

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kepala dan leher merupakan tumor ganas yang paling banyak mengenai sistem saluran nafas dan pencernaan. Menurut *American Joint Committee on Cancer* mendefinisikan kanker kepala dan leher meliputi keganasan yang timbul dari permukaan mukosa mulai dari rongga mulut, faring, laring dan sinus paranasal, dan kanker yang berasal dari kelenjar liur mayor dan minor.¹ Secara global, kanker kepala dan leher adalah kanker paling umum ketujuh dan terdapat 660.000 kasus baru, angka kematian akibat kanker kepala dan leher ini mencapai 325.000 setiap tahunnya.² Lebih dari 50% kanker di kepala dan leher ditemukan pada kondisi stadium lanjut dan membutuhkan multimodalitas terapi dan Cisplatin termasuk ke dalam salah satu kombinasi terapinya.³

Cisplatin adalah salah satu jenis obat kemoterapi untuk penatalaksanaan kanker yang digunakan orang dewasa dan anak-anak. Cisplatin (*cis-diamminedichloroplatinum II*) merupakan obat kemoterapi derivat logam golongan platinum II yang ditemukan pertama kali pada tahun 1960 oleh Rosenberg dkk. Pada tahun 1971, Cisplatin digunakan pertama kali untuk penatalaksanaan beberapa jenis kanker seperti kanker kepala dan leher, kanker testis, kanker ovarium, kanker esofagus, kanker payudara, kanker lambung, kanker prostat, multipel mieloma, melanoma, kanker paru, neuroblastoma, sarcoma dan mesothelioma.⁴ Cisplatin menjadi salah satu pilihan kemoterapi yang sering dipakai karena bersifat poten dalam mendegenerasi sel-sel kanker.⁵ 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. Cisplatin juga mempengaruhi penurunan sistem antioksidan di koklea, sehingga ketidakseimbangan antioksidan dan stres oksidatif cenderung mengakibatkan kerusakan dan kematian sel di koklea.⁶ Kemoterapi menggunakan Cisplatin memiliki efek samping ototoksik yang diperantarai radikal bebas yang

menyebabkan kematian sel rambut luar koklea yang menyebabkan gangguan pendengaran bilateral dan permanen.^{4,7,8}

Insiden ototoksisitas akibat Cisplatin pada penderita dewasa terjadi sekitar 23% dan 50%, sementara pada anak-anak terjadi lebih dari 60%.⁹ Dosis pemberian Cisplatin sangat mempengaruhi dalam luasnya kerusakan ototoksik. Saat dosis rendah Cisplatin digunakan, stereosilia mengalami kerusakan pertama kali. Diketahui bahwa ototoksisitas yang disebabkan oleh Cisplatin terjadi terutama pada dosis yang lebih besar dari 60 mg/m² per siklus terapi, terutama ketika Cisplatin diberikan dalam jadwal dua minggu dengan gangguan pendengaran paling menonjol pada frekuensi tinggi yaitu diatas 4000 Hz.¹⁰ Pada dosis Cisplatin lebih dari 100 mg/m², gangguan pendengaran dapat terjadi pada frekuensi pertengahan. Pada pemeriksaan *ultra high frequency audiometry* (UHFA), hingga 100% penderita yang menerima Cisplatin dosis tinggi (150-225 mg/m²) menunjukkan beberapa tingkat gangguan pendengaran.^{10,11} Pada penelitian yang dilakukan Rahman¹² di RSUP DR M Djamil Padang terhadap penderita yang mendapatkan kemoterapi Cisplatin 100mg/m² sebanyak satu siklus bahwa terdapat perubahan yang signifikan penurunan ambang dengar pada frekuensi 8000Hz.

Cisplatin dapat 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.¹³ Deteksi dini dan pemantauan merupakan cara terbaik yang dapat dilakukan karena belum adanya pencegahan secara klinis yang terbukti menurunkan efek ototoksik tanpa mengurangi anti neoplastik.

Monitoring audiologi untuk mencegah gangguan dengar karena obat ototoksik sangat penting, karena berdasarkan hal tersebut kita dapat merubah dosis obat, mengganti obat atau memberikan obat antioksidan, serta memberikan penjelasan kepada penderita, sehingga gangguan dengar sensorineural yang lebih berat dapat dihindari dan penderita sudah siap mental dengan risiko yang akan

terjadi.¹⁴ Terdapat 3 pendekatan audiologi untuk monitoring ototoksisitas diantaranya pemeriksaan dasar audiologi, audiometri frekuensi tinggi dan *otoacoustic emission* (OAE). Pada audiometri nada murni, biasanya didapatkan gambaran audiogram yang bervariasi tetapi biasanya kerusakan terjadi pada frekuensi tinggi dan terdapat gambaran *downward sloping*.¹⁵ Alat elektrofisiologi yang digunakan untuk mengetahui keadaan dan fungsi sel rambut luar koklea secara cepat dan objektif adalah *otoacoustic emission* (OAE). Sel rambut luar koklea mengeluarkan emisi yang ditangkap oleh OAE. *Distortion product otoacoustic emission* (DPOAE) dapat mendeteksi respons pada frekuensi tinggi yang merupakan frekuensi sensitif untuk mendeteksi ototoksisitas.¹⁶

Tubuh mendapat perlindungan terhadap serangan dari *Reactive Oxygen Species* (ROS). Pada tubuh manusia memiliki suatu sistem antioksidan yang terorganisir, baik antioksidan enzimatik maupun antioksidan nonenzimatik yang bekerja secara sinergis. Antioksidan melindungi sel tubuh terhadap kerusakan oksidatif dan dapat mencegah produksi dari produk-produk oksidatif. Ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yaitu jika produksi ROS melebihi kapasitas antioksidan maka dapat berpotensi menyebabkan kerusakan yang disebut dengan stres oksidatif. Terdapat beberapa parameter stres oksidatif dan antioksidan untuk mengevaluasi ototoksisitas. Parameter yang digunakan untuk stres oksidatif diantaranya *malondialdehyde* (MDA), *total oxidant status* (TOS) dan *oxidative stress index* (OSI).¹⁷ Diantara biomarker (penanda) stres oksidatif yang paling sering digunakan sebagai parameter laboratorium adalah peroksidase lipid dan protein karbonilasi. *Malondialdehyde* (MDA) adalah senyawa dialdehid yang merupakan penanda stres oksidatif yang merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid dalam tubuh, melalui proses enzimatik atau nonenzimatik. Penanda tersebut dapat ditemukan dalam darah, urin dan cairan biologis lainnya yang dapat memberikan nilai diagnostik. Beberapa studi menunjukkan bahwa ROS memainkan peran penting pada ototoksisitas yang diinduksi oleh Cisplatin. Stres oksidatif dapat menyebabkan proses peroksidase lipid, peningkatan kadar MDA dan kerusakan sel rambut yang dimulai pada frekuensi tinggi.¹⁸ Parameter antioksidan yang digunakan diantaranya *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), *glutathione peroxidase* (GPX), *reduced GSH*, dan *total antioxidant status*

(TAS).¹⁷ Paparan Cisplatin dapat menyebabkan penurunan *glutathione* dan enzim antioksidan dan meningkatnya kadar *malondialdehyde* (MDA) yang memungkinkan masuknya kalsium ke dalam sel koklea, mengakibatkan sitotoksitas dan dapat menyebabkan timbulnya kematian sel apoptosis.¹⁹

Konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam sel. Reaksi antara ROS dengan asam lemak tak jenuh ganda pada dinding sel akan menghasilkan pembentukan aldehyd, seperti *Malondialdehyde* (MDA) melalui proses peroksidasi lipid. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa MDA dapat menjadi salah satu biomarker terjadinya stres oksidatif akibat radikal bebas. Mekanisme Cisplatin terhadap ototoksikitas yang paling signifikan melalui kerusakan DNA dan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan kematian sel oleh mekanisme apoptosis. Kematian sel juga dapat terjadi melalui nekrosis ketika sel terkena konsentrasi tinggi Cisplatin. Cisplatin juga mempengaruhi penurunan sistem enzim antioksidan dan peningkatan stres oksidatif di koklea, sehingga ketidakseimbangan enzim ini cenderung mengakibatkan kerusakan dan kematian sel di koklea. Untuk itu, diperlukan agen antioksidan agar dapat mengendalikannya.²⁰

Pada penelitian yang dilakukan oleh Purnami dkk¹⁸, terdapat peningkatan kadar MDA dengan ambang dengar pada frekuensi 4000 Hz pasca paparan tembakan. Selain itu, penelitian oleh Nisa dkk²¹, terdapat pengaruh kebisingan terhadap kadar MDA tikus *rattus norvegicus* jantan pada kelompok perlakuan dan didapatkan hasil bahwa semakin tinggi intensitas bising yang diberikan maka semakin tinggi rata-rata kadar MDA. Menurut penelitian Tan dkk¹⁷, pada penelitian ini dilakukan pada 32 ekor tikus *Dawley* yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok diberikan Cisplatin, kelompok diberikan Cisplatin dan genistein, dan kelompok yang diberikan genistein. Dari hasil penelitian ini didapatkan perbedaan yang signifikan pada kelompok yang diberikan Cisplatin terhadap perubahan ambang dengar dibandingkan dengan kelompok kontrol dan terdapat peningkatan kadar MDA pada kelompok yang diberikan Cisplatin. Karena belum banyaknya penelitian yang melihat korelasi perubahan kadar MDA dengan ambang dengar penderita yang mendapat kemoterapi Cisplatin sehingga peneliti berkeinginan untuk melakukan penelitian korelasi perubahan kadar MDA dan

ambang dengar penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian singkat pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat korelasi perubahan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan ambang dengar penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin.

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi perubahan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan ambang dengar penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi perubahan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan ambang dengar penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar *malondialdehyde* (MDA) sebelum pemberian Cisplatin
2. Mengetahui kadar *malondialdehyde* (MDA) sesudah pemberian Cisplatin
3. Mengetahui ambang dengar sebelum pemberian Cisplatin
4. Mengetahui ambang dengar sesudah pemberian Cisplatin
5. Mengetahui perubahan kadar *malondialdehyde* (MDA) sebelum dan sesudah pemberian Cisplatin
6. Mengetahui perubahan ambang dengar sebelum dan sesudah pemberian Cisplatin
7. Mengetahui korelasi perubahan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan ambang dengar penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang korelasi perubahan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan ambang dengar pada penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin.

1.5.2 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.

1.5.3 Bidang Penelitian

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan pengetahuan tentang korelasi perubahan kadar *malondialdehyde* (MDA) dengan ambang dengar pada penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin sebagai dasar temuan untuk penelitian lebih lanjut.

