

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kepala dan Leher

Kanker dapat terbentuk pada jaringan atau organ yang terdapat di area kepala dan leher. Terdapat lebih dari 30 area di kepala dan leher yang menjadi tempat predileksi terjadinya kanker. Kanker yang paling sering didiagnosa pada kasus kanker kepala leher diantaranya kanker rongga mulut, kanker orofaring, kanker hipofaring, kanker telinga, kanker kelenjar saliva, kanker mata, kanker laring, dan kanker kelenjar tiroid.^{13,14}

Dari beberapa jenis kanker kepala leher, 90% nya merupakan jenis karsinoma sel skuamosa. Kanker ini terbentuk pada awalnya dari sel-sel yang membentuk lapisan mulut, hidung, tenggorokan, telinga dan juga permukaan dari lidah.¹³

2.1.1 Etiologi

Perkembangan kanker kepala leher merupakan hasil interaksi dari faktor lingkungan dan genetik, sehingga penyebabnya selalu multifaktorial.¹⁴ Paparan karsinogen, *oral hygiene*, pembentukan plak gigi, iritasi kronik pada sel pembentuk lapisan mulut, riwayat keluarga, indeks massa tubuh rendah dan paparan sinar ultraviolet juga berperan dalam pembentukan kanker kepala leher, karena hal tersebut dapat memodulasi toksin dan metabolisme karsinogenik.^{14,15,16}

Penyakit periodontal merupakan hasil dari *oral hygiene* yang buruk dan dapat menyebabkan infeksi yang berhubungan dengan pelepasan mediator inflamasi seperti sitokin dan reaksi terhadap inflamasi tersebut yang menginisiasi perkembangan kanker. Tidak adanya gigi juga merupakan salah satu faktor yang ikut berkontribusi dalam pembentukan kanker mulut, yang mana dengan tidak adanya gigi menyebabkan flora normal pada rongga mulut mereduksi nitrit dan nitrat serta memproduksi asetaldehid yang mengarah pada perubahan formasi DNA.¹⁴

Aktivitas kerja juga dapat berhubungan dengan perkembangan karsinoma sel skuamosa kepala dan leher. Hasil penelitian dari *Conway et al.* menyebutkan bahwa aktivitas kerja, pendapatan rendah, tingkat sosial-okupasi rendah, tingkat pendidikan rendah, dan pengangguran berkorelasi dengan meningkatnya resiko dalam perkembangan penyakit.¹⁷ Individu yang bekerja pada daerah pedesaan lebih sering terpapar dengan sinar matahari dan bahan-bahan karsinogenik, yang mana hal tersebut berperan dalam perkembangan kanker rongga mulut.¹⁸

2.1.2 Faktor Resiko

Kanker kepala dan leher berhubungan dengan laki-laki dewasa yang merokok dan mengonsumsi alkohol. Beberapa pasien tidak memiliki faktor resiko yang berarti, namun bukan berarti dengan tidak adanya faktor resiko menghalangi diagnosis. Penelitian menunjukkan bahwa insidensi kanker kepala dan leher pada populasi yang lebih muda mengalami peningkatan. Hal ini berkaitan dengan insidensi kanker mulut.¹⁹

Hal yang dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker kepala leher diantaranya adalah:

a. Jenis Kelamin

Kanker kepala leher lebih sering terjadi pada pria dibandingkan dengan wanita.¹³

b. Umur

Kanker kepala dan leher lebih sering terjadi pada usia tua.¹³

c. Merokok dan konsumsi tembakau

Merokok merupakan faktor resiko terpenting atas semua tumor yang dapat terjadi pada daerah kepala dan leher. Rokok mengandung beberapa zat karsinogen, salah satunya *benzo-a-pyrene*, yang diketahui dapat menyebabkan kerusakan DNA.^{19,20} *Smokeless tobacco* merupakan salah satu faktor predisposisi kanker mulut.²¹

d. Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol berpengaruh besar terhadap peningkatan resiko dalam perkembangan kanker rongga mulut, faring dan laring. Terdapat hubungan kuat yang sebanding antara jumlah alkohol yang dikonsumsi dan tingkatan resiko yang didapat.^{19,22}

e. Paparan kronik bahan karsinogenik

Bahan karsinogenik adalah suatu bahan yang dapat mempengaruhi struktur DNA, yang mana bahan tersebut berperan dalam proses apoptosis dan proliferasi sel. Contoh bahan karsinogenik antara lain rokok, arang (sate, makanan yang dibakar atau panggang), dan

nitrosamin (ikan asin, ikan asap).^{18,23}

f. Faktor pola makan atau diet

Diet yang buruk seperti tinggi lemak, tinggi garam, tinggi nitrat dan nitrit, merupakan salah satu faktor resiko dari kanker kepala leher. Elemen protektif seperti pada buah jeruk, sayuran terutama tomat, minyak zaitun dan minyak ikan dapat menurunkan resiko terjadinya kanker mulut, faring, dan laring.¹⁹ Sayuran *non-starchy*, buah-buahan, makanan yang mengandung karotenoid, dan konsumsi daging merah yang rendah juga dapat menurunkan resiko.²⁴

g. *Gastro-Esophageal Reflux Disease* (GERD)

GERD menginduksi terjadinya inflamasi pada esofagus dan menimbulkan adanya stres oksidatif yang mengarah pada kerusakan DNA. Asam lambung menginduksi kerusakan DNA, menurunkan proliferasi, dan meningkatkan apoptosis sel. Garam empedu menginduksi kerusakan DNA, mempengaruhi proliferasi yang bergantung pada pH, dan menyebabkan resistensi terhadap apoptosis.^{19,25}

h. Faktor Genetik

Tidak semua perokok dan pengguna alkohol berpotensi untuk mengembangkan karsinoma sel skuamosa kepala leher. Hal itu menunjukkan bahwa setiap individu memiliki kerentanan genetik yang berbeda yang berperan dalam perkembangan sel kanker.²⁶

i. Virus

Human papilloma virus (HPV) 16 seropositif dikaitkan dengan peningkatan resiko kanker orofaring.^{13,22} Virus tersebut memediasi efek karsinogenik dengan menghasilkan onkoprotein E6 dan E7 yang dapat menginaktivasi protein supresor tumor seperti p53 dan pRb.^{19,22,27} *Epstein-Barr Virus* (EBV) merupakan virus pertama pada manusia yang menunjukkan potensi onkogeniknya. EBV berhubungan dengan karsinoma nasofaring, karsinoma gaster, *squamous cell carcinoma*, limfoma Hodgkin, dan limfoma Burkitt. Koinfeksi dengan HPV dan EBV memicu terjadinya karsinoma sel skuamosa pada rongga mulut.²⁷

2.1.3 Penatalaksanaan

Operasi

Operasi adalah modalitas penatalaksanaan utama bagi pasien dengan kanker kepala dan leher. Bagian mulut atau tenggorokan yang terkena kanker akan dihilangkan berdasarkan letak tumor tersebut.²⁸

Radioterapi

Radioterapi merupakan salah satu modalitas pengobatan kanker kepala dan leher dengan menggunakan sinar penigon dosis tinggi. Radioterapi eksterna merupakan cara yang paling sering diaplikasikan pada pemberian radioterapi kanker kepala dan leher, namun beberapa kanker kepala dan leher diobati dengan pemasangan material radioaktif pada tumor tersebut selama beberapa hari. Terapi ini disebut radioterapi internal atau radioterapi intersisial.^{13,28}

Kemoterapi

Kemoterapi merupakan pengobatan anti kanker yang sering dikombinasikan dengan radioterapi pada waktu yang bersamaan, sering disebut juga kemoradiasi. Kemoterapi biasanya diberikan setelah terapi kemoradiasi dan berfungsi untuk meningkatkan efektivitas kemoterapi. Pemberian kemoterapi sebelum operasi juga cukup sering dilakukan untuk mempermudah pengangkatan tumor saat operasi dilakukan.²⁸

2.2 Kemoradiasi Area Kepala Leher

2.2.1 Kemoterapi

2.2.1.1 Mekanisme Kerja

Kemoterapi adalah terapi dengan menggunakan obat sitostatika untuk membunuh sel kanker yang diberikan melalui oral atau intravena. Karsinomasofaring biasanya sangat sensitif terhadap kemoterapi.^{29,30} Penggunaan kemoterapi untuk tumor ganas digunakan untuk memberantas kanker sistemik dan meningkatkan penanganan secara lokoregional seperti halnya radioterapi dan pembedahan. Kemoterapi juga dapat digunakan untuk mengurangi resiko terjadinya metastasis jauh.³⁰

Keberhasilan kemoterapi tergantung dari beban tumor, kemampuan responsif tumor dalam menanggapi kemoterapi dan jumlah sel yang resisten terhadap kemoterapi. Obat kemoterapi yang efektif harus menjadi racun bagi tumor dari pada jaringan normal. Obat kemoterapi dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori berdasarkan mekanisme kerja.^{30,31}

Tabel 1 :Beberapa pilihan obat kemoterapi ³⁰

Golongan sitostatika	Contoh sitostatika
<i>Alkylating agent</i>	<i>Nitrogenmustard, cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, nitroureas, cisplatin</i>
<i>Antimetabolites</i>	<i>Methotrexate, 5-flourouracil, cytosine arabinoside, hydroxyurea, gemcitabine</i>
<i>Natural product</i>	<i>Vincristine, vinblastine, vinorelbine</i>
<i>Vinca alkaloids</i>	<i>Doxorubicin, bleomycin, dactinomycin, mitomycin</i>
<i>Antibiotics</i>	<i>C, etoposide</i>
<i>Taxanes</i>	<i>Paclitaxel, docetaxel</i>
<i>Topoisomerase I</i>	<i>Irinoteca, toptecab inhibitor</i>
<i>Hormones</i>	<i>Tamoxifen, leuprolide</i>

Kelemahan kemoterapi adalah sering menimbulkan efek samping berupa rambut rontok, hemoglobin, trombosit, sel darah putih berkurang, tubuh lemah, merasa lelah, sesak napas, mual, muntah, nyeri pada perut dan diare. Efek samping itu muncul karena obat-obatan kemoterapi sangat kuat. Obat kemoterapi tidak hanya membunuh sel-sel kanker, tetapi juga menyerang sel-sel sehat, terutama sel

yang membelah dengan cepat, seperti sel rambut, sumsum tulang belakang, kulit, mulut dan tenggorokan serta saluran pencernaan.³²

2.2.1.2 Pola pemberian

Kemoterapi bisa diberikan secara tunggal atau bisa diberi bersamaan dengan bedah atau radioterapi. Ada tiga cara pemberian kemoterapi, (1) *neoadjuvant* yaitu kemoterapi yang diberikan sebelum tindakan radioterapi atau pembedahan, (2) *adjuvant* yaitu kemoterapi yang diberikan setelah tindakan radioterapi dan pembedahan, dan (3) *concurrent* yaitu kemoterapi yang diberikan bersamaan dengan radiasi. Manfaat menggunakan kombinasi kemoterapi adalah dapat membunuh sel kanker secara maksimal, interaksi obat lebih luas terhadap sel tumor dan dapat mencegah terjadinya resistensi obat.³³

a. Kemoterapi *neoadjuvant*

Kemoterapi *neoadjuvant* pada KNF digunakan untuk mengurangi besarnya tumor sebelum radioterapi. Keuntungan pemberian kemoterapi *neoadjuvant* adalah karena *vascular bed* tumor masih intak sehingga pencapaian obat menuju massa tumor masih optimal. Kerugian kemoterapi *neoadjuvant* adalah tumor dapat terus membesar bila tidak responsif terhadap kemoterapi tersebut, *status performance* menurun akibat timbulnya efek samping yang berat dan tertundanya jadwal radioterapi.³⁴

b. Kemoterapi *concurrent*

Kemoterapi *concurrent* adalah pemberian kemoterapi secara bersamaan dengan radioterapi. Kemoradiasi ini dapat membunuh sel kanker yang sensitif terhadap kemoterapi dan mengubah sel kanker yang resisten menjadi lebih

sensitif.³⁴ Kemoradiasi *concurrent* memberikan efek aditif dan sinergis. Namun kemoradiasi ini dapat menimbulkan efek samping berupa mukositis, leukopeni dan infeksi berat. Kemoradiasi *concurrent* biasanya menggunakan kemoterapi tunggal dengan dosis rendah agar dapat mengurangi efek samping kemoradiasi.^{29,34}

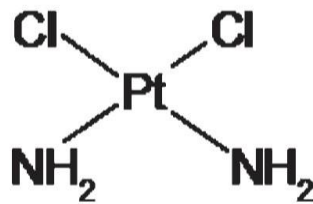
c. Kemoterapi *adjuvant*

Kemoterapi *adjuvant* adalah kemoterapi yang diberikan setelah radioterapi atau setelah operasi radikal. Kemoterapi ini bertujuan untuk mengurangi metastasi jauh setelah radioterapi.²⁹ Dari penelitian yang dilakukan oleh Liu *et al* dengan pemberian kemoterapi *adjuvant* berhasil meningkatkan angka harapan hidup (31,8%) dan mengurangi metastasis jauh setelah radioterapi pada penderita KNF yang diikuti atau tidak diikuti dengan kemoterapi *neoadjuvant* atau *concurrent*.³⁵

2.2.2 Cisplatin

Golongan platinum merupakan regimen yang sering digunakan terutama cisplatin. Kemoterapi kombinasi menggunakan golongan platinum dianggap sebagai pengobatan standar untuk pasien dengan kasus berulang dan mengalami metastasis.³⁶

Cisplatin merupakan obat utama yang sering dipakai pada terapi kanker kepala dan leher. Cisplatin adalah molekul platinum (Pt) inorganik berbentuk segi empat yang terdiri dari atom inti Pt divalen (II) memiliki cis ligand yang terdiri dari dua atom klorin atau golongan amin.³⁷

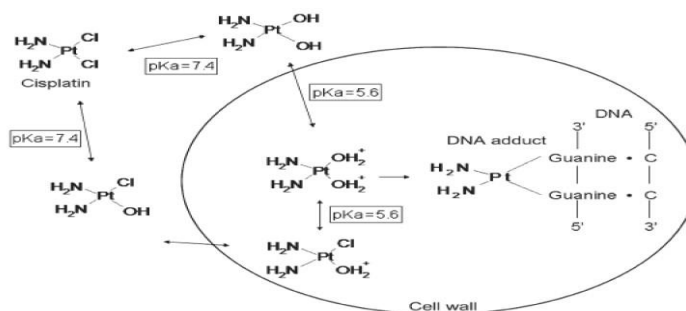


Gambar 1 :Struktur kimia cisplatin ³⁷

Aktivitas cisplatin ditentukan oleh reaksi hidrolisis yaitu digantikannya *ligand ion chlorida* dengan senyawa air atau hidroksil. Komponen *platinum*, kedua ion klorida yang menempel pada platinum (Pt) akan digantikan oleh senyawa air kemudian terikat pada 2 sisi DNA pada reaksi hidrolisis, jika kedua senyawa hidroksil menempel pada kedua sisi rantai DNA yang sama maka disebut sebagai *DNA adduct*, jika menempel pada sisi rantai DNA yang berbeda disebut sebagai *DNA cross-link*. Cisplatin dapat menempel pada semua DNA tetapi memiliki kecenderungan menempel pada posisi *N-7 adenin* dan *guanin* karena tingginya *nucleophilicity* sisi N-7 rantai purin ini. Bentuk *adduct* dan *cross-link* ini akan menghambat replikasi dan repair DNA pada sel mamalia.³⁷

Cisplatin diberikan selama 2-6 jam dengan dosis 60-120mg/m². Untuk dosis terapi tunggal berkisar 60-120 mg/m² yang diberikan setiap 3-4 minggu dengan repon parsial sekitar 15-30%. Efek samping cisplatin meliputi mual, muntah, neurotoksik perifer, ototoksik dan mielosupresi yang terjadi setelah diberi beberapa kali kemoterapi. Efek toksik pada renal merupakan efek yang terbesar, termasuk terjadinya azotemia ringan sampai sedang dan kebocoran elektrolit khususnya magnesium dan potassium. Karena efek toksik cisplatin, sekarang

telah dikembangkan analog obat untuk mempertahankan efek antitumor dan efek toksik.³⁰



Gambar 2: Reaksi hidrolisis dan pembentukan ikatan Pt dengan N-7 guanin dikedua rantai DNA³⁷

2.2.3. Radioterapi

Terapi kanker memiliki tiga terapi dasar, yaitu pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Pemilihan terapi tergantung pada beberapa faktor, antara lain stadium kanker, ukuran dan lokasi kanker primer, status limfonodi, status fisik dan mental pasien, serta kerjasama dari pasien.³⁸ Saat ini radioterapi merupakan pengobatan terpilih, bahkan dapat menjadi pengobatan tunggal sebagai tujuan kuratif pada kanker nasofaring dan kanker lidah dua per tiga anterior stadium dini.³⁹

Radioterapi atau terapi radiasi merupakan metode pengobatan penyakit dengan menggunakan sinar pengion.³⁹ Dahulu satuan dosis radiasi diukur dengan satuan *radiation absorbed dose* (rad). Saat ini satuan dosis radiasi ditetapkan dengan satuan internasional (SI) yaitu Gray (Gy). Pada radiologi terapeutik, centigray (cGy) akan sebanding dengan 1 rad (1/100 gray) sehingga 1 Gy = 100 rad.⁴⁰ Pasien kanker kepala dan leher biasanya

menerima radioterapi dengan total dosis antara 50 Gy – 70 Gy yang diberikan dalam dosis yang terfraksi. Setiap fraksi biasanya terdiri dari dosis 1,8 - 2 Gy yang diberikan setiap hari selama lima kali dalam seminggu dalam jangka waktu 5-7 minggu.³⁹

Prinsip dasar yang digunakan dalam radioterapi sebagai metode pengobatan pada kasus-kasus keganasan adalah kemampuannya menimbulkan kerusakan pada setiap molekul yang dilewati melalui proses ionisasi dan eksitasi. Sel-sel yang terionisasi akan memancarkan elektron pada struktur ikatan kimia dan berakibat pecahnya molekul-molekul sel sehingga terjadi kerusakan sel. Penyebab utama kematian sel adalah kerusakan DNA yang dapat berupa *single* atau *double break* rantai DNA, perubahan atau kehilangan basa-basa pembentuk DNA, terjadinya *crosslink* antar DNA dan protein kromosom. Kerusakan DNA menyebabkan sel tidak dapat melakukan pembelahan tahap berikutnya, keadaan ini disebut kematian sel proliferaatif. Tidak semua kerusakan DNA mengakibatkan kematian sel proliferaatif, sebagian ada yang dapat diperbaiki. Kemampuan menanggung kerusakan dan memperbaikinya berbeda-beda pada tiap sel tergantung pada tingkat radiosensitivitas sel tersebut. Perbedaan inilah yang dimanfaatkan dalam radioterapi dengan pemberian dosis secara fraksinasi.⁴¹

Menurut hukum Bergonie dan Tribondeau, makin aktif suatu sel berproliferasi (memperbanyak diri dengan pembelahan), makin sensitif pula sel tersebut terhadap radiasi. Radiosensitivitas sel juga dipengaruhi oleh kadar oksigen yang terkandung dalam sel. Makin tinggi kadar oksigen suatu sel maka sel tersebut makin sensitif terhadap radiasi. Respon biologis akibat radiasi tergantung pada jenis

kelamin, jenis sel, individu serta variasi berbagai kondisi umur, status psikologis, dan keseimbangan hormonal.⁴²

Sel kanker pada umumnya dalam keadaan proliferasi aktif sehingga lebih sensitif terhadap radiasi daripada sel-sel sehat di sekitarnya. Berdasarkan hukum Bergonie dan Tribondeau, sel-sel kanker dibagi menjadi tiga golongan: 1) sel-sel kanker radiosensitif, dapat dihancurkan dengan dosis penyinaran 30-40 Gy dalam 3-4 minggu, 2) sel-sel kanker radioresponsif, dapat dihancurkan dengan dosis penyinaran 40-50 Gy dalam 4-5 minggu, 3) sel-sel kanker radioresisten, sulit dihancurkan walaupun dengan dosis di atas 60 Gy sedangkan dosis tersebut telah melebihi batas toleransi jaringan sehat sehingga dapat merusak sel-sel sehat di sekitarnya.⁴²

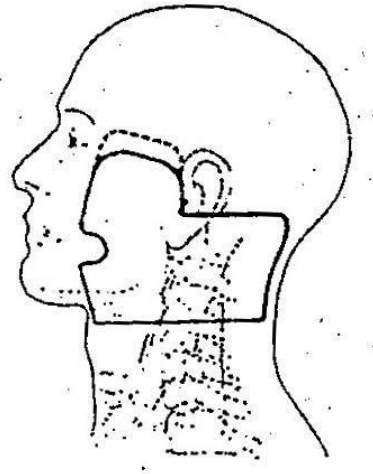
Radioterapi dilaksanakan dengan dua metode, yaitu radiasi eksterna dan interna atau brakhiterapi.³⁹ Radiasi eksterna berlangsung jika terdapat jarak antara sumber radiasi dengan organ. Cara pemberian radiasi eksterna adalah dengan mengarahkan sinar pada lokasi jaringan kanker dengan jarak 80 cm sampai 100 cm dari tubuh pasien. Radiasi eksterna dapat diberikan pada hampir semua jenis kanker, tidak tergantung pada stadium, baik awal maupun lanjut. Radiasi eksterna bertujuan untuk melindungi jaringan di sekitar kanker yang tidak terlihat, biasanya metode ini dipakai pada tumor sepertiga posterior lidah dan tumor orofaring. Pada metode interna atau brakhiterapi diberikan dengan jalan menanam sumber radiasi pada tumor sehingga jangkauan radiasi hanya terbatas pada tumor primer. Metode brakhiterapi memiliki keuntungan yaitu dosis maksimal yang diberikan tidak

mengenai jaringan sehat di sekitarnya. Biasanya metode ini digunakan untuk tumor yang terletak pada dua per tiga rongga mulut atau pada perawatan rekuren.^{38,39}

Radioterapi harus mencakup *Clinical Target Volume* (CTV) yang meliputi tumor itu sendiri dan daerah berpotensi terjadi infiltrasi lokal yaitu 1-2 cm di luar tumor primer. Pada kanker nasofaring stadium dini, radiasi eksterna diberikan dengan metode lapangan opposing lateral yaitu dengan batasan sebagai berikut.^{39,43}

- Batas superior : mencakup seluruh dasar tengkorak
- Batas anterior : pertengahan palatum durum, mencakup choanae
- Batas posterior : mencakup kelenjar getah benih servikalis posterior dan seluruh jaringan lunak leher
- Batas inferior : mencakup seluruh mandibula, kira-kira setinggi C1, C2, dan C3

Dosis untuk kanker nasofaring diberikan 1,8-2 Gy setiap fraksi, lima kali dalam seminggu hingga dosis mencapai 66-70 Gy. Medula spinalis harus dikeluarkan dari lapangan radiasi setelah dosis mencapai 40 Gy sehingga batas posterior maju ke arah anterior. Hal tersebut dimaksudkan untuk menghindari medula spinalis memberikan risiko terpotongnya tumor di leher. Batas atas juga diturunkan sampai dasar tengkorak berada di luar lapangan radiasi. Setelah dosis mencapai 50 Gy, batas bawah dinaikkan setinggi C2 dan batas anterior dimundurkan sampai choanae.³⁹

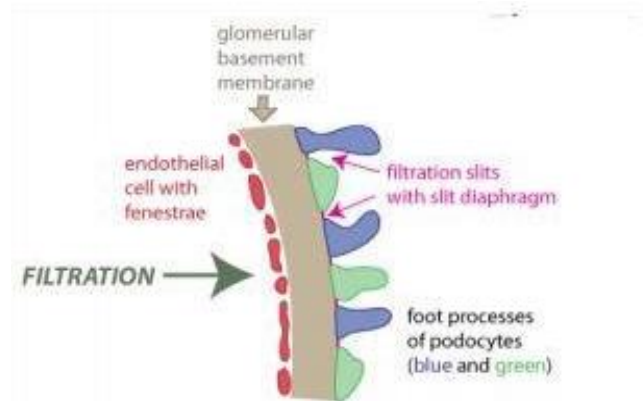


Gambar 3 :Lapangan radiasi eksterna kanker nasofaring⁴³

2.3 Ginjal

2.3.1 Fisiologis Ginjal

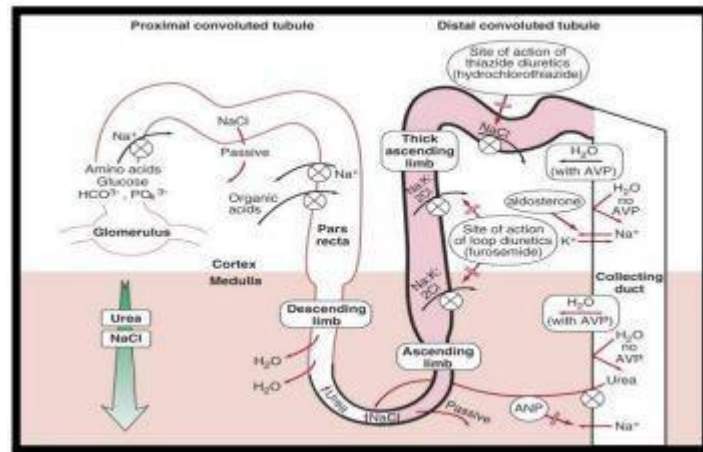
Terdapat tiga proses pembentukan urin normal untuk membuang sisa-sisa metabolisme, yaitu filtrasi glomerulus plasma, reabsorpsi tubular dan sekresi tubular. Filtrasi glomerulus terdiri atas tiga lapisan sel. Lapisan pertama adalah endotelium kapiler yang biasa disebut fenestra lamina karena terdapat pori-pori dengan diameter 50-100 nm. Lapisan kedua adalah membran basal yang terdiri dari anyaman fibril halus yang tertanam dalam matriks seperti gel dan lapisan ketiga adalah podosit yang merupakan lapisan visceral dari kapsula bowman. Selsel darah dan molekul-molekul besar seperti protein yang besar dan protein bermuatan negatif seperti albumin secara tertahan oleh seleksi ukuran dan seleksi muatan yang merupakan ciri khas dari sawar membran filtrasi glomerulus. Sementara molekul yang berukuran lebih kecil atau dengan beban yang netral atau positif seperti air dan kristaloid sudah langsung tersaring.^{44,45}



Gambar 4 :Tiga lapisan sel filtrasi gromerulus: endotel, membran basal dan podosit.⁴⁶

Proses selanjutnya adalah resorpsi dan sekresi tubular. Terdapat tiga kelas zat yang difiltrasi didalam gromerulus yaitu elektrolit, non elektrolit dan air. Beberapa elektrolit yang paling penting adalah natrium (Na^+), kalium (K^+), kalsium (Ca^{++}), magnesium (Mg^{++}), bikarbonat (HCO_3^-), klorida (Cl^-) dan fosfat (HPO_4^-). Sementara non elektrolit yan penting adalah glukosa, asam amino dan metabolit yang merupakan produk akhir dari proses metabolisme protein seperti urea, asam urat dan kreatinin.⁴⁴

Proses reabsorpsi dan sekresi ini berlangsung melalui mekanisme transport aktif dan pasif. Glukosa dan asam amino direabsorpsi seluruhnya disepanjang tubulus proksimal melalui transpor aktif. K^+ dan asam urat hampir seluruhnya direabsorpsi secara aktif dan keduanya disekresi ke dalam tubulus distal. Sedikitnya dua per tiga dari Na^+ yang difiltrasi akan direabsorpsi dalam tubulus proksimal yang kemudian berlanjut hingga ke lengkung henle, tubulus distal dan duktus pengumpul.^{44,45}



Gambar 5 :Resorpsi dan sekresi tubulus disepanjang nefron gromerulus.⁴⁶

Sebagian besar dari Ca^{2+} dan HPO_4 - direabsorpsi dalam tubulus proksimal secara aktif sementara air, Cl^- dan urea direabsorpsi secara pasif. Dengan berpindahnya sebagian besar ion Na^+ yang bermuatan positif, maka ion Cl^- yang bermuatan negatif harus menyertai untuk mencapai kondisi yang netral. Keluarnya sebagian besar ion dan non-elektrolit dari cairan tubulus proksimal menyebabkan cairan mengalami pengenceran osmotik dan air berdifusi keluar tubulus dan masuk ke darah peritubular. Urea kemudian berdifusi secara pasif. Rasio konsentrasi urea naik di sepanjang tubulus karena 50% dari urea kembali direabsorpsi. Ion H^+ , asam organik seperti para-amino-hipofurat (PAH), penicillin dan kreatinin semuanya secara aktif diskresi ke dalam tubulus proksimal.^{44,45}

Sekitar 90% dari HCO_3^- - diresorpsi secara tidak langsung dari tubulus proksimal melalui pertukaran $\text{Na}^+ \leftrightarrow \text{H}^+$. H^+ yang disekresikan ke dalam lumen tubulus sebagai penukar Na^+ akan berikatan dengan HCO_3^- yang terdapat dalam filtrat gromerulus sehingga terbentuk asam karbonat (H_2CO_3). H_2CO_3 akan berdisosiasi menjadi H_2O dan karbondioksida (CO_2). H_2O dan CO_2 akan berdifusi

keluar dari lumen tubulus, masuk ke sel tubulus. Dalam sel tubulus tersebut, karbonik anhidrase mengkatalis reaksi H_2O dan CO_2 dengan membentuk H_2CO_3 sekali lagi. Disosiasi H_2CO_3 menghasilkan HCO_3^- dan H^+ . H^+ disekresi kembali dan HCO_3^- akan masuk ke dalam darah peritubular bersama dengan Na^+ . Selain reabsorpsi dan penyelamatan sebagian besar HCO_3^- ginjal juga membuang H^+ yang berlebihan. Proses ini terjadi di dalam nefron dan penting dalam pemekatan urine.^{44,45}

Terdapat beberapa hormon yang berfungsi mengatur reabsorpsi tubular dan sekresi zat terlarut dan air. Reabsorpsi air dipengaruhi oleh hormon antidiuretik (ADH), aldosteron mempengaruhi reabsorpsi Na^+ dan K^+ dan hormon paratiroid (PTH) yang mengatur reabsorpsi Ca^{++} dan HPO_4^- di sepanjang tubulus.^{44,45}

2.3.2 Pemeriksaan Penyakit Ginjal

2.3.2.1 Laju Filtrasi Gromerulus (LFG)

Salah satu indeks fungsi ginjal yang terbaik adalah laju filtrasi glomerulus (LFG). Terdapat banyak cara dalam mengukur LFG, salah satunya adalah uji bersihan inulin yang dianggap merupakan cara paling teliti dalam mengukur LFG. Namun, uji ini jarang dilakukan di klinik karena melibatkan proses infus intra vena dengan kecepatan yang konstan dan pengumpulan urin pada saat-saat tertentu dengan kateter.⁴⁴

Cara lain yang lazim digunakan adalah menggunakan persamaan Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) dan persamaan

Cockcroft-Gault. Persamaan-persamaan ini dapat mempertimbangkan faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin dan etnis.⁴⁷⁻⁴⁹

Persamaan Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) saat ini lebih sering digunakan dalam mengukur LFG menggantikan persamaan CockcroftGault. Persamaan ini dapat menyesuaikan empat variabel sekaligus yaitu, luas area permukaan tubuh normal (1,73 m²), ras, jenis kelamin dan usia sehingga dapat meminimalisir ketidakakuratan.⁴⁷⁻⁵⁰

$$GFR = 175 \times (S_{cr})^{-1,154} \times (Usia)^{-0,203}$$

$$\times 0,742 \text{ (jika perempuan) atau } \times 1,212 \text{ (jika negroid)}$$

Gambar 6 : Persamaan MDRD.⁴⁷

Normalnya, nilai LFG pada laki-laki muda normal adalah 125 ± 15 mL/menit/1,73m² sedangkan pada perempuan muda normal adalah 110 ± 15 mL/menit/1,73m². LFG dinyatakan dalam mL/menit/1,73m². LFG dapat berkurang seiring bertambahnya usia dan hal ini dianggap normal.⁴⁴

2.3.2.2 Pemeriksaan LFG Kreatinin Plasma

Konsentrasi serum kreatinin dapat digunakan sebagai petunjuk laju filtrasi glomerulus. Serum kreatinin merupakan indeks yang lebih cermat dibandingkan pemeriksaan urea nitrogen darah dalam menentukan laju filtrasi glomerulus dikarenakan kecepatan produksinya terutama merupakan fungsi dari massa otot sehingga jarang sekali mengalami perubahan. Konsentrasi serum kreatinin normal

adalah 0,7-1,5 mg/dl. Seseorang dapat dikategorikan menderita penyakit ginjal sedang apabila konsentrasi serum kreatinin berada pada nilai 2,5-5,0 mg/dl dan dikategorikan menderita gagal ginjal kronik apabila konsentrasi serum kreatinin > 5,0 mg/dl.^{44,51}

Kreatinin mengalami proses filtrasi glomerulus, sedangkan sekresi tubulus sangat minimal sehingga dapat diabaikan. Oleh karena itu, kreatinin sangat berguna untuk menilai fungsi glomerulus dan kadar plasma kreatinin lebih baik dibandingkan kadar plasma ureum. Kenaikan plasma kreatinin 1-2 md/dl dari normal menandakan penurunan LFG kurang lebih 50%.⁴⁴

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi plasma kreatinin. Faktor yang meningkatkan antara lain diet tinggi kreatinin dan daging atau suplemen kaya kreatinin dan menurunnya sekresi kreatinin akibat kompetisi dengan asam aseton, anion organik, atau obat (simetidin, sulfa). Faktor yang menurunkan ialah asupan kreatinin menurun atau berkurangnya massa otot karena kurus, tua, atau diet rendah protein.⁴⁴

2.3.2.3 Pemeriksaan Konsentrasi Ureum Plasma

Ureum merupakan produk nitrogen terbesar yang dikeluarkan melalui ginjal yang berasal dari diet dan protein endogen yang telah difiltrasi oleh glomerulus dan sebagian direabsorpsi oleh tubulus. Nilai normal konsentrasi ureum plasma 20-40 mg%. Pemeriksaan kadar ureum plasma penting dan diperlukan pada pasien-pasien penyakit ginjal terutama untuk mengevaluasi pengaruh diet restriksi protein. Pada pasien gagal ginjal ureum lebih memberikan gambaran gejala-gejala yang terjadi dibandingkan kreatinin.⁴⁵

Kadar ureum merupakan tanda yang paling baik untuk timbulnya uremik toksik. Gejala toksik ureum juga dapat dihilangkan dengan menurunkan kadar ureum dengan jalan pengaturan diet rendah protein untuk pasien gagal ginjal berat. Perbandingan normal ureum-kreatinin berkisar 60-80. Peningkatan perbandingan ureum-kreatinin ini menunjukkan adanya faktor-faktor lain diluar gagal ginjal tersebut yang meningkatkan kadar ureum.⁴⁵

2.4 Pengaruh Kemoterapi Cisplatin terhadap Fungsi Ginjal

Cisplatin memiliki efek nefrotoksik yang telah diakui sejak diperkenalkan lebih dari 25 tahun yang lalu. Nefrotoksisitas cisplatin dapat dalam beberapa cara. Namun, yang paling serius dan salah satu presentasi yang lebih umum adalah cedera ginjal akut (*acute kidney injury*) yang terjadi pada 20-30% pasien. Laporan pertama nefrotoksisitas cisplatin dalam penelitian pada hewan adalah pada tahun 1971, yang menunjukkan perubahan histopatologi nekrosis tubular akut bersama dengan azotemia.^{44,45}

Mekanisme dari nefrotoksisitas cisplatin antara lain :

1. penimbunan cisplatin di ginjal. Mekanisme ini belum sepenuhnya diteliti. Ada satu penelitian yang menyebutkan bahwa penumpukan tersebut mengganggu ekskresi zat-zat lain pada ginjal, yang dapat menimbulkan kerusakan fungsi ginjal.⁴⁵
2. Biotransformasi cisplatin. Pada penelitian yang dilakukan pada hewan coba, cisplatin di aliran darah mengalami perubahan menjadi *glutathione conjugates* oleh enzim *glutathione s-transferase*. Hasil perubahan tersebut

masuk ke dalam ginjal, di dalam ginjal mengalami perubahan menjadi *cysteinyl-glycine-conjugates* oleh enzim *gamma glutamyltranspeptidase*. Konjugat tersebut, terdapat dalam permukaan sel tubulus proksimal ginjal, lama kelamaan akan berubah menjadi *cystein-conjugates* oleh enzim aminopeptidase. Akhirnya, akan di metabolisme oleh enzim *cystein-Sconjugate beta-lyase* dan akan menjadi *thiols* yang toksik.⁴⁵

3. Apoptosis sel ginjal oleh cisplatin. Mekanisme ini telah diteliti terutama secara *in vitro* menggunakan sel epitel tubulus ginjal yang dikultur maupun yang segar. Percobaan secara *in vitro*, konsentrasi rendah cisplatin lebih mengakibatkan kematian sel secara apoptosis sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi terjadi kematian sel secara nekrosis. Dalam percobaan *in vitro*, dosis nefrotoksik dari cisplatin menimbulkan kematian secara apoptosis maupun nekrosis. Kematian sel ginjal yang diakibatkan cisplatin melibatkan beberapa jalur termasuk stres oksidan, aktivasi kaskade apoptosis intrinsik dan ekstrinsik serta endonuklease.⁴⁵

Pada orang tua, dimana fungsi ginjal sudah mulai menurun, pemberian cisplatin tidak memperberat keadaan fungsi ginjal. Pada penelitian yang dilakukan pada orang umur diatas 70 tahun, didapatkan hasil efek samping yang tidak begitu signifikan dan masih dapat ditoleransi.^{44,45}

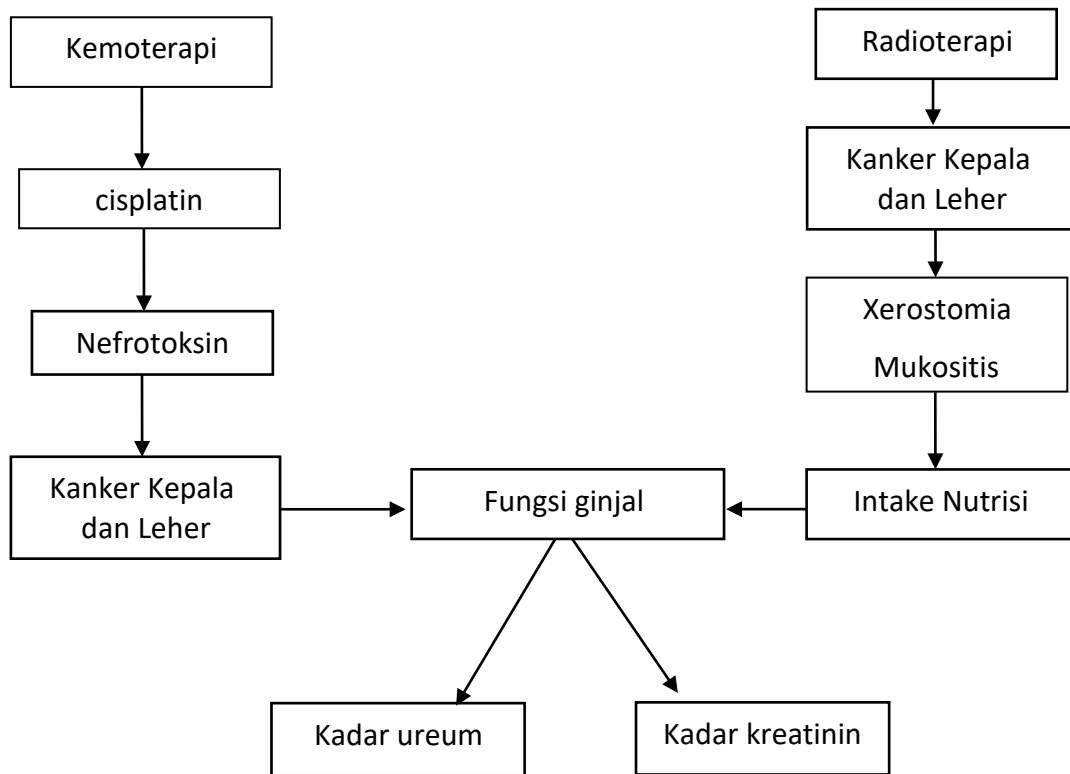
2.5 Pengaruh Terapi Radiasi Kanker Kepala Leher terhadap Fungsi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang paling sensitif dari organ-organ yang merespon lambat radiasi. Kerusakan akibat radiasi berkembang sangat lambat dan

mungkin bertahun-tahun untuk diakui. Efek radiasi kronis didasarkan pada proses patofisiologi secara umum yang melibatkan perubahan dalam sel parenkim organ (kematian sel), fibroblas (diferensiasi) dan sel-sel endotel vaskular (hilangnya kapiler). Semua sel, serta makrofag, berinteraksi melalui berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan yang mengatur respon terhadap hasil kerusakan parenkim progresif dan akhirnya hilangnya fungsi.

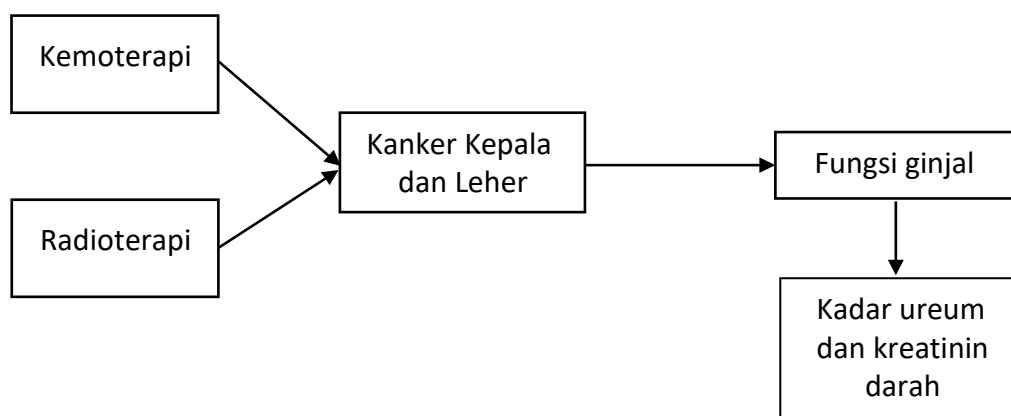
Terapi radiasi pada kanker kepala leher memang tidak berpengaruh secara langsung pada ginjal. Terapi radiasi yang diberikan pada area kepala leher, bila menggunakan radiasi eksternal difokuskan pada daerah kepala dan leher. Pada daerah kepala dan leher terdapat organ-organ lain seperti kelenjar saliva yang merupakan komponen penting dalam produksi saliva. Pengaruh langsung dari terapi radiasi ini dapat menimbulkan gangguan pada kelenjar saliva sehingga mengakibatkan produksi saliva menurun yang disebut xerostomia dan dapat berujung pada mukositis. Hal ini dapat menyebabkan nafsu makan berkurang dan asupan nutrisipun berkurang sehingga dapat mempengaruhi dari metabolisme energi dan protein dalam tubuh yang berpengaruh pada kadar ureum dan kreatinin dalam darah.⁵⁰

2.6 Kerangka Teori



Gambar7 : Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat pengaruh kemoradiasi kanker kepala leher terhadap kadar ureum dan kreatinin sebelum dan sesudah kemoradiasi.

