

## BAB I

### PENDAHULUAN

Tumor kepala leher menurut *American Joint Committee on Cancer, head and neck oncology* adalah tumor ganas yang mengenai daerah *oral cavity*, faring, laring, sinus paranasal dan kelenjar liur.<sup>1</sup> Tumor kepala leher merupakan peringkat ke 7 tumor terbanyak didunia dengan perkiraan kasus baru sebanyak 800.000 kasus setiap tahun.<sup>2</sup> Angka kematian akibat tumor kepala leher ini mencapai 507.000 kematian, sekitar 5,3% dari semua kematian akibat tumor.<sup>3</sup> Kejadian tumor kepala leher paling sering terjadi pada negara berkembang karena faktor risiko gaya hidup seperti merokok dan alkohol. Human Papiloma Virus (HPV) juga menjadi faktor risiko terjadinya skuamos sel karsinoma orofaring.<sup>1</sup> Kejadian tumor kepala leher lebih sering pada laki-laki dibandingkan dengan Perempuan.<sup>3</sup> Tatalaksana tumor ganas kepala leher tergantung dari lokasi tumor dan stadium tumor. Kemoradiasi merupakan pilihan yang sering digunakan untuk tatalaksana tumor ganas untuk meningkatkan angka kesembuhan tumor dan Cisplatin merupakan salah satu agen kemoterapi yang paling sering digunakan.<sup>4</sup> Data penderita tumor kepala dan leher poliklinik Subdivisi Onkologi THT-KL RSUP Dr M Djamil Padang yang menjalani kemoterapi menggunakan protokol kombinasi Cisplatin dan Paclitaxel selama setahun dari bulan Juli 2022 - Juli 2023 berjumlah 294 layanan kemoterapi.\*

Cisplatin merupakan agen kemoterapi yang sangat efektif pada tumor kepala dan leher. Cisplatin yang digunakan pada kemoterapi tumor kepala leher bersifat toksik pada gastrointestinal, ginjal dan sistem pendengaran. Cisplatin menjadi salah satu pilihan kemoterapi yang digunakan karena bersifat poten dalam menghambat proliferasi, invasi dan metastasis dari sel tumor. Cisplatin bekerja pada sel tumor melalui mekanisme perusakan DNA dan mekanisme *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan kematian sel. Peran ROS dengan mengaktivasi p53 sebagai *tumour suppressor* dan mediator proinflamasi *NFκB* pada proses ototoksitas yang diinduksi cisplatin.<sup>5</sup> Cisplatin memiliki efek samping ototoksik yang diperantarai radikal bebas yang mengakibatkan kematian sel rambut luar koklea, ganglion saraf spiralis dan stria vaskularis pada telinga dalam. Penelitian oleh Ruisheen et al. melalui penelitian bahwa stria vaskularis merupakan

bagian awal terjadinya kerusakan akibat dari Cisplatin dan Cisplatin akan terakumulasi di stria vaskularis dalam beberapa tahun.

Ototoksisitas akibat dari Cisplatin dapat menyebabkan terjadinya gangguan pendengaran yang permanen, progresif, bilateral, gangguan pendengaran pada frekuensi tinggi dan tinitus. Derajat gangguan pendengaran bervariasi tergantung dari dosis kumulatif cisplatin dan efek toksisitas.<sup>6</sup> Insiden ototoksisitas akibat Cisplatin pada orang dewasa terjadi lebih dari 60%.<sup>8</sup> Insiden gangguan pendengaran permanen akibat Cisplatin pada orang dewasa berkisar antara 10-25% dan pada anak terjadi 26-90%.<sup>9</sup> Penelitian di RSUP DR M Djamil Padang yang dilakukan oleh Rahman<sup>10</sup> terhadap penderita yang mendapatkan kemoterapi Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> sebanyak satu siklus menyimpulkan terdapat perubahan yang signifikan penurunan ambang dengar pada frekuensi 8000Hz.

Monitoring audiologi untuk mencegah gangguan dengar karena obat ototoksik sangat penting agar kita dapat mengatur dosis obat, mengganti jenis obat, memberikan antioksidan serta edukasi kepada penderita. Monitoring audiologi berguna untuk mencegah gangguan dengar sensorineural yang semakin memberat.<sup>6</sup> Monitoring audiologi dapat dilakukan dengan 3 pendekatan yaitu pemeriksaan dasar audiologi, audiometri frekuensi tinggi dan *otoacoustic emission* (OAE). Pemeriksaan audiometri nada murni didapatkan gambaran audiogram yang bervariasi, paling sering ditemukan adanya gambaran *downward slopping* pada frekuensi tinggi.<sup>11,12</sup> Alat elektrofisiologi yang digunakan untuk mengetahui keadaan dan fungsi sel rambut luar koklea secara cepat dan objektif adalah OAE. *Distortion product acoustic emission* (DPOAE) dapat mendeteksi respon pada frekuensi tinggi yang merupakan frekuensi sensitif untuk mendeteksi ototoksisitas.<sup>12</sup>

Penggunaan Cisplatin pada pilihan kemoterapi penderita tumor ganas semakin meningkat tetapi tidak bisa dipungkiri efek ototoksik yang ditimbulkan dapat mempengaruhi kualitas hidup penderita.<sup>13</sup> Mekanisme Cisplatin terhadap ototoksisitas mempengaruhi penurunan sistem enzim antioksidan di koklea, sehingga ketidakseimbangan enzim antioksidan ini cenderung mengakibatkan kerusakan dan kematian sel di koklea.<sup>14</sup> Cisplatin juga menyebabkan kerusakan sel akibat dari terjadinya ROS dan radikal bebas.<sup>9</sup> Stres oksidatif merupakan

ketidakseimbangan yang serius antara produksi ROS dan pertahanan antioksidan. Stres oksidatif dapat menyebabkan cedera jaringan dimana terjadi kerusakan pada semua target molekul, DNA, protein dan lipid peroksidase.<sup>15</sup> Melihat tantangan ini banyak penelitian yang dilakukan untuk mencegah terjadinya ototoksisitas dari pemakaian Cisplatin dengan tetap mendapatkan manfaat terapeutik dari penggunaan Cisplatin tersebut.<sup>6</sup> Strategi otoprotektif termasuk menurunkan radikal bebas dengan menjaga kadar glutathion dan aktifitas enzim antioksidan.<sup>6</sup> Enzim antioksidan yang mengalami perubahan pada proses ototoksik ini diantaranya *superoxide dismutase (SOD)*, *catalase (CAT)*, *glutathion peroxidase (GPX)* dan *reduced glutathion (GSH)*.<sup>16,17</sup>

Antioksidan endogen yang ada di dalam tubuh manusia seperti glutathion merupakan antioksidan endogen yang akan bekerja untuk melawan ROS.<sup>17</sup> Kadar antioksidan endogen sangat berperan terhadap efek yang ditimbulkan dari pemberian Cisplatin. Salah satu marker dari stres oksidatif yang menyebabkan terjadinya ototoksisitas adalah penurunan kadar enzim antioksidan.<sup>18</sup> Glutathion adalah bagian dari sistem antioksidan enzimatik yang terlibat dalam beberapa proses fisiologis penting seperti detoksifikasi senyawa endogen dan xenobiotik, transportasi dan penyimpanan sistein yang memodulasi fungsi kekebalan tubuh, berperan dalam sintesis, perbaikan, dan ekspresi DNA.<sup>19</sup> Penurunan kadar glutathion GSH dan enzim GPx akan menyebabkan kerusakan dari sel rambut luar sehingga terjadi gangguan pendengaran sensorineural.<sup>20,21</sup> Enzim glutathion peroksidase merupakan enzim antioksidan yang merubah hidrogen peroksida menjadi air dan lipid peroksidase menjadi lipid alkohol dan mengoksidasi glutathion menjadi glutathion sulfida (GSSG).<sup>22</sup> Enzim glutathion peroksidase terdiri dari GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 dan pada darah manusia diukur kadar GPx1 sebagai gambaran kadar intraseluler dan mitokondria.<sup>23</sup>

Penelitian pada hewan coba tikus tua ditemukan peningkatan aktifitas enzim glutathion peroksidase pada stria vaskularis dan ganglion spiralis koklea.<sup>22</sup> Penelitian hewan coba pada tikus yang diberikan injeksi cisplatin menyebabkan terjadinya penurunan kadar glutathion dan enzim glutathion peroksidase.<sup>24</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk<sup>21</sup> menyebutkan bahwa kadar enzim glutathion peroksidase sangat berperan untuk mencegah terjadinya gangguan pendengaran dan *cochlear*

*spiral ganglion neurons* (SGNs). Penelitian yang dilakukan Yabana dkk<sup>25</sup> di Jepang dengan membandingkan kadar glutation penderita glaukoma dan kontrol didapatkan hasil penelitian bahwa kadar glutation menurun pada penderita glaukoma. Penelitian yang dilakukan Perez dkk<sup>19</sup> menyebutkan bahwa kadar glutation merupakan biomarker dari gangguan regulasi dari multisistem organ tubuh yang menyebabkan multimorbiditas. Hasansulama dkk<sup>26</sup> menyebutkan dalam penelitiannya bahwa terjadi peningkatan aktifitas GPx1 dan penurunan kadar GSH : GSSG pada penderita presbikusis. Penelitian yang dilakukan oleh Anggraenidkk<sup>27</sup> didapatkan adanya penurunan kadar enzim glutation peroksidase dan ambangdengar pada penderita tuberkulosis paru yang mendapat terapi kanamisin. Berdasarkan uraian diatas dan belum banyak penelitian mengenai perubahan kadar enzim glutation peroksidase dan ambang dengar pada penderita tumor ganas kepalaleher yang mendapat kemoterapi Cisplatin sehingga peneliti berkeinginan melakukan penelitian korelasi perubahan kadar glutation dan ambang dengar pada penderita tumor ganas kepala leher yang mendapatkan kemoterapi Cisplatin.

### **1.1 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian singkat pada latar belakang diatas, dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat korelasi perubahan kadar enzim glutation peroksidase dan ambang dengar penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin

### **1.2 Hipotesis Penelitian**

Terdapat korelasi perubahan kadar enzim glutation peroksidase dan ambang dengar penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi perubahan kadar enzim glutation peroksidase dan ambang dengar penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin.



### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar enzim glutathion peroksidase sebelum pemberian Cisplatin
2. Mengetahui kadar enzim glutathion peroksidase sesudah pemberian Cisplatin
3. Mengetahui ambang dengar sebelum pemberian Cisplatin
4. Mengetahui ambang dengar sesudah pemberian Cisplatin
5. Mengetahui perubahan kadar enzim glutathion peroksidase sebelum dan sesudah pemberian Cisplatin
6. Mengetahui perubahan ambang dengar sebelum dan sesudah pemberian Cisplatin
7. Mengetahui korelasi rerata perubahan kadar enzim glutathion peroksidase dan ambang dengar penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Bidang Akademik

Memberikan pengetahuan mengenai korelasi perubahan kadar enzim glutathion peroksidase dan ambang dengar pada penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin.

#### 1.4.2 Bidang Pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan salah satu *marker*/penanda untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi ototoksisitas dan pertimbangan untuk pemberian terapi obat antioksidan pada penderita yang akan mendapat kemoterapi dengan Cisplatin.

#### 1.4.3 Bidang Penelitian

Mengetahui hubungan perubahan kadar enzim glutathion peroksidase dan ambang dengar pada penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin sebagai dasar temuan dan potensial *marker*/penanda ototoksisitas untuk penelitian lebih lanjut.