

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan suatu keganasan yang menyerang pada bagian atas tenggorok dan belakang hidung, berasal dari fossa Rosenmuller pada nasofaring yang merupakan daerah transisional dari epitel kuboid berubah menjadi epitel skuamosa.¹

Insidensi kanker nasofaring pada beberapa negara di dunia masih tergolong jarang.² Namun, kasusnya tinggi di Asia Tenggara. Kejadian dan tingkat mortalitas tertinggi ditemukan di Malaysia, Singapura, Indonesia, Vietnam, dan Brunei. Sebanyak 68.272 kasus (laki-laki, 71,02%; perempuan, 28,97%; rasio jenis kelamin 2,45) dan 40.530 mortalitas (laki-laki, 71,63%; perempuan, 28,36%; rasio jenis kelamin 2,52) adalah tercatat di negara-negara Asia pada tahun 2012.³

Menurut angka kejadiannya, KNF termasuk salah satu jenis keganasan yang sering ditemukan, karena karsinoma nasofaring di Indonesia berada pada urutan ke-4 kanker setelah kanker leher rahim, kanker payudara dan kanker paru. Namun pada keganasan kepala dan leher, KNF menduduki urutan tertinggi.⁴

Penyebab KNF secara umum berkaitan dengan infeksi virus Epstein-Barr (EBV) dan konsumsi ikan asin. Faktor-faktor lain adalah makanan yang diawetkan dan nitrosamin, radang kronik pada nasofaring, ras dan keturunan, serta paparan debu kayu dan merokok.⁵

Penatalaksanaan KNF meliputi radioterapi, kemoterapi, dan operasi. Langkah awal dalam penatalaksanaan karsinoma nasofaring yaitu dengan radioterapi dengan atau tanpa kemoterapi. Radioterapi efektif jika diberikan pada stadium awal, namun kurang efektif untuk stadium lanjut. Stadium lanjut lebih efektif jika diberikan modalitas kemoterapi. Kemoterapi dapat diberikan sebelum radioterapi (*neoadjuvant*), bersamaan dengan radioterapi (*concurrent*) dan setelah radioterapi (*adjuvant*).⁶ Terapi standar pada KNF stadium lanjut adalah kemoradiasi (*concurrent*) dilanjutkan kemoterapi *adjuvant* dengan cisplatin-5FU.⁷

Obat kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah golongan platinum dan lebih efektif apabila digunakan secara kombinasi.⁸ Di RSUP Dr. Kariadi cisplatin dan carboplatin dapat dikombinasikan dengan paclitaxel. Paclitaxel menunjukkan aktivitas yang baik pada berbagai keganasan.⁹ Salah satu efek samping dari cisplatin dan carboplatin yaitu ototoksik. Ototoksisitas menyebabkan gangguan pendengaran bersifat sensorineural, bilateral, dan *irreversibel*. Ototoksisitas muncul setelah beberapa hari setelah kemoterapi.¹⁰

Obat kemoterapi golongan platinum, seperti cisplatin dan carboplatin, adalah regimen terapeutik yang efektif untuk karsinoma nasofaring. Namun, dengan efek samping ototoksiknya, dapat menyebabkan 60% pasien terjadi gangguan pendengaran yang mengakibatkan kesulitan dalam berkomunikasi dengan lingkungannya dan juga terisolasi. Selain itu penderita juga kehilangan kesempatan dalam aktualisasi diri, kesempatan untuk mengikuti pendidikan formal, serta kehilangan kesempatan memperoleh pekerjaan. Meskipun

ototoksisitas tidak mengancam jiwa, namun efeknya dapat menurunkan kualitas hidup yang bersangkutan.¹¹

Cara terbaik untuk menurunkan efek ototoksik adalah dengan melakukan deteksi dini, karena belum adanya pencegahan yang secara klinis terbukti menurunkan tanpa mengurangi efek anti neoplastik. Pemeriksaan audiometri digunakan sebagai deteksi dini gangguan pendengaran akibat ototoksik.¹² Pemeriksaan audiometri untuk mengetahui derajat gangguan pendengaran (ringan, sedang, atau berat), jenis gangguan pendengaran (tuli konduktif, tuli sensorineural, atau tuli campuran) serta perbedaan ambang pendengaran atau *gap*.¹³ Berdasarkan penelitian Sukri dkk, menunjukkan bahwa sebelum dan setelah kemoterapi cisplatin terdapat perbedaan nilai ambang pendengaran yang bermakna.¹⁴

Penelitian mengenai penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada penderita karsinoma nasofaring dengan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel-cisplatin dan paclitaxel-carboplatin di RSUP Dr. Kariadi Semarang belum pernah dilaporkan. Tujuan penelitian ini adalah membandingkan nilai ambang bone conductor audiogram nada murni penderita KNF yang mendapatkan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel-cisplatin dan paclitaxel-carboplatin.

1.2 Permasalahan Penelitian

Apakah penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada penderita karsinoma nasofaring dengan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel-cisplatin lebih besar dibandingkan dengan paclitaxel-carboplatin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada kelompok penderita karsinoma nasofaring yang mendapatkan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-cisplatin* lebih besar dibandingkan kelompok yang mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-carbolpatin*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Membuktikan penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapat modalitas kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel dan cisplatin*.

1.3.2.2 Membuktikan penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapat modalitas kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel dan carboplatin*.

1.3.2.3 Membandingkan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-cisplatin* dengan *paclitaxel-carboplatin*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi lebih lanjut mengenai jenis obat kemoterapi yang berpengaruh terhadap ototoksisitas serta penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada penderita karsinoma nasofaring.

1.4.2 Bidang Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan agar dokter dapat memberikan edukasi dan memantau pemberian obat kemoterapi pada penderita karsinoma nasofaring.

1.4.3 Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar yang dibutuhkan untuk penelitian lain maupun penelitian lanjutan.

1.5 Keaslian Penelitian

Peneliti telah melakukan upaya penelusuran pustaka dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada penderita karsinoma nasofaring yang mendapat modalitas kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel-cisplatin dan paclitaxel-carboplatin. Penelitian sebelumnya terkait dengan penelitian ini adalah sebagai berikut.

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil
Ferri Daniel, dkk. Penurunan nilai ambang dengar penderita keganasan kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin dan radiasi eksternal. Medica Hospitalia, Vol.1, No. 2, h. 83-88, 2012. ¹⁵	- Desain penelitian: <i>randomized control trial pre-post test group design</i> . - Subjek penelitian: 14 subjek kelompok kasus dan 15 subjek kelompok kontrol. - Variabel bebas: kemoterapi cisplatin dan radiasi eksternal. - Variabel terikat: penurunan nilai ambang dengar.	Penurunan nilai ambang dengar hantaran tulang kelompok perlakuan lebih besar dibanding kelompok kontrol dengan perbedaan selisih nilai ambang hantaran tulang bermakna (telinga kanan $p=0,002$; telinga kiri $p=0,01$).

Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil
Jin Wang, dkk. Sensorineural Hearing Loss after Combined Intensity Modulated Radiation Therapy and Cisplatin-Based Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. Translational Oncology, Vol.8, No.6, h. 456-462, 2015. ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> - Desain penelitian: <i>cross-sectional design</i>. - Subjek penelitian: 51 pasien KNF yang mendapat IMRT dari 2004 – 2009. - Variabel bebas: Combined Intensity Modulated Radiation Therapy dan Cisplatin-Based Chemotherapy. - Variabel terikat: penurunan pendengaran tipe SNHL 	Di antara 102 telinga, 12,7% memiliki SNHL berfrekuensi rendah dan 42,2% memiliki SNHL berfrekuensi tinggi (4 kHz). Insiden frekuensi rendah SNHL lebih besar pada pasien dengan usia > 40, dengan T-tahap 4, atau yang menerima dosis cisplatin kumulatif (CCD) > 200 mg / m ² ($p = .034, .011, \text{ dan } .003$) dan di telinga dengan otitis media sekretori (SOM) ($p = 0,002$).
Sukri Rahman, dkk. Gambaran Audiogram Nada Murni Penderita Karsinoma Kepala dan Leher yang Mendapat Satu Siklus Kemoterapi Cisplatin. Majalah Kedokteran Andalas, Vol.34, No.1, h.51-59. ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> - Desain penelitian: <i>cross-sectional design</i>. - Subjek penelitian: 25 orang penderita karsinoma kepala dan leher yang mendapat kemoterapi cisplatin 100 mg/m². - Variabel bebas: satu siklus kemoterapi cisplatin. - Variabel terikat: gambaran audiogram nada murni. 	Setelah pemberian satu siklus kemoterapi cisplatin 100 mg/m ² sebagian besar sampel tidak mengalami perubahan ambang dengar pada frekuensi 250, 500, 1000, 2000, 4000 dan 6000 Hz, sedangkan pada frekuensi 8000 Hz, sebagian besar mengalami kenaikan nilai ambang dengar. Terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai rerata hantaran tulang sebelum dengan setelah kemoterapi pada semua frekuensi ($p < 0,05$).

Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil
Ying J. Hitchcock, dkk. Relative Contributions of Radiation and Cisplatin- Based Chemotherapy to Sensorineural Hearing Loss in Head-and-Neck Cancer Patients. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 73, No. 3, h. 779–788, 2009. ¹⁷	- Desain penelitian: <i>prospective study design</i> . - Subjek penelitian: 62 pasien kanker kepala dan leher. - Variabel bebas: modalitas radiasi dan kemoterapi cisplatin - Variabel terikat: penurunan pendengaran tipe SNHL	- Terjadinya SNHL tergantung dosis yang diberikan pada modalitas kemoterapi concurrent, cisplatin tunggal atau kombinasi. - Pemberian radiasi tunggal, tidak ada gangguan pendengaran signifikan pada dosis kurang dari 40 Gy. - Terdapat adanya interaksi yang kuat antara dosis RT dan cisplatin ($p < 0,0001$); yaitu, RT muncul untuk mempotenkan efek cisplatin: pada 40 Gy, efek yang muncul 2 kali lebih besar.
Dwi Marliyawati, dkk. Respon <i>neoadjuvant chemotherapy platinum based</i> pada penderita karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Kariadi Semarang. ORLI, Vol. 43, No. 2, h. 101-109, 2013. ¹⁸	- Desain penelitian: <i>cohort retrospective</i> . - Subjek penelitian: 97 pasien KNF - Variabel bebas: <i>neoadjuvant chemotherapy platinum based</i> - Variabel terikat: respon tumor primer	Pemberian <i>NAC platinum-based</i> lebih besar dari 3 siklus mempunyai respon lebih baik daripada 3 siklus. Terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah siklus dengan respon tumor primer ($p=0,021$).

Merujuk pada kelima penelitian diatas, terdapat perbedaan antara penelitian yang akan dilakukan penulis dengan penelitian tersebut, yaitu:

- 1) *Gambaran Audiogram Nada Murni Penderita Karsinoma Kepala dan Leher yang Mendapat Satu Siklus Kemoterapi Cisplatin*

Perbedaan terletak pada variabel bebas yang digunakan. Pada penelitian tersebut yang digunakan adalah penderita karsinoma kepala dan leher yang mendapat kemoterapi cisplatin. Sedangkan pada penelitian ini yang akan

digunakan adalah penderita karsinoma nasofaring yang mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel-cisplatin dan paclitaxel-carboplatin.

2) *Sensorineural Hearing Loss after Combined Intensity Modulated Radiation Therapy and Cisplatin-Based Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma*

Perbedaan terletak pada variabel bebas yang digunakan. Pada penelitian tersebut, variabel bebas yang digunakan adalah kombinasi IMRT dan kemoterapi cisplatin. Sedangkan pada penelitian ini yang akan digunakan adalah kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel-cisplatin dan paclitaxel-carboplatin.

3) *Relative Contributions of Radiation and Cisplatin-Based Chemotherapy to Sensorineural Hearing Loss in Head-and-Neck Cancer Patients*

Perbedaan terletak pada desain penelitian, subyek penelitian dan variabel bebas yang digunakan. Pada penelitian tersebut, desain penelitian yang digunakan adalah *prospective study design*. Sedangkan pada penelitian ini yang digunakan adalah *cross-sectional design*. Subyek penelitian yang digunakan pada penelitian tersebut adalah pasien kanker kepala dan leher. Sedangkan pada penelitian ini adalah pasien karsinoma nasofaring. Variabel bebas yang digunakan pada penelitian tersebut adalah kombinasi modalitas radiasi dan kemoterapi cisplatin. Sedangkan pada penelitian ini yang akan digunakan adalah kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel-cisplatin dan paclitaxel-carboplatin.

- 4) *Penurunan nilai ambang dengar penderita keganasan kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin dan radiasi eksternal*

Perbedaan terletak pada desain penelitian dan variabel bebas yang digunakan. Pada penelitian tersebut, desain penelitian yang digunakan adalah *randomized control trial pre-post test group design*. Sedangkan pada penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional*. Variabel bebas yang digunakan pada penelitian tersebut kemoterapi cisplatin dan radiasi eksternal. Sedangkan pada penelitian ini yang akan digunakan adalah kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel-cisplatin dan paclitaxel-carboplatin.

- 5) *Respon neoadjuvant chemotherapy platinum based pada penderita karsinoma nasofaring di RSUP Dr. Kariadi Semarang*

Perbedaan terletak pada desain penelitian yang digunakan. Pada penelitian tersebut, desain penelitian yang digunakan adalah *cohort retrospective*. Sedangkan pada penelitian ini yang digunakan adalah *cross-sectional design*.