

**Laporan Penelitian****Hubungan ototoksisitas dan kemoterapi neoadjuvan pada karsinoma nasofaring berdasarkan ASHA, CTCAE, dan DPOAE****Meyrna Heryaning Putri, Pudji Rahaju, Dyah Indrasworo**Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar  
Malang**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Kemoterapi neoadjuvan adalah induksi kemoterapi sebelum radioterapi dengan regimen cisplatin dan 5-Fluorouracil. Kemoterapi cisplatin bersifat ototoksik pada pendengaran sensorineural bilateral progresif dan bersifat *irreversible*. Kriteria dari *American Speech-Language Hearing Association* (ASHA) dan *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) merupakan kriteria untuk mengidentifikasi ototoksisitas dengan menggunakan audiometri, selain pemeriksaan *Distortion Product Otoacoustic Emissions* (DPOAE). **Tujuan:** Mengidentifikasi hubungan ototoksisitas dengan kemoterapi neoadjuvan pada penderita karsinoma nasofaring (KNF) WHO tipe III menggunakan ASHA, CTCAE, serta DPOAE. **Metode:** Studi ini adalah penelitian observasional dengan desain *cohort*. Kriteria inklusi penelitian yaitu penderita baru KNF WHO tipe III, yang mendapatkan kemoterapi regimen standar dan berusia <60 tahun. Kriteria pemeriksaan DPOAE adalah penderita dengan ambang dengar  $\leq 40$  dB. Percontoh dilakukan pemeriksaan timpanometri, audiometri, dan DPOAE. **Hasil:** Terdapat 9 sampel percontoh penelitian. Uji *repeated-ANOVA* menunjukkan tidak ditemukan perbedaan bermakna pada tiga hasil pengukuran audiometri antara pascakemoterapi pertama, kedua, dan ketiga ( $p > 0,05$ ). Deteksi awal ototoksisitas menggunakan kriteria ASHA menunjukkan sensitivitas sebesar 67% dan dan CTCAE 44%, dibandingkan baku emas menggunakan DPOAE. **Kesimpulan:** Ototoksisitas cisplatin ditemukan sejak kemoterapi pertama dengan menggunakan pemeriksaan DPOAE walaupun tidak bermakna secara statistik. Kemampuan DPOAE untuk mendeteksi awal ototoksisitas lebih baik dibandingkan kriteria ASHA dan CTCAE yang menggunakan audiometri nada murni.

**Kata kunci:** Karsinoma nasofaring, ototoksisitas cisplatin, DPOAE, CTCAE, ASHA**ABSTRACT**

**Introduction:** Neoadjuvant chemotherapy is induction chemotherapy before radiotherapy with cisplatin and 5-Fluorouracil regimen. Chemotherapy cisplatin is ototoxic, leads to frequently progressive and irreversible bilateral sensorineural hearing loss. American Speech-Language Hearing Association (ASHA) and Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) are the criteria to determine ototoxicity with audiometry, beside Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE). **Purpose:** To identify the relationship between ototoxicity with neoadjuvant chemotherapy in patients NPC WHO type III using ASHA, CTCAE, and DPOAE. **Method:** This observational study approach with cohort design. Inclusion criteria: new patients NPC WHO type III who consented to undergo standard regimen chemotherapy, and age <60 year-old. For DPOAE examination: hearing level  $\leq 40$  dB. Exclusion criteria: NPC WHO type III patients who underwent chemotherapy with unconventional standard regimen. Examinations for hearing function conducted with tympanometry, pure tone audiometry, and Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE). **Result:** There were 9 sample in this study. The result of Repeated-ANOVA test showed no significant difference in three audiometry measurements among three series of chemotherapies. Early detection of ototoxicity using ASHA and CTCAE criterias showed sensitivity of 67% and 44% (compared with DPOAE as a gold standard). **Conclusion:** Cisplatin ototoxicity had occurred since the first chemotherapy and detected with DPOAE, but statistically was not significantly related. Early detection of cisplatin ototoxicity with DPOAE was much better than with criteria American Speech-Language Hearing Association (ASHA) and Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), which used pure tone audiometry.

**Keywords:** Nasopharyngeal carcinoma, cisplatin ototoxicity, DPOAE, CTCAE, ASHA

**Alamat korespondensi:** Dr. Meyrna Heryaning Putri. Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang. Email: meyrnaheryaningputri@gmail.com.

## PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel mukosa atau jaringan limfoepitelial nasofaring terutama pada fosa Rosenmuller yang terletak di bagian belakang atas torus tubarius. Secara keseluruhan angka kejadian KNF memang jarang pada populasi dunia yaitu sekitar kurang dari satu per 100.000 penduduk per tahun, namun angka kejadian di Cina Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika Utara cukup tinggi.<sup>1</sup>

Di Indonesia, KNF menempati peringkat keempat keganasan yang paling banyak dijumpai, setelah kanker serviks, kanker payudara, dan kanker kulit. Prevalensi KNF di Indonesia adalah sebesar 6,2 per 100.000 atau sekitar 12.000 kasus baru per tahun.<sup>2</sup> Perkiraan prevalensi KNF di Malang (data dari pusat Patologi Anatomi tahun 2000) adalah sebesar 9,19 per 100.000. Di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang, didapatkan kasus baru KNF pada tahun 2014 sebanyak 67 penderita, dan pada tahun 2015 sebanyak 78 penderita.<sup>3,4</sup>

Kemoterapi neoadjuvan adalah kemoterapi yang diberikan lebih dulu sebelum radioterapi. Kemoterapi neoadjuvan telah banyak dipakai dalam penatalaksanaan keganasan kepala dan leher. Regimen kemoterapi yang diberikan adalah cisplatin 100 mg per m<sup>2</sup> per hari secara intravena yang diberikan pada hari pertama dan 5-Fluorouracil (5-FU) 1000 mg per m<sup>2</sup> per hari secara intravena yang diberikan pada hari pertama sampai hari kelima. Pemberian cisplatin dan 5-FU diulang setiap 21 hari sebanyak 3 kali ulangan. Sebelum pemberian cisplatin diawali dengan hidrasi berupa 1.000 mL NaCl 0,9%. Manitol 40 g diberikan bersamaan dengan cisplatin infus. Setelah pemberian cisplatin, dilakukan pemberian 2.000 mL NaCl 0,9% yang mengandung 40 mEq kalium klorida. Penderita diberikan obat anti muntah sebagai profilaksis yang terdiri dari obat antagonis reseptor *5-hydroxytryptamine-3*, ditambah 20 mg deksametason. Penelitian lain menyebutkan bahwa pemberian neoadjuvan kemoterapi dalam 2-3 siklus dapat diberikan setiap 3 minggu dengan syarat bila adanya respon terhadap kemoterapi.<sup>1,2</sup>

**Tabel 1. Kriteria ototoksitas ASHA dan CTCAE<sup>7</sup>**

Kriteria	Deskripsi
ASHA	Perubahan ototoksik signifikan apabila didapatkan satu dari tiga kriteria: 1. Penurunan $\geq 20$ dB paling tidak satu frekuensi, 2. Penurunan $\geq 10$ dB paling tidak dua frekuensi yang berdekatan, 3. Hilangnya respon pada tiga frekuensi berturut-turut yang pada pemeriksaan sebelumnya masih berespon.
CTCAE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derajat 1: pergeseran / penurunan ambang dengar 15-25 dB relatif terhadap data fungsi pendengaran dasar, rata-rata pada dua atau lebih frekuensi yang berdekatan paling tidak pada satu telinga</li> <li>• Derajat 2: pergeseran / penurunan ambang dengar <math>&gt;25-90</math> dB, rata-rata pada dua frekuensi berdekatan paling tidak pada satu telinga</li> <li>• Derajat 3: pergeseran / penurunan ambang dengar <math>&gt; 25-90</math> dB, rata-rata pada tiga frekuensi berdekatan paling tidak pada satu telinga</li> <li>• Derajat 4: penurunan pendengaran bilateral sangat berat <math>&gt; 90</math>dB.</li> </ul>

Cisplatin (*cis-diamminedichloro-platinum*) adalah salah satu obat kemoterapi yang saat ini paling banyak digunakan, namun bersifat ototoksik. Efek ototoksik cisplatin yaitu terjadi gangguan pendengaran sensorineural yang sering bersifat *irreversible*, progresif, bilateral dimulai dari frekuensi lebih dari 8000 Hz yang akhirnya akan mengenai frekuensi yang lebih rendah jika terapi dilanjutkan dan disertai dengan tinitus. Insiden gangguan pendengaran dari beberapa penelitian mendekati 75-100%.<sup>3-8</sup>

Ototoksisitas cisplatin melalui tiga jalur utama di dalam koklea, yaitu pada organ korti, sel-sel ganglion spiralis, dan dinding lateralis (stria vaskularis dan ligamen spiralis). Penelitian terhadap hewan coba menunjukkan bahwa cisplatin dapat merusak organ korti (terutama pada sel rambut luar), sel ganglion spiralis, dan bagian basal stria vaskularis. Kerusakan pada stria vaskularis tersebut dapat berupa edema, penonjolan, ruptur, dan penekanan terhadap sel-sel marginal dan deplesi organela sitoplasma. Ketiga jalur tersebut menimbulkan terjadinya apoptosis dan gangguan pendengaran sensorineural.<sup>6</sup> Kristianti, Madiadipoera, dan Soeseno<sup>9</sup> melakukan penelitian mengenai pengaruh cisplatin dosis tinggi terhadap penurunan fungsi sel rambut luar koklea. Didapatkan hasil bahwa cisplatin dosis tinggi untuk terapi tumor ganas terbukti menyebabkan penurunan fungsi sel rambut luar.

Penilaian pendengaran dapat diidentifikasi melalui audiometri dasar, audiometri nada tinggi, *otoacoustic emissions* (OAE), terutama *distortion product otoacoustic emissions* (DPOAE), dan *auditory brainstem response* (ABR). Audiometri dasar ini dapat mengevaluasi pendengaran penderita dalam rentang frekuensi percakapan untuk komunikasi. Menghitung kemampuan pengenalan kata-kata melalui pemeriksaan audiometri tutur serta fungsi telinga tengah melalui pemeriksaan timpanometri sehingga dapat mendeteksi adanya patologi lain yang terjadi bersama-sama.<sup>6,10,11</sup>

Terdapat beberapa kriteria yang dipakai untuk menentukan ada atau tidaknya ototoksisitas. Kriteria yang umum dipakai adalah ASHA (*American Speech-Language Hearing Association*) dan CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), serta kriteria menggunakan DPOAE.<sup>7,11</sup>

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan ototoksisitas dengan kemoterapi neoadjuvan pada penderita karsinoma nasofaring (KNF) WHO tipe III menggunakan ASHA, CTCAE, serta DPOAE.

## METODE

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan Desember 2015 sampai Maret 2016 setelah mendapat *ethical clearance*. Studi ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cohort*. Kriteria inklusi sampel penelitian adalah penderita baru KNF WHO tipe III (usia <60 tahun) yang belum mendapat terapi radio-kemoterapi, dan bersedia menjalani kemoterapi, serta dengan skor Karnofsky di atas 60. Kriteria eksklusi adalah penderita KNF WHO tipe III kemoterapi neoadjuvan dengan regimen yang berbeda dengan regimen standar. Didapatkan 9 penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampel penelitian.

Regimen kemoterapi standar yang diberikan adalah cisplatin 100 mg per m<sup>2</sup> per hari secara intravena yang diberikan pada hari pertama, dan 5-Fluorouracil (5-FU) 1000 mg per m<sup>2</sup> per hari secara intravena yang diberikan pada hari pertama sampai hari ke-5. Pemberian cisplatin dan 5-FU diulang setiap 21 hari sebanyak 3 kali ulangan.<sup>1,2</sup>

Besar sampel yang didapatkan adalah 9 orang penderita KNF baru dengan histopatologi karsinoma *undifferentiated* (WHO tipe III). Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* hingga jumlah sampel terpenuhi. Setelah penderita bersedia mengikuti penelitian

(*informed consent*), dilakukan pengumpulan data dan dilakukan pemeriksaan pendengaran. Pemeriksaan pendengaran dilakukan di Poliklinik Neurotologi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Bedah Kepala Leher Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang.

Pemeriksaan pendengaran dilakukan sebanyak 4 kali yaitu sebelum kemoterapi (data digunakan sebagai data pendengaran dasar), setelah kemoterapi 1, 2, dan 3. Pemeriksaan pendengaran berupa timpanometri, audiometri nada murni, dan DPOAE. Pemeriksaan DPOAE dikerjakan pada subyek dengan ambang dengar  $\leq 40$  dB.

Setelah dilakukan 4 kali pemeriksaan pendengaran ulang, data dikumpulkan dan ditabulasikan. Subyek penelitian tetap menjalani tata laksana sesuai prosedur.

Analisis data karakteristik penderita, kemampuan kriteria ASHA, CTCAE, dan DPOAE dalam mendeteksi awal ototoksisitas cisplatin menggunakan tabulasi silang. Analisis perbedaan timpanometri sebelum dan sesudah kemoterapi menggunakan uji Friedman. Analisis perbedaan pendengaran dengan audiometri nada murni maupun DPOAE sebelum kemoterapi dan sesudah kemoterapi neoadjuvan menggunakan uji *repeated ANOVA*.

## HASIL

Dari 9 subyek penelitian, sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (laki-laki:perempuan 7:2). Subyek penelitian terbanyak adalah kelompok usia <26 tahun dan lansia awal (46-55 tahun). Sebanyak 6 dari 9 subyek penelitian memiliki status pendidikan yang rendah (tidak bersekolah–lulus SMP). Lebih banyak subyek penelitian yang bekerja (6/9) daripada tidak bekerja (3/9). Lebih banyak subyek penelitian yang memiliki status ekonomi rendah (penghasilan di bawah Upah Minimum Kabupaten/Kota) sebesar 8/9 (tabel 2).

**Tabel 2. Karakteristik umum**

Karakteristik umum	n
<b>Jenis kelamin</b>	
Laki-laki	7
Perempuan	2
<b>Kelompok usia</b>	
<26 tahun	3
Dewasa awal (26-35 tahun)	0
Dewasa akhir (36-45 tahun)	2
Lansia awal (46-55 tahun)	3
Lansia akhir (56-65 tahun)	1
<b>Pendidikan *</b>	
Rendah	6
Tinggi	3
<b>Pekerjaan</b>	
Tidak bekerja	3
Bekerja	6
<b>Status ekonomi **</b>	
Rendah	8
Tinggi	1

Keterangan:

\* Pendidikan rendah: tidak bersekolah – lulus SMP; tinggi: lulus SMA dan seterusnya;

\*\* Parameter berupa UMK Kota Malang yaitu Rp. 1.587.000,00.

Karakteristik klinis subyek penelitian ini meliputi keluhan utama, riwayat keluarga dan kebiasaan, pemeriksaan fisik telinga hidung tenggorok (THT), dan stadium KNF berdasarkan *American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (AJCC/UICC)* tahun 2010. Semua subyek penelitian (9 subyek) memiliki keluhan utama pada telinga berupa *grebek-grebek/dengung/*penurunan pendengaran. Riwayat kanker pada keluarga tidak didapatkan pada semua subyek penelitian. Pemeriksaan fisik THT didapatkan 9 subyek memiliki retraksi dan tampak suram pada gendang telinga, 8 dari 9 subyek memiliki kelainan pada nasofaring (permukaan nasofaring tidak rata, massa di nasofaring), 7 dari 9 subyek memiliki benjolan di leher, dan 5 dari 9 subyek memiliki parese saraf kranial. Stadium KNF subyek penelitian berdasarkan AJCC/UICC

Tabel 3. Karakteristik klinis

Karakteristik klinis	n
<b>Keluhan utama</b>	
Benjolan di leher	7
Keluhan hidung: mimisan, hidung buntu	8
Keluhan telinga: <i>grebek-grebek</i> / dengung / penurunan pendengaran	9
<b>Riwayat kanker pada keluarga</b>	0
<b>Riwayat kebiasaan*</b>	
Konsumsi ikan asin	9
Merokok	6
Konsumsi alkohol	0
Paparan industri: debu kayu, formaldehid	8
<b>Pemeriksaan fisik**</b>	
Kelainan di nasofaring: permukaan nasofaring tidak rata, massa di nasofaring	8
Benjolan di leher	7
Retraksi pada gendang telinga	9
Parese saraf kranial	5
<b>Stadium</b>	
I	0
II	0
III	5
IV A	3
IV B	0
IV C	1
<b>Hasil ASHA, CTCAE, dan DPOAE untuk mendeteksi ototoksisitas</b>	
ASHA +	6
CTCAE +	4
DPOAE + (total 6 subyek yang memenuhi kriteria)	6

Keterangan: \* subyek dengan >1 faktor risiko: 8 subyek (8/9);

\*\* subyek dengan >1 kelainan pemeriksaan fisik: 8 subyek (8/9)

tahun 2010 paling banyak adalah stadium III (5/9), diikuti stadium IV A (3/9), dan stadium IV C (1/9) (tabel 3).

Tabel 4 menunjukkan bahwa 9 dari 18 telinga mengalami perbaikan hasil pengukuran timpanometri selama pemberian kemoterapi neoadjuvan. Sebanyak tujuh telinga berubah dari timpanometri tipe B menjadi timpanometri tipe A, dan dua telinga menjadi timpanometri tipe C.

Selain itu, didapati 9 telinga lainnya (9/18) yang tidak mengalami perubahan dari kondisi sebelum kemoterapi hingga akhir kemoterapi ketiga pada kedua telinganya. Empat telinga memiliki hasil timpanogram

A yang berarti normal dan 5 telinga memiliki hasil timpanogram B yang berarti didapatkan adanya efusi pada telinga tengah.

Hasil uji statistik menggunakan *Friedman's Test* didapatkan bahwa tidak ditemukan perbedaan proporsi hasil pengukuran timpanometri yang bermakna dari empat kali pengukuran (satu kali sebelum kemoterapi dan tiga kali pascakemoterapi) pada telinga kanan 9 subyek yang diamati ( $p=0,261$ ). Begitu pula pengukuran di telinga kiri juga tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada empat kali pengukuran timpanometri ( $p=0,593$ ).

**Tabel 4. Hasil timpanometri**

No. subyek	Prakemoterapi		Pascakemoterapi I		Pascakemoterapi II		Pascakemoterapi III	
	Kanan	Kiri	Kanan	Kiri	Kanan	Kiri	Kanan	Kiri
1	C	B	A	B	A	B	A	B
2	A	B	A	A	A	A	A	A
3	B	B	B	B	B	B	B	B
4	B	A	B	A	A	A	A	A
5	A	B	A	A	A	A	A	A
6	C	B	C	B	A	B	A	B
7	A	B	A	A	A	C	A	C
8	C	B	A	C	A	C	A	A
9	B	B	B	B	C	B	C	B
<i>P-value</i>							0,261	0,593

**Tabel 5. Hasil pengukuran audiometri nada murni**

Waktu pengukuran	Telinga kanan (dB)			Telinga kiri (dB)		
	Rerata	Simpang baku	p	Rerata	Simpang baku	p
Prakemoterapi	33,3	14,2	-	57,1	19,3	-
Pascakemoterapi 1	28,3	13,7	0,200	35,7	27,6	0,390
Pascakemoterapi 2	24,3	11,7	0,193	32,8	25,8	1,000
Pascakemoterapi 3	21,8	9,2	0,444	32,1	25,2	1,000

Rerata dan simpang baku pengukuran ambang dengar berdasarkan hantaran tulang audiometri nada murni pada telinga kanan dan kiri tercantum pada tabel 5. Pada telinga kanan dan kiri didapatkan konsisten penurunan rerata dari prakemoterapi ke kemoterapi 1, 2, hingga 3. Penurunan ini menunjukkan adanya perbaikan ambang dengar (berdasarkan hantaran tulang audiometri nada murni) pada sampel selama kemoterapi.

Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada hasil pengukuran audiometri telinga kanan antara pascakemoterapi pertama, kedua dan ketiga ( $p > 0,05$ ). Walaupun demikian rerata hasil audiometri pascakemoterapi terlihat mengalami penurunan dari pascakemoterapi pertama ( $28,3 \pm 13,7$ ), kedua ( $24,3 \pm 11,7$ ), hingga ketiga ( $21,8 \pm 9,3$ ).

Rerata hasil audiometri sebelum kemoterapi ( $57,1 \pm 19,3$ ) lebih tinggi daripada

pascakemoterapi. Rerata hasil audiometri telinga kiri pascakemoterapi mengalami penurunan dari yang pertama ( $35,7 \pm 19,3$ ), kedua ( $32,8 \pm 25,8$ ) hingga ketiga ( $32,1 \pm 25,2$ ). Secara statistik tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada tiga hasil pengukuran audiometri antara pascakemoterapi pertama, kedua dan ketiga ( $p > 0,05$ ).

Terdapat 24 frekuensi yang diperiksa dalam pemeriksaan DPOAE. Apabila didapatkan 1 frekuensi yang mengalami penurunan SNR (*Sound to Noise Ratio*) dibandingkan dari DPOAE sebelum kemoterapi maka dikatakan +1, bila 2 yang mengalami penurunan maka +2, dan seterusnya. Berdasarkan kriteria inklusi pemeriksaan DPOAE didapatkan 6 dari 9 subyek yang dilakukan DPOAE prakemoterapi. Distribusi jumlah frekuensi yang mengalami penurunan tersebut dapat dilihat pada tabel 6. Terdapat 4 subyek yang menunjukkan semakin banyak jumlah frekuensi yang mengalami gangguan.

**Tabel 6. Distribusi jumlah frekuensi yang mengalami penurunan berdasarkan pemeriksaan DPOAE**

No.	Subyek	Telinga yang diperiksa	DPOAE prakemoterapi dibandingkan kemoterapi 1	DPOAE prakemoterapi dibandingkan kemoterapi 2	DPOAE prakemoterapi dibandingkan kemoterapi 3
1	2	kanan	+3	+12	+12
2	4	kiri	+14	+8	+18
3	5	kanan	+7	+6	+15
4	6	kanan	+14	+14	+10
5	7	kanan	+8	+7	+6
6	8	kanan	+7	+17	+22
<i>P-value</i>					0,866

Walaupun ada beberapa subyek yang mengalami peningkatan jumlah frekuensi yang terganggu, hasil *Mauchly's Test* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada varians ( $p=0,866$ ) sehingga dapat dinyatakan bahwa tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada jumlah frekuensi yang mengalami penurunan.

Berdasarkan kriteria ototoksisitas ASHA, 6 dari 9 subyek (6/9) mengalami ototoksisitas cisplatin setelah kemoterapi pertama. Berdasarkan kriteria CTCAE (dengan derajat yang beragam), 4 dari 9 subyek (4/9) mengalami ototoksisitas. Sedangkan berdasarkan kriteria menggunakan DPOAE, 6 subyek yang menjalani pemeriksaan DPOAE prakemoterapi didapatkan semuanya mengalami ototoksisitas setelah kemoterapi pertama yaitu 100%. DPOAE mampu mendeteksi awal ototoksisitas cisplatin paling baik (100%) dibandingkan dengan menggunakan kriteria ASHA 6/9 (67%) maupun CTCAE 4/9 (44%) (pada tabel 2).

## DISKUSI

Jumlah subyek laki-laki lebih banyak (7/9) daripada perempuan (2/9) dengan perbandingan 7:2. Hal ini sesuai dengan penelitian Sabaru,<sup>12</sup> melaporkan perbandingan KNF pada pria dan wanita adalah 3,5:1.

Subyek penelitian terbanyak adalah kelompok usia <26 tahun dan lansia awal (46-55 tahun) masing-masing sebesar 3/9. Menurut Adham<sup>2</sup> meningkatnya angka kasus kejadian karsinoma nasofaring terjadi pada usia 40 sampai 50 tahun, tetapi dapat juga terjadi pada anak-anak dan usia remaja.

Enam dari 9 subyek penelitian memiliki status pendidikan yang rendah sebesar 66,67%. Lebih banyak subyek penelitian yang bekerja (6/9) dan berstatus ekonomi rendah yaitu sebesar 8/9. Christanti,<sup>13</sup> melaporkan dari 108 penderita KNF didapatkan 72% berpendidikan rendah serta pada tingkat sosioekonomi rendah. Tingkat pendidikan dan sosioekonomi rendah berdampak pada keterlambatan diagnosis dan penatalaksanaan sehingga berakibat prognosis penyakit menjadi lebih buruk.

Semua keluhan utama subyek penelitian adalah keluhan telinga berupa dengung/ penurunan pendengaran (9 subyek). Keluhan telinga merupakan gejala dini dari karsinoma nasofaring. Gejala telinga yang timbul pada KNF disebabkan karena adanya empat hal: 1) keterlibatan telinga tengah; 2) keterlibatan sudut serebelopontin; 3) nyeri alih di telinga, 4) tinitus.<sup>14</sup>

Penderita KNF yang datang dengan gejala dini berupa gejala telinga memiliki hasil pengobatan yang lebih baik dibandingkan penderita yang datang dengan gejala lanjut.<sup>14</sup>

Meskipun gejala telinga merupakan gejala dini KNF, diperlukan kejelian, pemahaman dan kecermatan para dokter ahli THT-KL dan dokter lain yang terkait dalam menegakkan diagnosis KNF. Adham<sup>15</sup> menuliskan bahwa ada seorang penderita KNF datang pertama kali dengan keluhan tinitus dan penurunan pendengaran pada telinga kanan. Tidak ada keluhan hidung tersumbat, mimisan ataupun benjolan di leher. Karena gejala awal KNF yang tidak spesifik inilah menyebabkan penderita baru terdiagnosis KNF stadium IVA (T4N1M0) satu tahun kemudian.

Tidak didapatkan subyek penelitian dengan riwayat kanker pada keluarga. Didapatkan faktor risiko konsumsi ikan asin (100%), paparan industri debu kayu dan formaldehid (88,89%), dan merokok (66,67%). Sampai sekarang etiologi kanker nasofaring belum jelas, virus *Epstein-Barr* (EBV) dinyatakan sebagai penyebab utama kanker nasofaring, virus dapat masuk ke dalam tubuh dan tetap tinggal tanpa menyebabkan suatu kelainan dalam jangka waktu yang lama, dibutuhkan mediator untuk mengaktifkan virus tersebut. Beberapa mediator yang berpengaruh terhadap timbulnya kanker nasofaring: faktor lain seperti genetik (keturunan/ras), sering kontak dengan bahan karsinogenik, konsumsi ikan asin atau makanan yang diawetkan dan di dalamnya terdapat nitrosamin, keadaan sosioekonomi yang rendah, radang kronis daerah nasofaring.<sup>16-19</sup> Menurut penelitian Vaughan<sup>20</sup> paparan formaldehid pada pekerja pabrik berisiko meningkatkan kemungkinan terjadinya KNF. Paparan formaldehid >0,5 sampai <5,5 ppm per tahun meningkatkan risiko KNF sebesar 4 kali dan paparan formaldehid  $\geq$ 5,5 ppm per tahun meningkat menjadi 7,5 kali.

Pada pemeriksaan fisik THT, didapati 9 subyek memiliki retraksi dan tampak suram pada gendang telinga, 8 dari 9 subyek memiliki kelainan pada nasofaring (permukaan nasofaring tidak rata, massa di nasofaring), 7

dari 9 subyek memiliki benjolan di leher, dan 5 dari 9 subyek memiliki paresis saraf kranial. Penderita mengeluh rasa penuh di telinga, rasa berdengung kadang-kadang disertai dengan gangguan pendengaran. Gejala ini merupakan gejala yang sangat dini. Gejala telinga dan hidung ini bukan merupakan gejala yang khas, karena dapat dijumpai pada infeksi biasa, misalnya pilek kronis, sinusitis dan lain-lainnya. Epistaksis juga sering terjadi pada anak yang sedang menderita radang. Hal ini menyebabkan keganasan nasofaring sering tidak terdeteksi pada stadium dini.<sup>16</sup>

Stadium KNF subyek penelitian berdasarkan AJCC/UICC tahun 2010 paling banyak adalah stadium III (5/9), diikuti stadium IV A (3/9) dan stadium IV C (1/9). Penderita KNF umumnya (60–90%) datang berobat di klinik sudah stadium lanjut dengan gejala penyebaran di luar nasofaring. Tumor primer di nasofaring sudah T3 atau T4, jarang dengan T1 atau T2.<sup>13</sup> Di Romania, 50% penderita KNF terdiagnosis pada stadium lanjut yaitu 33,33% pada stadium IV (27,78% IVA, 5,57% IVB) dan 16,66% pada stadium III.<sup>12</sup> Stadium KNF berhubungan dengan dengan angka kelangsungan hidup 5 tahun. Menurut Esam,<sup>21</sup> angka kelangsungan hidup 5 tahun pada stadium I 100%, stadium II 93,3%, stadium III 62,7%, stadium IVA 42,2%, dan stadium IVB 40,6%.

Sembilan dari 18 telinga (9/18) mengalami perbaikan hasil pengukuran timpanometri selama pemberian kemoterapi neoadjuvan. Sebanyak 7 telinga berubah menjadi timpanometri tipe A, dua menjadi timpanometri tipe C. Terdapat 9 dari 18 telinga (9/18) yang tidak mengalami perubahan dari kondisi sebelum kemoterapi hingga akhir kemoterapi ketiga pada kedua telinganya. Empat telinga memiliki hasil timpanogram A yang berarti normal dan lima telinga memiliki hasil timpanogram B yang berarti didapatkan adanya efusi pada telinga tengah.<sup>22,23</sup>

Pada penelitian ini gangguan ventilasi tuba Eustachius maupun adanya efusi pada



telinga tengah disebabkan karena adanya massa nasofaring yang menutup saluran tuba yang bermuara di nasofaring, dan akibat lanjut dari sumbatan tuba tersebut adalah terjadi gangguan pada telinga tengah dengan diproduksinya cairan pada telinga tengah (otitis media efusi/OME).<sup>14,24</sup> Setelah dilakukan kemoterapi neoadjuvan didapatkan perubahan hasil timpanogram menjadi A sebanyak 7 telinga, menjadi tipe C sebanyak 2 telinga, menetap sebanyak 5 telinga. Perubahan hasil menjadi A menunjukkan bahwa saluran tuba tidak tertutup lagi dan perbaikan pada OME. Sedangkan bila hasil menetap berarti saluran tuba masih tertutup. Terbukanya tuba Eustachius menunjukkan massa nasofaring sudah tidak menutup saluran tersebut.

Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada hasil pengukuran audiometri antara pascakemoterapi pertama, kedua, dan ketiga ( $p > 0,05$ ). Walaupun demikian rerata hasil audiometri pascakemoterapi terlihat mengalami penurunan dari pascakemoterapi pertama, kedua, hingga ketiga. Hal ini menunjukkan adanya perbaikan ambang dengar (berdasarkan hantaran tulang audiometri nada murni) penderita KNF WHO tipe III yang menjalani kemoterapi neoadjuvan cisplatin. Perbaikan pendengaran tersebut disebabkan kemoterapi neoadjuvan dapat mengecilkan tumor yang mengakibatkan sumbatan pada tuba Eustachius berkurang, sehingga pendengaran penderita menjadi lebih baik. Walaupun demikian perbaikan ambang dengar bila dibandingkan dengan hasil timpanometri selama kemoterapi neoadjuvan menunjukkan bahwa respons terapeutik dari cisplatin belum optimal. Dari hasil timpanometri didapatkan 14 dari 18 telinga dengan hasil timpanogram B maupun C. Setelah pemberian kemoterapi neoadjuvan didapatkan perubahan hasil timpanogram menjadi tipe A sebanyak 7, timpanogram telinga menjadi tipe C sebanyak 2 telinga, menetap sebanyak 5 telinga. Hal ini menunjukkan bahwa 7 telinga

(baik tipe C maupun B) masih didapatkan gangguan ventilasi tuba Eustachius maupun adanya efusi pada telinga tengah disebabkan karena adanya massa nasofaring yang menutup saluran tuba yang bermuara di nasofaring dan akibat lanjut dari sumbatan tuba tersebut adalah terjadi gangguan pada telinga tengah dengan diproduksinya cairan pada telinga tengah (otitis media efusi).<sup>14,24</sup> Pada 6 subyek yang dilakukan pemeriksaan DPOAE prakemoterapi, didapatkan semua subyek mengalami penurunan SNR (*sound to noise ratio*) yang sudah tampak pada evaluasi DPOAE setelah kemoterapi pertama. Walaupun demikian hasil *Mauchly's Test* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada varians. Pemeriksaan DPOAE merupakan pemeriksaan yang cepat dalam mendeteksi dan memonitor ototoksisitas penderita yang mendapatkan kemoterapi cisplatin. Karena DPOAE menggambarkan ada tidaknya kerusakan pada sel-sel rambut koklea yang diakibatkan oleh ototoksisitas cisplatin.<sup>25</sup>

DPOAE mampu mendeteksi awal ototoksisitas cisplatin paling baik (100%) dibandingkan dengan menggunakan kriteria ASHA (67%) maupun CTCAE (44%). DPOAE sensitif untuk mendeteksi ototoksisitas dikarenakan dua hal: 1) pengukuran DPOAE berdasarkan aktivitas sel-sel rambut luar yang terpengaruh terhadap ototoksisitas cisplatin sebelum pada audiometri nada murni, didapatkan adanya penurunan ambang dengar; 2) hasil DPOAE merupakan pemeriksaan obyektif yang tidak dipengaruhi oleh kondisi penderita. Misalnya, pada anak usia sangat muda yang harus mendapatkan terapi dengan cisplatin untuk terapi kanker dan penderita tersebut belum bisa kooperatif bila dilakukan pemeriksaan audiometri nada murni, maka pemeriksaan DPOAE merupakan salah satu pemeriksaan yang dapat diandalkan.<sup>26,27</sup>

Setelah didapatkan adanya perubahan respons DPOAE maka langkah selanjutnya dilakukan pemeriksaan menggunakan

audiometri untuk mengetahui derajat penurunan pendengaran yang terjadi.<sup>10,28</sup> Audiometri yang digunakan adalah audiometri yang dapat mencapai frekuensi tinggi (bahkan ada yang mencapai 20.000 Hz) dikarenakan ototoksisitas sering terjadi pada frekuensi lebih dari 8.000 Hz.<sup>5</sup>

Kesimpulan penelitian ini yaitu terdapat ototoksisitas akibat kometerapi neoadjuvan meskipun tidak bermakna secara statistik. Telah terjadi ototoksisitas cisplatin sejak kemoterapi pertama dengan menggunakan hasil pemeriksaan DPOAE. Kemampuan DPOAE untuk mendeteksi awal ototoksisitas lebih baik dibandingkan menggunakan kriteria ASHA dan CTCAE yang menggunakan audiometri nada murni.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai upaya preventif ototoksisitas yaitu dengan pemberian obat atau agen otoprotektif untuk konservasi pendengaran pada penderita KNF WHO tipe III yang menjalani kemoterapi cisplatin. Juga penelitian yang mengikuti efek ototoksisitas cisplatin pada penderita KNF WHO tipe III yang menjalani radioterapi konkuren.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wei WI, Chua DTT. Nasopharyngeal carcinoma. In: Johnson JT, Rosen CA, editors. *Bailey's Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2014. p. 1875-1897.
2. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chinese Journal of Cancer*. 2012; 31(4):185-96.
3. THT-KL SI. Laporan Tahunan SMF IK THT-KL RSUD dr. Saiful Anwar Malang. 2014.
4. THT-KL SI. Laporan Tahunan SMF IK THT-KL RSUD dr. Saiful Anwar Malang 2015.
5. Yu KK, Choi CH, An Y-H, Kwak MY, Gong SJ, Yoon SW, et al. Comparison of the effectiveness of monitoring cisplatin-induced ototoxicity with extended high-frequency pure-tone audiometry or distortion-product otoacoustic emission. *Korean J Audiol*. 2014; 18(2):58-68.
6. Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku Journal Experimental Medicine*. 2009; 219(3):177-86.
7. Chang KW. Ototoxicity. In: Johnson JT, Rosen CA, editors. *Bailey's Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2014. p. 2542-55.
8. Truong MT, Winzelberg J, Chang KW. Recovery from cisplatin-induced ototoxicity: a case report and review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2007; 71(10):1631-8.
9. Kristianti A, Madiadipoera T, Soeseno B. Pengaruh sisplatin dosis tinggi terhadap penurunan fungsi sel rambut luar koklea. *Otorinolaryngologica Indonesiana*. 2010; 40(2):83-8.
10. Schellack N, Naude A. An overview of pharmacotherapy-iInduced ototoxicity. *S Afr Fam Pract*. 2012; 55(4):357-65.
11. Reavis KM, McMillan G, Austin D, Gallun F, Fausti SA, Gordon JS, et al. Distortion-product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring. *Ear and Hearing*. 2010; 32(1):61-74.
12. Sabaru I, Sarafoleanu C. Diagnostic particularities of advanced nasopharyngeal carcinoma. *Romanian Journal of Rhinology*. 2013; 3(10):87-94.

13. Christanti J, Prasetyo A. Tingkat ketahanan hidup penderita kanker nasofaring pada berbagai modalitas terapi. *M Med Indonesia*. 2012; 46(2):138-146.
14. Low WKC, Rangabashyam M. Ear-related issues in patients with nasopharyngeal carcinoma. In: Chen S-S, editor. *Carcinogenesis, diagnosis, and molecular targeted treatment for nasopharyngeal carcinoma*. Shanghai: InTeach China; 2012. p. 156-178.
15. Adham M, Rohdiana D, Mayangsari ID, Musa Z. Delayed Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma in A Patient with Early Signs of Unilateral Disorder. *Medical Journal of Indonesia*. 2014; 23(1):52-7.
16. Firdaus M, Prijadi J. Kemoterapi neoadjuvan pada karsinoma nasofaring. *Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher FK Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang*. 2010:1-11.
17. Alavanja M, Allen N, Bartsch H, Bhisey RA, Buffler PA, Chang-Claude J, et al. Chinese Style Salted Fish. In: *Monographs I*, editor. *Personal habits and indoor combustions*. Lyon: The International Agency for Research on Cancer; 2012. p. 501-10.
18. Hsu W-L, Chen J-Y, Chien Y-C, Liu M-Y, You S-L, Hsu M-M, et al. Independent effect of EBV and cigarette smoking on nasopharyngeal carcinoma: A 20 year follow up study on 9.622 males without family history in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(4):1218-26.
19. Chen L, Gallichio L, Boyd-Lindsley K, Tao XG, Robinson KA, Lam TK, et al. Alcohol Consumption and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *Nutr Cancer*. 2009; 61(1):1-15.
20. Vaughan TL, Stewart PA, Teschke K, Lynch CF, Swanson GM, Lyon JL, et al. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occupational Environmental Medicine*. 2000; 57:376-84.
21. El-Sherbieny E, Rashwan H, Lubis SH, Choi VJ. Prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma treated in hospital Kuala Lumpur. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2011; 12:1739-43.
22. Nozza RJ. Assessment of hearing and middle ear function. In: Bluestone CD, editor. *Pediatric Otolaryngology*. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 187-229.
23. Peck JE, Lee KJ. Audiology. In: Lee KJ, editor. *Essential otolaryngology*. New York: Mc Graw Hill Comp. Inc.; 2003. p. 24-64.
24. Plant RL. Neoplasms of the nasopharynx. In: JR. JBS, Wackym PA, editors. *Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 17th ed. United State: BC Decker Inc; 2009. p. 1081-90.
25. McMillan GP, Martin DK, Dille MF. Accuracy of distortion-product otoacoustic emissions-based ototoxicity monitoring using various primary frequency step-sizes. *International Journal of Audiology*. 2012:1-8.
26. Eiamprapai P, Yamamoto N, Hiraumi H, Ogino-Nishimura E, Kitamura M, Hirano S, et al. Effect of cisplatin on distortion product otoacoustic emissions in Japanese patients. *The Laryngoscope*. 2012; 122:1392-6.
27. Chirtes F, Albu S. Prevention dan restoration of hearing loss associated with the use of cisplatin. *BioMed Research International*. 2014; 2014:1-9.
28. Callejo A, Cabezon LS, Juan ID, Liorens J. Cisplatin-induced ototoxicity: effects, mechanisms and protection strategies. *Toxics*. 2015; 3(3):268-93.