

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Tumor ganas kepala dan leher merupakan penyakit yang berasal dari daerah kepala dan leher, termasuk tumor ganas yang berada di sinonasal, rongga mulut, nasofaring, orofaring, hipofaring, laring dan kelenjar liur. Karsinoma sel skuamosa (KSS) kepala dan leher, merupakan jenis paling sering pada keganasan. Tumor ganas yang berasal dari sel skuamosa yang melapisi jaringan di daerah kepala dan leher. KSS merupakan masalah kesehatan umum ditemui dengan angka kejadian dan kematian yang menunjukkan variasi yang signifikan di setiap wilayah geografis dan karakteristik demografis yang berbeda.^{1,2}

Menurut data terbaru dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2000, KSS kepala dan leher merupakan tumor ganas ketujuh paling umum di seluruh dunia, dengan perkiraan 890.000 kasus baru setiap tahun (sekitar 4,5% dari semua diagnosis tumor di seluruh dunia) dan 450.000 kematian setiap tahun (sekitar 4,6% dari semua kematian akibat tumor secara global). Jumlah kasus tersebut meliputi sekitar 380.000 kasus tumor di bibir dan rongga mulut, 185.000 di laring, 133.000 di nasofaring, 98.000 di orofaring, 84.000 di hipofaring dan 54.000 di kelenjar liur.² Data lainnya kematian pertahun melebihi 50%, dengan rata-rata 375.000 kematian terkait KSS kepala leher.³ Faktor risiko perkembangan tumor ganas kepala dan leher terkait dengan gaya hidup seperti merokok, konsumsi alkohol, kebiasaan mengunyah buah pinang, infeksi human papilloma virus (HPV) terutama untuk tumor orofaring, dan infeksi virus Epstein-Barr (EBV) untuk kasus tumor nasofaring, serta faktor genetik.^{2,4,5} Data penderita tumor ganas kepala dan leher poliklinik Subdivisi Onkologi THT-KL RSUP Dr M Djamil Padang menunjukkan bahwa terdapat 294 penderita tumor kepala dan leher mendapatkan kemoterapi protokol kombinasi Cisplatin dan Paclitaxel dalam periode satu tahun (Juli 2022 - Juli 2023)*.

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

Sebagai obat anti-tumor, Cisplatin (*cis-diammine dichloroplatinum II*) telah banyak digunakan pada tumor ganas padat. Cisplatin termasuk dalam golongan obat sitotoksik golongan alkilating.^{6,7} Cisplatin sebagai agen antineoplastik mulai digunakan pada tahun 1970-an. Meskipun sangat toksik, Cisplatin merupakan salah satu agen kemoterapi yang paling banyak digunakan untuk keganasan tumor padat. Cisplatin dapat digunakan sebagai terapi tunggal atau kombinasi untuk induksi atau terapi neoadjuvan.⁶ Cisplatin menyebabkan efek samping yang berat seperti depresi sumsum tulang, nefrotoksisitas dan ototoksisitas, sehingga membatasi aplikasi klinisnya.⁷ Kejadian ototoksisitas yang diinduksi oleh Cisplatin berkisar antara 50%-80% pada dewasa dan 60%-90% pada anak-anak.⁸ Kelainan ini biasanya ditandai dengan penurunan pendengaran progresif, bilateral dan ireversibel.⁷

Cisplatin memiliki berbagai toksisitas yang membatasi dosis dan bersifat kumulatif. Ototoksisitas merupakan salah satu toksisitas kumulatif yang penting dari Cisplatin yang secara khusus mempengaruhi koklea, yang dapat menyebabkan gangguan ambang pendengaran, bersifat sensorineural bilateral, ireversibel dan progresif, dengan pengaruh lebih besar pada frekuensi tinggi.^{9,10} Gangguan ambang dengar terjadi pada frekuensi tinggi lebih dari 4000 Hz ketika dosis Cisplatin melebihi 60 mg/m². Seringkali, hal ini disertai dengan tinitus bersifat sementara atau permanen yang umumnya dapat pulih setelah pengobatan selesai.⁹ Pada penelitian yang dilakukan Rahman¹¹ di RSUP DR M Djamil Padang pada penderita tumor kepala dan leher yang mendapatkan kemoterapi Cisplatin sebanyak satu siklus 100mg/m², terdapat perubahan penurunan ambang dengar secara signifikan pada frekuensi 8000 Hz, sebagian besar mengalami kenaikan nilai ambang pada 58% yaitu sebanyak 28% terjadi perubahan < 10 dB dan sebanyak 30% terjadi perubahan > 10 dB.

Pemantauan audiologi untuk ototoksisitas dapat mendeteksi perubahan pendengaran sejak dini selama penggunaan obat-obatan yang berpotensi merusak pendengaran. Ini memungkinkan penyesuaian rencana pengobatan untuk mencegah kehilangan pendengaran permanen. Modalitas dasar audiologi dapat berupa audiometri frekuensi tinggi dan *otoacoustic emission* (OAE). Audiometri nada murni yang didapatkan pada audiogram berupa gambaran *downward sloping* yang terjadi pada frekuensi tinggi.¹² Elektrofisiologi yang digunakan untuk mengetahui fungsi sel rambut luar koklea secara cepat dan objektif adalah OAE. *Distortion product otoacoustic emission* (DPOAE) digunakan untuk mendeteksi respon pada frekuensi tinggi untuk mendeteksi ototoksisitas.¹³

Cisplatin bersifat sitotoksik dan memicu kematian sel tumor melalui pembentukan ikatan silang dan adisi *deoxyribo nucleic acid* (DNA). Cisplatin memicu serangkaian perubahan molekuler yang kompleks dalam sel, termasuk induksi stres oksidatif dari peningkatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS).^{14,15} Cisplatin di jaringan telinga bagian dalam digambarkan sebagai kerusakan pada *hair cell* (HC), stria vaskularis dan ganglion spiral. Kerusakan telinga bagian dalam disebabkan peningkatan ROS, yang mengakibatkan ketidak seimbangan antara ROS dan sistem antioksidan, terjadi peroksidasi lipid, peradangan dan sinayal p53 dan jalurnya, menyebabkan terjadinya apoptosis.^{14,16} Rusheen dkk⁷ menyatakan bahwa stria vaskularis merupakan awal cedera yang diinduksi oleh Cisplatin, dan Cisplatin dapat terakumulasi dalam pembuluh darah selama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun yang akan memengaruhi ototoksisitas.

Produksi ROS akan meningkat dengan adanya peningkatan metabolisme yang tinggi dipengaruhi reaksi oksigen. Demikian halnya Cisplatin telah terbukti dapat meningkatkan produksi ROS.¹⁷ Namun koklea memiliki sistem pertahanan efektif berupa produk enzim antioksidan: *Superoxide Dismutase* (SOD), *Catalase* (CAT), *Glutathione* (GSH) dan *Glutathione Peroxidase* (GPX), *Glutathione Reductase*.¹⁸ Cisplatin berinteraksi dengan sistem pertahanan antioksidan koklea menjadi Cis-diammine(aqua)chloroplatinum (II) setelah masuk ke sitoplasma sel yang bereaksi dengan molekuler oksigen (O_2) membentuk superoksida (O_2^-) yang akan diuraikan oleh SOD menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan O_2 . Hidrogen peroksida diubah menjadi H_2O dan O_2 oleh CAT.¹⁷ GSH dan enzim antioksidan telah terbukti menurun dalam kaitannya dengan ototoksisitas yang diinduksi oleh cisplatin. Cisplatin meningkatkan pembentukan ROS di koklea. Superoksida diubah menjadi hidrogen peroksida baik secara spontan maupun melalui SOD. Peningkatan pembentukan hidrogen peroksida telah terdeteksi di telinga bagian dalam setelah paparan Cisplatin.¹⁸

Ditemukan di sebagian besar penelitian bahwa koklea yang terpapar Cisplatin terdapat penurunan kadar GSH, berkurangnya aktivitas enzim antioksidan seperti SOD dan CAT, serta peningkatan peroksidasi lipid yang menyebabkan overekspresi *Hydroxynonenal* (4-HNE) di sel rambut luar.¹⁶ Pada satu penelitian dimana peningkatan produksi ROS dalam sel diimbangi oleh pengurai radikal oksigen dan enzim antioksidan yang menetralkan kerusakan oksidatif, seperti SOD, CAT, GPX dan GSH. Menunjukkan bahwa antioksidan berkurang setelah terpapar Cisplatin, dengan pengecualian bahwa aktivitas SOD justru meningkat secara signifikan.¹⁹ Penelitian ini menjadi penting karena pada penelitian terdahulu hanya dilakukan

analisis antara efek Cisplatin terhadap perubahan ambang dengar dan terhadap perubahan enzim antioksidan di koklea pada hewan uji coba yang didapatkan peningkatan kativitas SOD.²⁰ Penelitian sebelumnya juga dapat dijadikan panduan dalam pemberian dosis Cisplatin. Dimana dosis yang diberikan 75mg/m² sesuai dengan dosis (> 60 mg/m²) yang digunakan di Poliklinik Subdivisi Onkologi RSUP Dr. M Djamil Padang pada penelitian sebelumnya.

Berdasarkan penjelasan di atas dan belum banyaknya penelitian tentang hubungan perubahan kadar *Superoxide Dismutase* dan ambang dengar penderita tumor ganas kepala dan leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin dengan hasil yang berbeda-beda, sehingga peneliti berkeinginan untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan masalah

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

1.3 Hipotesis penelitian

Terdapat korelasi perubahan antara kadar enzim antioksidan SOD dan ambang dengar pada penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin.

1.4 Tujuan penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis korelasi antara perubahan kadar enzim antioksidan SOD dan perubahan ambang dengar penderita kemoterapi dengan Cisplatin pada tumor ganas kepala leher.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui kadar enzim antioksidan SOD sebelum dan sesudah pemberian Cisplatin.
2. Mengetahui ambang dengar sebelum dan sesudah pemberian Cisplatin.
3. Mengetahui perubahan kadar SOD sebelum dan sesudah pemberian Cisplatin.
4. Mengetahui perubahan ambang dengar sebelum dan sesudah pemberian Cisplatin.
5. Mengetahui korelasi perubahan kadar SOD dan ambang dengar penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi Cisplatin.

1.5 Manfaat penelitian

1.5.1 Bidang akademik

Memberikan wawasan tentang korelasi perubahan kadar enzim antioksidan SOD dan perubahan ambang dengar pada penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat pengobatan kemoterapi Cisplatin.

1.5.2 Bidang pelayanan

Diharapkan bahwa hasil penelitian ini dapat dijadikan salah satu *marker*/penanda untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi ototoksisitas dan pertimbangan untuk pemberian terapi obat antioksidan pada penderita dengan tumor ganas kepala dan leher yang menjalani kemoterapi dengan Cisplatin.

1.5.3 Bidang penelitian

Mengetahui korelasi antara perubahan aktivitas enzim antioksidan SOD dan perubahan ambang pendengaran pada penderita tumor kepala leher yang menjalani kemoterapi Cisplatin dapat menjadi landasan temuan dan potensial sebagai *marker*/penanda ototoksisitas untuk penelitian lebih lanjut.

