

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyebab kematian tertinggi kedua di dunia setelah penyakit jantung. WHO mengatakan bahwa sekitar 9,6 juta kematian pada tahun 2018 terjadi akibat kanker. Artinya, satu dari enam kematian di dunia disebabkan oleh kanker. Morbiditas akibat kanker yang terus meningkat secara global telah menyebabkan permasalahan fisik, emosi, dan keuangan pada individu, keluarga, komunitas, dan sistem kesehatan (*World Cancer Data*, 2018).

The Global Cancer Observatory (GCO) merilis data kasus baru kanker pada tahun 2020 mencapai 19 juta kasus. Sebanyak 396.914 kasus baru di antaranya terjadi di Indonesia. Adapun jenis kanker yang paling banyak menjangkiti adalah kanker payudara, serviks, dan paru. Sementara itu, kanker nasofaring menempati urutan tertinggi dalam kanker kepala leher, sekaligus masuk dalam lima besar kanker yang paling sering muncul di Indonesia, yakni sejumlah 19.943 kasus baru atau sekitar 5% dari seluruh jenis kanker (World Health Organization, 2020). Nur Nathania *et al*, mendapatkan profil kanker kepala leher di Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2013-2018 yakni sejumlah 2.952 penderita kanker kepala leher. Karsinoma nasofaring (31.20%) menempati urutan tertinggi, disusul oleh kanker sinonasal (19.65%), dan kanker laring

(14.16%) (Nathania *et al.*, 2021)

Sesungguhnya Allah SWT menciptakan segala macam penyakit dengan kepastian sekaligus menciptakan penawarnya. Seperti halnya pasien yang sedang mengalami kanker kepala dan leher, mereka tetap sabar menjalani apa yang telah Allah berikan dan melakukan radioterapi sebagai penawar dari penyakit mereka. Mereka juga tidak menyerah dalam menjalankan terapi tersebut. Sesungguhnya tidak ada yang sia-sia jika mereka ingin berusaha.

Dari Ibnu Mas'ud, bahwa Rasulullah bersabda:

إِنَّ اللَّهَ لَمْ يَنْزِلْ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً، عِلْمُهُ مَنْ عِلْمَهُ وَجَهْلُهُ مَنْ جَهْلُهُ

“Sesungguhnya Allah tidaklah menurunkan sebuah penyakit melainkan menurunkan pula obatnya. Obat itu diketahui oleh orang yang bisa mengetahuinya dan tidak diketahui oleh orang yang tidak bisa mengetahuinya.” (H.R. Ahmad, Ibnu Majah, dan Al-Hakim).

Radioterapi adalah suatu pengobatan penting untuk menghilangkan sel kanker dengan menggunakan metode ionisasi radiasi, seperti sinar x, sinar gamma, dan jenis elektron dengan energi tinggi (Rahman *et al.*, 2019). Prinsip utama radioterapi adalah merusak materi genetik dari sel kanker sehingga sel kehilangan kemampuan untuk berproliferasi (Setyawan & Djakaria, 2014).

Radioterapi kepala dan leher adalah salah satu terapi pengobatan pada pasien yang mengalami kanker pada daerah kepala dan leher. Kanker kepala dan leher meliputi nasofaring, orofaring, laring, dan hipolaring. Hal

tersebut banyak ditemukan di usia 40-50 tahun (Surjadi & Amtha, 2013). Radioterapi yang diberikan selama pengobatan kanker kepala dan leher dapat memicu terjadinya kerusakan sel dan menyebabkan terjadinya perubahan pada rongga mulut. Efek sitotoksik dari radioterapi mengakibatkan stress oksidatif, peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), dan meningkatkan radikal bebas. Radikal bebas yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan DNA pada sel epitel di mukosa oral (Marliyawati *et al.*, 2016). Dampak yang ditimbulkan seperti mukositis, xerostomia dan osteoradionecrosis (Supriatno & Subagyo, 2011).

Mukositis oral merupakan salah satu efek samping paling sering terjadi pada pasien kanker yang sedang menjalani terapi radiasi. Elting *et al.* (2008) melaporkan risiko mukositis identik terjadi pada 126 pasien dengan rongga mulut atau tumor orofaring, serta 65 pasien dengan tumor laring atau hipofaring, yang keduanya melakukan tindakan *radiography*. Hasil penelitian Fleckenstein *et al.* (2011) menunjukkan bahwa keseluruhan pasien yang terdiri dari 14 pria dan 2 wanita yang hanya menerima tindakan RT, 13 pria dan 2 wanita yang menerima RCT, secara keseluruhan mengalami mukositis. DSB (*DNA Double-Strand Breaks*) yang tidak diperbaiki dalam kurun waktu 24 jam memiliki tingkat keparahan mukositis lebih tinggi dibandingkan pasien yang diberikan treatment perbaikan setelah paparan radiasi dalam kurun waktu 24 jam. Hasil penelitian tersebut didukung oleh De Lima *et al.* (2012) yang menyebutkan bahwa pada keseluruhan objek penelitian yaitu pasien kanker kepala dan leher dengan usia 18-75 tahun

dengan tindakan *comoradiography* secara keseluruhan mengalami mukositis oral selama masa pengobatan. Mukositis yang diinduksi oleh radiasi dikenal dengan *radiation induced oral mucositis (RIOM)*. Sebuah studi mendapatkan prevalensi mencapai 40% dari seluruh pasien (Razmara & Khayamzadeh, 2019). Studi lain yang dilakukan di Brazil, mendapatkan prevalensi mukositis oral yang diinduksi oleh radiasi yakni 41.9% dan lebih tinggi pada laki-laki (78.2%) (Pereira *et al.*, 2019).

RIOM dimulai dengan inflamasi akut pada mukosa oral, lidah, dan faring setelah pemberian radioterapi dan dapat berprogres mengancam nyawa bila menyebabkan keterbatasan asupan nutrisi yang berakibat penurunan berat badan. Hal ini menyebabkan terapi pada kanker menjadi terputus dan perlu penyesuaian dosis fraksinasi radiasi (Maria *et al.*, 2017). Studi menemukan bahwa terdapat derajat berkembangnya RIOM, dimulai dengan fase preulser yang ditandai dengan hiperemia dan eritema, kemudian diikuti fase epithelial dimana terdapat beberapa derajat deskuamasi dan kerusakan membrane basal dengan kehilangan barrier protektif, dan diikuti oleh fase postulseratif, tergantung dari keparahan toksisitas jaringan. Dapat terjadi infeksi sekunder dengan bakteri gram negative atau jamur. Fase terakhir yakni fase penyembuhan dan fibrosis (Maria *et al.*, 2017).

1.1.1 Konteks Review

Ozon merupakan sebuah gas yang ditemukan pada pertengahan abad ke-19, sebuah molekul yang terdiri dari 3 atom oksigen yang secara struktur dinamik tidak stabil karena adanya status

mesomerik. Gas ini tidak berwarna, berbau tajam, dan mudah meledak dalam bentuk padat atau cair. Ozon memiliki waktu paruh 40 menit pada suhu 20⁰C dan 140 menit pada suhu 0⁰C. Meskipun ozon memiliki efek berbahaya, peneliti memercayai bahwa ozon juga memiliki efek terapeutik (Elvis & Ekta, 2011). Ozon dengan larutan air dilaporkan memiliki sifat desinfeksi dan sterilisasi, efek hemostatik, penyembuhan luka yang lebih baik, dan peningkatan suplai oksigen (Sghaireen, et al., 2020).

Terapi ozon pertama kali ditemukan oleh Christian Friedrich Schonbein pada tahun 1840. Lebih dari 100 tahun terapi ozon telah digunakan dan diterapkan sebagai salah satu alternatif terapi non-medikasi. Terapi ozon digunakan dalam bentuk gas atau sebagai air dan pelarut minyak untuk berbagai aplikasi medis dan gigi (Sghaireen, et al. 2020). Dalam kedokteran gigi, terapi ozon pertama kali digunakan oleh E. A. Fisch pada tahun 1930 sebagai desinfektan dan penyembuh luka dalam pembedahan gigi. Kegunaan utama ozon dalam kedokteran gigi yakni sebagai antimikroba (Tiwari et al., 2017). Ozon menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap bakteri anaerob yang terkait dengan penyakit periodontal dan penggunaannya direkomendasikan dalam terapi periodontal non-bedah. Ozon juga dilaporkan memiliki efek ampuh dalam mengurangi plak dan perdarahan pada pasien dengan *peri-implant* mukositis dalam persiapan untuk operasi (Sghaireen, et al., 2020).

Ozon yang digunakan dalam kedokteran gigi terdiri dari tiga bentuk yaitu *water-ozonated*, kombinasi *oil-water* ozon dengan minyak zaitun dan gas ozon (Sen & Sen, 2020). Ozon merupakan terapi alternatif dalam menangani beberapa penyakit dan berhasil menjadi bentuk terapi nonkonvensional dari penyakit iskemik seperti penyakit telinga tengah dan tuberculosis. Pada bidang onkologi, penggunaan ozon diketahui dapat memicu oksigenasi dari jaringan sehat maupun jaringan patologis. Efek biologisnya, ozon tidak terkait pada reseptor membrane atau intraseluler, namun bekerja sebagai antioksidan dan membrane PUFA dalam proses peroksidasi lipid. Mekanisme ini memicu produksi *second messengers* yakni H₂O₂ dan alkenal, yang keduanya mengaktifasi *nuclear factor erythroid 2 related factor 2* (Nrf-2). Aktivasi ini memiliki efek antioksidan dan anti-inflamasi dan supresi pada tumor tersebut. Selain itu, ozon dikenal sebagai terapi bio-oksidatif dengan imunostimulan, analgesic, dan antimikroba (Majorana *et al.*, n.d.; Simonetti *et al.*, 2017). Ozon dapat meningkatkan hemostatis dan pelepasan *growth hormone* dengan menghambat proliferasi mikroba serta mengatur enzim antioksidan sehingga dapat merangsang respon imun dan sirkulasi darah (Sghaireen, et al., 2020).

Pada kedokteran gigi, ozon dalam bentuk gas atau cairan dapat menghambat proliferasi bakteri, memicu penyembuhan luka, memicu asupan oksigen lokal, mengeliminasi bakteri kariogenik, desinfeksi

kanal akar, dan memicu hemostasis. Ozon dalam bentuk cairan memiliki efek biokompatibel tinggi dengan fibroblast, sementoblas, dan sel epitel. *Ozone Ultrafine Bubble Water* telah mendapatkan persetujuan oleh *The International Organization for Standardization* (ISO) sebagai produk paten ozon dalam bentuk cairan dengan diameter kurang dari 1100nm. ONBW menyimpan kemampuan oksidasi ozon cair selama lebih dari 6 bulan. Irigasi dengan ONBW telah diteliti dalam terapi penyakit periodontal dan mukositis karena terapi kanker. (Hayakumo *et al.*, 2014; Hayashi *et al.*, 2019)

1.1.2 Motivasi Melakukan Review

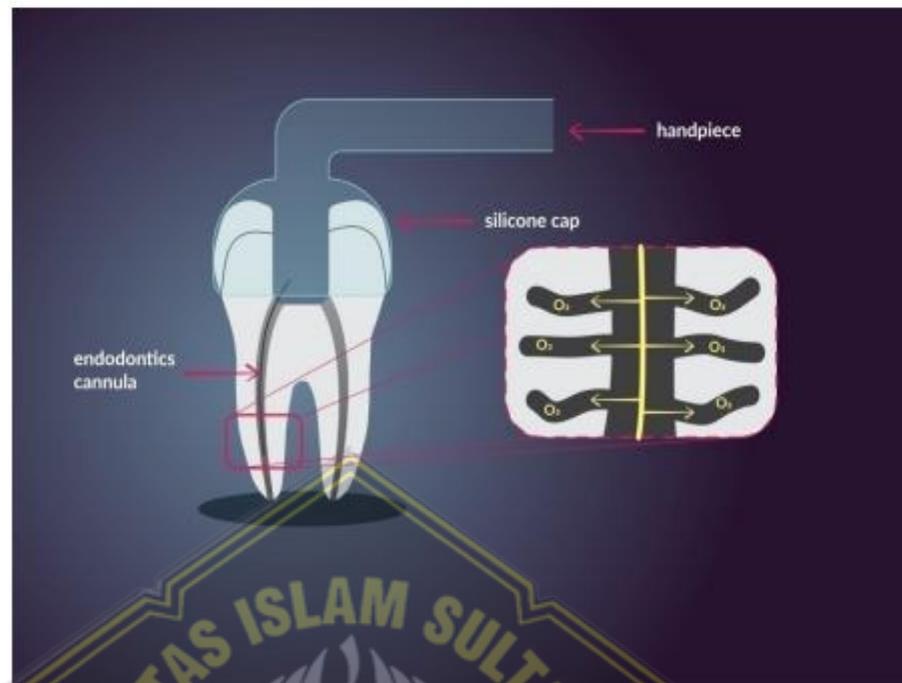
Dalam perkembangan ilmu pengetahuan diperlukan adanya pembaharuan teknologi. Begitu pula dalam pengobatan terapi pada pasien mukositis oral akibat Radioterapi. Terapi ozon baru-baru ini telah berkembang menjadi salah satu alternatif untuk pengobatan mukositis oral dan berbagai penyakit mulut lainnya. Ozon 10 kali lipat lebih larut dalam air daripada oksigen. Air ozon merupakan salah satu solusi perawatan terbaik pada sulkus gingiva, kantong periodontal. Air ozon dapat digunakan sebagai obat kumur pretreatment untuk pasien yang menjalani perawatan gigi sebagai langkah disinfeksi rongga mulut. Air ozon juga digunakan untuk melindungi praktek ahli bedah gigi, perawat serta staf teknis dari kontaminan aerosol dengan mencegah produksi biofilm di dalam dan luar drainase pada kursi gigi dengan cara melakukan sterilisasi (Sen & Sen, 2020).

1.1.3 Fokus Review

Ozon yang digunakan dalam bentuk cair efektif sebagai penghancur bakteri, jamur, dan virus yang menjadi penyebab mukositis oral. Air ozon digunakan sebagai obat kumur atau minuman pembunuh bakteri, virus, dan jamur untuk berbagai masalah seperti halitosis atau penyakit gusi yang lebih aman diaplikasikan pada perawatan gigi dibandingkan dengan gas (Suh, 2019). Ozon dapat membantu meredakan nyeri dan menyembuhkan pasien dengan mukositis oral. Shenberg *et al.*, (2011) menunjukkan bahwa pasien yang telah menjalankan kemoterapi dan radioterapi selama 3 minggu tanpa dilakukan terapi ozon, mengalami rasa nyeri di skala 7/10, dan hanya bisa mengkonsumsi makanan lunak. Selanjutnya, setelah melakukan terapi ozon, pasien merasakan nyeri berkurang dengan skala 2-3/10 (Shenberg *et al.*, 2011).

1.1.4 Novelty Review

Shenberg dan Blum (2011) melaporkan sebuah *treatment* dilakukan dengan cara ozon berbentuk gas yang diaplikasikan pada 40-60 detik per lesi, kemudian pasien berkumur dengan larutan gembung ozon dan air 2-4 ppm selama 1 sampai 2 menit hingga lesi membaik. Gambaran terapi ozon dapat dilihat pada gambar 1.1



Gambar 1.1 Skema penerapan perawatan ozon (Lubojanski et.al., 2021)

Hasil *treatment* tersebut memberikan dampak positif pada pasien mukositis oral akibat radioterapi dan kemoterapi dengan cara memungkinkannya untuk makan dengan normal, menghilangkan nyeri, dan meningkatkan kualitas hidup selama terapi. Selain itu, perbaikan yang signifikan ditunjukkan oleh nilai PD, PI, GI, dan jumlah bakteri di kuadran yang diobati dengan terapi ozon sebagai tambahan untuk perawatan periodontal non-bedah pada pasien periodontitis kronis dan agresif (Gebri, et al. 2020).

Adapun perkembangan penggunaan ozon pada kedokteran gigi dapat dilihat pada gambar 2.1 berikut.



Gambar 1.2 Timeline penggunaan Ozon pada kedokteran gigi
(Sumber: diolah peneliti)

1.2 Rumusan Review

Apakah terdapat informasi terbaru dari potensi air ozon dalam menurunkan derajat keparahan mukositis oral pada pasien pasca radioterapi kepala dan leher?

1.3 Tujuan Review

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui potensi air ozon dalam menurunkan derajat keparahan mukositis oral pada pasien pasca radioterapi kepala dan leher.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui perubahan derajat keparahan mukositis oral pada pasien pasca radioterapi kepala dan leher.
2. Untuk mengetahui informasi terbaru tentang manfaat air ozon.
3. Untuk mengetahui mekanisme terbaru dari air ozon.

