

PENURUNAN NILAI HANTARAN TULANG PADA PENDERITA KARSINOMA NASOFARING DENGAN KEMOTERAPI BERBASIS PLATINUM: KOMBINASI *NEOADJUVANT* PACLITAXEL-CISPLATIN DAN PACLITAXEL-CARBOPLATIN

Cika Apriliana¹, Zulfikar Naftali², Willy Yusmawan²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu THT-KL, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang : Beberapa penelitian melaporkan bahwa *paclitaxel-cisplatin* dan *paclitaxel-carboplatin*, memproduksi radikal bebas yang bisa menyebabkan kerusakan sel rambut organ korti dengan akibat penurunan nilai ambang hantaran tulang pada audiogram nada murni. **Tujuan** : 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-carboplatin*. **Metode**: Penelitian dengan pendekatan studi *cross-sectional*. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi di RSUP Dr. Kariadi Semarang dibagi dua kelompok, yaitu *paclitaxel-cisplatin* (kelompok 1) dan *paclitaxel-carboplatin* (kelompok 2). Data meliputi nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni kedua kelompok. Data dianalisis dengan *chi-square*, *independent-sample t-test* dan *One-Way ANOVA*. **Hasil** : Dua puluh enam subyek memenuhi kriteria inklusi, 14 subyek kelompok 1 dan 12 subyek kelompok 2. Rerata NA hantaran tulang kedua kelompok tidak berbeda bermakna (telinga kanan $p=0,119$; telinga kiri $p=0,139$). Penurunan NA hantaran tulang kelompok 1 lebih besar dibanding kelompok 2 dengan perbedaan selisih nilai ambang hantaran tulang bermakna (telinga kanan $p=0,00$; telinga kiri $p=0,00$). **Simpulan** : Penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni penderita karsinoma nasofaring dengan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-cisplatin* terbukti lebih besar dibanding kelompok dengan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-carboplatin*.

Kata kunci : Karsinoma nasofaring, *paclitaxel-cisplatin* dan *paclitaxel-carboplatin*, hantaran tulang.

ABSTRACT

THE DECREASEMENT OF BC VALUE IN NASOPHARINX CARCINOMA PATIENTS WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY: COMBINATION OF NEOADJUVANT PACLITAXEL-CISPLATIN AND PACLITAXEL-CARBOPLATIN

Background: Several studies have reported that *paclitaxel-cisplatin* and *paclitaxel-carboplatin*, produced free radicals that can cause damage to hair cell of organ corti with the decrease of bone conduction threshold on pure tone audiogram. **Aim** : To prove that the decrease of bone conduction threshold pure tone audiogram in the group of nasopharynx cancer patients who received *paclitaxel-cisplatin* is greater than the group with *paclitaxel-carboplatin*. **Methods** : a *cross-sectional* design research. Subjects that met the inclusion

criteria of Kariadi Hospital, Semarang divided into two groups; paclitaxel-cisplatin (group 1) and paclitaxel-carboplatin (group 2). The data include the bone conduction threshold pure tone audiometry of two original groups. The data were analyzed with Chi-square test, Independent-sample t-test and One-Way ANOVA. **Results :** Twenty-six subjects were divided into 14 subjects of the first group and 12 subjects of second group. The mean of the bone conduction threshold of the study group and the control group was not significantly different, (right ear $p=0,119$; left ear $p=0,139$). The decrease of the bone conduction threshold in the first group is higher than that of the second group with significant differences in the bone conduction threshold (right ear $p=0,00$; left ear $p=0,00$). **Conclusions :** The decrease of bone conduction threshold pure tone audiogram in nasopharynx cancer patients who received paclitaxel-cisplatin chemotherapy proved greater than that of the group with paclitaxel-carboplatin chemotherapy.

Keywords : Nasopharynx cancer, paclitaxel-cisplatin and paclitaxel-carboplatin, bone conduction.

PENDAHULUAN

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

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.²

Penatalaksanaan KNF meliputi radioterapi, kemoterapi, dan operasi. Obat kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah golongan platinum dan lebih efektif apabila digunakan secara kombinasi.³ 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.

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.⁴

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.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini merupakan *cross-sectional* dengan 26 rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang dijadikan sampel penelitian. Sampel penelitian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok *paclitaxel-cisplatin* (n=14) dan *paclitaxel-carboplatin* (n=12).

1) Kriteria Inklusi

- a) Penderita KNF WHO 2 dan 3

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Sampel

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	Kelompok Paclitaxel - Cisplatin (%) (n=14)	Kelompok Paclitaxel - Carboplatin (%) (n=12)	Total (%) (n=26)	α^*
Kelompok usia (th)				
20 – 29	2 (7,7)	0 (0)	2 (7,7)	
30 – 39	4 (15,4)	2 (7,7)	6 (23,1)	
40 – 49	3 (11,5)	5 (19,2)	8 (30,8)	0,061
50 – 59	5 (19,2)	5 (19,2)	10 (38,5)	

- b) Stadium II, III, dan IV

- c) Usia \geq 20 tahun

- d) Menjalani kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* paclitaxel-cisplatin atau paclitaxel-carboplatin

2) Kriteria Eksklusi

- a) Penderita yang sedang mengonsumsi obat ototoksik selain kombinasi paclitaxel-cisplatin dan paclitaxel-carboplatin

- b) Penderita KNF yang pernah mendapat radiasi di daerah kepala dan leher sebelumnya

Data yang diperoleh diolah dengan program statistik. Data tersebut diuji normalitasnya dengan uji Saphiro-Wilk dan uji homogenitas data dengan uji Levene. Hasil distribusi data dan varian data normal, sehingga dilakukan uji beda menggunakan uji statistic *independent sample t-test*.

Jenis kelamin				
Laki-laki	10 (38,5)	7 (26,9)	17 (65,4)	0,224
Perempuan	4 (15,4)	5 (19,2)	9 (34,6)	
Stadium tumor				
Awal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Lanjut	14 (53,8)	12 (46,2)	26 (100,0)	
Klasifikasi T				
T1	2 (7,7)	1 (3,8)	3 (11,5)	
T2	3 (11,5)	2 (7,7)	5 (19,2)	
T3	3 (11,5)	4 (15,4)	7 (26,9)	
T4	6 (23,1)	5 (19,2)	11 (42,3)	
Klasifikasi N				
N0	3 (11,5)	3 (11,5)	6 (23,1)	
N1	5 (19,2)	3 (11,5)	8 (30,8)	
N2	6 (23,1)	2 (7,7)	8 (30,8)	
N3	0 (0,0)	4 (15,4)	4 (15,4)	
Klasifikasi M				
M0	11 (42,3)	9 (34,6)	20 (76,9)	
M1	3 (11,5)	3 (11,5)	6 (23,1)	
Siklus kemoterapi				
1 – 2	3 (11,5)	4 (15,4)	7 (26,9)	0,391
3 – 4	7 (26,9)	7 (26,9)	14 (53,9)	
5 – 6	4 (15,4)	1 (3,8)	5 (19,2)	

Uji homogenitas kelompok *paclitaxel-cisplatin* dan *paclitaxel-carboplatin* didapatkan $\alpha > 0,05$, kecuali pada variabel stadium tumor, dikarenakan hasil variabel tersebut konstan atau hanya terdapat 1 variasi, sehingga tidak dapat dilakukan uji homogenitas.

Tabel 1 menunjukkan kelompok usia, jenis kelamin, stadium tumor, klasifikasi TNM dan siklus kemoterapi.

Berdasarkan kelompok usia, frekuensi terbanyak pada kelompok usia 50 – 59 tahun sebanyak 10 (38,5%) sampel dan paling rendah kelompok usia 20 – 29 tahun sebanyak 2 (7,7%) sampel.

Berdasarkan distribusi jenis kelamin, didapatkan 26 sampel terdiri dari laki-laki 17 (65,4%) sampel dan perempuan 9 (34,6%) sampel.

Stadium tumor pada 26 sampel

yang didapatkan pada penelitian ini adalah stadium lanjut. Kelompok *paclitaxel-cisplatin* dengan jumlah sampel 14 dengan presentase 53,8% dan kelompok *paclitaxel-carboplatin* berjumlah 12 sampel dengan presentase 46,2%.

Klasifikasi T (sistem tumor) terbanyak adalah T4 sebanyak 11 (42,3%), klasifikasi N (kelenjar getah bening) terbanyak adalah N1 dan N2 dengan jumlah yang sama yaitu 8 (30,8%) serta klasifikasi M (metastasis) terbanyak adalah M0 20 (76,9%).

Siklus kemoterapi terbanyak pada penelitian ini adalah 3-4 siklus yang berjumlah 14 (53,9%) kasus, 7 sampel dari kelompok *paclitaxel-cisplatin* dan 7 sampel dari kelompok *paclitaxel-carboplatin*.

Analisis Inferensial

Karakteristik Pendengaran Penderita KNF setelah Kemoterapi *Paclitaxel-Cisplatin* dan *Paclitaxel-Carboplatin*

Tabel 2a. Rerata penurunan ambang hantaran tulang setelah *paclitaxel-cisplatin* pada frekuensi 500-4000 Hz

Kelompok	500 Hz (dB)	1000 Hz (dB)	2000 Hz (dB)	4000 Hz (dB)	Ambang Dengar
AD Prekemo	1,43± 6,63	1,07 ± 6,84	10,36 ± 13,37	14,29 ± 14,92	7,07 ± 8,62
Post kemo	8,57± 4,97	10,00± 5,19	24,64 ± 13,79	38,57 ± 15,98	21,00 ± 7,24
Δ Pre vs Post	7,14± 4,26	8,93 ± 4,88	14,29 ± 4,32	24,29 ± 14,53	13,93 ± 3,67
AS Prekemo	2,14 ± 5,79	2,50 ± 7,00	10,00 ± 11,77	20,36 ± 14,61	9,00 ± 7,85
Post kemo	9,29 ± 5,50	11,79 ± 8,23	22,50 ± 11,73	43,93 ± 12,59	22,43 ± 7,54
Δ Pre vs Post	7,14 ± 3,23	9,29 ± 2,67	12,50 ± 4,70	23,57 ± 8,64	13,43 ± 3,13

AD : *Auris Dekstra* (telinga kanan); AS : *Auris Sinistra* (telinga kiri)

Tabel 2b. Rerata penurunan ambang hantaran tulang setelah *paclitaxel-carboplatin* pada frekuensi 500-4000 Hz

Kelompok	500 Hz (dB)	1000 Hz (dB)	2000 Hz (dB)	4000 Hz (dB)	Ambang Dengar
AD Pre kemo	6,67±7,48	6,6 ± 8,35	14,58±11,17	17,50 ± 14,69	11,58 ± 8,45
Post kemo	12,08±7,53	11,25±10,90	20,00±12,25	19,58 ± 15,88	16,25 ± 7,74
Δ Pre vs Post	5,42±5,82	5,42±5,82	5,42 ± 8,65	2,08 ± 5,42	4,67 ± 3,09

AS Pre kemo	11,25±12,45	9,17±12,03	16,25±12,99	17,92 ±16,98	13,83±11,89
Post kemo	12,50±13,40	11,25±10,47	17,92±13,56	22,92 ±17,51	16,42±12,24
Δ Pre vs Post	3,33±5,77	2,08±6,56	1,67±6,85	5,00 ±5,22	2,58±4,34

AD : Auris Dekstra (telinga kanan); AS : Auris Sinistra (telinga kiri)

Tabel 2a dan 2b menunjukkan bahwa delta penurunan ambang hantaran tulang kelompok *paclitaxel-cisplatin* lebih

besar dibanding kelompok *paclitaxel-carboplatin*.

Tabel 3. Karakteristik pendengaran telinga kanan penderita KNF setelah kemoterapi *paclitaxel-cisplatin* dan *paclitaxel-carboplatin*

Kelompok	Pendengaran		Total (%)
	Menurun (%)	Tetap/Membaik (%)	
Kelompok <i>Paclitaxel-Cisplatin</i> (n=14)	14 (53,8)	0 (0,0)	14 (53,8)
Kelompok <i>Paclitaxel-Carboplatin</i> (n=12)	11 (42,3)	1 (3,8)	12 (46,2)
Total (%)	25 (96,2)	1 (3,8)	26 (100,0)

*Fisher's Exact Test : P=0,462; (95%CI=0,920 – 1,294)

Tabel 3 menunjukkan karakteristik pendengaran telinga kanan penderita KNF setelah kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-cisplatin* berdasarkan penurunan NA, ditemukan sebanyak 14 (53,8%) pasien dari kelompok yang mengalami penurunan pendengaran setelah kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-*

cisplatin, jumlah ini lebih besar dibanding pasien kelompok setelah kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-carboplatin* yaitu 11 (42,3%). Sementara pada kelompok *paclitaxel-carboplatin* terdapat 1 pasien yang pendengarannya tetap/membaik.

Tabel 4. Karakteristik pendengaran telinga kiri penderita KNF setelah kemoterapi *paclitaxel-cisplatin* dan *paclitaxel-carboplatin*

Kelompok	Pendengaran		Total (%)
	Menurun (%)	Tetap/Membaik (%)	
Kelompok <i>Paclitaxel-Cisplatin</i> (n=14)	14 (53,8)	0 (0,0)	14 (53,8)
Kelompok <i>Paclitaxel-Carboplatin</i> (n=12)	8 (30,8)	4 (15,4)	12 (46,2)

Total (%)	22 (84,6)	4 (15,4)	26 (100,0)
-----------	-----------	----------	------------

*Fisher's Exact Test : $P=0,033$; (95%CI=1,005 – 2,238)

Tabel 4 menunjukkan karakteristik pendengaran telinga kiri penderita KNF setelah kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-cisplatin* berdasarkan penurunan NA, ditemukan sebanyak 8 (30,8%) pasien mengalami penurunan pendengaran setelah kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-carboplatin*, jumlah ini lebih sedikit dibanding pasien kelompok *paclitaxel-cisplatin* yaitu 14 (53,8%). Sementara pada kelompok *paclitaxel-carboplatin* terdapat 4 pasien yang pendengarannya tetap/membaik.

Perubahan NA Sebelum dan Setelah Kemoterapi *Paclitaxel-Cisplatin* dan *Paclitaxel-Carboplatin* pada Kedua Kelompok

Uji normalitas dilakukan pada data NA sebelum kemoterapi. Hasil uji normalitas dengan *Saphiro-Wilk*, didapatkan distribusi NA sebelum kemoterapi adalah normal. Berdasarkan distribusi data yang normal maka digunakan metode analisis parametrik untuk menilai perbedaan NAP diantara kedua kelompok.

Tabel 5. Rerata selisih dan uji statistik NA sebelum dan setelah kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-cisplatin* dan *paclitaxel-carboplatin*

	Kelompok		P*
	<i>Paclitaxel –Cisplatin</i> (dB)	<i>Paclitaxel-Carboplatin</i> (dB)	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Δ NA AD	13,93 ± 3,67	4,67 ± 3,09	0,001
Δ NA AS	13,43 ± 3,13	2,58 ± 4,34	0,001

*Independent-Sample t-Test; $p<0,05$ (signifikan)

Tabel 6 menunjukkan rerata selisih NA telinga kanan kelompok sebelum dan setelah mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-cisplatin* 13,93 dB ± 3,67. Rerata selisih NA telinga kanan kelompok sebelum dan setelah mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-carboplatin* 4,67 dB ± 3,09.

Rerata selisih NA telinga kiri

kelompok sebelum dan setelah mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-cisplatin* 13,43 dB ± 3,13. Rerata selisih NA telinga kiri kelompok sebelum dan setelah mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant paclitaxel-carboplatin* 2,58 dB ± 4,34.

Uji statistik delta NA AD dan AS antara kelompok *paclitaxel-cisplatin* dan

paclitaxel-carboplatin didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,001$; telinga kanan) dan ($p=0,001$; telinga kiri).

Tabel 6. Hubungan usia dan siklus kemoterapi terhadap penurunan NA hantaran tulang

	<i>P</i>	
	Penurunan Hantaran Tulang Telinga Kanan	Penurunan Hantaran Tulang Telinga Kiri
Usia	0,046*	0,101
Siklus Kemoterapi	0,790	0,237

*Signifikansi, $p < 0,05$

Pada data penurunan hantaran tulang telinga kanan dan kiri didapatkan distribusi data normal ($p > 0,05$) sehingga dilanjutkan dengan uji *One-Way* ANOVA untuk mengetahui hubungan usia dan siklus kemoterapi terhadap penurunan nilai ambang hantaran tulang telinga kanan dan kiri. Dari hasil uji *One-Way* ANOVA didapatkan berhubungan yang bermakna yaitu $p=0,046$ antara usia dengan penurunan nilai ambang hantaran tulang telinga kanan.

Tabel 7. Tabel analisis multivariat hubungan usia, siklus kemoterapi dan obat kemoterapi terhadap penurunan NA hantaran tulang telinga kiri

Step	Variabel	B	<i>P</i> *
1	Usia	1,443	0,391
	Siklus Kemoterapi	-1,928	0,258
	Obat Kemoterapi	-10,238	0,001
	Konstanta	23,946	0,000
2	Siklus Kemoterapi	-1,915	0,259
	Obat Kemoterapi	-10,617	0,001
	Konstanta	26,371	0,000
3	Obat Kemoterapi	-10,845	0,001
	Konstanta	24,274	0,000

*Uji Regresi Linier; $p < 0,05$ (signifikan)

Tabel 7 menunjukkan hasil analisis multivariat dengan uji regresi linier untuk mengetahui hubungan usia, siklus kemoterapi dan obat kemoterapi

terhadap penurunan NA hantaran tulang kiri. Obat kemoterapi ($p = 0,001$) merupakan variabel yang independen

terhadap terjadinya penurunan nilai ambang hantaran tulang.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian didapatkan penurunan nilai ambang BC kedua kelompok penelitian baik telinga kanan maupun kiri, dan jumlah subyek dari kelompok *paclitaxel-cisplatin* lebih banyak daripada kelompok *paclitaxel-carboplatin*, dengan perbedaan bermakna didapat pada telinga kanan dan kiri $p=0,00$. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh *Chang et al* (2010) yang melaporkan bahwa ototoksisitas cisplatin lebih besar dibandingkan carboplatin ($p=0,031$)⁵.

Pada penelitian ini hasil analisis multivariat menunjukkan obat kemoterapi merupakan faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya penurunan nilai ambang hantaran tulang tanpa disertai faktor risiko lain ($p=0,001$). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa cisplatin dan carboplatin memiliki efek ototoksik yang dapat menyebabkan penurunan nilai ambang hantaran tulang.⁵

Ototoksisitas pada golongan platinum dapat timbul karena produksi radikal bebas (ROS) oleh sel-sel rambut dalam. Radikal bebas di dalam koklea

menyebabkan inefisiensi dan gangguan fungsi sintesis enzim normal di koklea yang mengakibatkan kerusakan sel dan apoptosis pada sel-sel koklea, stria vaskularis dan saraf di ganglion spiralis.⁶

Cisplatin, carboplatin, nedaplatin dan oxaliplatin merupakan obat antineoplasma golongan platinum yang digunakan dalam pengobatan banyak tumor. Obat-obat tersebut walau sejenis, namun memiliki efek samping neurotoksisitas, nefrotoksisitas, myelotoksisitas dan ototoksisitas yang berbeda. Cisplatin dianggap sebagai obat yang memiliki efek ototoksik paling besar. Faktor utama yang membedakan efek samping dari masing-masing senyawa platinum ini adalah kemampuan terserapnya obat dari stria vaskularis menuju cairan koklea. Rusaknya barier pembuluh darah dalam koklea serta meningkatnya paparan bisung dapat meningkatkan serapan obat dan secara signifikan akan meningkatkan jumlah kerusakan pada daerah koklea. Cisplatin dapat menyebabkan apoptosis dan kematian sel koklea secara cepat yang ditandai dengan peningkatan regulasi caspase-8, -9, dan -3 (apoptosis jalur intrinsik). Tidak seperti cisplatin, nedaplatin dan oxaliplatin yang sangat neurotoksik dan ototoksik, carboplatin

jauh kurang ototoksik.⁷ Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa carboplatin tidak memiliki potensi ototoksik seperti cisplatin, namun uji coba prospektif terbaru telah melaporkan 0% hingga 19% insidensi penurunan pendengaran diakibatkan oleh penggunaan obat kemoterapi carboplatin.⁸

Penurunan nilai ambang hantaran tulang terutama tampak pada frekuensi 4000 Hz (frekuensi tinggi) dibanding dengan frekuensi lainnya. Gambaran audiogram ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan fungsi koklea awal, terutama sel rambut bagian basal koklea yang berfungsi untuk menangkap suara frekuensi tinggi. Mekanisme ini kemudian menyebabkan penurunan NA BC pada frekuensi tinggi, bersifat sensorineural, bilateral, progresif dan permanen.⁶

Pada penelitian ini hasil uji analisis multivariat usia dengan penurunan nilai ambang hantaran tulang menunjukkan tidak berhubungan bermakna ($p=0,391$). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa anak-anak dan usia lanjut lebih besar risikonya terhadap ototoksisitas cisplatin dan carboplatin dibandingkan dengan usia produktif.⁹ Perbedaan hasil yang didapatkan bisa karena pasien datang sudah dalam stadium lanjut sehingga

memerlukan pemberian dengan dosis tinggi, adanya penyakit sistemik seperti kelainan fungsi ginjal, kadar haemoglobin yang rendah dan gula darah yang tinggi, keadaan sudah terpapar dengan bising sebelumnya dan faktor adanya infeksi sebelumnya yang dapat menyebabkan risiko terjadinya ototoksik.¹⁰

Hasil analisis multivariat siklus kemoterapi dengan penurunan nilai ambang hantaran tulang didapatkan tidak berhubungan bermakna ($p=0,259$). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada hasil pengukuran audiometri antara pasca kemoterapi pertama, kedua, dan ketiga ($p>0,05$). Penelitian tersebut menyebutkan bahwa ototoksisitas cisplatin dan carboplatin sudah ditemukan sejak siklus kemoterapi pertama walaupun tidak bermakna secara statistik.⁹ Menurut *Zainal* (2008), dengan meningkatnya jumlah siklus akan mengakibatkan efek akumulasi dari cisplatin dan carboplatin sehingga akan meningkatkan insidensi dari ototoksik.¹⁰ Penurunan nilai ambang hantaran tulang sudah dapat ditemukan sejak kemoterapi pertama dan akan meningkat efeknya seiring dengan meningkatnya lama paparan atau jumlah siklus kemoterapi.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Penurunan nilai ambang hantaran tulang audiogram nada murni pada penderita karsinoma nasofaring kelompok paclitaxel-cisplatin lebih besar dibandingkan dengan kelompok paclitaxel-carboplatin.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada penderita yang mendapat terapi paclitaxel-cisplatin dan paclitaxel-carboplatin.
2. Perlu dipertimbangkan faktor-faktor yang berpengaruh termasuk faktor resiko secara lebih mendalam.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mempertimbangkan faktor resiko.

DAFTAR PUSTAKA

1. Reports C, Kamio Y, Sakai N, Takahashi G, Baba S, Namba H. Nasopharyngeal carcinoma presenting with rapidly progressive severe visual disturbance: a case report. 2014;1-5.
2. Perhimpunan Onkologi Indonesia (POI). Pedoman Tatalaksana Kanker. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2010.
3. Florea A-M, Büsselberg D. Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects. *Cancers (Basel)*. 2011;3(4):1351-71.
4. Knight KR, Kraemer DP, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: Use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol*. 2007;25(10):1190-5.
5. Chang KW, Chinosornvatana N. Journal Of Clinical Oncology Practical Grading System for Evaluating Cisplatin Ototoxicity in Children. 2010.
6. Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S R V. Cisplatin ototoxicity and protection: Clinical and Experimental Studies. *J Tohoku Exp Med*. 2009;219(3):177-86.
7. Ding D, Allman BL, Salvi R. Review: Ototoxic Characteristics of Platinum Antitumor Drugs. 2012;1867(July):1851-67.
8. Lauretis A De, Capua B De, Barbieri MT, Bellussi L. ABR evaluation of ototoxicity in cancer patients receiving cisplatin or carboplatin. 1998.
9. Putri MH, Rahaju P, Indrasworo D. Hubungan ototoksitas dan

kemoterapi neoadjuvan pada karsinoma nasofaring berdasarkan ASHA, CTCAE, dan DPOAE. 2017;47(2).

10. Rsup DI, Malik HA. Tumor Ganas Kepala Dan Leher Oleh : Zainul Bahry Sihotang Sumatera Utara Program Pendidikan. 2008.