

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Kanker nasofaring (KNF) adalah tumor ganas yang tumbuh di rongga belakang hidung (daerah nasofaring) dan belakang langit-langit rongga mulut. KNF memiliki karakteristik khusus dari segi epidemiologi, gambaran histopatologi, karakteristik klinik dan sifat biologi.<sup>1</sup>

KNF yang bersifat endemik di Asia seperti termasuk penduduk asli Tiongkok selatan, Asia Tenggara, Kutub Utara, dan Timur Tengah/Afrika Utara.<sup>2</sup> Angka insidensi KNF di dunia <1 per 100.000 setiap tahunnya. Terdapat 81% kasus baru terjadi di Asia dan 9% kasus terjadi di Afrika setiap tahun. Sedangkan di Inggris, insidensi karsinoma nasofaring cenderung lebih rendah, yaitu 0,25 per 1.000.000 penduduk setiap tahunnya.<sup>3</sup> KNF merupakan tumor yang cukup sering ditemukan di Indonesia. KNF dilaporkan sebagai tumor terbanyak ke-4 setelah kanker serviks, payudara, dan kulit. Insidensi di Indonesia diperkirakan sebesar 6,2 per 100.000 penduduk dan terdapat sekitar 12.000 kasus baru setiap tahunnya.<sup>4</sup> Angka kejadian KNF di RSUP dr. Kariadi sebanyak 112 kasus selama kurun waktu lima tahun. KNF juga menjadi kasus terbanyak pada insiden kanker kepala leher selama bulan Maret-April 2015 di RSUP dr. Kariadi.<sup>5</sup>

Faktor etiologi KNF adalah faktor genetik. Ditemukan pula beberapa kasus di Yunani, negara-negara Afrika Utara seperti Aljazair dan Tunisia, pada

orang Eskimo di Alaska dan Greenland yang diduga penyebabnya adalah konsumsi makanan yang diawetkan dengan nitrosamin pada musim dingin.<sup>1,2</sup> Faktor risiko KNF adalah titer antibodi yang meningkat terhadap virus Epstein-Barr, konsumsi ikan yang diawetkan dengan menggunakan garam, riwayat keluarga dengan KNF, dan genotipe kelas I antigen leukosit tertentu. Selain itu, konsumsi makanan yang diawetkan lainnya, merokok tembakau, dan riwayat kondisi saluran pernapasan kronis dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko KNF.<sup>1,6</sup>

Keluhan tersering yang dialami oleh pasien dengan KNF adalah pembengkakan pada leher dan otitis media serosa unilateral. Tahapan diagnosis ditegakkan melalui pemeriksaan endoskopi dan *imaging*. Diagnosis definitif didapatkan melalui pemeriksaan histopatologi.<sup>7</sup>

Pilihan penatalaksanaan KNF adalah radioterapi, kemoterapi, dan tindakan operatif sesuai keadaan masing-masing pasien. Penggunaan radioterapi bersama dengan kemoterapi dilaporkan dapat meningkatkan angka kesintasan pasien KNF. Kemoterapi direkomendasikan pada pasien KNF stadium III dan IV. Regimen yang bisa digunakan adalah cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>.<sup>7</sup> Sebagai agen anti-tumor dan anti-kanker platinum generasi pertama, cisplatin telah digunakan secara luas sebagai kemoterapi pada berbagai jenis keganasan, termasuk kanker kepala dan leher.<sup>8</sup> Meskipun aktivitas anti-kanker cisplatin sangat baik, namun penggunaan terapi ini secara klinis sering kali dibatasi karena efek samping berupa hepatotoksisitas dan nefrotoksisitas.<sup>8</sup> Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kemoterapi dapat menyebabkan

kerusakan hepar (DILI/ *Drug Induced Liver Injury*). Penelitian oleh Adiba, dkk tahun 2018, menyebutkan bahwa 82% pasien mengalami DILI oleh karena pemberian kemoterapi.<sup>9</sup> Penelitian Alla Grigorian, tahun 2014, menyebutkan bahwa 15% subyek penelitian mengalami peningkatan enzim transaminase hepar, 11% subyek mengalami dilatasi sinusoid hepar.<sup>10,11</sup>

Mekanisme hepatotoksisitas yang ditimbulkan oleh cisplatin sampai sekarang masih belum diketahui. Cisplatin terambil secara khusus dan terakumulasi di dalam sel-sel hati manusia, sehingga mengakibatkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Meskipun sistem antioksidan endogen dalam tubuh dapat mencegah efek toksik ROS dalam keadaan normal, namun kadar ROS berlebih yang disebabkan oleh cisplatin dapat merusak pertahanan alami antioksidan dari hepatosit dan memicu terjadinya peroksidasi lipid serta kerusakan hati cisplatin juga meningkatkan aktivitas inducible nitric oxide synthase (iNOS) hati dan pembentukan oksida nitrat (nitric oxide) yang akan bereaksi dengan O<sub>2</sub> yang akan membentuk peroksinitrat, suatu agen yang toksik bagi komponen selular tubuh. Paparan nitrogen yang reaktif ini mampu memicu terjadinya peroksidasi lipid di membran sel, yang dapat merusak sel protein dan berdegradasi.<sup>12</sup>

Penelitian ini menggunakan *Phaleria macrocarpa* sebagai antioksidan yang lebih dikenal dengan mahkota dewa. Buah *Phaleria macrocarpa* mengandung kadar serat kasar tinggi sebagai sumber potensial antioksidan fenolik. Komponen utama serat adalah selulosa, hemiselulosa, lignin,  $\beta$ -glukan, gums, pektin dan hidrokoloid. Komponen-komponen ini berfungsi sebagai

antioksidan. Diharapkan dengan pemberian *Phaleria macrocarpa* dapat mengurangi efek samping dari pemberian Cisplatin.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah: “Apakah terdapat pengaruh pemberian *Phaleria macrocarpa* terhadap fungsi hepar penderita KNF yang mendapat terapi kemoterapi Cisplatin”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian *Phaleria macrocarpa* terhadap fungsi hepar penderita KNF yang mendapat kemoterapi Cisplatin.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1.3.2.1. Membuktikan adanya pengaruh pemberian *Phaleria macrocarpa* terhadap kadar SGOT penderita KNF yang mendapat terapi kemoterapi Cisplatin.

1.3.2.2. Membuktikan pengaruh pemberian *Phaleria macrocarpa* terhadap kadar SGPT penderita KNF yang mendapat terapi kemoterapi Cisplatin.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Bidang ilmiah: Memberikan landasan teori terhadap pemberian *Phaleria macrocarpa* pada fungsi hepar penderita KNF yang mendapat terapi kemoterapi Cisplatin.

2. Bidang pelayanan: Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai masukan dalam upaya menurunkan efek toksisitas kemoterapi *cisplatin* pada penderita KNF.

## 1.5 Orisinalitas Penelitian

**Tabel 1.** Daftar penelitian yang terkait

Judul penelitian dan penelitiannya	Subyek (sampel)	Variabel Bebas	Variabel Terikat	Desain	Hasil	Perbedaan
<i>Anticancer effects of gallic acid isolated from Indonesian herbal medicine, Phaleria macrocarpa (Scheff.) Boerl, on human cancer cell lines.</i> A Faried, dkk. 2007. <sup>13</sup>	Tujuh sel kanker (TE-2, ca esofagus, MKN-28, ca gaster, HT-29 dan Colo201, kanker usus besar, MCF-7, kanker mammae, CaSki, ca serviks dan ca kolon 26, ca kolon tikus) dan satu sel non-kanker sel (CHEK-1, sel esofagus manusia)	Ekstraksi <i>Gallic acid</i> dari <i>Phaleria macrocarpa</i>	Fragmentasi DNA, ROS	Eksperimental	Pemberian <i>Phaleria macrocarpa</i> menyebabkan kematian apoptosis sel kanker melalui reaktivitas ROS sebagai antioksidan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode uji hambatan pertumbuhan berbagai variasi sel kanker dengan cara mengisolasi sel kanker dan ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> dalam sumuran vs Pemberian kapsul ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> kepada pasien Karsinoma Nasofaring.</li> <li>• Sampel penelitian (TE-2, ca esofagus, MKN-28, ca gaster, HT-29 dan Colo201, kanker usus besar, MCF-7, kanker mammae, CaSki, ca serviks dan ca kolon 26, ca kolon tikus) dan satu sel non-</li> </ul>

						kanker sel (CHEK-1, sel esofagus manusia) vs Penderita Kanker Nasofaring
<i>The potential use of Phaleria macrocarpa leaves extract as an alternative drug for breast cancer among women living in poverty.</i> Hermansyah Amir, dkk. 2010. <sup>14</sup>	Sel kanker payudara	Ekstrak metanol <i>Phaleria macrocarpa</i>	Fenolik, antioksidan	Eksperimental	Metanol pada ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> memiliki aktivitas toksisitas terhadap kanker MCF7. Senyawa antioksidan fenolik dalam ekstrak berperan penting dalam mengurangi jumlah sel kanker	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode uji hambatan pertumbuhan sel kanker payudara dengan cara MTT (<i>Microtetrazolium</i>) assay vs Pemberian kapsul ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> kepada pasien Karsinoma Nasofaring.</li> <li>• Sampel penelitian sel kanker payudara vs Penderita Kanker Nasofaring</li> </ul>
<i>Cardiovascular Effects of Phaleria macrocarpa Extracts Combined with Mainstay Regiman for Breast Cancer.</i> Kusnandar Anggadiredja, Raymond R. Tjandrawinata. 2015. <sup>15</sup>	Mencit betina Swiss Webster umur 10-12 minggu, berat 25-30 gram	DLBS1425 dari <i>Phaleria macrocarpa</i>	<i>Effect Cardiovascular Parameters, Organ to Body Weight Ratio, Body Weight, Observation from Histological</i>	Eksperimental	DLBS1425 dari <i>Phaleria macrocarpa</i> aman untuk digunakan sebagai terapi adjuvant pada kanker payudara	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode uji pemberian ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> kepada sampel dan observasi sistem kardiovaskular vs Pemberian ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> kepada pasien KNF dan observasi kadar</li> </ul>

			<i>Examination of the Heart and Other Main Organs)</i>			<p>SGOT dan SGPT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sampel penelitian Mencit betina Swiss Webster umur 10-12 minggu, berat 25-30 gram vs Penderita Kanker Nasofaring</li> <li>• Mengetahui efek kardiovaskular dari pemberian regimen FAC vs efek toksisitas dari <i>cisplatin</i></li> </ul>
<p><i>Antioxidant content of parts of Mahkota dewa, Phaleria macrocarpa [Scheff]Boerl.(Thymelaceae).</i> Arif Soeksmanto, Yatri Hapsari, Partomuan Simanjuntak. 2007.<sup>16</sup></p>	<p>Tanaman <i>Phaleria macrocarpa</i> (akar, buah muda, buah tua, biji muda, biji tua, kulit batang dan daun)</p>	<p>Ekstrak etanol dan metanol <i>Phaleria macrocarpa</i></p>	<p>Kadar antioksidan</p>	<p>Eksperimental</p>	<p>Ekstrak n-butanol buah muda maupun buah tua memiliki daya inhibisi yang lebih tinggi dibanding ekstrak dari pelarut etilasetat dan air</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode uji analisis kandungan antioksidan ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> dari berbagai bagian tumbuhan (akar, buah muda, buah tua, biji muda, biji tua, kulit batang, dan daun) vs Pemberian ekstrak <i>Phaleria macrocarpa</i> kepada pasien KNF dan observasi kadar SGOT dan SGPT</li> </ul>