheng L, Xinsheng H. Decrement of prognostic nutrition index in laryngeal diseases: from precancerous lesion to squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2021;141(12):1070-1074.
3. Jung K, Narwal M, Min SY, Keam B, Kang H. Squamous cell carcinoma of head and neck: What internists should know. *Korean J Intern Med.* 2020;35(5):1031-1044.
4. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Med. Sci.* 2023, 42: 1-12.
5. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Prim.* 2020; 6: 1-22.
6. Martinovic D, Tokic D, Mladinic EP, et al. Nutritional Management of Patients with Head and Neck Cancer. *Nutrients.* 2023; 15:1-14.
7. Brewczyński A, Jabłońska B, Mrowiec S, Skłodowski K, Rutkowski T. Nutritional support in head and neck radiotherapy patients considering HPV status. *Nutrients.* 2021;13:1-25.
8. Sahebnaßagh M, Aksi V, Eslami F, et al. Prevention of radiotherapy-related oral mucositis with zinc and polyherbal mouthwash: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur J Med Res.* 2023;28:1-9.
9. Brook I. Early side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Cancer/Radiotherapie.* 2021;25:507-513.
10. Anandhi P, Sharief R, Rahila C. The benefit of zinc sulfate in oropharyngeal mucositis during hyperfractionated accelerated concomitant boost radiotherapy with concurrent cisplatin for advanced-stage oropharyngeal and hypopharyngeal cancers. *Indian J Palliat Care.* 2020;26:437-43.
11. Shuai T, Tian X, Shi B, Chen H, Liu X ling, Yi L juan. Prophylaxis With Oral Zinc Sulfate Against Radiation Induced Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Front. Oncol.* 2019; 9:1-8.
12. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr.* 2022;41:1357-1424.
13. Uwitonze AM, Ojeh N, Murererehe J, Atfi A, Razzaque MS. Optimal Oral Health. *Nutrients;* 12:1-14.
14. Chaitanya NCSK, Shugufta K, Suvarna C, et al. Meta-analysis on the efficacy of zinc in oral mucositis during cancer chemo and/or radiotherapy-an evidence-based approach. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2019;65:184-191. .