

TESIS

**ANALISIS FUNGSI PENDENGARAN PENDERITA KARSINOMA
NASOFARING SETELAH MENJALANI RADIOTERAPI KONFORMAL
TIGA DIMENSI (3D-CRT) ATAU RADIOTERAPI INTENSITAS
TERMODULASI (IMRT)**

***ANALYSIS OF HEARING FUNCTION OF NASOPHARYNGEAL
CARCINOMA PATIENTS IN MAKASSAR AFTER THREE
DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY (3D-CRT) OR
INTENSITY MODULATED RADIOTHERAPY (IMRT)***

ADI MATRA PRAWIRA

C035181002



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**ANALISIS FUNGSI PENDENGARAN PENDERITA KARSINOMA
NASOFARING SETELAH MENJALANI RADIOTERAPI KONFORMAL
TIGA DIMENSI (3D-CRT) ATAU RADIOTERAPI INTENSITAS
TERMODULASI (IMRT)**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

(Sp-1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok

Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

ADI MATRA PRAWIRA

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**ANALISIS FUNGSI PENDENGARAN PENDERITA KARSINOMA NASOFARING
SETELAH MENJALANI RADIOTERAPI KONFORMAL TIGA DIMENSI (3D-CRT)
ATAU RADIOTERAPI INTENSITAS TERMODULASI (IMRT)**

Disusun dan diajukan oleh

ADI MATRA PRAWIRA

Nomor Pokok C035181002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 19 Agustus 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

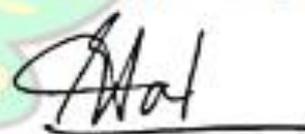
Menyetujui

Pembimbing Utama



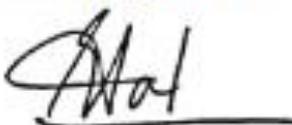
Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D., Sp.T.H.T.B.K.L(I), M.Kes
NIP. 196205231969011001

Pembimbing Pendamping



Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L(I)
NIP. 196202211966032003

Ketua Program Studi



Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L(I)
NIP. 196202211966032003

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS



Prof. dr. Haerani Rasyid, M.KesSp.PD(KGH), Sp.GK
NIP. 196605301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : ADI MATRA PRAWIRA
NIM : C035181002
Program Studi : Ilmu Kesehatan THT-BKL

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul **“ANALISIS FUNGSI PENDENGARAN PENDERITA KARSINOMA NASOFARING SETELAH MENJALANI RADIOTERAPI KONFORMAL TIGA DIMENSI (3D-CRT) ATAU RADIOTERAPI INTENSITAS TERMODULASI (IMRT)”** adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta orang lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Oktober 2022

Yang menyatakan,



ADI MATRA PRAWIRA

PRAKATA

Assalamu alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillah, puji serta syukur saya panjatkan kepada Tuhan Semesta Alam Allah SWT atas karunia, rahmat, magfirah, dan berkat-Nya sehingga karya akhir ini dapat saya selesaikan. Karya akhir ini disusun sebagai salah satu tugas akhir dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, Penulis menyampaikan terima kasih yang setulus dan sedalam-dalamnya kepada pembimbing saya **Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D, Sp.T.H.T.B.K.L(K), M.Kes** sebagai dosen pembimbing materi dan penelitian, yang dengan penuh perhatian, pengertian, kesabaran, dan kasih sayang di tengah-tengah kesibukan beliau masih selalu meluangkan waktu untuk senantiasa memberikan dorongan, motivasi, nasihat, dan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang tulus penulis sampaikan kepada **Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.B.K.L(K)**, yang senantiasa memberikan masukan dan koreksi dalam membantu penulis menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada **Dr. Abdul Salam, SKM, M.Kes**, sebagai Dosen pembimbing statistik atas bimbingannya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji, **Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr.**

Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.B.K.L(K), M.Kes, dan dr. Aslim Taslim, Sp.Onk, Rad yang telah memberikan masukan dan perbaikan untuk kesempurnaan karya akhir saya.

Terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan THT-BKL : **Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.B.K.L(K), FICS, Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Amsyar Akil, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Nova Pieter, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Azmi Mir'ah Zakiah, Sp.T.H.T.B.K.L(K), Dr. dr. Syahrijuita, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Mahdi Umar, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Sri Wartati, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Amira Trini Raihanah, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr. Yarni Alimah, Sp.T.H.T.B.K.L(K), dr.Khaeruddin H.A, Sp.T.H.T.B.K.L(K)** atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama menjalani Pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Pada kesempatan kali ini pula saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada.

1. Rektor Universitas Hasanuddin dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima saya sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

2. Direktur Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) dr. Wahidin Sudirohusododan direktur rumah sakit jejaring yang telah memberikan kesempatan untuk menimba ilmu dan mendapatkan pengalaman selama Penulis menjalani proses Pendidikan.
3. Staf Administrasi Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.B.K.L : Hayati Pide, ST, Nurlaela, S.Hut, dan Vindi Juniar G, S.Sos atas bantuan yang telah diberikan, kepada seluruh karyawan dan perawat unit rawat jalan maupun unit rawat inap THT atas bantuan dan kerja samanya yang diberikan selama Penulis menjalani proses Pendidikan.
4. Kepada Orang tua saya tercinta, Abdul Madjid Tahir dan Adriana Zainuddin, Mustafa Ermin Razak dan (Alm) Soffie Wowor, terima kasih atas doa, kasih sayang dan nasihatnya yang tanpa hentinya yang sangat berarti selama Penulis menjalani Pendidikan, dan kepada saudara/i saya Mahir Pradana, Dian Gita Utami, dan Adrianza Putra atas perhatian motivasinya kepada Penulis.
5. Kepada istri saya tercinta Sanny Yanisyah Cutfria dan kedua anak saya Zahira Halwa Prawira dan Mireya Hanan Prawira, dari hati yang paling dalam Penulis ucapkan terima kasih atas kasih sayang, pengertian, kesabaran, dan pengorbanan waktu, tenaga, dan *financial*, dan selalu setia mendampingi Penulis di setiap jenjang Pendidikan.
6. Teman seperjuangan Juli 2018 dr. Rizke Ayu Pujiati, dr. Yanneca Bamba Pirade, dr. Ratih Finisanti untuk suka, duka, canda, dan tawanya selama menjalani proses Pendidikan dan menyelesaikan tugas akhir ini.

7. Kepada (Alm) dr. Borahima Lami, Sp.An-KAKV-KAO, (Alm) Dr. Moh. Hendry Toisutta, Sp.B yang menjadi inspirasi Penulis untuk bercita-cita menjadi seorang dokter yang penuh kharisma, intelektual, dan berwibawa, sehingga akhirnya Penulis dapat sampai di tahap sekarang ini sebagai proses dalam mencapai cita-cita tersebut.
8. Kepada semua pihak yang tidak sempat saya sebutkan satu persatu dan telah membantu saya selama menjalani Pendidikan hingga selesainya karya akhir ini.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari kata sempurna dan masih banyak keterbatasannya, olehnya saran dan kritik untuk kesempurnaan karya akhir ini Penulis terima dengan hati terbuka dan kerendahan hati. Semoga Allah SWT yang maha baik melimpahkan rahmat dan hidayat-Nya kepada kita semua. Aamiin Allahumma Aamiin.

Makassar, Agustus 2022

dr. Adi Matra Prawira

ABSTRAK

ADI MATRA PRAWIRA. *Analisis Fungsi Pendengaran Penderita Karsinoma Nasofaring Setelah Menjalani Radioterapi Konformal Tiga Dimensi (3D-CRT) dan Radioterapi Intensitas Termodulasi (IMRT)* (dibimbing oleh Abdul Kadir, Eka Savitri, dan Abdul Salam).

Penelitian ini bertujuan menilai efek paparan 3D-CRT dan IMRT terhadap fungsi pendengaran pada penderita karsinoma nasofaring dengan melakukan pemeriksaan audiometri nada murni, timpanometri, dan emisi otoakustik sebelum dan setelah tiga bulan menjalani radioterapi. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian kohort dengan pendekatan prospektif. Penelitian dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin Makassar yang dilakukan selama Februari sampai dengan Juli 2022. Penelitian ini menggunakan delapan belas penderita karsinoma nasofaring yang menjalani radioterapi 3D-CRT atau IMRT dan didapatkan 44% sampel mengalami efek ototoksik. Hasil pemeriksaan rata-rata ambang dengan hantaran udara dan tulang menunjukkan penurunan fungsi pendengaran, terutama pada frekuensi 4.000-8.000 Hz. Tidak ada pengaruh pemberian modalitas dalam meminimalkan komplikasi gangguan pendengaran penderita karsinoma nasofaring dibandingkan dengan modalitas 3D-CRT. Penderita karsinoma nasofaring yang menjalani 3D-CRT dan IMRT mengalami gangguan fungsi sel rambut luar koklea. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan sampel yang lebih banyak dan durasi evaluasi yang lebih lama untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat.

Kata kunci: karsinoma nasofaring, fungsi pendengaran, radioterapi, konformal tiga dimensi, intensitas termodulasi



ABSTRACT

ADI MATRA PRAWIRA. *Analysis of Hearing Function of Nasopharyngeal Carcinoma Patients after Undergoing Three Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT)* (Supervised by Abdul Kadir, Eka Savitri, and Abdul Salam).

The study aims to assess the effect of 3D-CRT and IMRT exposure on hearing function in nasopharyngeal carcinoma patient by examining pure tone audiometry, tympanometry, and otoacoustic emission before and after radiotherapy. This study used a cohort study design with a prospective approach and was conducted in Dr, Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital from February – July 2022. Eighteen patients with nasopharyngeal carcinoma who underwent 3D-CRT or IMRT were studied, and 44 percent of the patient had and ototoxic effect. The result of the examination of the average hearing threshold for air bone conduction show a decrease in hearing function, especially at higher frequency (4000-8000 Hz). There is no effect of giving IMRT modality in minimizing the complication of hearing loss in nasopharyngeal carcinoma patient compared to 3D-CRT modality. Nasopharyngeal carcinoma patients who undergo 3D-CRT and IMRT have impaired cochlear outer hair cell function. Further research using more samples and a longer evaluation duration is needed for more accurate results.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma, hearing function, radiotherapy, three dimensional conformal, modulated intensity



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	7
1.3. Tujuan Penelitian	7
1.4. Hipotesis Penelitian	8
1.5. Manfaat Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1. Anatomi dan Fisiologi Pendengaran	10
2.2. Karsinoma Nasofaring	19
2.3. Dasar Radioterapi	36
2.4. Radioterapi pada Karsinoma Nasofaring	50
2.5. Patofisiologi Gangguan Pendengaran akibat Radioterapi	54
2.6. Audiometri	57
2.7. Kerangka Teori	73
2.8. Kerangka Konsep	74

BAB III METODE PENELITIAN	75
3.1. Desain Penelitian	75
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	75
3.3. Populasi Sampel	75
3.4. Besar Sampel	75
3.5. Kriteria Subjek Penelitian	76
3.6. Alat dan bahan penelitian	77
3.7. Identifikasi Variabel	77
3.8. Prosedur Penelitian	77
3.9. Definisi Operasional	78
3.10. Pengolahan dan Analisis Data	80
3.11. Izin Penelitian	81
3.12. Alur Penelitian	82
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	83
4.1. Hasil Penelitian	83
4.2. Pembahasan	93
BAB V PENUTUP	98
5.1. Kesimpulan	98
5.2. Saran	99
LAMPIRAN	100
DAFTAR PUSTAKA	108

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Stadium KNF	35
Tabel 2. Prinsip pemberian radioterapi	53
Tabel 3. Distribusi sampel berdasarkan karakteristik	81
Tabel 4. Hasil pemeriksaan ambang dengar	82
Tabel 5. Ambang dengar berdasarkan karakteristik	86
Tabel 6. Hasil pemeriksaan timpanometri	87
Tabel 7. Hasil pemeriksaan OAE	88

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Anatomi Telinga Dalam.....	10
Gambar 2. Sel Rambut dilihat dari mikroskop elektron	12
Gambar 3. Posisi relatif membran basilar & membran tektorial ..	16
Gambar 4. Patogenesis karsinoma nasofaring	26
Gambar 5. Karsinoma nasofaring berkeratinisasi	28
Gambar 6. Karsinoma nasofaring nonkeratinisasi	28
Gambar 7. Karsinoma nasofaring tidak berdiferensiasi	29
Gambar 8. Karsinoma nasofaring tidak berdiferensiasi.....	29
Gambar 9. Karsinoma nasofaring sel skuamous basaloid	29
Gambar 10. Benjolan leher penderita karsinoma nasofaring	31
Gambar 11. Skema spektrum elektromagnetik	37
Gambar 12. Pesawat Cobalt - 60	38
Gambar 13. Pesawat Linac	40
Gambar 14. Kerusakan DNA akibat radioterapi	44
Gambar 15. Siklus hidup sel.....	47
Gambar 16. Penetapan volume tumor	49
Gambar 17. Perubahan regulasi endotel akibat radioterapi	55
Gambar 18. Pemeriksaan PTA	59
Gambar 19. Audiogram normal	64

Gambar 20. Audiogram tuli konduktif.....	64
Gambar 21. Audiogram tuli sensorineural.....	65
Gambar 22. Audiogram tuli campuran	66
Gambar 23. Rata-rata hasil ambang dengar hantaran udara	83
Gambar 24. Rata-rata hasil ambang dengar hantaran tulang	84
Gambar 25. Prevalensi ototoksik	85

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Formulir penelitian	100
Lampiran 2. Formulir pemeriksaan audiogram	101
Lampiran 3. Rekomendasi persetujuan etik	102
Lampiran 4. Hasil pemeriksaan	103
Lampiran 5. Dokumentasi kegiatan	104

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Keterangan
3D-CRT	Three Dimensional Conformal Radiotherapy
AC	Air Conduction
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BART	Binding Analysis of Regulation of Transcription
BC	Bone Conduction
Co	Kobalt
Cs	Sesium
CT-Scan	Computed Tomography Scan
CTV	Clinical Target Volume
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dB	Desibel
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DPOAE	Distortion Production Otoacoustic Emission
EAC	External Auditory Canal
EBER	EBV Encoded Small RNAs
EBV	Epstein-Barr Virus
EBNA	EBV Nuclear Antigen
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HLA	Human Leukocyte Antigen

Hz	Hertz
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurement Report
IFA	Immunofluorometric Assay
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
Ir	Iridium
ISO	International Organization for Standardization
K+	Kalium
KNF	Karsinoma Nasofaring
LDH	Lactate Dehydrogenase
LED	Laju Endap Darah
LMP	Latent Membrane Protein
MMP	Matrix Metalloproteinase
OAE	Otoacoustic Emission
PTV	Planning Target Volume
Ra	Radium
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SSP	Susunan Saraf Pusat
SNHL	Sensoryneural Hearing Loss
TEOAE	Transient Evoked Otoacoustic Emission
TPS	Treatment Planning System
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan salah satu keganasan kepala leher yang berasal dari sel epitel nasofaring dengan titik tengah tumor paling sering berada di fossa Rossenmuler (Punagi AQ, 2013). KNF menempati urutan pertama tumor ganas di bagian penyakit THT-KL dan memiliki karakteristik epidemiologi, presentasi klinis, marker biologi, faktor resiko, dan faktor prognostik yang unik (Djufri NI, 2020). Insidensi KNF tertinggi ditemukan di daerah Cina Selatan, dengan frekuensi 100 kali dibandingkan frekuensi penderita pada ras kaukasia. (Punagi AQ, 2013)

Keganasan nasofaring merupakan keganasan terbanyak (60%) dari seluruh kasus keganasan kepala leher di Indonesia. Terdapat 280 kasus baru dilaporkan selama periode 2011 - 2019 di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar, dengan insidensi tertinggi pada akhir dekade keempat (Bachri, 2020). Dari *preliminary study* yang dilakukan oleh Savitri (2014) melaporkan jumlah *viral load* DNA EBV penderita KNF di Makassar jauh lebih besar dibandingkan dengan jumlah viral load EBV penderita KNF di Yogyakarta (Savitri E, 2014). Hal ini menunjukkan adanya hubungan antara EBV, individu, dan sistem imun pada geografik yang berbeda.

Gejala klinis sangat tergantung dengan lokasi tumor primer serta perluasannya, baik hanya terbatas pada jaringan sekitarnya atau sudah metastasis regional ke kelenjar getah bening maupun jauh (Faiza S, 2016). Gejala paling banyak dikeluhkan saat penderita datang adalah adanya benjolan di leher, dimana benjolan ini merupakan tanda adanya metastasis tumor ke kelenjar getah bening leher. Gejala lain dapat berupa gangguan pada rongga hidung, seperti epistaksis, obstruksi nasi, dan ingus bercampur darah. Gangguan pada telinga, seperti telinga terasa penuh, tersumbat, dan tinitus. Gangguan beberapa saraf kranial juga dapat terjadi sebagai akibat dari invasi tumor (Pieter NAL, 2021).

Diagnosis KNF pada stadium dini sangat jarang ditemukan. Umumnya karena letak tumor primer berada di daerah yang sulit diidentifikasi oleh penderita dan dokter (Roezin A, 2007). Gejala awal yang dikeluhkan tidak khas dan bersifat ringan. Keluhan yang dirasakan oleh penderita berhubungan erat dengan letak tumor pada nasofaring (Bachri, 2020). Muara tuba eustachius berdekatan dengan letak tumor nasofaring sehingga akan menyebabkan terjadinya gangguan fungsi tuba eustachius. Keluhan pada telinga yang paling sering dirasakan oleh penderita adalah gangguan pendengaran pada salah satu sisi telinga. Oleh karena itu perlu dilakukan pemeriksaan audiometri untuk menilai tipe dan derajat gangguan pendengaran (Pieter NAL, 2021).

Angka keberhasilan terapi KNF stadium awal dengan tindakan radioterapi saja diatas 90% dalam 5 tahun. Untuk stadium T2-4 dengan N0-3 dan M0, tatalaksana standar adalah radioterapi yang dikombinasikan dengan kemoterapi yang berperan sebagai *radiosensitizer*. Angka keberhasilan kombinasi tersebut berkisar 60-80% dalam 3-5 tahun. Karena peranan radioterapi sangat penting dalam tatalaksana KNF, diperlukan teknik, dan dosis pemberian radiasi yang tepat (Gondhowiardjo S, 2021).

Radioterapi adalah tindakan medis menggunakan radiasi pengion untuk mematikan sel kanker sebanyak mungkin, dengan kerusakan pada sel normal seminimal mungkin. Sinar pengion adalah gelombang elektromagnetik atau partikel berenergi yang menimbulkan ionisasi bila melewati berbagai materi termasuk materi biologi (Figen M *et al*, 2020). Dosis radioterapi merupakan dosis yang diabsorpsi, jumlah radiasi ion yang diserap oleh per unit jaringan massa. Standar internasional untuk dosis yang diserap adalah gray (Gy), didefinisikan sebagai energi yang diserap 1 joule/kg (Yeh SA *et al*, 2010).

Treatment Planning System (TPS) adalah suatu sistem komputer khusus yang digunakan untuk membuat rencana strategi radioterapi yang terdiri dari deskripsi fisik, serta distribusi dosis berdasar pada informasi topografi yang terdapat pada pencitraan agar terapi radiasi dapat diberikan secara cepat. Terlebih dahulu diambil data pencitraan

Computerized Tomography Scan (CT-Scan) penderita sebelum dilakukan perencanaan dan memastikan posisi penderita tetap sama setiap kali penyinaran. Pencitraan CT-Scan menggambarkan target tumor dan organ beresiko disekitarnya (Hussain A, 2017).

TPS terdiri dari dua teknik modalitas, yaitu radioterapi konformal tiga dimensi (3-DRCT) dan radioterapi intensitasi termodulasi (IMRT). Radioterapi konformal tiga dimensi menggunakan gambar 3D pada komputer untuk membentuk sinar radiasi di sekeliling bentuk dan ukuran tumor. Sinar radiasi sangat terfokus pada tumor dan ketepatannya memungkinkan pemberian dosis tinggi radiasi, sekaligus mengurangi jumlah kerusakan radiasi pada sekeliling jaringan sehat. IMRT adalah bentuk lanjutan dari 3-DCRT. Terapi ini menggunakan perangkat lunak dan perangkat keras canggih untuk memvariasikan bentuk dan intensitas radiasi yang dikirim ke berbagai bagian target radiasi (Hwang CF, 2015).

Radioterapi dapat mengakibatkan *xerostamia*, kerusakan gigi, fibrosis, nekrosis jaringan lunak, nekrosis kartilago, serta kerusakan mata, telinga, dan susunan saraf pusat (SSP). Sistem pendengaran yang dapat terpengaruhi oleh efek radioterapi mulai dari telinga luar, telinga tengah, telinga dalam, tulang temporal, sampai batang otak. Komplikasi dari radioterapi terhadap telinga adalah hiperpigmentasi, deskuamasi pada daerah aurikula dan mastoid, otitis media efusi, serta gangguan fungsi pendengaran. Gangguan fungsi pendengaran merupakan suatu

komplikasi serius yang didapatkan setelah radioterapi, dan yang sering dialami adalah tipe campuran yang dapat terjadi secara mendadak dan progresif (Chaibakhsh S *et al*, 2018).

Gangguan dengar tipe sensorineural biasanya muncul dalam jangka waktu satu bulan sampai beberapa tahun setelah pemberian radioterapi. Gangguan dengar akibat reaksi akut ini dapat bersifat reversibel maupun ireversibel (Bhandare N *et al*, 2007). Gangguan dengar ditimbulkan karena akibat perubahan reaksi endotel mikrovaskuler. Perubahan vaskular ini akan mempengaruhi struktur anatomi dari telinga dalam dan menimbulkan degenerasi yang progresif serta atrofi struktur sel sensoris, fibrosis, bahkan osifikasi pada koklea. Keadaan ini menyebabkan hilangnya sel rambut luar koklea, berkurangnya sel spiral ganglion, dan atrofi stria vaskularis (Wijerathne H *et al*, 2021).

Sel rambut sensorik yang berada di telinga dalam adalah reseptor dari auditori dan vestibular. Degenerasinya dapat menimbulkan gangguan pendengaran. Pada organ corti, sel rambut luar merupakan bagian yang paling mudah terpengaruh oleh gangguan yang secara perlahan mengenai bagian dasar sampai ke apeks. Kerusakan biasanya terjadi dimulai dari baris pertama sampai baris ketiga yang selanjutnya diikuti dengan hilangnya sel rambut dalam (Huth ME *et al*, 2011).

Audiometri dapat diklasifikasikan menjadi *behavioral audiometry* dan *objective audiometry*. *Behavioral audiometry* adalah pemeriksaan

pendengaran yang hasilnya didapatkan dari respons aktif subjek yang diperiksa, sehingga membutuhkan kerjasama yang baik antara pemeriksa dan yang diperiksa. Audiometri objektif adalah pemeriksaan pendengaran yang tidak membutuhkan respons aktif karena menggunakan parameter terukur yang diperoleh sebagai respons fisiologis dari terperiksa. Yang termasuk pemeriksaan *behavioral audiometry* antara lain audiometri nada murni, audiometri tutur, dan *noise audiometry*. Yang termasuk audiometri objektif antara lain audiometri impedan, timpanometri, refleksi akustik, emisi otoakustik, dan *auditory evoked brain-stem potentials* (Soetirto I, 2007).

Bhandare *et al* melaporkan pengaruh radioterapi terhadap gangguan pendengaran pada penderita keganasan kepala leher dengan jumlah 15 % dari seluruh sampel yang diperiksa. Pada dosis di atas 60.5 Gy terjadi degenerasi sel rambut sensoris dan kerusakan dari serabut saraf koklearis pada organ korti. Prevalensi kerusakan serabut saraf pada dosis di bawah 60.5 Gy sebesar 3%, sedangkan pada dosis di atas 60.5 Gy insidensi akan meningkat menjadi 33% (Bhandare N *et al*, 2007).

Hwang *et al* meneliti efek paparan CRT dengan IMRT terhadap gangguan pendengaran pada penderita karsinoma nasofaring. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita yang menerima CRT memiliki risiko terkena gangguan pendengaran sensoris lebih tinggi dibandingkan dengan IMRT. Hal ini juga dipengaruhi oleh total dosis radiasi yang diberikan sebesar ≥ 72 Gy (Hwang *et al*, 2015).

Sampai saat ini belum banyak penelitian tentang efek 3D-CRT dan IMRT terhadap fungsi pendengaran penderita KNF di Indonesia. Atas dasar pertimbangan tersebut penulis tertarik melakukan penelitian dengan judul :

“Analisis fungsi pendengaran penderita karsinoma nasofaring setelah menjalani radioterapi konformal 3 dimensi (3D-CRT) atau radioterapi intensitas termodulasi (IMRT)”

1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang penelitian yang disebutkan diatas, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut: apakah terdapat pengaruh pemberian terapi 3D-CRT dan IMRT terhadap fungsi pendengaran penderita karsinoma nasofaring?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh 3D-CRT dan IMRT terhadap fungsi pendengaran penderita karsinoma nasofaring

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai hasil audiometri nada murni penderita karsinoma nasofaring sebelum dan setelah menjalani 3D-CRT atau IMRT
2. Menilai hasil timpanometri penderita karsinoma nasofaring sebelum dan setelah menjalani 3D-CRT atau IMRT

3. Menilai hasil emisi otoakustik penderita karsinoma nasofaring sebelum dan setelah menjalani 3D-CRT atau IMRT
4. Menganalisis pengaruh 3D-CRT dan IMRT terhadap fungsi pendengaran pada penderita karsinoma nasofaring

1.4. Hipotesis Penelitian

1.4.1. Hipotesis nol

Tidak terdapat pengaruh 3D-CRT dan IMRT terhadap fungsi pendengaran penderita karsinoma nasofaring

1.4.2. Hipotesis alternatif

Terdapat pengaruh 3D-CRT dan IMRT terhadap fungsi pendengaran penderita karsinoma nasofaring

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah :

- 1) Memberikan informasi tentang pengaruh pemberian terapi 3D-CRT dan IMRT terhadap fungsi pendengaran penderita karsinoma nasofaring
- 2) Memberikan pengetahuan dalam menganalisa komplikasi pada fungsi pendengaran penderita karsinoma nasofaring yang akan menjalani 3D-CRT dan IMRT

3) Menjadi rujukan dalam pemilihan secara selektif jenis radioterapi yang memiliki efek samping yang lebih minimal terhadap fungsi pendengaran

BAB II

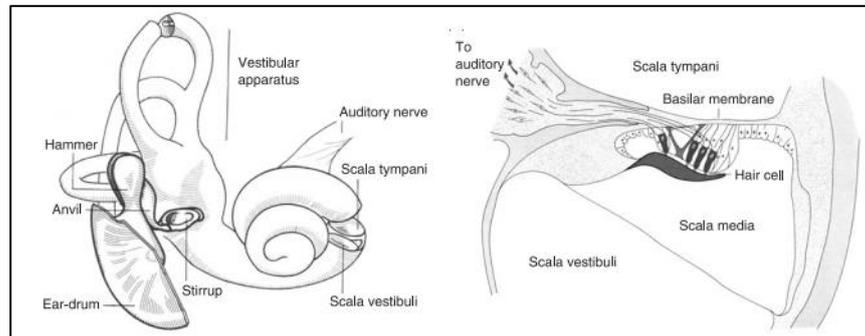
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan Fisiologi Pendengaran

2.1.1. Anatomi telinga dalam

Rongga telinga dalam berada dalam bagian os. petrosus tulang temporalis. Rongga telinga dalam terdiri dari berbagai rongga yang menyerupai saluran-saluran dalam tulang temporalis. Rongga-rongga ini disebut labirin tulang, dan dilapisi membran sehingga membentuk labirin membranosa (Probst R *et al*, 2006). Labirin tulang terdiri dari tiga bagian:

- a) Vestibulum, yang merupakan bagian tengah, dan tempat bersambungannya bagian-bagian yang lain.
- b) Kanalis semisirkularis bersambung dengan vestibulum. Ada tiga jenis saluran-saluran ini, yaitu kanalis superior, posterior, dan lateral. Kanalis lateral letaknya horizontal, sementara ketiga-tiganya saling membuat sudut tegak lurus satu sama lain. Pada salah satu ujung setiap kanalis terdapat penebalan yang disebut ampula. Bagian telinga dalam ini berfungsi untuk membantu sereblum dalam mengendalikan keseimbangan, serta kesadaran akan kedudukan tubuh.
- c) Koklea, berbentuk seperti rumah siput dengan panjang sekitar 3,5 cm dengan dua setengah lingkaran spiral dan mengandung organ akhir untuk pendengaran dinamakan organ corti.

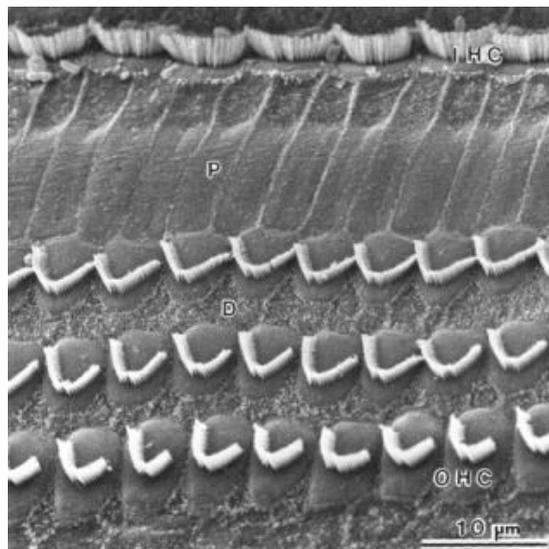


Gambar 1 : Anatomi Telinga Dalam (Gelfand S, 2010)

Labirin membranosa terendam dalam cairan yang dinamakan perilimfe, yang berhubungan langsung dengan cairan serebrospinal dalam otak melalui aquaduktus koklearis. Labirin membranosa tersusun atas utrikulus, akulus, dan kanalis semisirkularis, duktus koklearis, dan organ corti. Cairan dalam Labirin membranosa disebut endolimfe, sementara cairan di luar labirin membranosa dalam labirin tulang disebut perilimfe (Dhingra PL, 2014). Sel rambut merupakan sel sensoris yang menghasilkan impuls saraf dalam menanggapi getaran membran basilaris. Di organ Corti terdapat satu deret sel rambut dalam dan tiga deret sel rambut luar. Ada sekitar 4.000 sel rambut dalam dan 12.000 sel rambut luar. Ujung dari sel rambut terdapat berkas serabut aktin yang membentuk pipa dan masuk ke dalam lapisan stereosilia (Gacek RR, 2009).

Stereosilia dari sel rambut dalam tidak melekat pada membran tektorial dan berbentuk huruf U, sedangkan stereosilia dari sel rambut luar melekat kuat pada bagian atas membran tektorial dan berbentuk huruf W. Bentuk dari sel rambut dalam seperti botol dan ujung sarafnya berbentuk

seperti piala yang menyelubunginya, sedangkan bentuk dari sel rambut luar seperti silinder dan ujung sarafnya hanya pada basis sel (Gacek RR, 2009). Badan sel dari kedua sel rambut ini berisikan banyak vesikula dan mitokondria dan di dinding lateralnya terdapat semacam protein membran yang dikenal dengan *prestin* berfungsi sebagai motor sel. Selain itu pada bahan sel rambut luar terdapat retikulum endoplasma yang terorganisasi dan khusus di sepanjang dinding lateralnya yaitu *apical cistern*, *Hensen body*, *subsurface cistern* dan *subsynaptic cistern* (Gelfand S, 2010).



Gambar 2. Sel Rambut dilihat dari mikroskop elektron (Gelfand S, 2010)

Sel rambut dalam dan luar ini memegang peranan penting pada perubahan energi mekanik menjadi energi listrik. Fungsi sel rambut dalam sebagai mekanoreseptor utama yang mengirimkan sinyal saraf ke neuron pendengaran ganglion spiral dan pusat pendengaran, sedangkan fungsi sel rambut luar adalah meningkatkan atau mempertajam puncak

gelombang berjalan dengan meningkatkan aktivitas membran basilaris pada frekuensi tertentu. Peningkatan gerakan ini disebut *cochlear amplifier* yang memberikan kemampuan sangat baik pada telinga untuk memilih frekuensi, telinga menjadi sensitif dan mampu mendeteksi suara lemah (Gillespie PG, 2006).

2.1.2. Fisiologi Pendengaran

Sistem pendengaran dapat dibagi dalam empat bagian, yaitu telinga luar, telinga tengah, telinga dalam, dan sistem saraf pendengaran disertai pusat pendengaran di otak (Probst R *et al*, 2006). Telinga luar berperan pasif tetapi sangat penting dalam proses pendengaran. Daun telinga berfungsi mengumpulkan suara dan mengetahui lokasi datangnya suara, sedangkan kanalis akustikus eksternus karena bentuk dan dimensinya bersifat resonator sehingga dapat menambah intensitas bunyi dalam rentang frekuensi 2 - 4 kHz sebesar 10 - 15 dB (Gelfand S, 2010).

Telinga tengah dengan tulang pendengarannya membentuk sistem pengungkit untuk menghantarkan suara dari membran timpani ke fenestra ovale. Transmisi energi suara melalui telinga tengah ke telinga dalam diawali dengan membran timpani yang menggerakkan maleus. Membran timpani menampung getaran suara dari telinga luar, bekerja sebagai *vibrator* dan menjaga agar getaran suara tidak langsung mengenai *round window*. Menurut Von Bekesy, pada frekuensi sampai 2400 Hz membran timpani bergerak menyerupai gerakan piston, dimana pinggir atas

membran timpani dekat sulkus timpani sebagai engsel sumbu putar dan pinggir bawah melakukan gerakan paling besar mengelilingi sumbu putar. Pada frekuensi tinggi di atas 2400 Hz membran timpani kehilangan kelenturannya sehingga gerakannya menjadi segmental (Gelfand S, 2010).

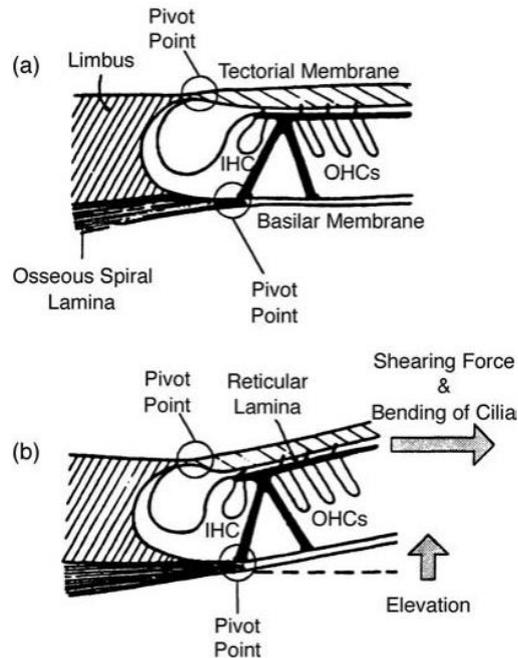
Tulang-tulang pendengaran (maleus, inkus dan stapes) merupakan tranformer mekanik energi suara yang menyalurkan vibrasi suara dari membrana timpani ke koklea. Cairan yang terdapat di telinga dalam merupakan tahanan akustik yang lebih besar dibandingkan dengan membrana timpani dan telinga tengah. Bila gelombang bunyi yang ditransmisikan melalui udara mencapai cairan, 99,9% dari energinya akan direfleksikan. Hanya 0,1% yang mengalami transmisi, sehingga terjadi kehilangan energi sebanyak 30 dB (Moller AG, 2006).

Konstruksi tulang pendengaran yang sedemikian rupa ini menyalurkan fibrasi suara dari membrana timpani yang lebih luas (17 - 20 kali dibandingkan kaki stapes) ke dataran kaki stapes yang lebih kecil tetapi lebih kuat gerakannya untuk menyalurkan gerakannya ke perilimfe, yang disebut sebagai proses *impedance matching*. Dalam proses ini energi akustik suara di udara secara efisien diubah menjadi energi vibrasi alam cairan perilimfe koklea. Tanpa adanya aksi perubahan ini hanya sebagian kecil dari energi suara yang akan sampai di koklea (Moller AG, 2006).

Lengan maleus dan prosesus longus inkus bergerak bersama-sama karena sendi maleoinkus terfiksasi, sebaliknya sendi inkus stapes sangat

fleksibel. Tulang pendengaran ini dapat meningkatkan kekuatan amplifikasi sebesar 1,3 kali. Jadi secara teoritis terjadi total penambahan transformasi sebanyak 25 - 30 dB. Selanjutnya gerakan membran timpani akan menyebabkan stapes bergerak seperti piston di dalam fenestra ovale dan perubahan tekanan yang diakibatkannya akan dihantarkan melalui perilimfe ke sekot koklea kemudian keluar melalui fenestra rotundum. Transmisi tekanan akan mengakibatkan sekot koklea menggelembung ke atas dan ke bawah, serta akan mengakibatkan sel rambut di dalam organ korti merangsang saraf auditorius (Probst R *et al*, 2006).

Sel rambut luar dan dalam mempunyai peranan utama dalam proses transduksi energi mekanik (akustik) ke dalam energi listrik (neural). Proses transduksi diawali dengan pergeseran (naik turun) membran basilaris sebagai respons terhadap gerakan piston kaki stapes dalam fenestra ovale akibat energi akustik yang kemudian menggerakkan perilimfe di sekitar sekot koklea. Bila stapes bergerak ke dalam dan keluar dengan cepat, cairan tidak semuanya melalui helikotrema, kemudian ke foramen rotundum dan kembali ke foramen ovale diantara dua getaran yang berurutan. Sebagai gantinya gelombang cairan mengambil cara pintas melalui membran basilaris menonjol bolak balik pada setiap getaran suara. Pola pergeseran membran basilaris membentuk gelombang berjalan (Gillespie PG, 2006).



Gambar 3. Posisi relatif dari membran basilar dan membran tektorial (a) saat istirahat, dan (b) durasi peningkatan menuju skala vestibuli (Moller AG, 2006)

Karena membran basilaris lebih kaku di daerah basis daripada di apeks dan kekakuan tersebut didistribusikan secara terus menerus, maka gelombang berjalan / *travelling wave* selalu bergerak dari basis ke apeks. Amplitudo maksimum membran basilaris bervariasi tergantung stimulus frekuensi. Gerak gelombang membran basilaris yang dihasilkan oleh suara dengan frekuensi tinggi amplitudonya jatuh di dekat basal koklea, sedangkan gelombang akibat suara dengan frekuensi rendah amplitudonya maksimumnya jatuh di daerah apeks (Gillespie PG, 2006).

Gelombang akibat suara frekuensi tinggi tidak dapat mencapai

apeks koklea, tetapi gelombang akibat suara frekuensi rendah dapat bergerak di sepanjang membran basilaris. Jadi setiap frekuensi suara menyebabkan corak gerakan yang tidak sama pada membran basilaris sesuai dengan *tonotopically* organ korti dan ini merupakan cara untuk membedakan frekuensi (Probst R *et al.* 2006). Mekanisme amplitudo maksimal pada gerakan gelombang mekanik membran basilaris melibatkan sel rambut luar yang dapat meningkatkan gerakan membran basilaris. Peningkatan gerakan ini disebut *cochlear amplifier* yang memberi kemampuan sangat baik pada telinga untuk menyeleksi frekuensi, telinga menjadi sensitif dan mampu mendeteksi suara yang lemah (Gillespie PG, 2006).

Adanya proses *cochlear amplifier* tersebut didukung oleh fenomena emisi otoakustik yaitu bila telinga diberi rangsangan akustik yang dapat memberikan pantulan energi yang lebih besar dari rangsangan yang diberikan. Faktor yang memberi kontribusi pada *cochlear amplifier* gerakan sel rambut luar, sifat mekanik dari stereosilia, dan membran tektorial (Moller AG, 2006). Stereosilia sel rambut sangat penting untuk proses mekanotransduksi. Stereosilia adalah berkas serabut aktin yang membentuk pipa dan masuk ke dalam lapisan kutikular. Membengkoknya stereosilia ke arah stereosilia yang lebih tinggi mengakibatkan terjadinya peregangan pada serabut *tip link* yang berada pada puncak stereosilia yang mengakibatkan terjadinya pembukaan pintu ion pada puncak

stereosilia, menimbulkan aliran arus (K^+) ke dalam sel sensoris (Gillespie PG, 2006).

Aliran kalium timbul karena terdapat perbedaan potensial endokoklea +80 mV dan potensial intraselular negatif pada sel rambut, sel rambut dalam -45 mV dan sel rambut luar -70 mV. Hal tersebut menghasilkan depolarisasi intraselular yang menyebabkan kalium mengalir termasuk kalsium ke dalam sel rambut, kemudian terjadi pelepasan transmitter kimia dari ruang presinaps yang berada pada dasar sel rambut ke ruang sinaps dan akan ditangkap oleh reseptor serabut afferent n. VIII menghasilkan potensial aksi yang akan diteruskan ke serabut n. VIII menuju nukleus koklearis (Gillespie, PG, 2006).

Pada saat koklea mendapat stimulasi suara, maka akan terjadi perubahan gerakan stereosilia yang diakibatkan terjadinya proses *travelling wave* pada membrane basilaris yang mengakibatkan terjadinya pergerakan sel rambut kohlea ke arah stereosilia yang paling tinggi (depolarisasi) yang diikuti oleh terbukanya *ion channels* serabut aktin pada puncak stereosilia sehingga terjadi influks kalium yang mengakibatkan terjadinya perubahan potensial intraselular. Hal ini tercatat sebagai *cochlear microphonic* dan *summating potential*. Kedua hal ini akan tercatat pada berbagai bagian koklea yang mempunyai frekuensi yang berbeda. Potensial maksimum yang terjadi akan dicatat pada tiap frekuensi yang mencapai titik maksimal amplitudo. Proses utama *cochlear microphonic*

dan *summating potential* terjadi pada sel rambut luar. Stimulasi pergerakan stereosilia pada sel rambut dalam sebagian besar dipengaruhi oleh pergerakan cairan (Gillespie PG, 2006).

Endolimfe yang diakibatkan oleh pergerakan sel rambut luar, sedangkan pergerakan membran basilaris mempunyai pengaruh yang lebih kecil terhadap pergerakan sel rambut dalam. Hal inilah yang menjadi alasan kenapa *cochlear microphonic* pada sel rambut luar dapat mencerminkan keadaan pada koklea. Kerusakan pada sel rambut luar koklea secara total akan membuat penurunan pendengaran sekitar 60 dB, sehingga pada pemeriksaan OAE tidak akan memberikan respon (Gillespie PG, 2006).

2.2. Karsinoma Nasofaring

2.2.1. Definisi

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah keganasan yang berasal dari epitel nasofaring. Titik tengah tumor di dalam wilayah nasofaring paling sering dijumpai di fossa Rosenmuller, dari mana tumor dapat menginvasi ruang atau organ anatomi yang berdekatan (Desen W, 2008). WHO mendefinisikan KNF sebagai karsinoma yang berasal di mukosa nasofaring yang menunjukkan bukti diferensiasi skuamosa dari ultrastruktur atau pemeriksaan mikroskopi cahaya (Chan ATC, 2013). Komite Penanggulangan Kanker Nasional dalam Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Nasofaring juga mendefinisikan KNF

sebagai keganasan yang muncul pada daerah nasofaring (area di atas tenggorok dan di belakang hidung). Tipe KNF terbanyak adalah keganasan sel skuamosa (Adham M, 2017).

2.2.2. Epidemiologi

Pada tahun 2012 diperkirakan terdapat 86.700 kasus baru KNF dan 50.800 kematian akibat KNF, keduanya mewakili sekitar 0,6% dari semua kasus keganasan, sehingga karsinoma ini dapat dikatakan relatif langka (Simo R, 2016). Jumlah penderita KNF laki-laki lebih banyak dibanding perempuan dengan rasio 2-3 berbanding 1 (Savitri E, 2014). Distribusi KNF berbeda signifikan menurut kondisi geografis dan sumber daya, dengan 92% kasus baru terjadi di negara berkembang, dan insidensi tertinggi di populasi Asia Tenggara, yaitu mencapai setidaknya dua kali insidensi area lain. Tiga negara dengan insidensi nasional tertinggi ada di Malaysia, Indonesia, dan Singapura, dengan angka tertinggi pada populasi Tionghoa dan Melayu (Adham M, 2012).

Insidensi tinggi juga dilaporkan di Cina Tenggara, termasuk Hong Kong dan Guangdong, Filipina, India, Thailand, Mikronesia, Asia Timur, dan Afrika Utara. Populasi lain dengan insidensi relatif tinggi adalah etnis Inuit di Alaska, Greenland, dan Kanada Utara, serta etnis Tionghoa dan Filipina di Amerika Serikat. Insidensi keganasan ini lebih rendah pada sebagian besar populasi yang tinggal di tempat lain di Amerika dan Eropa (Punagi AQ, 2013).

Angka mortalitas KNF tertinggi pada tahun 2012 ditemukan di Hong Kong, yaitu 4,51 per 100.000 laki-laki dan 1,15 per 100.000 perempuan (Chan YH, 2014). KNF merupakan keganasan terbanyak (60%) dari seluruh kasus keganasan kepala leher di Indonesia, dengan insiden sebesar 4,7 per 100.000 penduduk pertahun dengan perbandingan antara pria dan wanita sebesar 2-3 berbanding 1 (Jayalie VF, 2010). Terdapat 280 kasus baru dilaporkan selama periode 2011 - 2019 di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar, dengan insidensi tertinggi pada akhir dekade keempat (Bachri, 2020).

2.2.3. Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi KNF dipengaruhi oleh berbagai faktor yang saling berinteraksi. Disparitas antar kelompok dengan faktor risiko tertentu telah dicatat bahkan sejak konferensi IARC (*International Association of Cancer Registries*) tahun 1978, dimana diduga terdapat suatu agen yang memengaruhi populasi Tionghoa di Singapura, tetapi tidak mampu memberikan dampak pada populasi India dan Pakistan (Zeng MS, 2010). Literatur terbaru telah menemukan berbagai faktor risiko termasuk genetik, diet, higienitas, pekerjaan, medikasi, dan infeksi virus Epstein-Barr (Tsao SW, 2014).

Infeksi virus Epstein-Barr

Infeksi virus Epstein-Barr (EBV) adalah faktor etiologi KNF yang paling banyak dipelajari. Berdasarkan teknik hibridisasi in-situ terhadap

RNA terkode EBV, virus tersebut terdeteksi hanya dalam sel tumor, tetapi tidak dalam epitel nasofaring normal (Young LS, 2014). Secara histopatologi, infeksi EBV memiliki hubungan dengan karsinoma non keratinisasi sub tipe terdiferensiasi dan tak terdiferensiasi, tetapi hubungan dengan karsinoma keratinisasi hanya ditemukan pada daerah berisiko tinggi (Richardo T, 2020). Preliminary Study yang dilakukan Saviri (2014) menunjukkan jumlah *viral load* DNA EBV sangat tinggi pada kasus KNF di Makassar dibandingkan dengan penelitian serupa yang dilakukan di Yogyakarta. Hal ini membuktikan adanya perbedaan berkaitan dengan hubungan antara virus EBV, individu, dan sistem imun pada geografik yang berbeda (Savitri, 2014).

Pada KNF, virus berada pada fase laten, hanya terdapat pada sel tumor, dan tidak ditemukan di jaringan limfoid sekitar. Selama fase laten, EBV mengekspresikan beberapa gennya untuk menghindari deteksi sistem imun (Djufri NI, 2020). Ekspresi gen laten pada sel terinfeksi EBV berada di bawah regulasi epigenetik. Beberapa tipe profil ekspresi gen laten di sel terinfeksi EBV telah diidentifikasi. Latensi tipe 0 dikenali pada sel B memori, dimana ekspresi gen EBV terbatas pada *EBV encoded small RNAs* (EBER) tanpa adanya ekspresi protein EBV; *EBV nuclear antigen 1* (EBNA1) hanya diekspresikan di sel B memori yang mengalami divisi (Pieter NAL, 2019).

Ekspresi gen pada infeksi EBV laten tipe II mencakup EBER, EBNA1, LMP1, LMP2, BARF1, BARTs, dan BART-miRNAs. Secara umum ekspresi gen tersebut memengaruhi proliferasi sel, invasi virus, keberlangsungan hidup virus, perbaikan DNA, modulasi imunitas bawaan, resistensi terhadap apoptosis, *checkpoint* siklus sel, potensi invasi dan metastasis sel karsinoma, dan transformasi sel nonmaligna (Richardo T, 2020) (Pasha R, 2021).

Genetik

Peran kerentanan genetik individu terhadap patogenesis KNF diindikasikan oleh insidensi KNF yang tinggi pada etnis tertentu. Hal ini lebih mencolok karena generasi kedua dan ketiga dari penduduk daerah berisiko tinggi yang telah emigrasi dan berasimilasi dengan budaya yang berbeda masih memiliki risiko KNF lebih tinggi dibanding penduduk sekitar (Zhou X, 2007). Kerentanan genetik terhadap KNF pada populasi berisiko tinggi telah dilaporkan, terutama berhubungan dengan gen HLA kelas I di lokus MHC kromosom 6p21. Gen HLA kelas I mengode protein yang dapat mengidentifikasi dan mempresentasikan antigen asing (termasuk peptida hasil kode EBV) kepada sel T sitotoksik untuk memicu respon imun terhadap sel yang terinfeksi virus (Djufri NI, 2020).

Beberapa penelitian kasus kontrol telah menemukan hubungan antara polimorfisme genetik dan risiko KNF, dengan mempengaruhi kerentanan genetik terhadap infeksi EBV dan / atau transformasi sel

terinduksi karsinogen kimiawi. Peningkatan risiko KNF ditemukan berhubungan dengan polimorfisme genetik yang terlibat dalam metabolisme nitrosamin (CYP2E1, CYP2A6), detoksifikasi elektrofil karsinogenik (GSTM1), perbaikan DNA (XRCC1, hOGG1, NBS1, RAD51L1), jalur masuk EBV ke epitel nasofaring (PIGR), regulasi *checkpoint* siklus sel (MDM2, TP53), adhesi dan migrasi sel (MMP2), interleukin (IL1A, IL1B, IL2, IL8, dan IL10), *toll-like receptors* (TLR3, TLR4, TLR10) (Djufri NI, 2020).

Lingkungan

Studi epidemiologi skala besar mengusulkan adanya hubungan beberapa kebiasaan diet dan sosial dengan peningkatan risiko KNF. Salah satu faktor yang paling sering disebut adalah riwayat konsumsi ikan asin (Zeng MS, 2010). Karsinogen yang berperan adalah senyawa volatil N-nitrosamin yang dapat menginduksi kerusakan DNA dan inflamasi kronik mukosa nasofaring. Konsumsi nitrosamin selama periode anak-anak dapat menyebabkan akumulasi lesi genetik aberan dan perkembangan jaringan rentan karsinoma di nasofaring, yang pada gilirannya meningkatkan kerentanan infeksi EBV dan meningkatkan risiko KNF (Bray F, 2008).

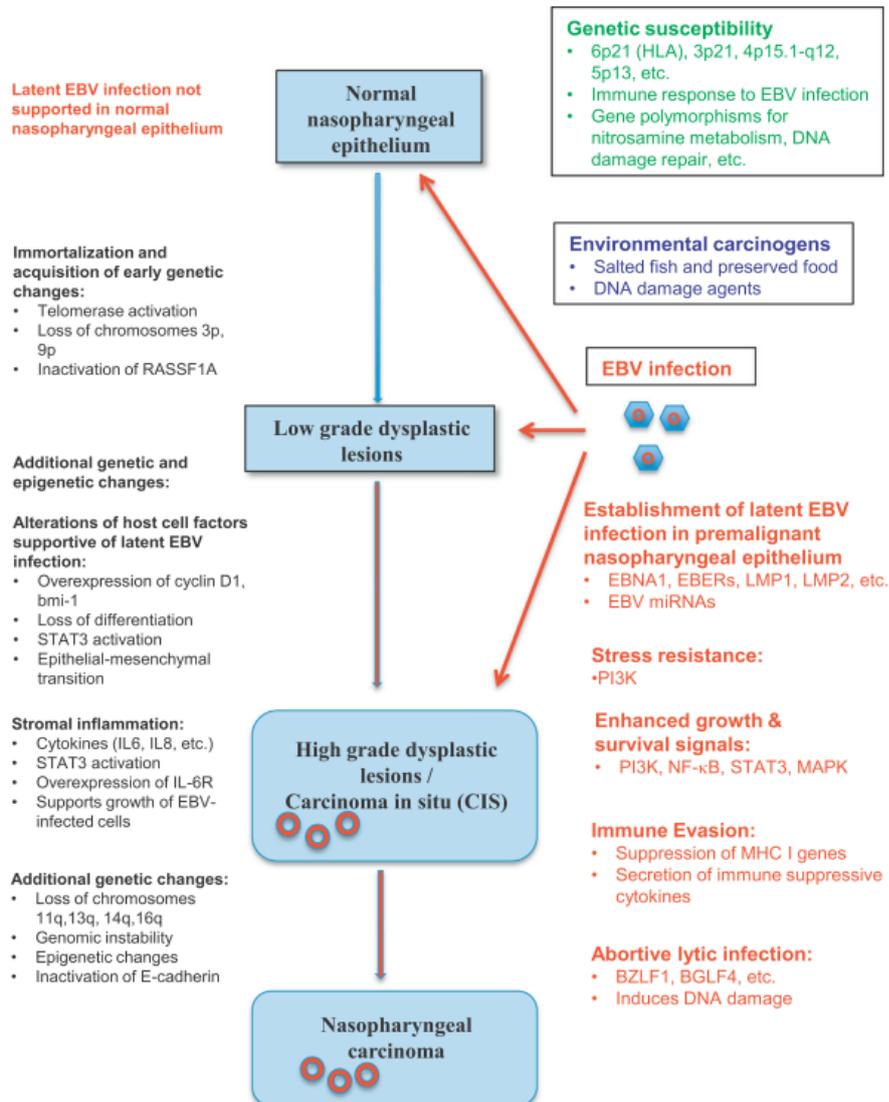
Konsumsi makanan lain yang ditemukan berhubungan dengan kejadian KNF adalah asinan sayur, makanan yang diawetkan, teh herbal, sup *slow-cooked*, alkohol, produk hewani, karbohidrat, dan asam lemak tak jenuh. Selain diet, faktor lingkungan lain yang dianggap berpengaruh

adalah higienitas oral, inhalasi debu kayu, asap, formaldehida, dan bahan kimia (Simo R, 2016). Beberapa literatur berbeda pendapat mengenai inhalasi debu kayu sebagai faktor risiko karsinoma nasofaring. Inhalasi debu kayu dianggap berhubungan dengan adenokarsinoma hidung, tetapi tidak dengan karsinoma nasofaring. Penelitian lain menemukan bahwa aspirin memiliki efek protektif terhadap karsinoma nasofaring (Desen W, 2008).

2.2.4. Patogenesis

Keganasan pada umumnya dapat terjadi melalui dua mekanisme: pemendekan waktu siklus sel sehingga menghasilkan lebih banyak sel yang diproduksi dalam satuan waktu; dan penurunan jumlah kematian sel akibat gangguan pada proses apoptosis. Gangguan pada berbagai protoonkogen dan gen penekan tumor (*tumor suppressor genes*) yang menghambat penghentian proses siklus sel. Pada keadaan fisiologis proses pertumbuhan, pembelahan, dan diferensiasi sel diatur oleh gen yang disebut proto-onkogen yang dapat berubah menjadi onkogen bila mengalami mutasi. Onkogen dapat menyebabkan kanker karena memicu pertumbuhan dan pembelahan sel secara patologis (Zeng MS, 2010).

Pathogenesis of EBV-associated nasopharyngeal carcinoma



Gambar 4. Patogenesis KNF terkait EBV (Tsao SW, 2014).

Perkembangan lesi dimulai dari adanya lesi prakanker (*field cancerization*). Pada KNF, lesi prakanker ini dapat terbentuk di usia muda akibat konsumsi karsinogen nitrosamin. Lesi prakanker ini sendiri merupakan faktor predisposisi infeksi EBV yang akan lebih lanjut menyebabkan inflamasi dan alterasi genetik. Infeksi laten EBV

menyebabkan displasia yang semakin parah. Berbagai faktor ekspresi gen EBV menyebabkan perkembangan lesi menjadi karsinoma in-situ dan akhirnya kanker invasif (Young LS, 2014).

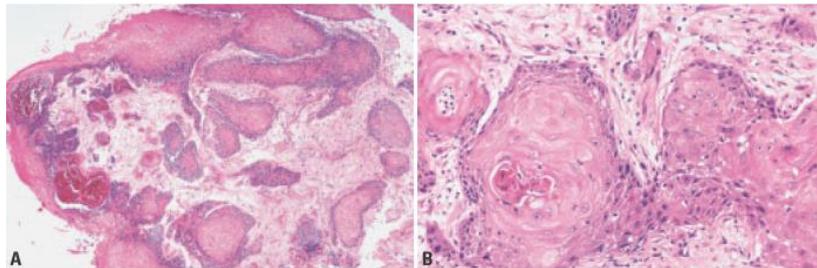
2.2.5. Histopatologi

Nasofaring adalah ruang berbentuk tabung yang terletak di basis kranium. Ruang tersebut mewakili area peralihan antara kavum nasi dan orofaring, membentuk sebagian jaringan limfoid cincin Waldeyer. Mukosa nasofaring memiliki banyak lipatan dan kripta, dan terdiri atas epitel pipih berlapis khusus yang biasa disebut epitel intermedia atau transisional. Epitel pipih berlapis campuran dan epitel bersilia dapat ditemukan di dinding lateral dan posterior nasofaring dalam berbagai jumlah. Pada stroma epitel nasofaring ditemukan kelenjar seromukosa dan infiltrasi limfosit (Uraih LC, 1990).

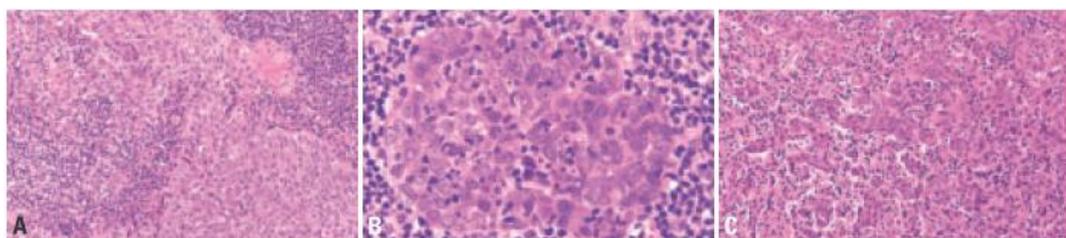
KNF umumnya mulai berkembang dari dinding lateral nasofaring, terutama pada fosa Rosenmuller dan dinding posterior superior (Punagi AQ, 2013). Klasifikasi WHO tahun 1978 mengenal tiga subtipe histologi KNF, yaitu karsinoma sel skuamosa (WHO tipe 1), karsinoma nonkeratinisasi (WHO tipe 2), dan karsinoma tak terdiferensiasi (WHO tipe 3). Pada tahun 1991 klasifikasi tersebut dimodifikasi oleh WHO. Klasifikasi WHO tahun 1991 membagi KNF menjadi karsinoma sel skuamosa terkeratinisasi, karsinoma nonkeratinisasi, dan karsinoma sel skuamosa basaloid. Karsinoma non keratinisasi dibagi lagi menjadi terdiferensiasi

dan tak terdiferensiasi. Karsinoma seperti limfoepitelioma dianggap sebagai variasi morfologi karsinoma tak terdiferensiasi (Wei KR, 2011).

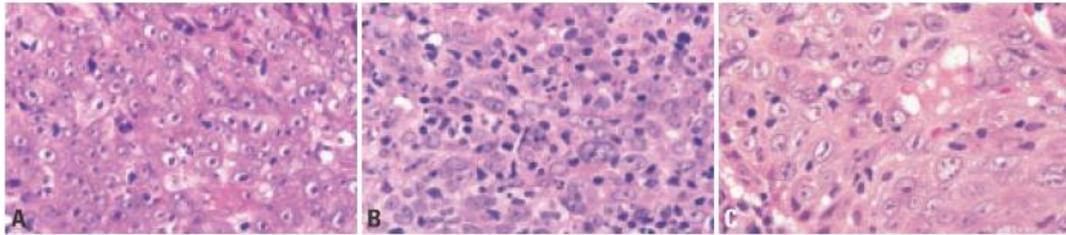
Variasi angka pelaporan sub tipe mengindikasikan batasan antar kelompok tidak selalu jelas. Kesalahan pengambilan sampel merupakan masalah signifikan akibat ukuran biopsi kecil dan reproduibilitas klasifikasi belum optimal. Beberapa peneliti menganggap bahwa karsinoma sel skuamosa terkeratinisasi dan karsinoma nonkeratinisasi hanya variasi dari kelompok tumor homogen (Wei KR, 2011).



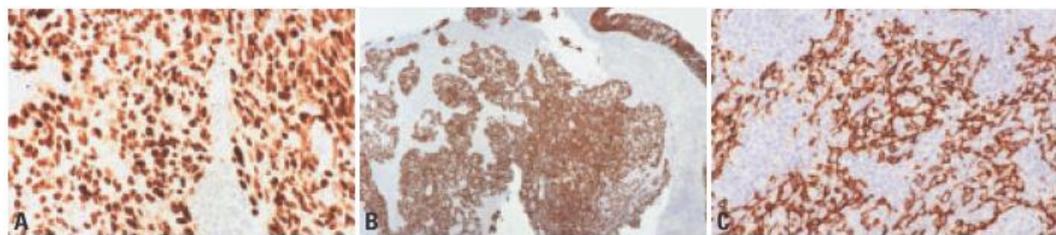
Gambar 5. Karsinoma nasofaring terkeratinisasi, terdiferensiasi baik; A) tumor menginvasi stroma; B) pulau ireguler karsinoma menginfiltrasi stroma desmoplastik dengan diferensiasi dan keratinisasi terlihat jelas (Sharif SET, 2020).



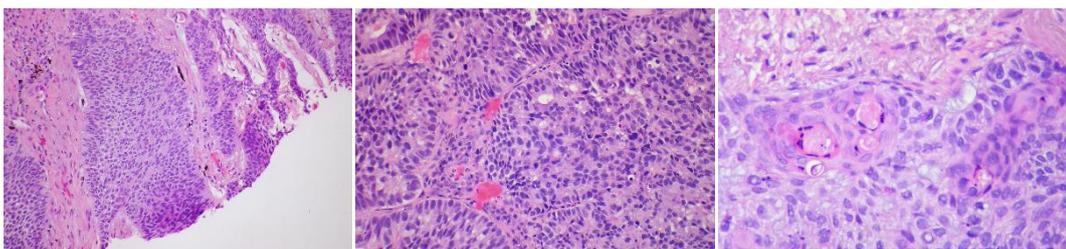
Gambar 6. Karsinoma nasofaring nonkeratinisasi; A) contoh subtipe terdiferensiasi dicirikan dengan berlapis tumor dipisahkan oleh infiltrat limfosit dan sel plasma pekat; B) pulau tumor dalam stroma kaya limfosit; C) pola tumbuh trabekular yang jarang ditemukan (Sharif SET, 2020).



Gambar 7. Karsinoma nasofaring nonkeratinisasi sub tipe tak terdiferensiasi; A) Sel memiliki nukleus vesikular, nukleoli prominan, dan sitoplasma amphofilik; B) sel tampak sinsitial dan memiliki nukleus vesikular, nukleoli jelas, dan sitoplasma sedikit eosinofilik; C) terdapat sel dengan batas antarsel yang jelas dan sitoplasma eosinofilik berjumlah sedang (Chua MLK, 2016).



Gambar 8. Karsinoma nasofaring nonkeratinisasi, sub tipe tak terdiferensiasi; A) hibridisasi in-situ Epstein-Barr *encoded-RNA* (EBER) menunjukkan semua nukleus sel tumor memperlihatkan pelabelan; B) *Immunostaining* untuk pansitokeratin menonjolkan epitel permukaan dan kumpulan dan lapisan sel positif di stroma; C) *Immunostaining* untuk sitokeratin biasanya menunjukkan pola pewarnaan jejaring (Chua MLK, 2016).



Gambar 9. Karsinoma sel skuamosa nasofaring sub tipe basaloid; sel tumor basaloid menunjukkan pola pertumbuhan menjuntai dan berselang dengan sel tumor dengan diferensiasi skuamosa (Rickinson 2019).

2.2.6. Gejala Klinis

Gejala KNF dapat dibagi dalam 4 kelompok, yaitu gejala nasofaring, gejala telinga, gejala mata dan saraf, serta metastasis atau gejala di leher. Gejala nasofaring dapat berupa epistaksis ringan atau sumbatan hidung, untuk itu nasofaring harus diperiksa dengan cermat, kalau perlu dengan nasofaringoskopi, karena sering terjadi pada beberapa kasus yakni gejala belum ditemukan sementara tumor sudah tumbuh atau tidak tampak karena masih terdapat di bawah mukosa (Pieter NAL, 2021). Gangguan pada telinga merupakan gejala dini yang timbul karena tempat asal tumor dekat muara tuba Eustachius (fossa Rosenmuller). Gangguan pada telinga dapat berupa tinnitus, rasa penuh pada telinga sampai rasa nyeri di telinga (otalgia). Tidak jarang pada beberapa penderita dengan gangguan pendengaran baru kemudian diketahui bahwa penyebabnya adalah karsinoma nasofaring (Schilder AGM, 2015).

Gangguan beberapa saraf otak juga dapat terjadi akibat dari invasi tumor, karena nasofaring berhubungan dekat dengan rongga tengkorak melalui beberapa lubang. Penjalaran melalui foramen laserum akan mengenai saraf kranialis ke III, IV, VI dan juga ke V, sehingga tidak jarang gejala diplopa (penglihatan ganda) yang membawa penderita terlebih dahulu berobat ke dokter mata. Selain diplopia, neuralgia terminal juga merupakan gejala yang sering ditemukan oleh ahli saraf jika belum terdapat keluhan lain yang berarti. Proses karsinoma yang lanjut akan

mengenai saraf otak ke IX, X, XI, dan XII jika penjalaran melalui foramen jugulare. Gangguan ini sering disebut dengan sindrom Jackson (Pieter NAL, 2021).



Gambar 10. Penderita KNF dengan benjolan pada leher (Diambil dari kepustakaan pribadi).

Penelitian di RSUP. Wahidin Sudirohusudo Makassar menemukan bahwa keluhan utama penderita saat pertama kali datang berobat adalah benjolan yang teraba di leher (62%), diikuti dengan *blood stain rhinorrhea* (16%), epistaksis (11%), dan tinnitus (9%). Temuan tersebut menunjukkan bahwa mayoritas penderita datang saat telah terjadi penyebaran ke arah leher, bukan pada saat terjadi gejala awal yang nonspesifik, sehingga prognosis penderita juga lebih buruk (Bachri, 2020).

2.2.7. Penegakkan Diagnosis

Penegakkan diagnosis KNF memerlukan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang lainnya. Deteksi dini di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat pertama melalui anamnesis yang cermat

sangat diperlukan untuk meningkatkan kemungkinan prognosis penderita yang baik (Chan ATC 2003).

1. Anamnesis

Manifestasi klinis KNF bergantung pada luas lesi primer atau nodus. Gejala awal KNF tidak spesifik. Massa di nasofaring dapat menyebabkan gejala obstruksi nasal, awalnya unilateral kemudian bisa bilateral jika massa membesar. Gejala lain yang harus diwaspadai adalah hidung beringus, epistaksis, *post-nasal drip* (Bachri, 2020). Gejala awal yang penting lain adalah gejala disfungsi tuba Eustachius akibat obstruksi mekanis ataupun ekstensi posterolateral. Obstruksi tersebut dapat menyebabkan tuli konduktif unilateral, otalgia, dan tinnitus (Faiza S, 2016).

2. Pemeriksaan fisik (Roezin A, 2007).

- 1) Pemeriksaan status generalis dan status lokalis
- 2) Pemeriksaan nasofaring:
 - a) Rhinoskopi anterior dan posterior
 - b) Nasofaringoskopi (fiber / kaku)

3. Pemeriksaan penunjang.

- a) Pemeriksaan nasoendoskopi dengan NBI (*Narrow Band Imaging*) memainkan peran kunci dalam deteksi awal lesi KNF untuk melihat mukosa dengan kecurigaan KNF, sebagai

panduan lokasi biopsi, dan follow up terapi pada kasus-kasus dengan dugaan residu dan residif. (Priyanto, 2015)

b) Pemeriksaan radiologik (Roezin A, 2007).

a) CT Scan

Pemeriksaan radiologik berupa CT-Scan nasofaring mulai setinggi sinus frontalis sampai dengan klavikula, potongan koronal, aksial, dan sagital, tanpa dan dengan kontras.

b) USG abdomen

USG abdomen dilakukan untuk menilai metastasis organ-organ intra abdomen.

c) Foto Thoraks

Pemeriksaan foto thoraks dilakukan untuk melihat adanya nodul di paru atau apabila dicurigai adanya kelainan maka dilanjutkan dengan CT-Scan Toraks dengan kontras.

d) Bone Scan

Pemeriksaan ini dilakukan untuk melihat metastasis pada tulang.

c) Pemeriksaan patologi anatomi

Diagnosis pasti ditegakkan berdasarkan pemeriksaan patologi anatomi dengan spesimen dari biopsi nasofaring. Penegakkan diagnosis dengan patologi anatomi bukan dengan spesimen dari biopsi aspirasi jarum halus (*fine needle aspiration biopsy* /

FNAB). Biopsi nasofaring dilakukan dengan forsep biopsi lewat hidung atau mulut dengan tuntunan rhinoskopi posterior atau nasofaringoskopi rigid/fiber.

d) Pemeriksaan laboratorium (Roezin A, 2007).

Hematologi (darah perifer lengkap, LED, hitung jenis), alkali fosfatase, LDH, SGOT-SGPT

e) Pemeriksaan serologi

Beberapa penelitian berusaha menemukan pemeriksaan yang efektif sebagai alat deteksi dini KNF. Salah satu penelitian menemukan bahwa analisis DNA EBV di sampel plasma (pEBV) dapat digunakan sebagai alat skrining KNF asimtomatik (Savitri E, 2014). Penanda pEBV juga memiliki nilai prognosis dimana pEBV digunakan dalam menyeleksi penderita KNF risiko tinggi untuk diberikan terapi adjuvan (Richardo T, 2020). Metode yang pertama kali dikembangkan dan menjadi *gold standard* bagi pemeriksaan EBV sampai saat ini adalah *Immunofluorometric Assay* (IFA). Walaupun memiliki spesifitas yang tinggi, metode ini tetap memiliki beberapa kelemahan, antara lain waktu pemeriksaan yang lama, sulit diotomatsi, sulit distandarisasi karena viabilitias dalam antigen yang digunakan, dan pembacaan hasil akhir yang sunjektif serta membutuhkan

keahlian khusus karena dilakukan di bawah mikroskop fluoresensi (Young LS, 2014).

2.2.8. Klasifikasi Stadium

Penentuan stadium KNF digunakan sistem TNM (AJCC Cancer Staging Manual Eight Edition, 2017).

Tabel 1. Stadium KNF (AJCC Cancer Staging Manual Eight Edition, 2017)

Stadium	T	N	M
Stadium 0	T _{1s}	N ₀	M ₀
Stadium I	T ₁	N ₀	M ₀
Stadium II	T ₂	N ₀	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
Stadium III	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
Stadium Iva	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₀₋₃	M ₀
Stadium IVb	T ₁₋₄	N ₃	M ₀
	semua T	semua N	M ₁

Tumor Primer (T)

T_x : Tumor primer tidak dapat dinilai

T_{1s} : Karsinoma in situ

T₁ : Tumor terbatas di nasofaring, atau meluas ke orofaring dan / atau kavum nasi tanpa keterlibatan parafaring

T₂ : Tumor meluas ke ruang parafaring, dan / atau keterlibatan jaringan lunak (otot pterigoid medial, otot pterigoid lateral, otot prevertebral)

T₃ : Tumor menginvasi struktur basis krani, servikal vertebra, pterigoid, dan / atau sinus paranasal

T₄ : Tumor dengan perluasan intrakranial dan / atau terdapat keterlibatan saraf kranial, fossa infratemporal, hipofaring, orbita atau ruang mastikator

Kelenjar Getah Bening (KGB) Regional (N)

N_x : Pembesaran KGB regional tidak dapat dinilai

N₀ : Tidak ada pembesaran

- N₁ : Metastasis kelenjar getah bening unilateral, dengan ukuran terbesar kurang atau sama dengan 6 cm, di atas fossa supraklavikula
- N₂ : Metastasis kelenjar getah bening bilateral, dengan ukuran terbesar kurang atau sama dengan 6 cm, di atas fossa supraklavikula
- N₃ : Metastasis kelenjar getah bening uni/bilateral dengan ukuran lebih besar dari 6 cm, dan / atau perluasan ke inferior batas kaudal dari kartilago krikoid

Metastasis Jauh (M)

- M_x : Metastasis jauh tidak dapat dinilai
- M₀ : Tidak ada metastasis jauh
- M₁ : Terdapat metastasis jauh

2.2.9. Tatalaksana

Pedoman modalitas terapi pada KNF berdasarkan Panduan Penatalaksanaan KNF Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dapat dilihat pada tabel (Kentjono WA, 2021) :

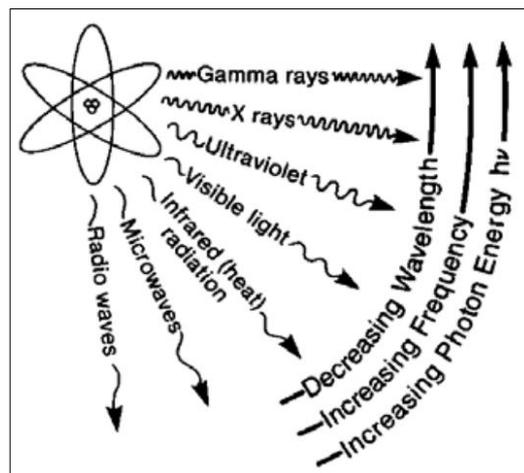
Stadium	Terapi
Stadium I	Radiasi saja
Stadium II	Kemoterapi rekuren
Stadium III, IVA, IVB	Kemoradiasi konkuren +/- kemoterapi adjuvan
Stadium IVA, IVB (tumor yang berdekatan dengan <i>organ at risk</i>)	Kemoterapi induksi, diikuti dengan kemoradiasi konkuren

2.3. Dasar radioterapi

2.3.1. Sumber radiasi

Pada pengobatan penyakit keganasan digunakan sinar-sinar yang dapat menimbulkan ionisasi dalam jaringan. Sinar radiasi pengion tersebut terdiri atas gelombang elektromagnetik / foton (sinar X dan sinar γ) dan

radiasi partikel (elektron, proton, neutron, alfa dan beta). Jenis sinar yang sering digunakan adalah sinar X dan sinar γ (gamma), serta elektron (Susworo R, 2017). Sinar X merupakan sinar yang dibangkitkan, dihasilkan oleh generator, yaitu dengan mengubah listrik tegangan biasa (220 volt) menjadi tegangan 10-125 kilovolt (kV) bila digunakan untuk kelainan yang superfisial, 125-400 kV atau ortovolt untuk kelainan yang sedikit lebih dalam. Namun yang biasa dipakai dalam pengobatan berkisar antara 4 hingga 10 mV untuk kelainan yang dalam letaknya (Mehta SR *et al*, 2010).



Gambar 11 : Skema dari spektrum elektromagnetik (Wondergem J, 2010).

Diperlukan perangkat yang disebut akselerator linier untuk memperoleh sinar X bertegangan sangat tinggi. Makin tinggi tegangan suatu sinar maka makin dalam pula daya penetrasinya. Dengan demikian sinar-sinar dengan daya penetrasi yang tinggi akan meninggalkan jejas yang minimal pada kulit, dan sebaliknya efek samping pada permukaan

kulit akan menjadi lebih jelas pada sinar-sinar dengan daya penetrasi kurang tinggi (Susworo R, 2017). Sinar gamma dipancarkan dari sumber radiasi alam dan merupakan hasil peluruhan inti atom dari unsur-unsur yang tidak stabil. Berbagai sumber radioisotop yang menghasilkan sinar gamma ini antara lain ^{60}Co (kobalt), ^{137}Cs (sesium), ^{226}Ra (radium), ^{192}Ir (iridium). Karena sumber radioaktif alam ini mengalami proses peluruhan, maka pada suatu saat akan terjadi penurunan energi pada sumber tersebut (Chetty IJ, 2015).

2.3.2. Radiasi eksterna



Gambar 12 : Pesawat Cobalt-60 (Puataweepong P, 2012)

Radiasi eksterna merupakan metode pemberian radiasi dengan sumber radiasi terletak pada suatu jarak tertentu dari tubuh penderita. Dengan cara ini maka radiasi mempunyai jangkauan yang luas, sehingga bukan hanya tumor primer yang memperoleh radiasi tetapi juga kelenjar

getah bening disekitarnya yang mempunyai potensi mengenai anak sebar tumor (King RB *et al*, 2017).

Pada umumnya radiasi eksterna dilakukan dengan pesawat akselerator linier, tetapi saat ini di beberapa sentra radioterapi masih digunakan pesawat ^{60}Co atau ^{137}Cs yang menghasilkan sinar γ . Karena sumber radioaktif alami ini mempunyai waktu paruh, maka aktivitasnya semakin lama semakin berkurang sehingga pada suatu saat sumber ini dinilai tidak efektif lagi untuk menimbulkan efek radiobiologik pada jaringan sehat maupun tumor (Susworo R, 2017). Alat ini memiliki *source head* (penyimpan sumber radioaktif) yang kedap radiasi. Dengan tenaga elektromagnetik sumber tersebut dapat bergerak ke posisi 'on'. Saat itu sinar γ terpancar dan mengenai tubuh penderita. Luas daerah yang memperoleh radiasi diatur dengan bukaan diafragma (Mehta SR *et al*, 2010).

Sistem Linac dapat menghasilkan lebih dari 4 mega volt (MV) dengan laju dosis mencapai 250 cGy/menit. Secara garis besar prinsip linac adalah berdasarkan proses percepatan elektron menggunakan gelombang elektromagnetik berfrekuensi tinggi melalui struktur akselerator gelombang mikro. Berkas elektron itu digunakan untuk pengobatan superfisial atau memproduksi sinar-X untuk kelainan jauh di bawah kulit (Mehta SR *et al*, 2010).



Gambar 13 : Pesawat Linac (Puataweepong P, 2012)

Treatment Planning System (TPS)

Treatment Planning System merupakan suatu proses yang sistematis dalam membuat rencana strategi terapi radiasi. Meliputi sekumpulan instruksi dari prosedur radioterapi dan mengandung deskripsi fisik, serta distribusi dosis berdasar pada informasi topografi yang ada pada pencitraan agar terapi radiasi dapat diberikan secara tepat. Tujuan sistem perencanaan radiasi 2D dan 3D adalah untuk menyesuaikan dosis pada volume target dan mengurangi dosis untuk jaringan normal atau organ beresiko yang ada disekitarnya. Hal ini meliputi (Buku Panduan Perizinan Radioterapi, 2019) :

1. Posisi penderita
2. Imobilisasi
3. Mengumpulkan data pencitraan penderita

4. Menetapkan volume target dan organ-organ beresiko berdasarkan kumpulan data bentuk-bentuk sinar yang didesain secara grafis dan orientasi sinar
5. Bentuk lapangan yang dipilih menggunakan BEV
6. Distribusi dosis 3 dimensi
7. Kalkulasi menggunakan algoritma tiga dimensi dan perbandingan informasi yang didapat dari Histogram Dosis Volume (DHV)

Pencitraan medis digunakan sebagai gambaran virtual penderita untuk prosedur desain dibantu komputer. Simulasi pengobatan digunakan untuk merencanakan aspek geometris, radiologi, dan dosimetrik terapi menggunakan simulasi transportasi radiasi dan optimasi. TPS memiliki 2 teknik penyinaran untuk menghitung beberapa lapangan radiasi yang tidak memiliki intensitas seragam, yaitu (Hussain A, 2017) :

a) Radioterapi Konformal Tiga Dimensi (3D-RCT)

Lapangan radiasi disesuaikan dengan bentuk volume target radiasi, dan digunakan untuk tumor yang terletak dekat dengan organ dan struktur yang penting. Sebagian besar kasus 3-DCRT dimulai dengan sesi simulasi virtual yang bertahan selama 30 dan 90 menit. CT-scan diambil dari penderita dalam posisi perawatan dan gambar ditransfer ke komputer perencanaan perawatan. Dokter kemudian dapat memberi tanda pada setiap besaran potongan CT yang akan dilakukan perawatan. Komputer menghasilkan gambar tiga dimensi dari besaran

volume yang akan dirawat dan struktur klinis yang beresiko dapat disorot. Hal ini membantu menentukan pengaturan sinar terbaik dan komputer kemudian menghitung distribusi dosis optimal. Pandangan *beam's-eye* dapat dihasilkan secara digital untuk memberikan gambaran tentang bagaimana film simulasi seharusnya terlihat dan ini juga digunakan dalam verifikasi perawatan. Sesi perawatan tipikal berlangsung sekitar 15-30 menit (Mehta SR *et al*, 2010).

b) Radioterapi Intensitas Termodulasi (IMRT)

IMRT adalah bentuk lanjutan dari 3-DCRT. Terapi ini menggunakan perangkat lunak dan perangkat keras canggih untuk memvariasikan bentuk dan intensitas radiasi yang dikirim ke berbagai bagian area perawatan. Terdapat perbedaan antara 3-DCRT dan IMRT dalam cara menentukan pola dan volume radiasi yang diteruskan ke tumor. Dalam 3-DCRT konvensional, dokter memasukkan pola pengiriman ke dalam komputer.

Dalam IMRT, dokter menetapkan dosis radiasi (batasan) tertentu yang harus diterima oleh tumor dan jaringan normal di sekitarnya. Tim radioterapi kemudian menggunakan program komputer modern untuk mengembangkan rencana individual dalam menyelesaikan masalah. Proses ini disebut perencanaan perawatan terbalik. Secara khas, kombinasi dari beberapa medan intensitas termodulasi yang berasal dari arah pancaran sinar yang berbeda

menghasilkan dosis radiasi yang disesuaikan secara khusus yang memaksimalkan dosis tumor sembari melindungi jaringan normal yang berdekatan. Penderita yang sebelumnya telah menerima jumlah maksimum radiasi yang diberikan oleh terapi radiasi konvensional juga dapat diobati dengan IMRT (Mehta SR *et al*, 2010).

2.3.3. Brakhiterapi

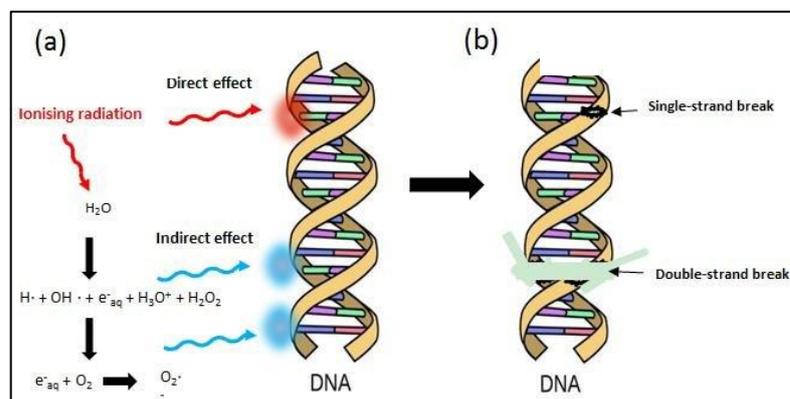
Brakhiterapi merupakan komplemen metode teleterapi dengan cara memasang sumber radiasi ke dalam tumor. Aplikasi sumber ini dapat berupa penanaman sumber (implantasi) seperti pada karsinoma lidah, pemasangan di sekitar organ yang mengandung tumor (plesioterapi) yakni intrakaviter seperti pada karsinoma nasofaring, atau intraluminal pada karsinoma esofagus (Pasha R *et al*, 2021). Perbedaan dengan radiasi eksterna yaitu daerah radiasi jauh lebih sempit, dengan demikian hanya sedikit jaringan yang akan memperoleh radiasi. (Mehta SR *et al*, 2010). Sehingga pemberian dosis sangat tinggi dimungkinkan tanpa menimbulkan kerusakan yang berarti pada jaringan sehat disekitarnya.

Pemasangan sumber radioaktif ini pada umumnya memerlukan tindakan khusus yang seringkali dengan bantuan anastesi. Kombinasi radioterapi eksterna dan brakhiterapi dilakukan guna memperoleh hasil yang optimal. Radiasi eksterna bertujuan mematikan tumor primer serta metastasis perkontinuitatum atau limfogen ke kelenjar getah bening disekitarnya, selanjutnya pemberian brakhiterapi untuk mematikan tumor

primer dengan dosis tinggi tanpa merusak jaringan sekitarnya (Dale RG, 1998).

2.3.4. Radiobiologi klinis

Cedera akibat radiasi pada sel dapat mengakibatkan perubahan pada sifat biologik sel tersebut. DNA yang merupakan salah satu faktor yang penting bagi makhluk hidup termasuk salah satu molekul target. Kelainan kromosom seringkali dijumpai setelah pemberian radiasi dan diperkirakan merupakan faktor utama kematian sel. Kelainan tersebut selalu mengikuti terputusnya kromosom oleh radiasi dan mengubah bentuk abnormal dan terbentuknya upaya penyambungan kembali. Kelainan semacam ini baru timbul apabila terjadi dua peristiwa yang berbeda. Pada saat berlangsung proses mitosis DNA yang menjadi cacat tadi akan segera mengalami kematian (Wondergem J, 2010).



Gambar 14 : Skema kerusakan sel DNA akibat radioterapi
(Milborne B *et al*, 2020)

Kerusakan molekul akibat radiasi yang kemudian diikuti oleh aberasi kromosom serta kematian sel, pada umumnya dapat ditanggulangi oleh sel dengan melakukan reparasi pada kerusakan tadi. Namun pada beberapa keadaan proses reparasi ini tidak berlangsung secara lengkap atau terjadi tidak sempurna. Respon jaringan terhadap radiasi dibagi menjadi reaksi akut, yang ditandai dengan dilatasi vaskuler, edema setempat dan reaksi inflamasi, dan reaksi lambat yang terjadi beberapa bulan setelah radiasi berakhir. Ditandai dengan penyempitan atau oklusi vaskuler kecil disertai fibrosis dan seringkali pengurangan jumlah sel parenkim (Grant DG, 1983).

2.3.5. Fraksinasi

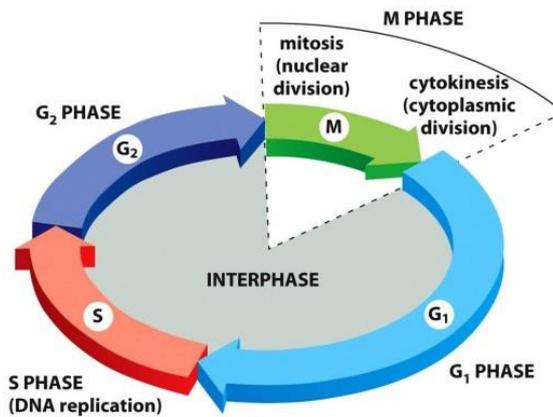
Pemberian radiasi dengan dosis terbagi menjadi beberapa fraksi dalam jangka waktu tertentu diharapkan dapat menghentikan proses keganasan dengan tingkat cedera jaringan sehat yang masih dapat ditolerir (Pasha R *et al*, 2021). Hal-hal yang akan terjadi dengan pemberian radiasi dosis terfraksi adalah sebagai berikut (Wondergem, 2010) :

1. Reoksigenisasi: pertumbuhan sel kanker yang cepat akan meninggalkan kecepatan pertumbuhan sel normal termasuk pembuluh darah sekitar tumor, akibatnya banyak bagian-bagian tumor terutama pada bagian tengahnya yang mengalami kekurangan pembuluh darah. Kekurangan ini akan menurunkan akses pasokan aliran darah yang akan

diikuti oleh hipoksia lalu anoksia dan terakhir diikuti nekrosis jaringan tersebut. Dengan pemberian radiasi terfraksi maka diharapkan bagian dengan kadar oksigen tinggi, terutama di bagian perifer tumor, akan mengalami kematian. Makin banyak tumor yang mati makin kurang tekanan jaringan terhadap vaskuler dan makin banyak aliran darah yang dapat mencapai bagian sentral sehingga bagian ini akan mengalami perbaikan dalam hal kadar oksigen.

2. Repopulasi: Setelah pemberian satu fraksi radiasi akan terjadi sejumlah kematian sel. Kematian ini menjadi lebih jelas pada sel-sel yang mempunyai daya proliferasi tinggi. Salah satu cara agar jaringan ini tetap hidup adalah dengan melakukan repopulasi dari sel-sel yang masih bertahan. Dengan bertambah panjangnya waktu pengobatan, semakin banyak kesempatan bagi sel-sel ini untuk melakukan repopulasi.
3. Redistribusi: Dengan adanya daur sel maka pada suatu saat terdapat sel-sel dalam fase yang berbeda. Sehingga setiap sel juga memiliki kepekaan yang berbeda. Dengan radiasi terfraksi maka setiap sel mempunyai kesempatan untuk mengalami redistribusi ke berbagai fase yang berbeda
4. Reparasi: Proses kerusakan akibat radiasi biasanya berlangsung beberapa jam setelah pemberian radiasi. Untuk memperoleh kematian

sel-sel ganas yang lebih banyak maka pemberian radiasi dilakukan fraksi yang lebih banyak dari satu kali.



Gambar 15 : Diagram siklus hidup sel (Milborne B *et al*, 2020)

Pemilihan skema fraksinasi yang akan diterapkan dan digunakan tentunya dengan mempertimbangkan beberapa faktor, seperti: jenis karakteristik sel tumor berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi, keadaan umum fisik penderita, dan kondisi sosial dari penderita yang bersangkutan. Adapun beberapa metode fraksinasi antara lain (Zhu B *et al*, 2019) :

1. Konvensional: Pemberian radiasi dilakukan 5 kali dalam seminggu, dengan dosis per fraksi antara 1,8 Gy dan 2 Gy. Jumlah total dosis sangat bergantung pada jenis kanker, tujuan pengobatan dan sebagainya, namun pada umumnya untuk sejumlah kanker diberikan sebanyak 25 sampai 30 kali atau 50 Gy sampai 60 Gy. Suatu jumlah dosis radiasi total yang diberikan dalam jumlah fraksi yang banyak akan mengakibatkan efek yang lebih rendah terhadap jaringan

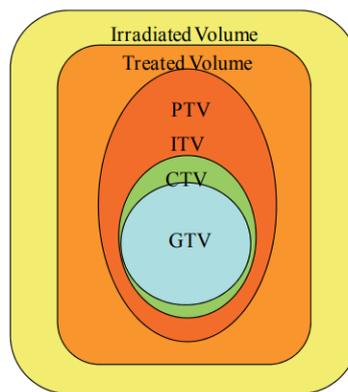
berespon lambat daripada yang berespon akut. Pada jaringan normal metode ini berguna untuk memberi kesempatan perbaikan pada cedera yang subletal sifatnya di antara fraksi satu ke fraksi berikutnya dan juga yang mengalami repopulasi.

2. Hiperfraksinasi: Pemberian fraksi ganda atau multipel per hari diharapkan dapat mengurangi efek lambat. Dengan unit dosis per fraksi lebih kecil (1-1,15 Gy) Pada umumnya pemberian radiasi per hari 2 atau 3 kali dengan jarak paling sedikit 6 jam. Bila dosis total mengacu pada efek lambat, maka dengan metode ini dapat diberikan dosis total yang lebih tinggi daripada biasa. Diharapkan pula bahwa dosis ini dapat meningkatkan kendali tumor dengan lebih baik.
3. Hipofraksinasi: Metode ini biasanya diberikan pada kasus-kasus terminal untuk tidak membebani penderita datang ke radioterapi, tetapi masih diperoleh efek paliatif yang cukup baik. Pada umumnya radiasi dilakukan tiga kali seminggu, dengan dosis per fraksi yang lebih dari 200 cGy (3-5 Gy).

2.3.6. Menentukan volume tumor

Penetapan volume tumor memegang peranan penting dalam rangka menghindari kegagalan lokal, regional dan metastasis. *The International Commission on Radiation Units and Measurement Report 50* (ICRU 50) membagi lima jenis volume yang berkorelasi dengan terapi. *Gross Tumor Volume* (GTV) merupakan bagian tumor yang teraba,

tampak dengan mata telanjang, dengan bantuan alat seperti endoskopi ataupun pencitraan seperti radiografi polos atau dengan kontras, CT scan, MRI atau fungsional seperti PET. GTV ini dapat merupakan bagian dari organ atau seluruh organ, baik primer maupun metastasis. GTV ini dapat tidak teridentifikasi apabila telah dilakukan operasi (Puataweepong P, 2012).



Gambar 16 : Penetapan volume tumor berdasarkan ICRU 50
(Puataweepong P, 2012)

Clinical Target Volume (CTV) mencakup GTV ditambah dengan daerah potensial yang terjangkau oleh tumor yang subklinis atau mikroskopis. Dengan jangkitan ini tidak dapat diperiksa secara klinis maupun pencitraan. Apabila daerah yang potensial ini tidak memperoleh pengobatan adekuat maka kemungkinan terjadinya kekambuhan sangat tinggi. Terbagi atas CTV1 yakni daerah yang berpotensi terjangkau secara perkontinuitatum seperti jaringan sekitar, dan CTV2 bila penyebaran scara

limfogen seperti KGB regional dan metastasis hematogen (Puataweepong P, 2012).

Planning Target Volume (PTV) merupakan konsep geometri yang ditetapkan berdasarkan klinis dan fisika (computer, simulator, dan peralatan radiasi yang dipakai). Target ini didesain berdasarkan data dalam piranti lunak guna meyakinkan CTV memperoleh radiasi yang adekuat. Dalam perencanaan ini diperhatikan faktor yang statis dan target bergerak seperti akibat pulsasi jantung, pernafasan atau proses menelan. *Treated Volume* (TV) merupakan volume yang tercakup oleh radiasi sesuai dengan perencanaan dan kurva isodosis. Sedangkan *Irradiated Volume*, merupakan volume yang terkena radiasi di dalam TV sekalipun tidak direncanakan untuk memperoleh radiasi. Sebagai contoh terkenanya sebagian bahu kontralateral pada penyinaran laterolateral kanker pita suara (Puataweepong P, 2012).

2.4. Radioterapi pada karsinoma nasofaring

Radioterapi sebagai terapi primer dapat dilakukan pada stadium dini T1 dan T2 serta kadang T3. Pembesaran kelenjar leher N1 seringkali memberikan respon yang baik dengan radioterapi saja. Sedangkan untuk N2 yang tidak memberikan respon serta N3 sejak awal dapat dianjurkan pemberian kemoterapi (Pasha R *et al*, 2021). Pada T1 dan T2 tanpa pembesaran kelenjar getah bening regional, radiasi eksterna ditujukan pada daerah nasofaring dengan kepala hiperekstensi. Batas atas

mencakup seluruh dasar tengkorak. Batas anterior berada di pertengahan paltum durum mencakup koana. Batas belakang harus mengikutsertakan rantai kelenjar getah bening servikalis posterior dan seluruh jaringan lunak leher. Batas bawah mencakup seluruh mandibula, kira-kira setinggi C2 dan C3 (Mendenhall WM, 2019).

Pada proses simulasi dengan CT-scan, penderita diposisikan dalam posisi supinasi dengan fiksasi masker termosplastik untuk immobilisasi kepala dan leher, termasuk bahu. Pemberian kontras intravena sangat membantu dalam delineasi GTV, terutama pada kelenjar getah bening. Target volume mencakup GTV dan CTV. Pada teknik IMRT, CTV dapat dibedakan lagi menjadi 2 atau lebih, yang terkahit *gross disease*, *high risk*, atau *low risk*. Berikut penjabaran CTV 70 yang mencakup *gross disease*, dan CTV 59,4 yang mencakup *high risk region*, serta PTV (Gondhowiardjo SA, 2021) :

1. Volume target pada daerah *gross disease*

- GTV 70 (70 Gy) : seluruh *gross disease* berdasarkan CT, MRI, informasi klinis, dan temuan endoskopik. Kelenjar getah bening positif tumor didefinisikan sebagai KGB yang berukuran > 1 cm atau KGB dengan nekrosis sentral. Untuk membedakan keduanya, GTV pada lokasi primer dinamakan GTV P dan GTV pada KGB disebut GTV N.

- CTV 70 (70 Gy) : biasanya ditambahkan *margin* akibat ketidakpastian *gross disease*, dapat ditambahkan 5 mm sehingga GTV 70 + 5 mm = CTV 70. Apabila setelah ditambah *margin* CTV 70 masih belum melingkupi seluruh nasofaring, tambahkan secara manual hingga CTV 70 melingkupi seluruh nasofaring. Pada daerah sekitar batang otak dan medula spinalis, batas 1-3 mm dianggap sudah cukup dan diperlukan untuk melindungi struktur jaringan normal kritis.
- PTV 70 (70 Gy) : CTV 70 + 3-5 mm, bergantung pada tingkat kenyamanan pengaturan posisi penderita sehari-hari. Untuk daerah sekitar batang otak dan medula spinalis, batas 1-3 mm masih diperbolehkan.

2. Volume target pada daerah subklinis resiko tinggi (*high risk*)

- CTV 59,4 (59,4 Gy) : mencakup seluruh daerah GTV 70. Primer : seluruh nasofaring (termasuk seluruh palatum mole), klivus, basis kranii (termasuk foramen ovale, tempat nervus V.3 berada), fossa pterigoid, spasiun parafaring, sinus sfenoid, 1/3 posterior sinus maksilaris (termasuk fossa pterigopalatina, tempat nervus V.2 berada), sinus etmoid posteruirm serta sinus kavernosus ipsilateral pada kasus T3-4 yang terlibat. Leher : KGB retrofaring, level IB-V bilateral. Level IB dapat dikeluarkan apabila penderita N0.

- PTV 59,4 (59,4 Gy) : CTV 59,4 + 3-5 mm, bergantung pada tingkat kenyamanan pengaturan posisi penderita sehari-hari, tetapi bisa sekecil 1-3 mm pada daerah dekat jaringan kritis normal.
3. Volume target pada daerah subklinis resiko rendah (*low risk*)
- PTV 54 (54 Gy) : pada kasus N0 atau leher bawah (level IV dan VB-C). Untuk kasus dengan leher bawah juga terdapat KGB tumor, tidak dianjurkan ada dosis level 54 Gy pada leher daerah tersebut.

Tabel 2. Prinsip pemberian radioterapi (Gondhowiardjo SA, 2021)

<p>RT Definitif</p> <p>PTV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resiko tinggi : tumor primer dan KGB terkait (mencakup infiltrasi lokal subklinis pada lokasi primer dan level KGB yang beresiko tinggi • 66 Gy (2,2 Gy/fraksi) hingga 70-70,2 Gy (1,8-2,0 Gy/fraksi) ; setiap hari Senin-Jumat dalam 6-7 minggu • 69,96 Gy (2,12 Gy/fraksi) setiap hari Senin-Jumat dalam 6-7 minggu • Resiko rendah hingga sedang : lokasi yang dicurigai mengalami penyebaran subklinis • 44-50 Gy (2,0 Gy/fraksi) hingga 54-63 Gy (1,6-1,8 Gy/fraksi)
<p>Kemoradiasi konkuren</p> <p>PTV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resiko tinggi : biasanya 70-70,2 Gy (1,8-2,0 Gy/fraksi) ; setiap hari Senin – Jumat dalam 7 minggu • Resiko rendah hingga sedang : 44-50 Gy (2,0 Gy/fraksi) hingga 54-63 Gy (1,6-1,8 Gy/fraksi)

Kombinasi kemoradiasi sebagai *radiosensitizer* terutama diberikan pada penderita dengan T2-T4 dan N1-N3. Dalam penggunaan kemoterapi sebagai *radiosensitizer*, diberikan preparat berbasis platinum 30-40 mg/m² sebanak 6 kali, setiap minggu sekali sebelum dilakukan tindakan radiasi. Kemoterapi kombinasi / dosis penuh dapat diberikan pada N3 > 6 cm sebagai neo-adjuvan dan adjuvan setiap 3 minggu sekali, dan dapat juga diberikan pada kasus rekuren / metastatik (Kentjono WA, 2021).

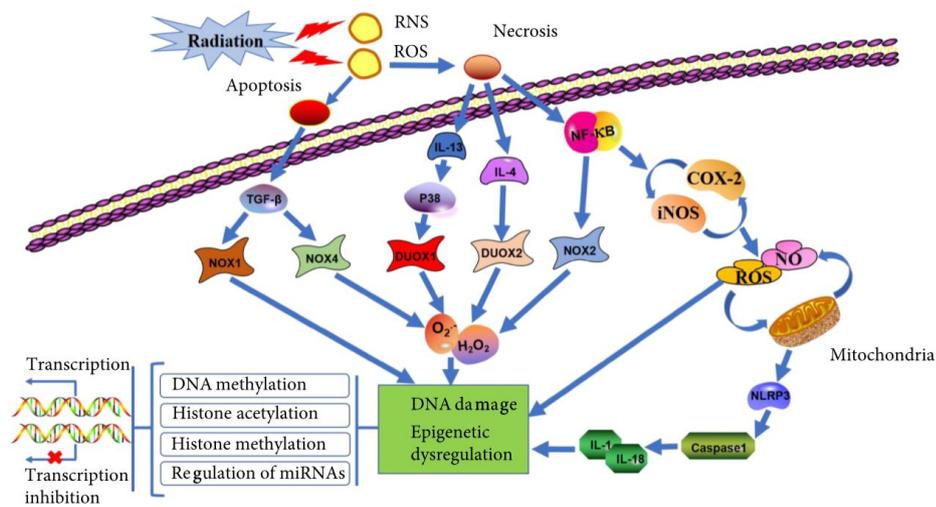
2.5. Patofisiologi gangguan pendengaran akibat radioterapi

Seringkali selama terapi radiasi diberikan dosis tinggi untuk keganasan kepala dan leher, seluruh struktur organ pendengaran atau bagian dari sistem pendengaran menerima radioterapi dosis tinggi dan menunjukkan berbagai cedera akibat radioterapi pada telinga luar, tengah, dan dalam. Morbiditas yang berkaitan dengan telinga luar termasuk reaksi yang melibatkan daerah preauricular, daun telinga, dan saluran pendengaran eksternal (EAC). Baik kejadian akut maupun tertunda dengan berbagai tingkat morbiditas dapat terjadi (Chaibakhsh S *et al*, 2018).

Di antara komplikasi telinga tengah, disfungsi tuba eustachius, otitis media dengan efusi (OME), dan gangguan pendengaran konduktif merupakan komplikasi yang paling umum. Penebalan membran timpani (TM) dengan sklerosis dan perforasi juga telah dilaporkan (Wondergem J, 2010). Dosis radioterapi yang lebih tinggi dapat menyebabkan fibrosis

telinga tengah dan atrofi tulang pendengaran. Morbiditas yang terkait dengan telinga bagian dalam mencakup berbagai manifestasi seperti tinitus, labirinitis, paresis kanal, vertigo / gangguan keseimbangan, dan gangguan pendengaran sensorineural (SNHL) (Bhandare N *et al*, 2007).

Tergantung di mana letak lesi yang diinduksi radioterapi, proses fisiologis yang mendasari yang menyebabkan gangguan pendengaran mungkin berbeda - beda. Jika penyebab gangguan pendengaran adalah kerusakan pada komponen telinga tengah, termasuk tuba eustachius atau rantai tulang, maka tergolong konduktif. Sebaliknya, SNHL disebabkan oleh lesi di koklea atau komponen retro-koklea dari sistem pendengaran (Pasha R *et al*, 2021).



Gambar 17 : Patogenesis kematian sel akibat radioterapi (Wijerathne H *et al*, 2021)

Mekanisme ototoksitas dimediasi oleh gangguan sintesis protein mitokondria dan pembentukan oksigen radikal bebas. Dasar selular bentuk kehilangan pendengaran akibat radiasi adalah penghancuran sel-sel rambut koklea, khususnya sel rambut luar. Efek radiasi mempengaruhi sel rambut dan menginduksi kematian selular. Setelah masuk ke dalam sel rambut maka mekanisme selular akan dimulai yaitu disrupsi sintesis protein mitokondria, pembentukan radikal bebas, aktivasi c-Jun Nterminal kinase (JNK), dan aktivasi caspase dan nuclease (Wijerathne H *et al*, 2021).

Efek radiasi menghasilkan radikal bebas di telinga dalam dengan mengaktifkan induksi nitrat oksida sintetase dan kemudian meningkatkan konsentrasi nitrat oksida. Radikal bebas kemudian bereaksi dengan nitrat oksida untuk membentuk radikal peroksinitrit destruktif, yang secara langsung dapat menstimulasi kematian sel (De Zwart LI *et al*, 1999). Apoptosis adalah mekanisme utama dari kematian sel dan dimediasi oleh mekanisme utama kaskade intrinsik mitokondria. Pada akhirnya kaskade ini menyebabkan kerusakan permanen pada sel-sel rambut luar koklea sehingga terjadi gangguan pendengaran (Wijerathne H *et al*, 2021).

Hilangnya sel rambut dalam dan luar di koklea, sel ganglion spiral di basal turn, dan atrofi stria vaskularis dilaporkan setelah dosis tinggi ke tulang temporal. Kerusakan pada berbagai tempat (termasuk organ korti

dan atrofi membran basilar, ligamen spiral, stria vaskularis, dan sel rambut) telah dilaporkan (Chaibakhsh S *et al*, 2018).

Menurut *The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0* dalam mendeteksi terjadinya gangguan pendengaran akibat efek ototoksik dari pemberian terapi pada keganasan yaitu sebagai berikut (Isaradisaikul S, 2020) :

- a) Derajat 1 : ambang dengar turun 15-25 dB dari pemeriksaan sebelumnya, dirata-rata pada 2 frekuensi yang berurutan.
- b) Derajat 2 : ambang dengar turun > 25 dB dari pemeriksaan sebelumnya, dirata-rata pada 2 frekuensi yang berurutan.
- c) Derajat 3 : ambang dengar turun > 25 dB dari pemeriksaan sebelumnya, dirata-rata pada 3 frekuensi yang berurutan.
- d) Derajat 4 : ambang dengar turun > 80 dB. Fungsi pendengaran tidak dapat diperbaiki

2.6. Audiometri

Audiometri berasal dari kata *audire* dan *metrios* yang berarti mendengar dan mengukur (uji pendengaran), yaitu suatu cara untuk mengetahui fungsi pendengaran (Musiek FE, 2017). Pemeriksaan audiometri dapat mendeteksi, mengetahui lokasi, jenis, dan derajat dari suatu gangguan dengar. Pemeriksaan audiometri dapat berfungsi sebagai suatu alat skrining atau diagnostik. Skrining dilakukan pada sekelompok populasi untuk mendeteksi adanya suatu gangguan dengar yang belum

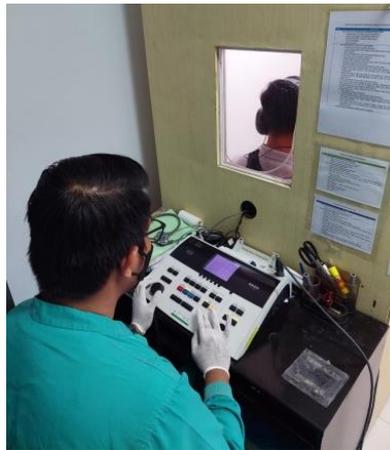
terdeteksi. Sedangkan fungsi diagnostik adalah apabila audiometri dilakukan pada penderita yang dicurigai atau sudah diketahui sebelumnya memiliki gangguan dengar (Dhingra PL, 2014).

Audiometri dapat diklasifikasikan menjadi *behavioral audiometry* dan *objective audiometry*. *Behavioral audiometry* adalah pemeriksaan pendengaran yang hasilnya didapatkan dari respons aktif subjek yang diperiksa, sehingga membutuhkan kerjasama yang baik antara pemeriksa dan yang diperiksa. Audiometri objektif adalah pemeriksaan pendengaran yang tidak membutuhkan respons aktif karena menggunakan parameter terukur yang diperoleh sebagai respons fisiologis dari penderita. Yang termasuk pemeriksaan *behavioral audiometry* antara lain audiometri nada murni, audiometri tutur, *noise audiometry*. Yang termasuk audiometri objektif antara lain audiometri impedan, timpanometri, refleksi akustik, emisi otoakustik, *auditory evoked brainstem potentials* (Soetirto I, 2007).

Apabila seseorang menderita suatu penyakit atau keadaan yang mengakibatkan gangguan fungsi suatu organ maka dia disebut mengalami penurunan fungsi, namun gangguan ini dapat muncul atau tidak muncul secara klinis. Ketika penurunan fungsi tersebut menurunkan kemampuan seseorang dalam melakukan aktivitas yang dianggap normal oleh orang banyak maka dia disebut telah mengalami keterbatasan. Apabila keterbatasan kemampuan tersebut membatasi peran sosial yang

diharapkan dari seseorang oleh masyarakat maka dia disebut telah mengalami kecacatan (Chang, 2014).

2.6.1. Audiometri Nada Murni



Gambar 18 : Pemeriksaan audiometri nada murni (Diambil dari kepustakaan pribadi)

Audiometri nada murni merupakan prosedur uji sensitivitas masing masing telinga dengan menggunakan alat listrik yang dapat menghasilkan bunyi nada-nada murni dari frekuensi bunyi yang berbeda beda, yaitu 250, 500, 1000, 2000, 4000 dan 8000 Hz dan dapat diatur intensitasnya dalam satuan desibel (dB). Bunyi yang dihasilkan disalurkan melalui *ear phone* atau melalui *bone conductor* ke telinga orang yang diperiksa pendengarannya. Hasilnya akan diperiksa secara terpisah, untuk bunyi yang disalurkan melalui *earphone* mengukur ketajaman pendengaran melalui hantaran udara, sedangkan melalui *bone conductor* telinga mengukur hantaran tulang pada tingkat intensitas nilai ambang (Kocian A,

2018). Dengan membaca audiogram yang dihasilkan kita dapat mengetahui jenis dan derajat kurang pendengaran seseorang. Gambaran audiogram rata-rata sejumlah orang yang berpendengaran normal dan berusia sekitar 18-30 tahun merupakan nilai ambang baku pendengaran untuk nada murni (Dhingra PL, 2007).

Syarat Pemeriksaan

1. Alat Audiometer

Audiometer yang tersedia di pasaran terdiri dari enam komponen utama yaitu (Gacek RR, 2009) :

- a) *Oxylator* yang menghasilkan berbagai nada murni,
- b) *Amplifier* untuk menaikkan intensitas nada murni hingga dapat terdengar,
- c) Pemutus (*interrupter*) yang memungkinkan pemeriksa menekan dan mematikan tombol nada murni secara halus tanpa terdengar bunyi lain,
- d) *Attenuator* agar pemeriksa dapat menaikkan dan menurunkan intensitas ke tingkat yang dikehendaki,
- e) *Earphone* yang mengubah gelombang listrik menjadi bunyi yang dapat didengar,
- f) *Masking* yang sering diperlukan untuk meniadakan bunyi ke telinga yang tidak diperiksa. *Narrow band masking noise* atau garis selubung suara sempit merupakan suara putih atau *white noise*

(sejenis suara mirip aliran uap atau deru angin) yang sudah disaring dari energi suara yang tidak dibutuhkan untuk menyelubungi bunyi tertentu yang sedang digarap. Ini adalah bunyi *masking* yang paling efektif untuk audiometri nada murni.

Pada audiometri terdapat pilihan nada dari oktaf yaitu 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 dan 8000 Hz yang memungkinkan intensitas lebih dari 110 dB. Alat audiometer harusnya selalu dapat dikalibrasi dengan *exhaustive electroacoustic calibrations* oleh badan pengkalibrasian nasional. Pemeriksaan yang dimaksud yaitu pemeriksaan cara pakai, dan penyesuaian bioakustik seharusnya dilakukan tiap hari sebelum digunakan (Probst R, 2006).

2. Lingkungan Pemeriksaan yang Baik

Orang yang diperiksa seharusnya dapat dilihat sepenuhnya oleh pemeriksa. Orang tersebut tidak boleh melihat atau mendengar pemeriksa dan audiometrinya. Pemeriksaan dilakukan di dalam ruangan dengan tingkat kebisingan terendah sehingga kepekaan pendengaran penderita tidak terganggu. Suara tambahan tidak boleh lebih dari 38 dB (Kocian A, 2018).

3. Kontrol Infeksi

Alat yang telah terkena kontak dengan penderita harus dilakukan prosedur kontrol infeksi. Alat yang dipakai harus dibersihkan dan disinfeksi setiap kali pemakaian. Pemeriksa harus cuci tangan dengan

sabun ataupun alkohol sebelum menyentuh penderita (Musiek FE, 2017).

Teknik Pemeriksaan

Sebelum dilakukan pemeriksaan, anamnesis mengenai riwayat penyakit harus telah didapatkan dan pemeriksaan otoskopi telah dilakukan. Tanyakan apakah menderita tinnitus atau apakah tidak tahan suara keras. Tanyakan pula telinga yang mendengar lebih jelas (Kocian A *et al*, 2018).

1. Pemeriksaan liang telinga

Hanya untuk memastikan kanal tidak tersumbat. Telinga harus bebas dari serumen. Alat bantu dengar harus dilepas setelah instruksi pemerisa sudah dijalankan (Kocian A *et al*, 2018).

2. Pemberian instruksi

Berikan perintah yang sederhana dan jelas. Jelaskan bahwa akan terdengar serangkaian bunyi yang akan terdengar pada sebelah telinga. Penderita harus memberikan tanda dengan mengangkat tangannya, menekan tombol atau mengatakan “ya” setiap terdengar bunyi bagaimanapun lemahnya (Kocian A *et al*, 2018).

3. Pemasangan *earphone* atau *bone conductor*

Lepaskan dahulu kacamata atau anting, regangkan *headband*, pasangkan di kepalanya dengan benar, *earphone* kanan ditelinga kanan kemudian kencangkan sehingga terasa nyaman. Perhatikan

membrane earphone tepat di depan liang telinga di kedua sisi (Kocian A *et al*, 2018).

4. Urutan frekuensi

Prosedur dasar pemeriksaan ini adalah, a) dimulai dengan signal nada yang sering didengar (*familiarization*), b) pengukuran ambang pendengaran. Dua cara menentukan nada *familiarization* (Kocian A *et al*, 2018) :

- a) Dengan memulai dari 1000 Hz, dimana pendengaran paling stabil, lalu secara bertahap meningkatkan oktaf lebih tinggi hingga terdengar.
- b) Pemberian nada 1000 Hz pada 30 dB. Jika terdengar, lakukan pemeriksaan ambang pendengaran. Jika tidak terdengar nada awal di tingkatkan intensitas bunyi hingga 50 dB, dengan menaikkan tiap 10 dB hingga terdengar.

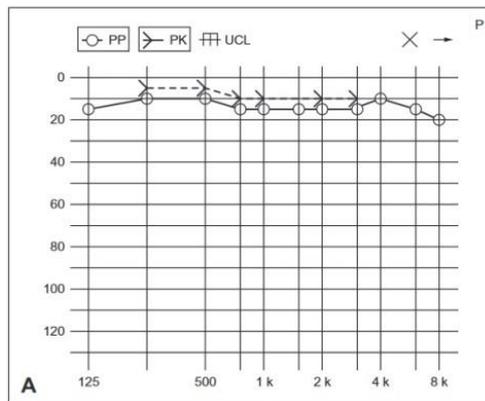
Interpretasi

Terdapat ambang dengar menurut konduksi udara (AC) dan menurut konduksi tulang (BC). Apabila ambang dengar ini dihubungkan dengan garis, baik AC maupun BC, maka akan didapatkan didalam audiogram (Kowalska MS, 2015).

a) **Audiogram Normal**

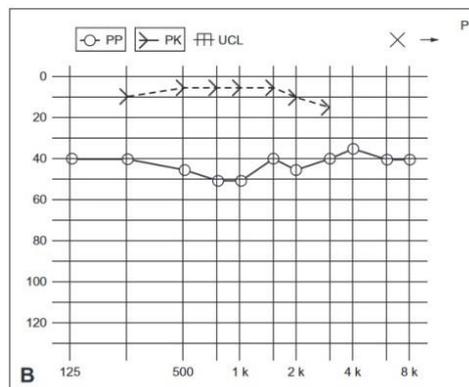
Secara teoritis bila pendengaran normal, ambang dengar untuk hantaran udara maupun hantaran tulang tercatat sebesar 0 dB. Pada

keadaan tes yang baik, audiogram dengan ambang dengar 10 dB pada 250, 500 Hz 0 dB pada 1000, 2000,4000, 10000 Hz pada 8000 Hz dapat dianggap normal (Soetirto I, 2007).



Gambar 19. Audiogram normal (Kowalska, 2015)

b) **Gangguan dengar Konduktif**

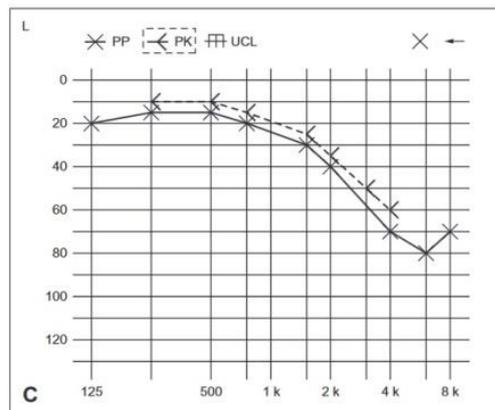


Gambar 20. Audiogram tuli konduktif (Kowalska, 2015)

Diagnosis gangguan dengar konduktif ditegakkan berdasarkan prinsip bahwa gangguan konduktif (telinga tengah) menyebabkan gangguan hantaran udara yang lebih besar daripada hantaran tulang. Pada keadaan tuli konduktif murni, keadaan koklea yang baik (intak)

menyebabkan hantaran tulang normal, yaitu 0 dB pada audiogram. (Soetirto I, 2007). Penyebab ketulian koduktif seperti penyumbatan liang telinga, contohnya serumen, terjadinya OMA, OMSK, penyumbatan tuba eustachius (Probst, 2006).

c) Gangguan dengar Sensorineural (SNHL)

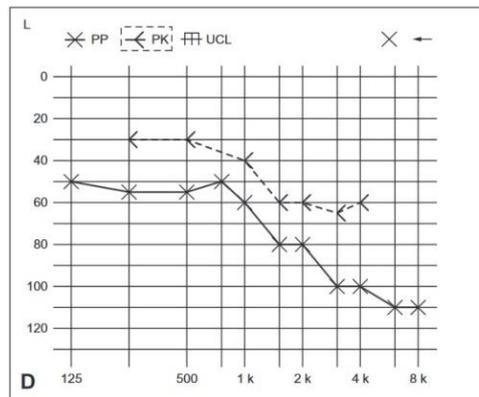


Gambar 21. Audiogram tuli sensorineural (Kowalska, 2015)

Tuli sensorineural terjadi bila didapatkan ambang pendengaran hantaran tulang dan udara lebih dari 25 dB. Tuli sensorineural ini terjadi bila terdapat gangguan koklea, N. auditorius (N VIII) sampai ke pusat pendengaran termasuk kelainan yang terdapat didalam batang otak. Kelainan pada pusat pendengaran saja (gangguan pendengaran sentral) biasanya tidak menyebabkan gangguan dengar untuk nada murni, namun tetap terdapat gangguan pendengaran tertentu (Probst, 2006).

d) Gangguan Dengar Campuran

Perbedaan antara level hantaran udara dan tulang dikenal sebagai “jarak udara tulang” atau “*air-bone gap*”. Jarak udara - tulang merupakan suatu ukuran dari komponen konduktif dari suatu gangguan pendengaran. Level hantaran udara menunjukkan tingkat patologi koklea, kadang disebut sebagai “*cochlear reserve*” atau cabang koklea (Kowalska, 2015)



Gambar 22. Audiogram tuli campuran. (Kowalska, 2015)

Derajat Ketulian

Klasifikasi derajat gangguan dengar menurut ISO (Soetirto I, 2007) :

Ambar Dengar	Interpretasi
0 – 25 dB	Normal
26 – 40 dB	Tuli Ringan (<i>mild</i>)
41 – 55 dB	Tuli Sedang (<i>moderate</i>)
55 – 70 dB	Tuli Sedang Berat (<i>moderate severe</i>)
70-90 dB	Tuli Berat (<i>severe</i>)
≥ 90 dB	Tuli Total (<i>profound</i>)

Nilai ambang dengar dapat diukur dengan menggunakan indeks Fletcher, yaitu:

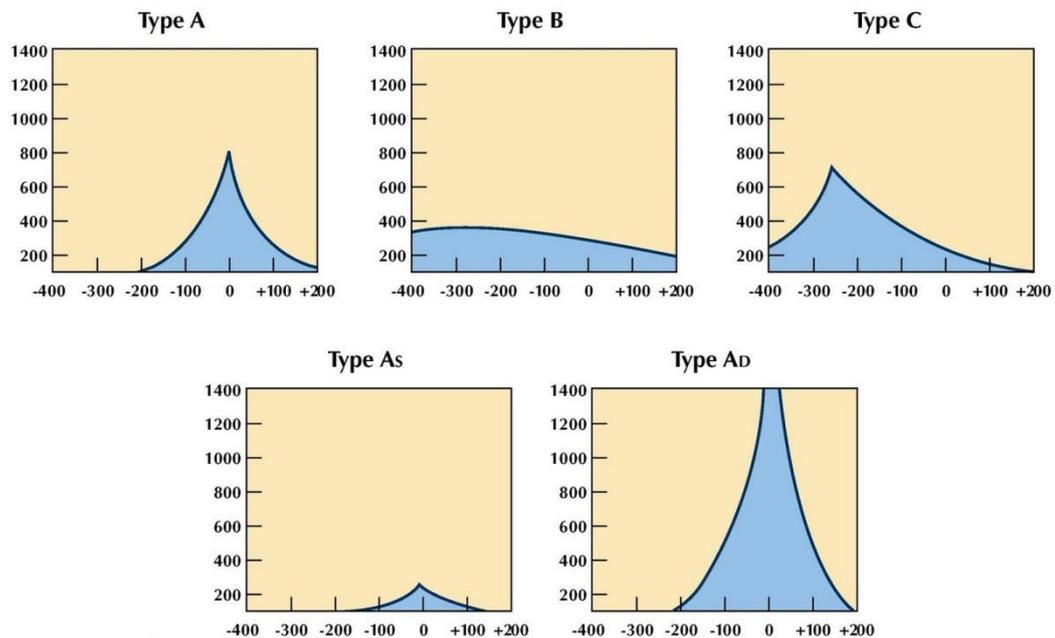
$$\text{Ambang dengar (AD)} = \frac{500 \text{ Hz} + 1000 \text{ Hz} + 2000 \text{ Hz}}{3}$$

Menurut kepustakaan terbaru frekuensi 4000 Hz berperan penting untuk pendengaran, sehingga perlu turut diperhitungkan, sehingga derajat ketulian dihitung dengan menambahkan ambang dengar 4000 Hz dengan ketiga ambang dengar di atas. (Soetirto I, 2007)

$$\text{Ambang dengar (AD)} = \frac{500 \text{ Hz} + 1000 \text{ Hz} + 2000 \text{ Hz} + 4000 \text{ Hz}}{4}$$

2.6.2. Timpanometri

Timpanometri merupakan alat yang digunakan untuk mengetahui fungsi dari telinga tengah, mobilitas membran timpani dan tulang-tulang pendengaran. Prinsip pemeriksaan timpanometri adalah dengan memberikan tekanan pada liang telinga luar. Tekanan yang diberikan berbeda-beda antara (+200) mmH₂O sampai (-400) mmH₂O. Hasil pengukuran dari timpanometri berupa grafik timpanogram yang menghubungkan compliance dari membran timpani, *middle ear pressure* (MEP) dan *ear canal volume*. Gangguan pada telinga tengah dapat teridentifikasi melalui grafik timpanogram yang menunjukkan penurunan mobilitas membran tympani, perubahan MEP, serta perubahan ear canal volume (Onusko, 2004).



Gambar 17 : tipe timpanogram (Roy S, 2020)

Terdapat 3 tipe timpanogram yaitu : tipe A, B, dan C. Timpanogram tipe A (Puncak pada 0 daPa) mengindikasikan telinga tengah normal, tidak ada cairan atau kelainan fisiologis yang menghambat masuknya suara dari telinga tengah menuju telinga dalam. Terdapat variasi timpanogram tipe A, yaitu Tipe As (*A"shallow"*) yang menunjukkan fiksasi atau kekakuan tulang-tulang pendengaran (otosklerosis) dan tipe Ad (*A"deep"*) yang dihubungkan dengan terputusnya sistem tulang-tulang pendengaran (*disarticulated ossicular chain*) (Chauhan B, 2013).

Timpanogram tipe B membentuk garis datar yang menunjukkan adanya proses patologis pada telinga tengah yang menghambat gerak membran timpani, misal karena adanya cairan atau infeksi telinga tengah. Pada beberapa kasus timpanogram tipe B muncul pada kasus perforasi

membran timpani. Perbedaannya terletak pada *ear canal volume* (ECV) yang mana ECV pada perforasi membran timpani akan lebih besar dari normal. Timpanogram tipe C berbentuk menyerupai timpanogram tipe A, namun kurva tipe C bergeser ke arah kiri atau negatif yang menunjukkan adanya tekanan negatif pada telinga tengah akibat gangguan fungsi tuba eustachius (Roy S, 2020).

Middle ear pressure (MEP) adalah tekanan udara pada telinga tengah yang dalam grafik tympanogram ditunjukkan sebagai aksis horizontal kurva. MEP berhubungan dengan fungsi tuba eustachius. MEP diukur dalam satuan millimeter air (mmH₂O) atau decaPascals (daPa).¹⁶ Nilai normal MEP untuk dewasa adalah (-100) sampai dengan (+50) daPa. MEP yang lebih kecil dari -100daPa menunjukkan adanya gangguan fungsi tuba eustachius (Onusko E, 2004). Pemeriksaan menggunakan timpanometri pada gangguan fungsi tuba eustachius akan didapatkan penurunan tekanan telinga tengah (MEP). Hasil gambaran timpanogram didapatkan gambaran tipe kurva timpanogram yang abnormal yaitu tipe B dan atau C (Chauhan B, 2013).

2.6.2. Emisi Otoakustik

Emisi otoakustik (OAE) adalah salah satu metode audiometri objektif yang dapat digunakan untuk mengetahui fungsi sel rambut koklea secara cepat dan objektif. OAE sesungguhnya adalah suara dalam intensitas yang sangat lemah dihasilkan oleh sel rambut luar koklea normal

secara spontan ataupun dirangsang dan dapat diukur oleh mikrofon sensitif yang diletakkan di liang telinga luar dan dapat dianalisis oleh komputer. Suara yang dihasilkan oleh sel rambut luar koklea ini berjalan dengan arah yang berlawanan dengan arah suara yang diterima oleh telinga pada proses mendengar (Dhooge I, *et al*, 2006).

Pada OAE suara berasal dari sel rambut luar – membran basilaris – perilimfe – *oval window* – tulang pendengaran – membran timpani – liang telinga luar. OAE dihasilkan oleh sel rambut luar koklea normal, dan akan menghilang apabila sel rambut luar koklea rusak sehingga OAE dapat digunakan sebagai alat untuk mengevaluasi fungsi koklea terutama fungsi *cochlear amplifier* (Gelfand S, 2010). Jika didapatkan kelainan pada telinga tengah maka emisi otoakustik tidak dapat diukur dengan baik, OAE tidak menghilang pada proses patologi yang terjadi pada saraf vestibulokoklearis selama fungsi koklea masih normal. Hal ini membuktikan bahwa koklea bukanlah suatu organ pendengaran yang bersifat pasif dalam proses pendengaran. Kerusakan total sel rambut koklea dapat menyebabkan penurunan pendengaran sekitar 60 dB, sedangkan pada gangguan dengar sensorineural sebesar 40-50 dB HL tidak akan memberikan respons pada pemeriksaan OAE (Dhooge I, *et al*, 2006).

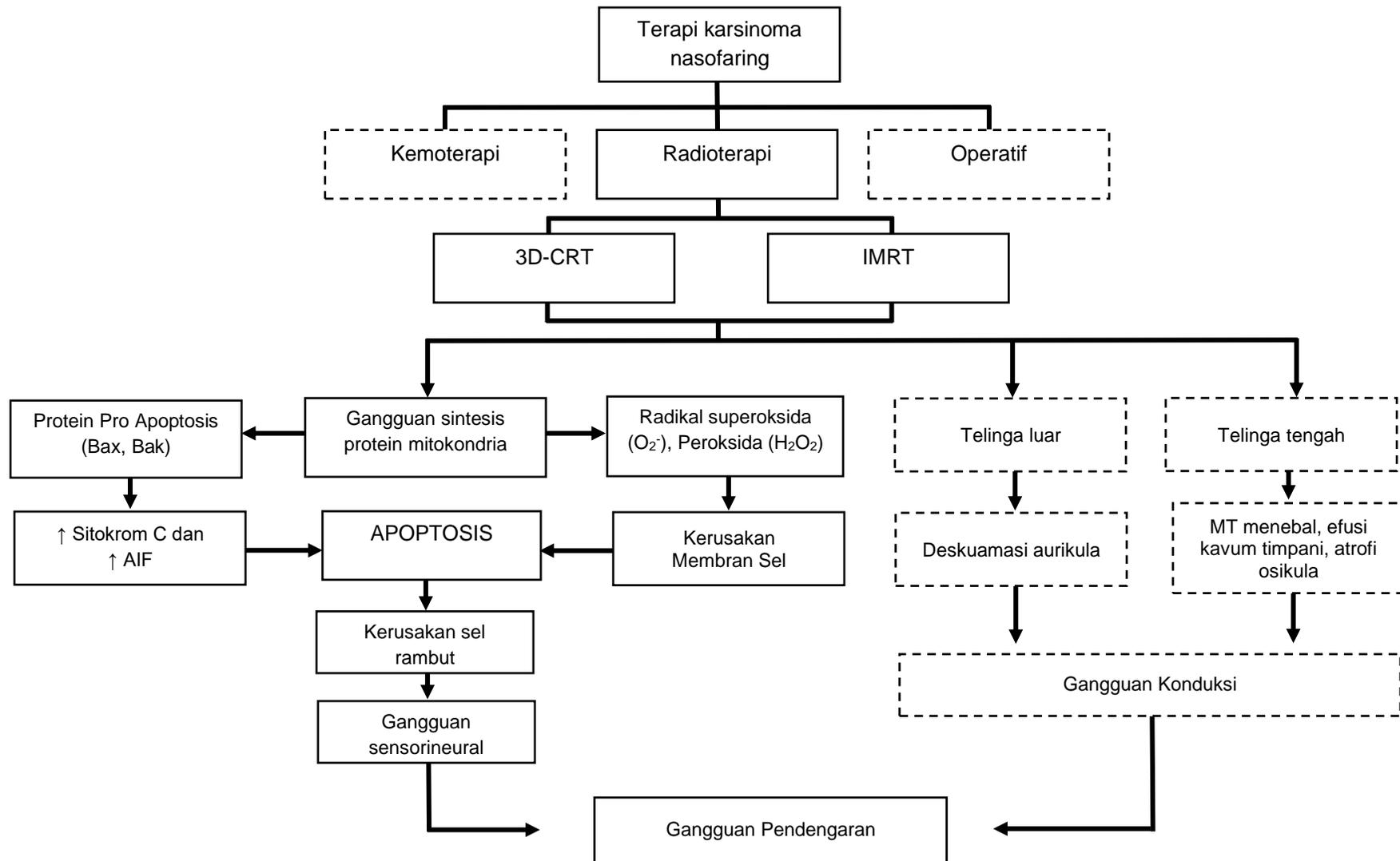
Secara umum OAE dapat dibedakan menjadi dua yaitu (Dhooge I, *et al*, 2006) :

- 1) *Transient Evoked OAE (TEOAE)*. Pada pemeriksaan TEOAE digunakan dua jenis stimulus, jenis *click* dan *tone burst* yang tergolong *wideband* stimulus, sehingga seluruh daerah koklea akan terangsang secara bersamaan. TEOAE dapat digunakan untuk memisahkan antara telinga normal dengan telinga yang mengalami gangguan sampai dengan 30-35 dB HL dan paling baik digunakan pada frekuensi 1-4kHz, namun tidak dapat digunakan pada frekuensi tinggi.
- 2) *Distortion Product OAE (DPOAE)*. Pada pemeriksaan DPOAE digunakan dua stimulus suara dalam waktu bersamaan dari satu *loudspeaker*. Jenis stimulus yang digunakan adalah jenis *tone* yang merupakan *narrowband stimulus*. Stimulus jenis ini hanya merangsang beberapa bagian dari koklea. DPOAE dapat digunakan untuk keperluan skrining atau klinis. Pada DPOAE skrining digunakan stimulus 50-55 dB HL pada frekuensi 3-6 kHz, sedangkan pada DPOAE klinis dapat mengukur hingga stimulus 60-70 dB HL dan pada frekuensi 6-20 kHz sehingga dapat mengetahui kejadian gangguan dengar nada tinggi. (Dhooge I, *et al*, 2006)

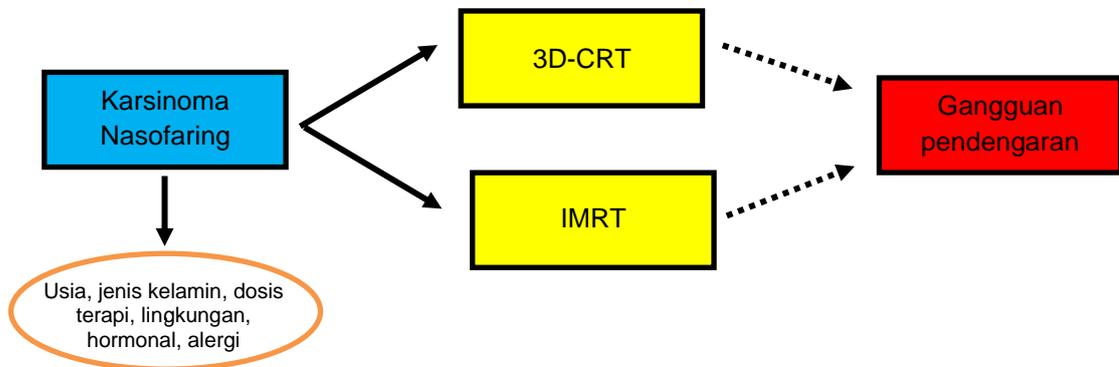
Penggunaan klinis OAE adalah untuk pemeriksaan pendengaran terutama pemeriksaan fungsi koklea pada bayi baru lahir, bayi, dan anak kecil yang kurang kooperatif, kasus gangguan dengar non organik, untuk mendapatkan konfirmasi secara objektif dari hasil audiometri pada dewasa, dan mengevaluasi fungsi kohlea pada

penderita dengan faktor risiko tinggi seperti pada penderita yang menerima obat- obatan yang bersifat ototoksik. Pada penelitian ini digunakan DPOAE sebagai alat ukur objektif pada penderita karena dapat menilai fungsi sel rambut luar koklea terutama pada frekuensi tinggi (Gelfand S, 2010).

2.7. Kerangka Teori



2.8. Kerangka Konsep



Keterangan :

 : Variabel bebas

 : Variabel antara

 : Variabel terikat

 : Variabel perancu