

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Tumor

Tumor adalah jaringan baru (neoplasma) yang timbul dalam tubuh akibat pengaruh berbagai faktor penyebab dan menyebabkan jaringan setempat pada tingkat gen kehilangan kendali normal atas pertumbuhannya.⁵ Istilah neoplasma pada dasarnya memiliki makna sama dengan tumor. Keganasan merujuk kepada segala penyakit yang ditandai hiperplasia sel ganas, termasuk berbagai tumor ganas dan leukemia. Istilah kanker juga menunjukkan semua tumor ganas.⁶

2.1.1. Tumor padat pada anak

Tumor padat adalah massa abnormal pada jaringan yang tidak mengandung kista atau cairan.⁷ Tumor anak dalam hal perkembangannya, patologi klinis, terapi dan prognosis memiliki kekhasan tersendiri berbeda dengan tumor dewasa.^{4,5}

Kelompok tumor anak bisa didapati pada sistem hematopoetik, sistem saraf pusat dan simpatis serta jaringan mesenkimal, umumnya berasal dari jaringan residif embrional dan mesoderm, timbul dari sel yang belum matur serta jarang ditemukan tumor dari epitel. Jenis tumor padat yang sering ditemukan adalah seperti tumor sistem saraf pusat, osteosarkoma, neuroblastoma, nefroblastoma, tumor sistem reproduksi, dan retinoblastoma.⁵

2.1.2. Kemoterapi pada tumor padat anak

Terapi tumor padat terdiri dari operasi, radioterapi dan kemoterapi. Kemoterapi adalah metode terapi sistemik terhadap kanker dengan metastase klinis ataupun subklinis. Pada kanker stadium lanjut, kemoterapi sering menjadi satu-satunya pilihan metode terapi efektif. Hingga saat ini kanker yang dapat disembuhkan dengan kemoterapi semakin meningkat.^{5,8}

Segolongan obat-obatan dapat menghambat pertumbuhan kanker bahkan ada yang dapat membunuh sel kanker disebut sitostatika atau obat anti kanker.^{6,8} Klasifikasi obat anti kanker umumnya didasarkan atas kerja obat dalam fase siklus pertumbuhan sel. Kerja obat anti kanker sebagai berikut:⁸

1. Alkilator (*alkylating agent*)

Merupakan kelompok anti kanker yang paling penting karena mempunyai aktivitas luas. Cara kerja alkylator ini adalah membentuk ion karbonium (alkil) yang sangat reaktif, gugus alkil ini akan berikatan kovalen silang pada konstituen sel yang nukleofilik sehingga terjadi *miscoding*. Alkilasi juga menyebabkan labilnya cincin imidazo sehingga cincin tersebut dapat terbuka ketika masih merupakan bagian DNA. Hal ini menyebabkan ketidakstabilan dan pemecahan DNA. Pada akhirnya akan terjadi ikatan silang (*cross link*), misalnya dapat terjadi ikatan antara dua guanin dan replikasi DNA tidak terjadi, sehingga sintesis RNA dan protein tidak terjadi sehingga dapat mengakibatkan matinya sel kanker. Obat-obatan yang tergolong alkylator ini antara lain siklofosfamid, ifofosfamid, melphalan, cisplatin, carboplatin dan lain-lain.

2. Antimetabolik

Obat ini bekerja dengan cara menghambat sintesis RNA dan DNA melalui penghambatan pembentukan asam nukleat dan nukleotida. Antipurin dan

antipirimidin mengambil tempat purin dan pirimidin lebih tinggi pada sel kanker daripada sel normal. Dengan demikian penghambatan sintesis DNA lebih tinggi. Yang termasuk obat-obatan ini adalah metotreksat, tioguanin, sitarubin dan fluorouracil.

3. Antibiotik

Obat ini bekerja dengan cara mengikat rantai DNA sehingga DNA tidak berfungsi sebagai template pada sintesis RNA dan protein. Yang termasuk golongan ini adalah vinkristin, *etoposide*, *tenisoposide* dan lain-lain.

4. Lain-lain

Obat-obatan ini tidak digolongkan dengan klasifikasi diatas. Yang termasuk golongan ini adalah prednison, prednisolon, deksametason, aspargin dan lain-lain.

Kemoterapi dapat mencederai jaringan normal dan menimbulkan berbagai efek samping yang bersifat sementara maupun permanen. Beberapa efek toksik yang sering dijumpai seperti mual, muntah, stomatitis, diare, depresi sumsum tulang dan lain-lain. Efek toksik jangka panjang dapat berupa infertilitas, karsinogenik yang dapat membentuk malignansi sekunder, hingga efek toksik spesifik terhadap organ termasuk ginjal, hati, jantung, paru dan saraf.^{5,8} Organ pendengaran juga tidak terlepas dari efek toksik ini. Ototoksisitas yang timbul menurunkan kemampuan pendengaran anak sehingga mempengaruhi kualitas hidupnya.⁹

2.2. Gangguan pendengaran akibat kemoterapi

Anti kanker diatas yang paling sering menimbulkan gangguan pendengaran adalah cisplatin dan carboplatin yang merupakan golongan platinum.^{6,10} Berbagai obat-obatan dan toksin masuk ke sirkulasi atau telinga tengah dapat mencapai telinga dalam dan menyebabkan hilangnya sensitifitas sensorik pendengaran, salah satu obat kemoterapi yang sangat ototoksik adalah golongan platinum.⁹⁻¹¹ Beberapa faktor risiko yang menyebabkan gangguan pendengaran pada anak yaitu:

1. Usia

Suatu penelitian menunjukkan pada anak usia dibawah 5 tahun mengalami risiko gangguan pendengaran 21 kali lebih besar daripada anak usia 15 sampai 20 tahun, hal ini menunjukkan bahwa risiko ototoksisitas pada anak usia muda lebih besar dibandingkan pada anak lebih tua.¹²

2. Dosis kumulatif

Suatu studi melaporkan gangguan pendengaran sangat dipengaruhi oleh dosis kumulatif. Pada dosis kumulatif cisplatin 400 sampai 600 mg/m² didapati gangguan pendengaran sebanyak 26%, dan pada dosis 1 sampai 200 mg/m² sekitar 12%.¹³

Sementara pada penelitian yang lain, ototoksisitas dijumpai pada dosis akumulasi cisplatin minimal 400 mg/m².¹⁴ Penelitian yang dilakukan di Amsterdam pada tahun 2005 menyebutkan gangguan pendengaran frekuensi tinggi (4 dan 8 kHz) dapat terjadi pada pemberian cisplatin dengan dosis lebih dari 60mg/m², keadaan ini lebih jelas terlihat apabila kemoterapi diberikan dua kali dalam seminggu. Pemberian yang terus dilanjutkan dapat menimbulkan gangguan pendengaran frekuensi rendah.¹⁵

3. Radiasi kranial

Radiasi kranial dapat memperburuk ototoksisitas akibat cisplatin. Radiasi menimbulkan penyumbatan pada tuba *eustachius* sehingga terjadi otitis media disertai efusi yang ditandai dengan adanya edem, hiperemis dan deskuamasi mukosa telinga tengah yang berpotensi menimbulkan gangguan pendengaran sensorineural persisten.^{16,17}

Selain itu ada hipotesa menyatakan bahwa faktor genetik tertentu memungkinkan seseorang lebih mudah mendapatkan efek samping cisplatin. Variasi genetik 2 gen spesifik yaitu thiopurine S-methyltransferase (TPMT) dan Catechol-O-methyltransferase (COMT) mempunyai hubungan kuat terhadap gangguan pendengaran yang disebabkan cisplatin.¹⁸

Pada anak penderita keganasan yang mempunyai faktor risiko tersebut sebaiknya dilakukan pemeriksaan fungsi pendengaran untuk meningkatkan kualitas hidupnya.^{9,19}

2.3. Platinum

Logam platinum pertama kali ditemukan pada tahun 1736 oleh A de Ulloa (Spanyol), dan pada tahun 1741 oleh C. Wood (Inggris) diperkenalkan sebagai emas putih. Platinum merupakan bahan non-organik yang dapat digunakan untuk terapi kanker.²⁰

Platinum merupakan suatu *alkylating agent* yang paling penting pada kelompok anti kanker karena mempunyai aktivitas luas. Penelitian Rosenberg memperlihatkan DNA merupakan target utama platinum. Cara kerja alkilator ini adalah membentuk ion karbonium (alkil) yang sangat reaktif, gugus alkil ini akan berikatan kovalen silang pada konstituen sel yang nukleofilik sehingga terjadi *miscoding*, ketidakstabilan DNA, dan selanjutnya sintesis RNA dan protein tidak terjadi dan mengakibatkan matinya sel kanker. Pada sel kanker kerusakan yang disebabkan platinum tidak dapat dikenali. Sebaliknya kerusakan pada sel sehat akan dikenali dan diperbaiki oleh *repair enzymes*.²¹

Pada tingkat sel platinum diekskresikan badan Golgi. Sebanyak 50% platinum dikeluarkan melalui ginjal dan sisanya memerlukan waktu sekitar dua bulan hingga seluruhnya dikeluarkan melalui cairan empedu.²¹

Jenis kanker yang dapat diterapi dengan platinum adalah tumor padat. Tumor padat bersifat lokal, lalu menyebar regional dan atau sistemik ke organ-organ lain. Jenis ini termasuk semua kanker diluar keganasan hematologi. Berikut ini merupakan Jenis tumor padat pada anak yang dapat diterapi dengan bahan dasar platinum diterangkan pada tabel 1.²²

Tabel 2.1. Jenis tumor padat anak yang dapat diterapi dengan bahan dasar platinum.²²

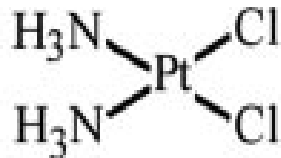
Jenis Tumor Padat
<ul style="list-style-type: none">• Tulang (osteosarkoma)• <i>Connective tissue</i> dan otot (rabdomyosarkoma)• Paru-paru• Mata (retinoblastoma)• Ginjal dan kelenjar adrenal (tumor Wilm's)• Kelenjar limfe (limfoma non-hodgkin)• Hati (hepatoblastoma)• Organ reproduksi (kanker testis, endometrium, ovarium, serviks)

Agen platinum yang dikenal dan banyak digunakan saat ini adalah cisplatin, (generasi pertama) dan carboplatin, (generasi kedua). Generasi ketiga yaitu oxaliplatin, belum begitu luas digunakan sedangkan generasi keempat adamplatin yang sampai saat ini masih dalam tahap penelitian.^{19,23}

2.3.1. Cisplatin

Cisplatin atau *cis-diamminedichloroplatinum* (CDDP) dengan nama dagang *platino* atau *platinol-AQ*, pertama kali berhasil disintesis oleh Peyrone (1845). Pada tahun 1965, Rosenberg

menemukan aktivitas pembelahan dan pertumbuhan *Escherichia coli* dapat dihambat oleh cisplatin. Eksperimen selanjutnya memperlihatkan efek sitotoksik cisplatin terhadap sel kanker pada tahun 1969.^{15,23} Tahun 1972 Rossof mempublikasikan uji klinis cisplatin.²³



Gambar 2.1. Struktur kimia cisplatin²³

Cisplatin digunakan secara intravena dengan dosis dan waktu pemberian tergantung pada tipe tumor serta tingkatan metastase tumor. Efek samping cisplatin adalah nefrotoksik, neuropati perifer, supresi sumsum tulang akut, dan ototoksisitas.^{20,23} Ototoksisitas cisplatin mempunyai karakteristik klinis seperti dijelaskan pada tabel 2.2.²⁴

Tabel 2.2. Karakteristik klinis ototoksisitas cisplatin.²⁴

Gambaran klinis
<ul style="list-style-type: none">• Tinitus• Gangguan pendengaran bilateral• Gangguan pendengaran sensorik frekuensi tinggi dengan progresifitas ke frekuensi rendah• Bersifat permanen dan ireversibel• Ototoksisitas terjadi setelah total dosis kumulatif >200 mg/m²• Potential endokoklear rendah• Penurunan <i>Distortion Product Otoacoustic Emission</i> (DPOAE)• Penurunan mikroponik koklear

Ciri khas ototoksisitas cisplatin dijumpai pada awalnya gejala tinnitus kemudian diikuti penurunan ketajaman pendengaran bersifat bilateral, pada frekuensi tinggi berkembang ke frekuensi sedang sampai rendah, dan bersifat permanen. Keadaan ini bervariasi pada setiap individu. Faktor risiko lain yaitu umur lebih muda, dosis kumulatif tinggi dan iradiasi. Penderita dengan umur kurang dari 5 tahun mempunyai ototoksisitas lebih besar dibandingkan pasien yang lebih tua.²²

Mekanisme cisplatin dalam menyebabkan ototoksisitas adalah dengan menyebabkan kematian sel rambut pada organ korti dan vaskularisasi epitelium pada dinding luar koklea. Mekanisme molekular tidak sepenuhnya diketahui, tetapi berbagai dugaan menyebutkan adanya peranan peningkatan stress oksidatif. Hipotesa ini mengatakan bahwa cisplatin membentuk oksigen radikal bebas pada koklea. Oksigen radikal bebas ini menurunkan enzim antioksidan endogen sehingga memudahkan terjadinya kerusakan yang disebabkan oleh cisplatin.¹⁰ Organ korti tersembunyi pada telinga bagian dalam dan dilindungi oleh suatu *blood-labyrinth barrier*. *Barrier* ini berkurang sehubungan dengan infiltrasi cisplatin kedalam kompartemen perilimfatik pada telinga dalam.^{22,25}

2.3.2. Carboplatin

Carboplatin atau *cis-Diammine* merupakan suatu agen kemoterapi yang biasa digunakan untuk karsinoma ovarium, paru dan kanker kepala dan leher. Carboplatin diketahui memiliki efek samping yang lebih kecil daripada cisplatin.²⁶

Carboplatin merupakan suatu agen kemoterapi berbasis platinum generasi kedua analog dengan cisplatin. Carboplatin mempunyai efek ototoksisitas yang kurang dibanding cisplatin. Pada suatu penelitian dinyatakan bahwa carboplatin secara signifikan meningkatkan aktivitas *nitric oxide* (NO), *malondialdehyde* (MDA) dan *manganese superoxide dismutase* (Mn-

SOD), yang mengindikasikan peningkatan radikal bebas dan oksidasi yang mencederai koklea.²⁵ Sama halnya dengan cisplatin, ototoksisitas carboplatin juga dipengaruhi oleh dosis kumulatif, sudah pernah terpapar cisplatin dan radioterapi.^{27,28}

2.4. Pemeriksaan gangguan pendengaran

Telinga dapat mendengar nada antara 20 sampai 18 000 Hz. Pendengaran sehari-hari yang paling efektif antara 500 sampai 2000 Hz.²⁹ Gangguan pendengaran yang disebabkan kemoterapi mempunyai karakteristik pada awalnya frekuensi tinggi bersifat progresif. Pada awal penggunaan obat gejala gangguan pendengaran ini tidak tampak kecuali dengan pemeriksaan khusus. Bila pemakaian obat diteruskan maka akan berdampak pada frekuensi rendah.^{10,23}

Pemeriksaan dilakukan sebelum, selama dan sesudah selesai pengobatan. Pemeriksaan dilaksanakan sekurang-kurangnya 3 hari sampai dengan 3 minggu setelah pemberian obat agen platinum yang pertama. Pemeriksaan selanjutnya dilakukan 6 sampai 8 minggu setelah pemberian kemoterapi terakhir. Pemeriksaan juga dapat dilakukan bila dijumpai penurunan fungsi pendengaran, tinnitus atau vertigo. Pemeriksaan dilakukan setahun sekali setelah selesai menjalani kemoterapi platinum.¹⁸

The Children's Oncology Group merekomendasikan pemeriksaan gangguan pendengaran yang disebabkan kemoterapi dengan menggunakan audiometri nada murni, *otoacoustic emission* (OAE) atau *auditory-evoked response test*.^{23,27} Dari pemeriksaan tersebut OAE merupakan pemeriksaan yang terbaik karena pemeriksaan ini menilai langsung fungsi sel rambut koklea.³⁰

2.4.1. Audiometri nada murni

Audiometri nada murni (*pure tone audiometry/PTA*) adalah tes dasar untuk mengetahui ada tidaknya gangguan pendengaran. Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan audiometer, dan hasil pencatatannya disebut audiogram. Selama pemeriksaan akan diperdengarkan nada murni yang diberikan pada frekwensi berbeda melalui sebuah *headphone* atau *earphone*. Intensitas nada berangsur-angsur dikurangi sampai ambang dengar, titik dimana suara terkecil dapat didengar akan diketahui. Hasilnya ditunjukkan dalam desibel (dB) dan dimasukkan dalam bentuk audiogram.²⁷⁻²⁹

Pemeriksaan ini bersifat subjektif. Keuntungan dari pemeriksaan ini dapat mengetahui jenis tuli, konduktif atau sensorineural atau keduanya. Kelemahannya pemeriksaan ini hanya dapat dilakukan pada anak diatas usia 4 tahun.²⁸

2.4.2. Otoacoustic Emission (OAE)

Emisi otoakustik merupakan respon koklea yang dihasilkan oleh sel-sel rambut luar yang dipancarkan dalam bentuk energi akustik. Sel-sel rambut luar dipersarafi oleh serabut saraf eferen dan mempunyai elektromotilitas, sehingga pergerakan sel-sel rambut akan menginduksi depolarisasi sel. Hal ini menunjukkan bahwa emisi otoakustik adalah gerakan sel rambut luar dan merefleksikan fungsi koklea. Sedangkan sel rambut dalam dipersarafi serabut aferen yang berfungsi mengubah suara menjadi bangkitan listrik dan tidak ada gerakan dari sel rambut sendiri.²⁸

Pemeriksaan OAE dilakukan dengan cara memasukkan suatu *probe* ke dalam liang telinga luar. Dalam *probe* tersebut terdapat mikrofon dan pengeras suara (*loudspeaker*) yang berfungsi memberikan stimulus suara. Mikrofon berfungsi menangkap suara yang dihasilkan koklea setelah pemberian stimulus. Sumbat telinga dihubungkan dengan komputer untuk

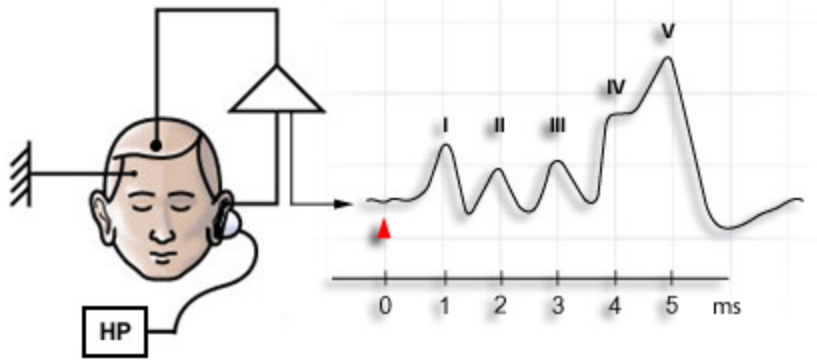
mencatat respon yang timbul dari koklea. Pemeriksaan sebaiknya dilakukan diruangan yang sunyi atau kedap suara, hal ini untuk mengurangi bising lingkungan.^{27,28}

OAE merupakan pemeriksaan yang objektif, karena pemeriksaan dapat langsung mengetahui fungsi koklea. Keuntungan lain OAE tidak terbatas pada umur, bahkan dapat dilakukan pada neonatus, tidak memerlukan waktu lama, tersedia alat *portable*. Sangat bermanfaat untuk program uji tapis pendengaran pada bayi dan anak. Pemeriksaan OAE dimanfaatkan untuk memonitor efek ototoksik obat.²⁹

2.4.3. Brainstem evoked response audiometry (BERA)

Istilah lain Auditory *Brainstem Respon* (ABR). BERA merupakan pemeriksaan elektrofisiologi untuk menilai integritas sistem auditorik, bersifat objektif dan tidak invasif.²⁶

Pemeriksaan ini mengukur aktivitas listrik yang dihasilkan N.VII, pusat-pusat neural dan traktus didalam batang otak sebagai respon terhadap stimulus auditorik. Stimulus yang digunakan berupa bunyi *click* yang diberikan melalui headphone. Stimulus *click* merupakan impuls listrik dengan onset cepat dan singkat menghasilkan respon pada frekuensi 2000 sampai 4000 Hz. Respon stimulus berupa *evoked potential* direkam melalui elektroda permukaan yang ditempelkan pada dahi dan prosesus mastoideus. Analisis gelombang BERA berdasarkan morfologi gelombang, masa laten dan amplitudo gelombang.²⁹



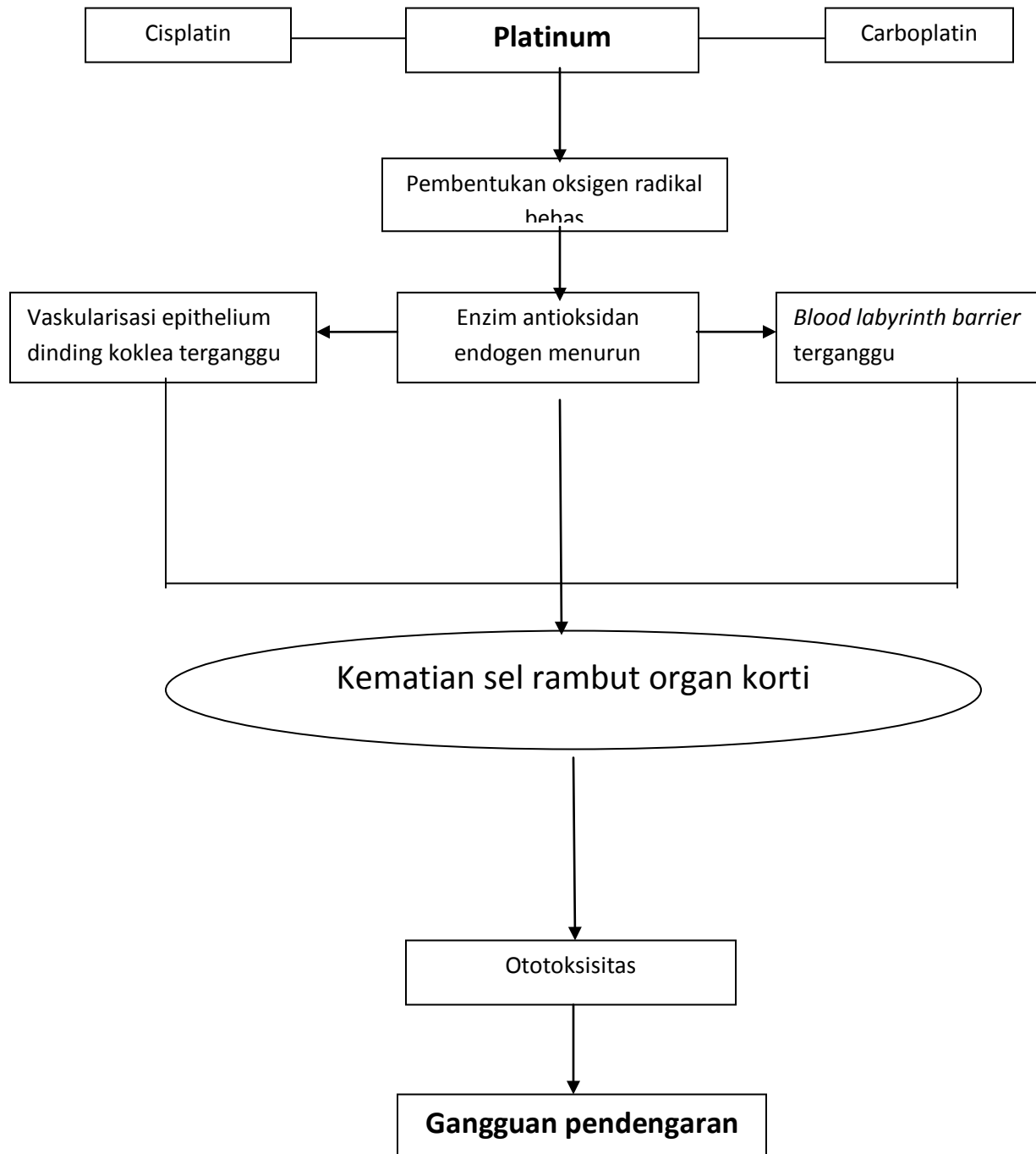
Gambar 2.2. *Evoked potensial* pada pemeriksaan BERA²⁶

2.5. Penatalaksanaan

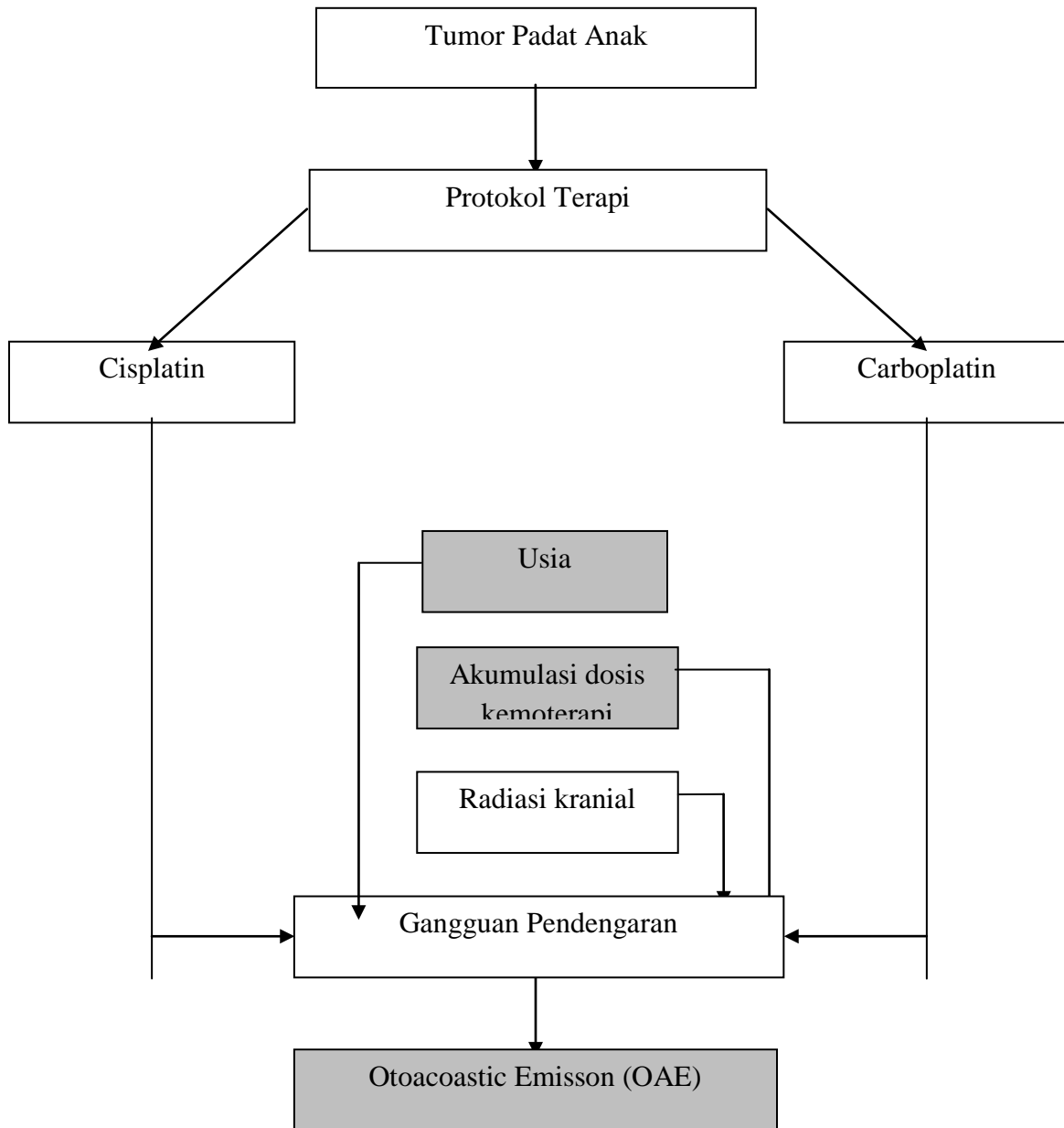
Gangguan pendengaran pada anak mempunyai potensi implikasi luas pada proses perkembangan anak. Anak dengan gangguan pendengaran akan sulit untuk berbahasa, bicara, bersosialisasi dan mempunyai prestasi akademik rendah. Keadaan demikian membuat anak rendah diri dan terkucil dari masyarakat sekitar.²⁶

Penatalaksanaan gangguan pendengaran bergantung pada derajat keparahannya.^{27,28} Anak dengan gangguan pendengaran ringan tidak memerlukan alat bantu dengar hanya akomodasi khusus dalam kelas. Sedangkan anak dengan gangguan pendengaran sedang sampai berat dapat dibantu dengan berbagai tindakan seperti alat bantu dengar, *implant* koklea dan sekolah khusus.²⁹

2. 6. Kerangka Konseptual



2. 7. Kerangka Kerja



Keterangan : = yang diamati