

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kemoterapi merupakan bentuk pengobatan kanker yang menggunakan obat-obatan sitotoksik dengan tujuan mematikan sel kanker sehingga dapat mencegah pertumbuhan dan penyebaran lebih lanjut.<sup>1</sup> Cisplatin merupakan salah satu obat yang telah disetujui untuk digunakan dalam kemoterapi oleh *Food and Drug Administration* sejak tahun 1978.<sup>2</sup> Cisplatin yang memiliki nama kimia cis-diamminedichloroplatinum (II) merupakan antikanker yang bekerja dengan melibatkan sitotoksitasnya pada sel kanker melalui interaksinya dengan DNA.<sup>3</sup> Cisplatin akan teraktivasi setelah masuk ke dalam sitoplasma, atom klorida cisplatin akan digantikan dengan molekul air, sehingga cisplatin bersifat elektrofil. Cisplatin yang bersifat elektrofil akan berikatan dengan atom nitrogen basa purin DNA terutama pada posisi N7 dari dua guanin yang berdekatan.<sup>4</sup> Cisplatin kemudian membentuk suatu tambahan DNA (*adduct*) yang akan menghentikan siklus sel pada G1, S, G2-M sehingga menginduksi terjadinya apoptosis dari sel kanker.<sup>3,4</sup> Berdasarkan mekanismenya tersebut cisplatin merupakan obat yang paling potensial dan banyak digunakan dalam pengobatan berbagai kanker.<sup>3</sup>

*National Cancer Institute* Amerika Serikat, pada tahun 2014 melaporkan cisplatin dan obat antikanker berbasis platinum telah diresepkan pada 10-20% pasien dengan berbagai jenis kanker.<sup>5</sup> Sebuah analisis retrospektif yang dilakukan terhadap catatan keluaran obat pada suatu rumah sakit di Australia pada tahun 2018 menyatakan bahwa dari 156 pasien dalam penelitian tersebut 46% diberikan obat antikanker berbasis platinum dengan obat yang paling sering diberikan adalah cisplatin (40%), karboplatin (40%) dan oksaliplatin (15%).<sup>6,7</sup> Data di Indonesia, yaitu di RSUD Tarakan pada tahun 2021 dari 70 pasien kanker rawat inap sebanyak 6,63% mendapatkan pengobatan cisplatin.<sup>8</sup> Cisplatin digunakan pada pengobatan kanker ovarium, testis, kandung kemih, payudara, kepala dan leher, esofagus, serviks, paru-paru, lambung, prostat, neuroblastoma, multiple myeloma, melanoma, mesotelioma, leukemia, otak,

limfoma Hodgkin dan non Hodgkin.<sup>3,6,9</sup> Dosis cisplatin yang diberikan pada masing masing terapi kanker akan berbeda namun secara umum dosis yang

diberikan sekitar 20 sampai 100 mg/m<sup>2</sup> per siklus kemoterapi dan dilakukan penyesuaian dosis pada kondisi gangguan ginjal.<sup>10</sup>

Cisplatin yang bekerja mematikan sel kanker diketahui dapat merusak sel-sel yang normal.<sup>11</sup> Kerusakan pada sel normal tersebut berkaitan dengan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam jumlah besar dan induksi dari stress oksidatif. Cisplatin telah terbukti meningkatkan sitokin proinflamasi seperti faktor *Nuclear Factor kappa-beta* (NF- $\kappa$ B), *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ), *Interleukin 1-beta* (IL-1 $\beta$ ), dan *Interleukin-6* (IL-6) yang berperan dalam kerusakan sel sehat di tubuh.<sup>2,11</sup>

Cisplatin telah dilaporkan memiliki efek gonadotoksik dan mengakibatkan kerusakan ovarium pada sekitar 40% kelompok pasien.<sup>11</sup> Data klinis terkait efek samping cisplatin pada ovarium terbatas, salah satunya dikarenakan pasien wanita yang diberikan kemoterapi cisplatin juga diberikan regimen obat lainnya sehingga sulit mendapatkan data pasti toksisitas ovarium yang disebabkan oleh cisplatin. Efek samping cisplatin terhadap ovarium terbagi menjadi efek paparan jangka pendek dan jangka panjang. Salah satu studi klinis yang dilakukan di Italia pada 10 wanita dengan kanker serviks yang mendapat regimen cisplatin melaporkan bahwa efek jangka pendek yang terjadi setelah terapi cisplatin berupa amenore ringan hingga sedang.<sup>12</sup>

Efek samping amenore tersebut muncul pada 5 wanita setelah satu siklus kemoterapi, kemudian setelah siklus kedua kemoterapi ada 1 wanita lagi yang mengalami amenore. Tindak lanjut endokrin dilakukan pada 6 wanita tersebut dengan 2 diantaranya tetap mengalami amenore.<sup>13</sup> Mekanisme efek jangka pendek berupa amenore tersebut dikaitkan dengan peningkatan stress oksidatif dan penurunan aliran darah ke ovarium, dimana keduanya berperan dalam terjadinya apoptosis pada folikel yang tumbuh.<sup>14,15</sup> Efek jangka panjang yang dilaporkan yaitu peningkatan risiko kegagalan ovarium serta infertilitas pasca pengobatan dengan regimen multi obat yang mencakup didalamnya cisplatin.<sup>12</sup> Penelitian retrospektif yang dilakukan di London untuk melihat tingkat infertilitas pada wanita setelah pengobatan tumor sel germinal yang didalamnya menggunakan regimen cisplatin didapatkan sebesar 25% kejadian infertilitas.<sup>16</sup> Penelitian retrospektif lain yang dilakukan di Amerika menunjukkan insiden infertilitas kumulatif selama 5 tahun

pada kelompok pasien yang mendapat kemoterapi berbasis platinum sebesar 18,6%.<sup>17</sup>

Pengendalian terhadap penyakit dan kemungkinan infertilitas merupakan hal yang menjadi penting bagi wanita usia subur yang menderita kanker dan menjalani pengobatan. Data pasti terkait banyaknya wanita usia subur yaitu dalam rentang usia 15 sampai 49 tahun yang mendapat kemoterapi dengan regimen cisplatin jarang ditemukan, namun diketahui bahwa beberapa jenis kanker penderitanya banyak yang merupakan wanita usia subur seperti kanker serviks, ovarium dan payudara. Berdasarkan data di RSPAL Dr. Ramelan Surabaya didapatkan 25,74% pasien kanker serviks usia 26-35 tahun dan 38,61% pasien usia 36-45 tahun. Regimen kemoterapi yang diberikan pada pasien di rumah sakit tersebut yaitu 95,05% cisplatin dengan 4,95% regimen cisplatin dan ifosfamid.<sup>18</sup> Data pasien kanker ovarium dari RSUP Dr. Sardjito juga menunjukkan pasien usia <50 tahun sebanyak 39% dan 24,9% pasien kanker ovarium di rumah sakit tersebut mendapatkan pengobatan dengan regimen cisplatin.<sup>19</sup> Data lainnya dari RSUP Fatmawati didapatkan sebanyak 11,77% pasien kanker payudara yang berusia 26-35 tahun dengan 2,94% nya mendapatkan regimen terapi cisplatin dan sebanyak 17,65% yang berusia 36-45 tahun dengan 5,88% nya mendapat regimen terapi cisplatin.<sup>20</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh *University of California* di San Fransisco terhadap pasien usia 18-40 tahun dengan 5 tipe kanker yaitu leukemia, Hodgkin, non Hodgkin limfoma, payudara dan gastrointestinal menunjukkan bahwa sekitar 47%-63% wanita muda penyintas kanker menginginkan untuk memiliki anak.<sup>21</sup> Penelitian lain yang dilakukan di Massachusetts dan Colorado, Amerika menyebutkan bahwa dari 620 wanita penderita kanker payudara stadium awal, 425 wanita (68%) mendiskusikan masalah kesuburan dengan dokter sebelum memulai terapi dan 319 orang (51%) khawatir mengalami infertilitas dengan 4 wanita (1%) memutuskan untuk tidak menjalani kemoterapi karena takut risiko infertilitas.<sup>22</sup> Hal tersebut memicu banyak penelitian dilakukan untuk mengetahui secara pasti efek samping dari kemoterapi cisplatin terhadap fungsi ovarium dan untuk mengembangkan metode yang dapat melindungi pasien dari efek kemoterapi cisplatin yang merusak fungsi ovarium.<sup>12</sup>

Penelitian mengenai efek samping cisplatin pada ovarium mulai dilakukan pada hewan coba di tahun 2004 oleh *Toms National Research Center* yang membandingkan efek samping cisplatin dan carboplatin terhadap morfologi dan fungsional dari ovarium dimana perubahan secara morfologi dan fungsional ovarium terlihat lebih jelas pada tikus yang diberikan cisplatin.<sup>12,23</sup> Studi lain yang dilakukan di tahun yang sama yang meneliti efek paparan cisplatin dan paclitaxel pada folikel juga melaporkan penurunan dari cadangan folikel primordial yang pada akhirnya akan mengarah pada kondisi insufisiensi ovarium primer.<sup>12,24</sup> *University of Nebraska Medical Center* di tahun 2020 melakukan penelitian yang membuktikan bahwa pemberian cisplatin berkelanjutan pada mencit, dengan dosis 2 mg/kg selama 15 hari dan 5 mg/kg selama 8 hari menunjukkan efek yang sama yaitu kematian oosit dalam folikel primordial.<sup>25</sup>

Penelitian lainnya juga dilakukan oleh *Zagazig University*, Mesir di tahun 2022 pada 32 tikus wistar betina yang salah satu kelompoknya diberikan cisplatin 7 mg/kg menunjukkan hilangnya morfologi ovarium yang normal, terjadinya degenerasi folikel yang parah yang diamati pada berbagai tahap perkembangan, vakuolisasi pada korpus luteum dan pelebaran pada pembuluh darah.<sup>26</sup> Histopatologi merupakan salah satu pemeriksaan mikroskopik yang dapat melihat efek samping cisplatin terhadap morfologi ovarium yang terdiri dari epitel permukaan, tunika albuginea, korteks, medula, folikel dalam berbagai tahap perkembangan, pembuluh darah serta sel stroma.<sup>27,28</sup> Gambaran histopatologi dapat menilai kerusakan dari ovarium yang akan memengaruhi fungsi fisiologis dari ovarium.

Mengingat besarnya biaya operasional yang dibutuhkan oleh peneliti untuk pengadaan cisplatin serta kompleksitas dalam pemeliharaan dan penanganan hewan coba sesuai standar etik penelitian, maka studi ini dirancang menggunakan metode tinjauan kepustakaan naratif. Pendekatan tinjauan kepustakaan naratif dipilih untuk menganalisis dan mensintesis hasil-hasil penelitian terdahulu secara komprehensif, sehingga dapat memberikan gambaran mengenai efek pemberian cisplatin terhadap perubahan histopatologi ovarium hewan coba (mencit dan tikus).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu :  
“Bagaimana efek samping pemberian cisplatin terhadap gambaran histopatologi ovarium hewan coba (mencit dan tikus) ?”.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui efek samping pemberian cisplatin terhadap gambaran histopatologi ovarium hewan coba (mencit dan tikus).

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui dosis cisplatin, lama pemberian cisplatin dan waktu pengamatan setelah pemberian cisplatin pada hewan coba (mencit dan tikus) yang memengaruhi gambaran histopatologi ovarium.
2. Mendeskripsikan hasil temuan histopatologi pada ovarium mencit yang diberikan cisplatin.
3. Mendeskripsikan hasil temuan histopatologi pada ovarium tikus yang diberikan cisplatin.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat terhadap Peneliti**

Tinjauan literatur ini melatih peneliti untuk memahami cara penulisan tinjauan naratif dan merupakan sarana untuk menambah wawasan serta melatih kemampuan berpikir kritis peneliti terhadap topik efek samping pemberian cisplatin terhadap gambaran histopatologi ovarium hewan coba (mencit dan tikus).

### **1.4.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan**

Tinjauan literatur ini diharapkan dapat menjadi kompilasi dari penelitian sebelumnya mengenai efek samping kemoterapi cisplatin terhadap gambaran histopatologi ovarium, selain itu diharapkan tinjauan ini dapat menjadi referensi untuk penelitian lebih lanjut terhadap obat, bahan alam maupun senyawa yang dapat memproteksi kerusakan ovarium pada pasien yang diberikan kemoterapi cisplatin.

### **1.4.3 Manfaat terhadap Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan masyarakat mengenai efek samping kemoterapi cisplatin terhadap fungsi ovarium.