

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker kepala dan leher merupakan tumor ganas yang paling banyak mengenai sistem saluran nafas dan pencernaan, yang terdiri dari bibir, mulut, lidah, hidung, tenggorok, pita suara, bagian atas esofagus dan trakea.<sup>1</sup> Studi *Global Burden of Disease* (GBD) memperkirakan 890.000 kasus baru kanker kepala dan leher (rongga mulut dan bibir, nasofaring, faring dan laring) di seluruh dunia pada tahun 2017, mewakili 5,3% dari semua kanker (tidak termasuk kanker kulit nonmelanoma). Di antara jenis kanker tersebut kanker rongga mulut dan bibir memiliki insiden yang paling sering, diikuti oleh kanker laring. Angka kematian akibat kanker kepala dan leher ini mencapai 507.000 kematian, mewakili 5,3% dari semua kematian akibat kanker.<sup>2</sup> Lebih dari 50% kanker di kepala dan leher ditemukan pada kondisi stadium lanjut dan membutuhkan multimodalitas terapi dan cisplatin termasuk kedalam salah satu kombinasi terapinya. Data penderita kanker kepala dan leher poliklinik Subdivisi Onkologi THT-KL RSUP Dr M Djamil Padang yang menjalani kemoterapi menggunakan protokol kombinasi paclitaxel dan cisplatin dari bulan November 2021 - November 2022 berjumlah 265 layanan kemoterapi\*.

Cisplatin (*cis-diamminedichloroplatinum II*) merupakan agen kemoterapi yang sangat efektif dalam pengobatan berbagai neoplasma jaringan lunak seperti kanker testis, ovarium, serviks, kandung kemih, paru-paru dan kanker sel skuamosa kepala dan leher.<sup>3,4</sup> Cisplatin menjadi salah satu pilihan kemoterapi yang sering dipakai karena bersifat poten dalam degenerasi sel-sel kanker.<sup>5</sup> Cisplatin bekerja dalam sel tumor melalui mekanisme perusakan DNA dan produksi ROS (*reactive oxygen species*), yang menyebabkan kematian sel oleh mekanisme apoptosis. Kematian sel juga dapat terjadi melalui nekrosis ketika sel terkena konsentrasi tinggi cisplatin.<sup>6</sup> Kemoterapi menggunakan cisplatin memiliki efek samping ototoksik yang diperantarai radikal bebas yang mengakibatkan kematian sel rambut luar koklea yang menyebabkan gangguan pendengaran.<sup>4,7,8</sup>

Data poliklinik Onkologi THT-KL RSUP Dr. M Djamil Padang \*

Insiden ototoksisitas akibat cisplatin pada penderita dewasa terjadi sekitar 23% dan 50%, sementara pada anak-anak terjadi lebih dari 60%.<sup>8</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Arora dkk.<sup>9</sup> menemukan pada kemoterapi menggunakan cisplatin pada dosis 50mg/m<sup>2</sup> terjadi penurunan ambang dengar pada frekuensi 4-6 KHz pada 30% penderita, 67% pada frekuensi 8-12 KHz dan 57% pada frekuensi 16 KHz, untuk dosis cisplatin >80mg/m<sup>2</sup> terjadi penurunan ambang dengar frekuensi 4-6 KHz pada 91,66% penderita dan pada frekuensi 8-16 KHz sebanyak 100% kasus.<sup>9</sup> Keterlibatan frekuensi 500 Hz-2000 Hz terjadi pada dosis kumulatif lebih dari 400mg/m<sup>2</sup>.<sup>10</sup> Penelitian di RSUP DR M Djamil Padang terhadap penderita yang mendapatkan kemoterapi cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> sebanyak satu siklus yang dilakukan Rahman<sup>11</sup> menyimpulkan terdapat perubahan yang signifikan penurunan ambang dengar pada frekuensi 8000 Hz dengan sebagian besar mengalami kenaikan nilai ambang dengar yaitu 58% yang terdiri dari 28% terdapat perubahan kurang dari 10 dB dan 30% lebih dari 10 dB.

Dengan semakin banyaknya penggunaan cisplatin pada pilihan kemoterapi penderita keganasan, untuk meningkatkan angka harapan hidup. Tidak bisa dipungkiri efek ototoksik yang ditimbulkan dapat mempengaruhi kualitas hidup penderita.<sup>12</sup> Secara klinis cisplatin menyebabkan kondisi gangguan pendengaran sensorineural yang bersifat ireversibel, bilateral dan dikaitkan dengan tinitus, dimana masalah pendengaran pada frekuensi tinggi yang selanjutnya dapat merusak pendengaran frekuensi rendah. Pada studi histopatologi ototoksisitas akibat penggunaan cisplatin, ditemukan kerusakan pada sel rambut luar di daerah basal sampai ke bagian apeks koklea dan ini bisa menjadi progresif hingga merusak sel rambut dalam. Selain itu kerusakan juga dapat terjadi pada sel pendukung seperti stria vaskularis, ganglia spiralis.<sup>13</sup> Melihat tantangan ini banyak penelitian yang meneliti bagaimana usaha mencegah terjadinya ototoksisitas dari pemakaian cisplatin dengan tetap mendapatkan manfaat terapeutik dari penggunaan cisplatin tersebut. Usaha pencegahan nefrotoksik dengan pemberian larutan salin intravena untuk merangsang diuresis berhasil dilakukan, namun tidak memberikan efek terhadap pencegahan ototoksisitas.<sup>4</sup> Banyak pendekatan otoprotektif yang dikembangkan dengan hasil penelitian yang menjanjikan dalam usaha menghindari efek samping ototoksik pada pemakaian cisplatin. Pemberian medikasi secara

sistemik maupun lokal seperti melalui injeksi intratimpani yang dilakukan pada hewan coba telah banyak memberikan hasil yang signifikan. Agen yang digunakan adalah golongan thiol dan antioksidan seperti D- atau L-*methionine*, N-asetilsistein, *sodium thiosulfate*, *lipoic acid*, ekstrak *ginkgo biloba*, *alpha-tocopherol*.<sup>14</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Santosa dkk.<sup>15</sup> menggunakan *alpha-tocopherol* 400IU secara oral pada penderita kanker kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin dapat mencegah ototoksik. Penggunaan ginkgo biloba 80mg per oral sebagai agen otoproteksi juga diteliti oleh Barata dkk.<sup>16</sup> dengan kesimpulan terdapat efek yang bermakna secara yang dilihat pada pemeriksaan OAE.

Potensi masalah pada pemberian antioksidan adalah pengurangan efektivitas antitumor dari cisplatin. Sodium tiosulfat dan N-Asetilsistein mampu mengikat kovalen platinum, sehingga menghasilkan kompleks kemoterapi yang tidak aktif.<sup>14</sup> Hal ini menyebabkan penggunaan agen otoprotektif harus mempertimbangkan beberapa syarat yang harus dipenuhi, yaitu tingkat konsentrasi agen otoprotektif tinggi di telinga dalam, dan agen otoprotektif yang diberikan tidak mengurangi efektivitas kemoterapi.<sup>17</sup>

Injeksi intratimpani merupakan pendekatan yang sederhana dalam usaha mengantarkan obat ke telinga dalam. Injeksi intratimpani menggunakan kortikosteroid dan aminoglikosida sering dipakai dalam tatalaksana tuli mendadak, penyakit Meniere dan tinnitus.<sup>18</sup> Pemberian agen otoprotektif melalui injeksi intratimpani bersesuaian dengan kerusakan yang ditimbulkan akibat penggunaan cisplatin dimana terjadi kerusakan pendengaran pertama kali pada frekuensi tinggi. *Round Window Membrane* (RWM) menjadi jendela untuk transport obat ke telinga dalam yang lokasinya dekat dengan tonotopik frekuensi tinggi pada dasar koklea.<sup>19</sup> Usaha mencegah terjadinya ototoksitas akibat cisplatin melalui jalur intratimpani memiliki keunggulan dalam konsentrasi obat yang lebih optimal masuk ke telinga dalam. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan dosis yang lebih rendah dibandingkan penggunaan sistemik sehingga dapat menghindari efek samping sistemik dari obat yang diberikan.

Beberapa publikasi yang menerangkan penggunaan teknik injeksi intratimpani dalam usaha pencegahan ototoksik seperti penggunaan deksametason sebagai upaya pencegahan ototoksik yang dilakukan oleh Marshak dkk.<sup>20</sup> dengan

kesimpulan pemberian injeksi deksametason dapat mencegah penurunan ambang dengar pada frekuensi 6000 Hz. Penelitian yang berbeda yang dilakukan oleh Wail dkk.<sup>21</sup> pemberian kortikosteroid intratimpani memiliki pengaruh minimal dalam mencegah penurunan ambang dengar difrekuensi 6000 Hz dan 8000 Hz. Sementara penelitian yang dilakukan Sarafras dkk.<sup>12</sup> yang membandingkan efektivitas N-asetilsistein dengan deksametason dalam proteksi ototoksik menyimpulkan N-asetilsistein memiliki efek proteksi yang signifikan pada frekuensi tinggi terutama pada frekuensi 4000Hz dan 8000Hz. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Yoo dkk.<sup>7</sup> pemberian N-Asetilsistein intratimpani secara statistik tidak memberikan pengaruh yang signifikan dalam proteksi ototoksisitas akibat cisplatin, namun pada 2 penderita yang diteliti memberikan gambaran otoprotektif. Selain itu N-asetilsistein merupakan obat yang murah dan mudah didapat, jika implementasi obat tersebut berhasil sebagai terapi pencegahan ototoksik kemungkinan penggunaan alat bantu dengar dan implan koklea sebagai metode rehabilitasi tidak perlu dilakukan.<sup>22</sup> Oleh karena itu peneliti berkeinginan melakukan penelitian pengaruh pemberian N-asetilsistein intratimpani terhadap ambang dengar penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah ada pengaruh injeksi N-asetilsistein intratimpani terhadap perubahan ambang dengar penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin.

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

Terdapat pengaruh injeksi N-asetilsistein intratimpani terhadap perubahan ambang dengar penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh injeksi N-asetilsistein intratimpani terhadap perubahan ambang dengar penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin.

#### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui ambang dengar sebelum kemoterapi cisplatin pada kelompok kontrol dan kelompok injeksi N-asetilsistein intratimpani (perlakuan)
2. Mengetahui ambang dengar sesudah kemoterapi cisplatin pada kelompok kontrol dan kelompok injeksi N-asetilsistein intratimpani (perlakuan)
3. Mengetahui perubahan ambang dengar sebelum dan sesudah mendapat kemoterapi cisplatin pada kelompok kontrol
4. Mengetahui perubahan ambang dengar sebelum dan sesudah mendapat kemoterapi cisplatin pada kelompok injeksi N-asetilsistein intratimpani (perlakuan)
5. Mengetahui pengaruh injeksi N-asetilsistein intratimpani terhadap perubahan ambang dengar penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Bidang Akademik**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang pengaruh injeksi N-asetilsistein intratimpani terhadap perubahan ambang dengar penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin.

##### **1.5.2 Bidang Pelayanan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan sebagai tatalaksana pencegahan ototoksisitas pada penderita yang mendapat kemoterapi dengan cisplatin.

##### **1.5.3 Bidang Penelitian**

Diharapkan penelitian ini dapat mengetahui pengaruh injeksi N-asetilsistein intratimpani terhadap perubahan ambang dengar penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin sebagai landasan untuk penelitian klinis lebih lanjut.