



Original Article

Kejadian Ototoksik pada Anak dengan Keganasan yang Mendapat Kemoterapi *Platinum Based*

Ismiar Asthika, Dwi Marliyawati, Muyassaroh

Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorokan – Kepala Leher,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Indonesia

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i2.690>

Diajukan: 07 Januari 2022

Diterima: 07 Juni 2022

Afiliasi Penulis:

Program Studi Ilmu Kesehatan
Telinga Hidung Tenggorokan – Kepala Leher,
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang, Indonesia

Korespondensi Penulis:

Muyassaroh
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

muyassaroh@rskariadi.co.id

Latar belakang : Kejadian ototoksik pada anak dengan keganasan yang mendapatkan kemoterapi cisplatin 60–70%. Ototoksik pada anak menyebabkan gangguan perkembangan bahasa, kemampuan verbal dan komunikasi pada anak sehingga dapat menurunkan kualitas hidup. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui kejadian ototoksik pada anak dengan keganasan yang mendapat kemoterapi *platinum based*.

Metode : Penelitian observasional analitik dengan design belah lintang pada anak dengan keganasan yang diberi kemoterapi *platinum based* periode Agustus – September 2020. Data diambil dari rekam medik pasien Klinik Onkologi Kasuari RSUP dr. Kariadi Semarang, ototoksik bila hasil OAE refer pada frekuensi ≥ 8 KHz pada satu atau kedua telinga. Analisis data dengan uji *Chi-Square*.

Hasil : Didapatkan 38 sampel terdiri dari 22 laki-laki (57,89%) dan 16 perempuan (42,11%), dengan jenis kemoterapi cisplatin sebanyak 21 pasien (55,26%) dan jumlah pemberian kemoterapi ≥ 3 kali sebanyak 23 pasien (60,53%). Kejadian ototoksik lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki, banyak terjadi pada pemberian kemoterapi cisplatin dan banyak terjadi pada pemberian ≥ 3 siklus. Jenis kelamin ($p=0,248$) dan Jenis kemoterapi ($p=0,344$) tidak berhubungan dengan kejadian ototoksik. Frekuensi siklus kemoterapi ($p=0,0005$) berhubungan dengan kejadian ototoksik.

Simpulan : Kejadian ototoksik banyak pada anak laki-laki dengan keganasan yang mendapat kemoterapi cisplatin, banyak terjadi ototoksik pada pemberian ≥ 3 siklus, frekuensi siklus kemoterapi berhubungan dengan kejadian ototoksik.

Kata kunci : Ototoksik, Keganasan anak, Kemoterapi.

Ototoxicity Incidence in Children with Malignancy Who Received Platinum-Based Chemotherapy

Abstract

Background : The incidence of ototoxic in children with malignancy who receive cisplatin chemotherapy is 60–70%. Ototoxic in children impair development of language, verbal skills and communication in children so that can reduce the quality of life. The purpose of this study was to determine the incidence of ototoxicity in children with malignancies who received platinum-based chemotherapy.

Methods : This study is an analytic observation with cross-sectional design in children with malignancies who were given platinum-based chemotherapy for the period August–September 2020. Retrospektif data at the Kasuari Oncology Clinic, dr. Kariadi Semarang. Ototoxic is the result of OAE referencing at a frequency of ≥ 8 KHz in one or both ears. Data analysis using Chi-Square test.

Results : There were 38 samples consisting of 22 boys (57.89%) and 16 girls (42.11%), 21 patients (55.26%) received cisplatin chemotherapy and 23 patients (60.53%) received chemotherapy ≥ 3 times. Ototoxic events are more common in men, most occur with cisplatin chemotherapy and many occur in ≥ 3 cycles of administration. Gender ($p=0.248$) and type of chemotherapy ($p=0.344$) were not associated with ototoxic events. The frequency of chemotherapy cycles ($p=0.0005$) was associated with ototoxic events.

Conclusion: Boys, children with malignancy who received cisplatin and underwent ≥ 3 cycles chemotherapy had greater incidents of ototoxic. The frequency of chemotherapy cycles was related to ototoxic events.

Keywords : Ototoxic, Child malignancy, chemotherapy

PENDAHULUAN

Keganasan pada anak dapat timbul sejak lahir, mengenai berbagai organ tubuh serta mengenai semua golongan ras dan etnis.¹⁻³ Tatalaksana kasus keganasan pada anak salah satunya adalah pemberian kemoterapi dengan *platinum based*, dengan risiko efek samping ototoksik. Gangguan awal terjadi pada frekuensi tinggi di atas 6KHz dan dapat berlanjut ke frekuensi rendah, sehingga tidak dirasakan adanya gangguan pendengaran hingga defisit mencapai derajat ringan sedang (>30 dB *hearing level*) pada frekuensi percakapan.⁴⁻⁶ Gangguan pendengaran akibat ototoksik biasanya sensorineural, bilateral, simetris dan bersifat irreversibel.^{7,8} Penelitian sebelumnya melaporkan derajat kurang pendengaran ringan sampai berat dan bersifat permanen. Kombinasi regimen *platinum based* yang menyebabkan ototoksik mencapai 80–90%.²

Ototoksik menyebabkan gangguan pendengaran yang dapat mempengaruhi perkembangan bahasa, kemampuan verbal dan komunikasi pada anak-anak.⁹ Ketidakmampuan keterampilan, membaca, menulis dan berhitung juga dilaporkan pada beberapa penelitian. Masalah yang timbul tersebut dapat menurunkan kualitas hidup.^{2,3} Ototoksik dapat dimonitor menggunakan *Otto acustic emission* (OAE). Pemeriksaan tersebut memberikan evaluasi yang objektif dari fungsi sel rambut luar koklea. Perubahan OAE dapat mengidentifikasi hilangnya sensitivitas pendengaran, sehingga dapat digunakan sebagai deteksi dini adanya gangguan fungsi pendengaran.^{7,10} Pemeriksaan OAE dapat dilakukan dengan cepat dan dapat digunakan pada semua usia. Pemeriksaan sebaiknya dilakukan di ruangan yang sunyi atau kedap suara.^{11,12} Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kejadian

ototoksik pada anak dengan keganasan yang mendapat kemoterapi *platinum based* dengan harapan apabila terdeteksi adanya gangguan pendengaran dapat dilakukan penyesuaian penanganan terhadap pemberian kemoterapinya agar dapat meningkatkan kualitas hidup penderita.

BAHAN DAN METODE

Penelitian observasional, deskriptif analitik dengan metode belah lintang. Data diambil dari rekam medik Klinik Onkologi Kasuari RSUP Dr. Kariadi Semarang. Populasi penelitian adalah anak (usia ≤ 18 tahun) yang terdiagnosis keganasan dan mendapat kemoterapi *platinum based* periode Agustus–September 2020. Kriteria eksklusi adalah, riwayat pemakaian *antibiotic*, *Non Steroid AntiInflammatory Drug* (NSAID) dan kina dalam jangka panjang, terdapat keluhan gangguan pendengaran sebelum kemoterapi, riwayat penyakit sistemik berat lainnya seperti penyakit jantung, diabetes melitus, hipertensi dan gagal ginjal, kelainan kongenital telinga, riwayat radiasi kepala leher, keterlambatan bicara, perubahan regimen kemoterapi ditengah pengobatan. Data pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan setuju untuk dilakukan penelitian dicatat sebagai data primer. Kejadian ototoksik ditentukan dari hasil interpretasi DPOAE yang dilakukan oleh dokter spesialis THT: refer yaitu terjadi gangguan stimulus suara pada frekuensi ≥ 8 KHz, hasil timpanometri tipe A. Telinga kanan/kiri hasil refer/refer, refer/pass atau pass/refer dimasukkan dalam kriteria positif ototoksik. Variabel yang akan diteliti berdasarkan jenis kelamin, jenis kemoterapi *platinum based*, frekuensi pemberian kemoterapi $<3x$ dan $\geq 3x$ dan kejadian ototoksik. Data penelitian diolah dengan program SPSS menggunakan analisis univariat kemudian dilanjutkan analisis bivariat

dengan uji *Chi-Square* ($p < 0,05$). Penelitian mendapat ijin dari direktur dan Etika penelitian dari KEPK RSUP Dr. Kariadi no. DP.02.01/I.II/4856/2020.

HASIL

Sampel sebanyak 38 anak dengan kemoterapi *platinum based*, semuanya sesuai kriteria inklusi, umur termuda 1 tahun. Sampel terbagi menjadi 22 laki-laki (57,89%) dan 16 perempuan (42,11%), dengan jenis kemoterapi *platinum based* yang diberikan adalah cisplatin sebanyak 21 pasien (55,26%) dan carboplatin 17 pasien (44,74%), dengan jumlah pemberian kemoterapi < 3 kali sebanyak 15 pasien (39,47%) dan ≥ 3 kali sebanyak 23 pasien

TABEL 1
Distribusi data

Variabel	Jumlah	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	22	57,8
Perempuan	16	42,2
Platinum based		
Cisplatin	21	55,3
Carboplatin	17	44,7
Jumlah siklus		
< 3x	15	39,4
> 3x	23	60,6

TABEL 2
Analisis penelitian

Variabel	Ototoksik (+) %	Ototoksik (-) %	P
Jenis kelamin			
Laki-laki	15 (39,5)	7 (18,4)	0,248
Perempuan	6 (15,8)	10 (26,3)	
Jenis kemoterapi			
Cisplatin	13 (34,2)	8 (21,0)	0,344
Carboplatin	7 (18,4)	10 (26,3)	
Frekuensi kemoterapi			
< 3x	4 (10,5)	11 (28,9)	0,0005
$\geq 3x$	16 (42,1)	7 (18,4)	

Chi-Square $p < 0,05$

(60,53%).

Hasil penelitian Tabel 2 didapatkan kejadian ototoksik lebih banyak terjadi pada laki-laki yaitu 15 (39,5%) dibanding perempuan. Kejadian ototoksik 13 (34,2%). lebih banyak pada anak dengan pemberian kemoterapi *platinum based* jenis cisplatin dibanding yang diberikan carboplatin. Kejadian ototoksik lebih banyak pada pemberian kemoterapi ≥ 3 kali yaitu sebanyak 16 (42,17%) dibanding dengan pasien pemberian kemoterapi < 3 kali. Frekuensi siklus kemoterapi berhubungan dengan kejadian ototoksik ($p=0,0005$)

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini didapatkan kejadian ototoksik pada kelompok jenis kelamin laki-laki lebih banyak mengalami gangguan emisi akustik pada frekuensi tinggi dibanding perempuan. Temuan ini diperkirakan karena jumlah anak yang mendapat kemoterapi *platinum based* lebih banyak pada anak laki-laki. Tetapi secara statistik jenis kelamin tidak berhubungan dengan angka kejadian ototoksitas ($p > 0,005$). Penelitian sebelumnya menyebutkan sebanyak 63 pasien dijumpai jenis kelamin laki-laki 41 (65,1%) lebih banyak dibandingkan perempuan 22 (34,9%). Secara statistik laki-laki lebih besar untuk terjadi ototoksitas pada penggunaan cisplatin.¹³

Regimen kemoterapi yang paling sering menimbulkan gangguan emisi akustik adalah golongan *platinum based* cisplatin dan carboplatin. Mekanisme ototoksitas obat golongan tersebut menyebabkan kematian sel rambut pada organ korti dan vaskularisasi epitelium pada dinding luar koklea. Mekanisme molekuler diduga adanya peranan peningkatan stress oksidatif sehingga terjadi apoptosis pada sel.^{4,14}

Karakteristik gangguan emisi akustik yang diinduksi oleh kemoterapi *platinum based* adalah gangguan emisi akustik tipe sensorineural yang permanen, interval frekuensi tinggi sampai rendah, biasanya mengenai kedua telinga. Kerusakan sel rambut koklea karena pemberian obat ototoksik dimulai dari basal koklea (frekuensi tinggi), dengan peningkatan dosis kumulatif, gangguan dapat berlanjut ke bagian apeks (frekuensi rendah). Fungsi koklea yang terganggu dapat bersifat sementara atau permanen, jika gangguan tersebut tidak terdeteksi lebih awal dapat mengakibatkan terganggunya fungsi pendengaran. Upaya mengurangi kejadian ototoksik di perlukan deteksi sejak dini untuk menghindari gangguan fungsi pendengaran lebih lanjut pada anak dengan keganasan yang mendapatkan terapi *platinum based*.^{9,15,16}

Hasil penelitian didapatkan sampel dengan pemberian cisplatin lebih banyak mengalami gangguan emisi akustik dari pada sampel yang mendapatkan carboplatin. Hal tersebut dapat menunjukkan toksisitas lebih tinggi pada pemberian cisplatin dibandingkan

carboplatin. Setelah dilakukan analisis statistik, tidak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0.005$) pada pemberian cisplatin dan carboplatin. Penelitian sebelumnya menyebutkan kemoterapi *platinum based* signifikan menyebabkan gangguan emisi akustik dan menunjukkan kecenderungan bahwa cisplatin lebih toksik dibandingkan carboplatin. Sel koklea mengalami kerusakan yang lebih parah pada penggunaan kemoterapi cisplatin dibandingkan carboplatin.¹⁷

Sampel yang mendapat kemoterapi platinum based ≥ 3 kali lebih banyak mengalami gangguan emisi akustik dibandingkan kelompok yang sudah diberi kemoterapi *platinum based* < 3 kali. Hal ini menunjukkan bahwa sampel yang mendapat kemoterapi *platinum based* ≥ 3 kali pemberian akan lebih berisiko untuk mengalami gangguan emisi akustik dalam hal ini berisiko terjadi ototoksik. Dan secara statistik perbedaan ini menunjukkan angka signifikan ($p < 0,005$). Kondisi tersebut dengan bertambahnya pemberian kemoterapi akan terjadi proses kumulatif dari obat dan memungkinkan terjadi efek ototoksik yang dapat mengganggu fungsi pendengaran.¹⁸ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kemoterapi *platinum based* memiliki hubungan signifikan dengan gangguan emisi akustik setelah pasien mendapat dosis kumulatif (cisplatin > 600 mg/m² dan karboplatin > 1800 mg/m²) ($p = 0,022$ dan $p = 0,004$, masing-masing).^{4,12} Pada penelitian ini pemeriksaan DPOAE dilakukan dengan interpretasi tunggal dan saat sampel sudah mendapatkan kemoterapi, tidak didapatkan data sebelum pemberian kemoterapi.

SIMPULAN

Kejadian ototoksik banyak pada anak laki laki dengan keganasan yang mendapat kemoterapi cisplatin dan pada pemberian kemoterapi *platinum based* ≥ 3 siklus. Frekuensi siklus kemoterapi berhubungan dengan kejadian ototoksik. Untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan pemeriksaan DPOAE sebelum, sesudah pemberian kemoterapi dan pemeriksaan secara berkala sesuai pemeberian kemoterapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lee JW, Pussegoda K, Rassekh RS, et al. Clinical Practice Recommendations for the Management and Prevention of Cisplatin-Induced Hearing Loss Using Pharmacogenetic Markers. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2016;38(4):423-431. doi:10.1097/FTD.0000000000000298
2. van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer. *Cochrane*

3. Kaul A, Malhotra T, Khan S. Role of otoacoustic emissions in the early detection and prevention of ototoxicity. *Journal of Marine Medical Society*. 2018;20(1):13. doi:10.4103/jmms.jmms_38_17
4. Susanah S. Chemotherapy Head and Neck Cancer in Paediatric Patients.; 2017.
5. BL A. Cancers and Benign Tumors: Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancer. In: *Nelson Textbook of Paediatrics*. 20th ed.; 2016:2422-2426.
6. Schwartz I, Hughes C, Brigger MT. Pediatric head and neck malignancies: Incidence and trends, 1973-2010. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2015;152(6):1127-1132. doi:10.1177/0194599815575714
7. Bass JK, Hua CH, Huang J, et al. Hearing loss in patients who received cranial radiation therapy for childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(11):1248-1255. doi:10.1200/JCO.2015.63.6738
8. Brinkman TM, Bass JK, Li Z, et al. Treatment-induced hearing loss and adult social outcomes in survivors of childhood CNS and non-CNS solid tumors: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer*. 2015;121(22):4053-4061. doi:10.1002/cncr.29604
9. Chole RA, Brodie HA JA. Surgery of the Mastoid and Petrosa. In: Willimns. LW&, ed. *Johnson Head and Neck Surgery Otolaryngology*. 5th ed.; 2014:2447.
10. Romano A, Capozza MA, Mastrangelo S, et al. Assessment and management of platinum-related ototoxicity in children treated for cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1-15. doi:10.3390/cancers12051266
11. Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V. A Review of Cisplatin-Associated Ototoxicity. *Seminars in Hearing*. 2019;40(2):108-121. doi:10.1055/s-0039-1684041
12. Wibowo JK, Zizlavsky S, Suwento R, Sjakti HA, Prihartono J. The incidence of ototoxicity in child malignancy cases that received carboplatin therapy with otoacoustic emission (OAE) examination. *Journal of Physics: Conference Series*. 2017;884(1). doi:10.1088/1742-6596/884/1/012126
13. Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatric Blood & Cancer*. 2012;59(1):144-148. doi:10.1002/pbc.24138
14. Brock P, Rajput K, Edwards L, et al. Cisplatin Ototoxicity in Children. In: *Hearing Loss - From Multidisciplinary Teamwork to Public Health [Working Title]*. IntechOpen; 2021. doi:10.5772/intechopen.96744
15. Peleva E, Emami N, Alzahrani M, et al. Incidence of platinum-induced ototoxicity in pediatric patients in Quebec. *Pediatric Blood and Cancer*. 2014;61(11):2012-2017. doi:10.1002/pbc.25123
16. K.J. L. *Infections of the Temporal Bone in Essential Otolaryngology*. 10th ed.
17. Gersten BK, Fitzgerald TS, Fernandez KA, Cunningham LL. Ototoxicity and Platinum Uptake Following Cyclic Administration of Platinum-Based Chemotherapeutic Agents. *JARO - Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. 2020;21(4):303-321. doi:10.1007/s10162-020-00759-y
18. Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V. Cisplatin-Associated Ototoxicity: A Review for the Health Professional. *Journal of Toxicology*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/1809394