

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tumor ganas kepala dan leher mewakili berbagai keganasan pada saluran aerodigestif bagian atas yang dapat muncul di rongga mulut, faring, laring, rongga hidung, sinus paranasal, tiroid, dan kelenjar ludah dengan berbagai ciri histopatologis. Karsinoma sel skuamosa (KSS) adalah jenis tumor ganas kepala dan leher yang paling umum ditemui. Faktor etiologi yang telah diidentifikasi, seperti tembakau, alkohol, virus, faktor genetik, radiasi, paparan kerja, dan imunodefisiensi berperan dalam kejadian tumor ganas kepala dan leher.<sup>1,2</sup> Tumor ganas kepala dan leher tumbuh relatif cepat di daerah anatomis dan fungsional yang kompleks dan rumit.<sup>3</sup> Tumor ganas kepala dan leher adalah keganasan paling umum keenam di dunia, dengan 630.000 diagnosis baru setiap tahun dan 350.000 kematian per tahun. Di Amerika Serikat, lebih dari 65.000 pasien didiagnosis dengan tumor ganas kepala leher setiap tahun, dan menyebabkan lebih dari 14.000 kematian per tahun.<sup>4</sup> Pilihan pengobatan defenitif dapat bervariasi sesuai dengan lokasi utama tumor ganas. Kemoterapi telah diperkenalkan sebagai salah satu manajemen tumor ganas kepala dan leher yang multimodal dalam upaya untuk meningkatkan angka kesembuhan dan hasil yang fungsional dan Cisplatin telah menjadi agen kemoterapi yang paling banyak diteliti dan digunakan.<sup>2</sup> Data Poliklinik Subdivisi Onkologi THT-KL RSUP Dr M Djamil Padang menunjukkan bahwa terdapat 265 pasien kanker kepala dan leher mendapatkan kemoterapi protokol kombinasi Cisplatin dan Paclitaxel dalam periode 1 tahun (November 2021 - November 2022)\*.

*Cis-diamminedichloroplatinum II* (Cisplatin) merupakan agen kemoterapi yang digunakan untuk mengelola dan menatalaksana tumor ganas seperti kanker sel skuamosa kepala dan leher, kanker paru, buli, ovarium dan serviks.<sup>5-7</sup> Kemoterapi Cisplatin sangat efektif untuk menargetkan sel-sel yang membelah dengan cepat. Cisplatin bekerja melalui mekanisme produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan disrupsi DNA, RNA, dan protein yang berujung pada proses apoptosis dan kematian sel. Kemoterapi Cisplatin memberikan efek samping ototoksik yang diperantarai oleh radikal bebas NOX3 sehingga menyebabkan apoptosis sel rambut luar koklea dan berujung pada gangguan pendengaran sensorineural.<sup>7-9</sup> Studi yang dilakukan dengan pemeriksaan kadar Cisplatin pada spesimen tulang temporal mayat pasien yang mendapat kemoterapi Cisplatin ditemukan deposit Cisplatin di berbagai daerah koklea dengan yang tertinggi pada sria vaskularis, diikuti pada ganglia spiralis dan sebagian

modiolus. Deposit Cisplatin ini disimpulkan bertahan lebih lama pada koklea dibandingkan organ dan jaringan lain pada tubuh yang telah melakukan *clearance* terhadap Cisplatin.<sup>10</sup>

Stres oksidatif berperan besar dalam pertumbuhan tumor dan terapi antikanker. Pertumbuhan dan proliferasi sel kanker serta terapi antikanker seperti Cisplatin telah terbukti meningkatkan produksi ROS. ROS adalah atom atau kelompok atom yang sangat reaktif dan dapat bereaksi dengan protein, asam nukleat, lipid, dan molekul lain dan menyebabkan kerusakan jaringan. ROS dapat berupa superoksida ( $O_2^-$ ), hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), radikal peroksil ( $ROO^-$ ), dan radikal hidroksil ( $OH^-$ ). Peningkatan produksi ROS ini menyebabkan terjadinya stres oksidatif.<sup>11,12</sup> Stres oksidatif dapat menyebabkan kematian sel dan terjadinya efek samping berupa ototoksisitas akibat penggunaan Cisplatin. Namun, hingga saat ini belum ada terapi yang diakui untuk penatalaksanaan ototoksisitas akibat Cisplatin. Gangguan pendengaran akibat Cisplatin utamanya pada frekuensi tinggi, bilateral, dan bersifat permanen.<sup>13</sup>

Studi terdahulu menunjukkan bahwa ototoksisitas Cisplatin terutama terjadi pada dosis  $>60\text{ mg/m}^2$  per siklus terapi tiap dua minggu dengan gangguan pendengaran yang terjadi utamanya pada frekuensi tinggi  $>4.000\text{ Hz}$ . Ketika dosis Cisplatin  $>100\text{ mg/m}^2$ , gangguan pendengaran terjadi pada frekuensi pertengahan.<sup>14,15</sup> Insidensi ototoksisitas Cisplatin pada populasi dewasa terjadi pada 23% - 50% kasus, sedangkan pada populasi anak-anak terjadi pada  $>60\%$  kasus.<sup>15</sup> Studi terdahulu di RSUP DR M Djamil Padang pada populasi pasien yang menerima satu siklus kemoterapi Cisplatin  $100\text{ mg/m}^2$  didapatkan penurunan ambang dengar yang signifikan pada frekuensi  $8.000\text{ Hz}$  dengan mayoritas (58%) mengalami perburukan nilai ambang dengar yaitu sebesar 28% mengalami perubahan  $< 10\text{ dB}$  dan 30%  $>10\text{ dB}$ .<sup>16</sup>

Monitoring audiologi untuk mencegah gangguan pendengaran akibat obat ototoksik sangat penting karena berdasarkan hal tersebut kita dapat melakukan manajemen untuk preventif terhadap ototoksisitas, serta memberikan penjelasan kepada penderita sehingga gangguan pendengaran sensorineural yang lebih berat dapat dihindari dan penderita sudah siap secara mental dengan risiko yang akan terjadi.<sup>9</sup> 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*.<sup>17</sup> Alat elektrofisiologi yang digunakan untuk mengetahui keadaan dan fungsi sel rambut luar koklea secara cepat dan objektif adalah (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.<sup>18</sup>

Dalam menjalankan fungsi normalnya, telinga dalam memerlukan metabolisme yang tinggi, di mana metabolisme yang tinggi kemudian bereaksi dengan oksigen membentuk ROS, demikian halnya dengan Cisplatin yang telah terbukti meningkatkan pembentukan ROS sehingga produksinya meningkat.<sup>7-9</sup> Meski memerlukan aktivitas metabolisme yang tinggi hingga memproduksi ROS dalam menjalankan fungsi normalnya, koklea memiliki sistem pertahanan efektif berupa produk enzim antioksidan endogen yaitu katalase (CAT), *superoxide dismutase* (SOD), *glutathione peroxidase* (GPX), dan *glutathione* (GSH); yang berfungsi dalam menetralkan radikal bebas sehingga tercapai suatu redoks homeostasis atau keseimbangan antara pro oksidan dan antioksidan. Enzim antioksidan, khususnya CAT, memiliki kemampuan dalam menekan kerusakan oksidatif melalui fungsinya dalam menetralkan radikal bebas lewat proses katalisis yang mengubah  $H_2O_2$  menjadi  $O_2$  dan  $H_2O$ .<sup>9,16,19</sup> Beberapa pendekatan telah dilakukan selama dua dekade terakhir untuk mengatasi ototoksisitas Cisplatin. Terapi tersebut dimaksudkan sebagai otoprotektif dan dalam waktu yang sama tidak menekan efek antitumor Cisplatin. Diantara pilihannya adalah pemberian antioksidan secara lokal atau pemberian agen sistemik yang mengaktifkan sistem antioksidan endogen.<sup>9</sup>

Sehubungan dengan banyaknya penggunaan Cisplatin pada tumor ganas kepala dan leher, perlu dilakukan studi lebih lanjut mengenai pencegahan dan penanggulangan efek ototoksik Cisplatin. Salah satu agen potensial dalam pencegahan ototoksisitas Cisplatin adalah enzim antioksidan yang ada di koklea yang salah satunya adalah katalase (CAT). Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya penurunan kadar enzim katalase pada koklea tikus yang diinjeksi Cisplatin, menunjukkan bahwa enzim katalase mungkin memiliki peranan dalam upaya netralisasi radikal bebas akibat Cisplatin.<sup>20</sup>

Studi terdahulu menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang kuat dan signifikan di antara aktivitas enzim CAT di dalam darah dan aktivitas enzim CAT yang tersebar pada jaringan (liver, otak, jantung, dan otot lurik).<sup>21</sup> Katalase merupakan enzim yang dihasilkan oleh peroksisom pada sel. Kadar katalase dipengaruhi oleh kadar  $H_2O_2$  sebagai hasil dari aktivitas SOD dan aktivitasnya membutuhkan kofaktor besi atau mangan. Katalase kadarnya tergolong stabil karena tidak banyak faktor yang dapat mempengaruhi kadarnya secara langsung. Katalase juga dapat berperan secara langsung mengkatalisasi  $H_2O_2$  menjadi  $H_2O + O_2$ .<sup>13</sup> Penelitian sebelumnya didapat hasil penurunan kadar katalase antara kelompok kontrol dan kelompok yang mendapat perlakuan untuk meningkatkan ROS berupa merokok kretek atau

rokok elektrik dan didapatkan penurunan kadar katalase yang bermakna jika penurunan kadar katalase sebesar  $> 20\%$  dengan penurunan tertinggi sebesar  $71\%$  dan terendah  $23\%$ .<sup>22</sup> Penelitian yang lain pada hewan uji coba tikus didapat penurunan kadar katalase bermakna dengan penurunan tertinggi sebesar  $37\%$  dan terendah  $25\%$ .<sup>23</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis hubungan perubahan kadar katalase (CAT) dan ambang dengar pasien yang mendapat kemoterapi Cisplatin pada tumor ganas kepala leher. Penelitian ini menjadi penting karena pada penelitian terdahulu hanya dilakukan analisis antara efek Cisplatin terhadap perubahan ambang dengar dengan temuan berupa terjadinya gangguan pendengaran terutama pada frekuensi tinggi  $> 4000$  Hz pada dosis  $> 60$  mg/m<sup>2</sup>.<sup>14,15</sup> Pada penelitian lain juga menguji efek Cisplatin terhadap perubahan enzim antioksidan di koklea pada hewan uji yang didapatkan adanya penurunan kadar enzim katalase pada koklea tikus yang diinjeksi Cisplatin.<sup>20</sup> Namun, belum ada penelitian yang melihat hubungan perubahan kadar katalase dan ambang dengar penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat Cisplatin. Penelitian sebelumnya juga dapat dijadikan dasar sebagai acuan dosis Cisplatin yang digunakan. Pada Poliklinik Subdivisi Onkologi THT-KL RSUP Dr. M. Djamil Padang dosis Cisplatin yang digunakan adalah  $75$  mg/m<sup>2</sup> sesuai dengan dosis ( $> 60$  mg/m<sup>2</sup>) yang digunakan pada penelitian sebelumnya.

Berdasar uraian diatas dan belum banyaknya penelitian mengenai hubungan perubahan kadar katalase dan ambang dengar penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin sehingga peneliti berkeinginan untuk melakukan penelitian terhadap hubungan perubahan kadar katalase dan ambang dengar penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin.

## **1.2 Rumusan Masalah**

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

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

Terdapat korelasi antara perubahan kadar katalase dan ambang dengar penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi perubahan kadar katalase dan ambang dengar penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin.

#### **1.4.2 Tujuan Khusus**

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

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

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

Memberikan pengetahuan mengenai korelasi perubahan kadar katalase 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* 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**

Mengetahui korelasi perubahan kadar katalase dan ambang dengar pada penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin sebagai dasar temuan dan potensial *marker* ototoksisitas untuk penelitian lebih lanjut.