

KARYA AKHIR

**PENGARUH TERAPI CISPLATIN DAN PACLITAXEL
DENGAN DAN TANPA PEMBERIAN GINKGO BILOBA
TERHADAP AMBANG DENGAR DAN FUNGSI SEL
RAMBUT LUAR KOKLEA PENDERITA KARSINOMA
NASOFARING**

*THE EFFECT OF CISPLATIN AND PACLITAXEL THERAPY
WITH AND WITHOUT GINKGO BILOBA ON HEARING
THRESHOLD AND COCHLEAR EXTERNAL HAIR CELL
FUNCTION IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS*

MARTINA MARTHA TILOVA



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

2021

**PENGARUH TERAPI CISPLATIN DAN PACLITAXEL
DENGAN DAN TANPA PEMBERIAN GINKGO BILOBA
TERHADAP AMBANG DENGAR DAN FUNGSI SEL**

**RAMBUT LUAR KOKLEA PENDERITA KARSINOMA
NASOFARING**

*THE EFFECT OF CISPLATIN AND PACLITAXEL THERAPY
WITH AND WITHOUT GINKGO BILOBA ON HEARING
THRESHOLD AND COCHLEAR EXTERNAL HAIR CELL
FUNCTION IN NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS*

MARTINA MARTHA TILOVA



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PENGARUH TERAPI CISPLATIN DAN PACLITAXEL DENGAN DAN
TANPA PEMBERIAN GINKGO BILOBA TERHADAP AMBANG
DENGAR DAN FUNGSI SEL RAMBUT LUAR KOKLEA PENDERITA
KARSINOMA NASOFARING**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesilais-1 (Sp-1)

Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala
Leher

Disusun dan diajukan oleh

MARTINA MARTHA TILOVA
CO35171003

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**PENGARUH TERAPI CISPLATIN DAN PACLITAXEL DENGAN DAN
TANPA PEMBERIAN GINKGO BILOBA TERHADAP AMBANG
DENGAR DAN FUNGSI SEL RAMBUT LUAR KOKLEA PENDERITA
KARSINOMA NASOFARING**

Disusun dan diajukan oleh

MARTINA MARTHA TILOVA

Nomor Pokok C035171003

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 25 Agustus 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Dr. dr. Riskiana Djamin, Sp. T.H.T.K.L(K)
NIP. 19600225 198801 2 001


Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp.T.H.T.K.L.(K), FICS
NIP. 19620106 198910 2 002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS


Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L(K)
NIP. 19620221 198803 2 003


Prof. dr. Bndu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Martina Martha Tilova
Nomor Pokok : C035171003
Program studi : Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul **"Pengaruh Terapi Cisplatin Dan Paclitaxel Dengan Dan Tanpa Pemberian Ginkgo Biloba Terhadap Ambang Dengar Dan Fungsi Sel Rambut Luar Koklea Penderita Karsinoma Nasofaring"** 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, 27 Agustus 2021



dr. Martina Martha Tilova

NIM C035171003

v

PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkat dan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat saya selesaikan. Karya akhir ini disusun sebagai salah satu persyaratan dalam rangkaian penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, baik berupa bantuan moril maupun materil. Untuk itu saya menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada pembimbing saya Dr.dr.Riskiana Djamin, Sp.T.H.T.K.L (K), Dr.dr. Nani Iriani Djufri, Sp.T.H.T.K.L(K) dan Dr. Abdul Salam, SKM, M.kes yang telah membimbing, memberi dukungan dan arahan kepada saya sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya karya akhir ini. Terima kasih pula saya sampaikan kepada penguji saya Prof.Dr.dr.Eka Savitri Sp. T.H.T.K.L(K) dan Dr.dr.Muh. Amsyar Akil, yang telah meluangkan waktu dan bersedia memberikan saran dan masukan dalam penulisan karya akhir ini.

Terima kasih yang tak terhingga juga penulis sampaikan kepada seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL : Prof. dr. R. Sedjawidada, Sp.T.H.T.K.L(K) (Alm.), Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K),FICS., Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.K.L(K)., Prof. dr. Abdul Kadir.Ph.D, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS., dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.K.L(K)., Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.K.L(K).,

dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS., Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr. dr. Nova Pieter, Sp. T.H.T.K.L(K), FICS., dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Mahdi Umar Sp.T.H.T.K.L, dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr.dr. Azmi Mir'ah Zakiah, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Amira T. Raihanah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Yami Alimah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Syahrjuita, M.Kes, Sp.T.H.T.K.L, dr. Sriwartati, Sp.T.H.T.K.L, dan dr. Khaeruddin H.A, Sp.T.H.T.K.L atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama menjalani pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Pada kesempatan ini pula penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan.
2. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, Gastroenterohepatologi, Pulmonologi, dan Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik saya selama mengikuti Pendidikan terintegrasi.
3. Kepada seluruh rekan PPDS di Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, khususnya teman seangkatan saya dr. Soraya Gigantika, dr. Lidya Allo Datu Turupadang, dr. Ahmad Wahyuddin, dr. Amrollah Latupono, dr. Dini Anggreini, dan dr. Indra Irawan, Sp.T.H.T.K.L atas bantuan, kerjasama dan dukungan moril selama menjalani pendidikan hingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini.

4. Kepada rekan saya dr. Rahmat Hidayat, dr. Dinna Astrib dan dr. Mahfuzah yang telah banyak membantu dan memberikan dukungan moril kepada saya selama saya menjalani pendidikan.

5. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSP Universitas Hasanuddin, RSUD Labuang Baji Makassar, RS Pelamonia Makassar, RSUD Haji Makassar, RS Ibnu Sina Makassar, RSI Faisal Makassar, dan RS Mitra Husada Makassar.

6. Seluruh karyawan dan perawat Unit Rawat Jalan T.H.T.K.L perawat ruang rawat inap T.H.T.K.L, karyawan dan staf non-medis T.H.T.K.L khususnya kepada Hayati Pide, ST dan Nurlaela, S.Hut atas segala bantuan dan kerjasama yang telah diberikan kepada penulis dalam melaksanakan tugas sehari-hari selama masa pendidikan.

7. Kepada semua pihak yang tidak sempat saya sebutkan satu persatu dan telah membantu saya selama menjalani pendidikan hingga selesainya karya akhir ini.

Karya akhir ini penulis persembahkan untuk keluarga tercinta, terima kasih dan rasa sayang yang tiada terhingga untuk Ibunda terkasih, Linda, SE dan Ayahanda Antoni Adhi, SH, MH yang telah membesarkan penulis dengan cinta dan mendidik dengan penuh rasa kasih sayang, senantiasa mendoakan, memberikan semangat dan dorongan selama menjalani pendidikan. Terima kasih yang tak terhingga juga kepada suami tercinta dr. Widodo Prima Utama atas cinta, dorongan serta dukungan moril dan materil selama menjalani pendidikan dan juga terima kasih yang tak terhingga kepada ananda tercinta Muhammad Reiza Adhika atas cinta, kesabaran dan memberikan semangat selama menjalani pendidikan.

Terima kasih yang tak terhingga juga kepada saudara-saudara penulis Agung Muhammad Alfatah, SH, M.Kn dan Maria Cynthia Salsabilia atas dukungan doa yang tiada henti dan kasih sayang yang begitu berarti selama mengikuti pendidikan.

Saya menyadari sepenuhnya atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan karya akhir ini, olehnya saran dan kritik yang menyempurnakan karya akhir ini penulis terima dengan segala kerendahan hati. Semoga Allah SWT memberikan rahmat kepada kita semua, Amin.

Makassar, Agustus2021

Martina Martha Tilova

ABSTRAK

MARTINA MARTHA TILOVA. *Pengaruh Terapi Cisplatin dan Paclitaxel dengan dan Tanpa Pemberian Ginkgo Biloba terhadap Ambang Dengar dan Fungsi Sel Rambut Luar Koklea Penderita Karsinoma Nasofaring* (dibimbing oleh Riskiana Djamin dan Nani Iriani Djufri).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh terapi cisplatin dan paclitaxel dengan dan tanpa pemberian ginkgo biloba terhadap ambang dengar dan fungsi sel rambut luar koklea pada penderita karsinoma nasofaring

Penelitian ini merupakan penelitian *double blind randomized control trial* dengan desain *preposttest* yang dilakukan pada delapan belas pasien karsinoma nasofaring yang menerima kemoterapi *cisplatin* dan *paclitaxel* di Departemen Telinga, Hidung, Tenggorok Bedah Kepala dan Leher. Subyek dialokasikan ke dalam kelompok kontrol (tanpa pemberian ekstrak ginkgo biloba 80 mg) dan perlakuan (yang mendapatkan 80 mg ekstrak ginkgo biloba). Pemeriksaan ambang dengar dengan audiometri nada murni, timpanometri, dan *distortion product otoacoustic emission* sebelum dan sesudah kemoterapi pertama dan kedua.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa didapatkan hasil yang tidak bermakna secara statistik pada fungsi sel rambut luar koklea dan ambang dengar sebelum kemoterapi, setelah kemoterapi pertama, dan setelah kemoterapi kedua. Didapatkan hasil yang bermakna untuk pemeriksaan DPOAE setelah kemoterapi kedua dengan nilai $p = 0,010$ ($p < 0,05$) pada 16 pasien yang terdiri atas 6 pasien perlakuan dan 10 pasien kontrol dengan hasil timpanometri semuanya tipe A

Kata kunci: DPOAE, ambang dengar, cisplatin ginkgo biloba, karsinoma nasofaring



ABSTRACT

MARTINA MARTHA TILOVA. *The Effect of Cisplatin and Paclitaxel Therapy with and without Ginkgo Biloba on Hearing Threshold and Cochlear External Hair Cell Function in Nasopharyngeal Carcinoma Patients* (supervised by **Riskiana Djamin** and **Nani Iriani Djufri**)

The aim of this study is to determine the effect of cisplatin and paclitaxel therapy with and without ginkgo biloba on hearing threshold and cochlear outer hair cell function in patients with nasopharyngeal carcinoma.

This study was a double-blind randomized control trial with a pre-post test design conducted on 18 nasopharyngeal carcinoma patients receiving cisplatin and paclitaxel chemotherapy at the Department of Ear, Nose, Head Surgery Throat, and Neck. The subjects were allocated to control (by giving 80 mg Ginkgo Biloba extract) and treatment (by giving 80 mg Ginkgo biloba extract). Hearing threshold examination using pure tone audiometry, tympanometry, and Distortion Product Otoacoustic Emission was performed before and after the first and second chemotherapy.

The results show no statistically significant results on cochlear outer hair cell function and hearing threshold before chemotherapy after the first chemotherapy and the second chemotherapy. There are significant results for the DPOAE examination after the second chemotherapy with a p value of 0.010 ($p < 0.05$) in 16 patients (6 treatment patients and 10 control patients) with all type A tympanometry results.

Keywords: DPOAE, hearing threshold, cisplatin, ginkgo biloba, nasopharyngeal carcinoma



DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGAJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	8
C. Tujuan Penelitian	8
D. Manfaat Penelitian	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Anatomi Telinga Dalam	10
B. Fisiologi pendengaran	12

C. Pure Tone Audiometri	14
D. Otoacoustic Emission	15
E. Karsinoma Nasofaring	18
F. Cisplatin	32
G. Paclitaxel	42
H. Ginkgo Biloba	44
I. Radikal Bebas	49
J. Kerangka Teori.....	52
K. Kerangka Konsep.....	53
L. Alur Penelitian	54
M. Definisi Operasional.....	55
N. Hipotesis Penelitian.....	58

BAB III METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian	60
B. Tempat dan waktu penelitian	60
C. Populasi penelitian	60
D. Sampel dan cara pengambilan sampel	61
E. Besar Sampel	61
F. Kriteria Sampel	62
G. Bahan dan Cara Penelitian	62
H. Variabel penelitian	66
I. Pengolahan dan Analisa Data	66
J. Ijin Subjek Penelitian.....	67

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian	68
---------------------------	----

B. Pembahasan	84
BAB V PENUTUP	
A. Kesimpulan Umum	91
B. Kesimpulan Khusus	91
C. Saran	92
DAFTAR PUSTAKA	93

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kriteria ototoksisitas ASHA dan CTCAE (Chang, K.W., 2014 ; Reavis et al., 2010.....	34
Tabel 2. Distribusi sampel berdasarkan karakteristik umur, jenis kelamin dan stadium karsinoma nasofaring	69
Tabel 3. Karakteristik Data Penelitian Berdasarkan Pemeriksaan Timpanometri	70
Tabel 4. Karakteristik Data Penelitian Berdasarkan Pemeriksaan PTA dan DPOAE Kemoterapi	71
Tabel 5, Distribusi PTA dan DPOAE kelompok perlakuan setelah kemoterapi pertama	73
Tabel 6. Distribusi PTA dan DPOAE kelompok kontrol setelah kemoterapi pertama	73
Tabel 7. Hasil PTA setelah kemoterapi pertama	74
Tabel 8. Hasil DPOAE setelah kemoterapi pertama.....	75
Tabel 9. Distribusi PTA dan DPOAE kelompok perlakuan setelah Kemoterapi Kedua	76
Tabel 10. Distribusi PTA dan DPOAE kelompok kontrol setelah Kemoterapi Kedua	76
Tabel 11. Hasil PTA setelah kemoterapi kedua	77
Tabel 12. Hasil DPOAE setelah kemoterapi kedua.....	78
Tabel 13. Distribusi Hasil PTA dan DPOAE Kelompok Intervensi dengan Timpanometri Tipe A.....	79
Tabel 14. Distribusi Hasil PTA dan DPOAE Kelompok kontrol	

dengan Timpanometri Tipe A	80
Tabel 15. Hasil DPOAE (Timpanometri Tipe A).....	82
Tabel 16. Hasil PTA (Timpanometri tipe A)	83

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Koklea	11
Gambar 2. Fisiologi Pendengaran	14

Gambar 3. Nasofaring, orofaring dan laringofaring	19
Gambar 4. Kelenjar Getah Bening Kepala dan Leher.....	20
Gambar 5. Molekular Formula Cisplatin	32
Gambar 6. Molekular formula Paclitaxel.....	42
Gambar 7. Struktur quercetin,kaempferol,isorhamnetin	45
Gambar 8. Struktur ginkgolides dan bilobalide.....	45
Gambar 9. Sistem antioksidan alami tubuh.....	50
Gambar 10. Mekanisme Ototoksisitas pada cisplatin	52
Gambar 11. Kerangka Konsep	53

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Lembar informed consent	103
2. Lembar Kontrol pemberian obat	106
3. Data dasar hasil penelitian	107
4. Rekomendasi persetujuan etik.	126

5. Dokumentasi penelitian	127
---------------------------------	-----

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ABR	<i>Auditory Brainstem Response</i>
AJCC	<i>American Joint Committee On Cancer</i>
ASHA	American Speech-Language Hearing Association
BMS	Bristol-Myers Squibb
BSA	Body Surface Area
cGy	centiGray
CT Scan	Computed Tomography Scan
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cm	centimeter
dB	decibel
dL	deciliter
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DPOAE	<i>Distortion Product Otoacoustic Emissions</i>
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
Hz	Hertz
ISO	International Standard Organization
KNF	Karsinoma Nasofaring
Kg	Kilogram
mg	Milligram
mmHg	Milimeter Merkuri (Hydrargyrum)
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NOX-3	NADPH Oksidase

OAE	<i>Otoacoustic Emission</i>
PET	Positron Emission Tomography
PTA	Pure Tone Audiometry
RNA	Ribonucleic Acid
ROS	Reactive Oxygen Species
SN	Signal to Noise
SLT	Sindrom Litik Tumor
SOAE	<i>Spontaneous Otoacoustic Emission</i>
TEOAEs	<i>Transient Evoked Otoacoustic Emission</i>
THTKL	Telinga Hidung Tenggorok dan Bedah Kepala Leher
TNM	Tumors, Nodes, Metastase
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
USG	Ultrasoonografi
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker Nasofaring (KNF) adalah keganasan sel skuamosa yang berasal dari lapisan epitel nasofaring. Dalam bidang ilmu kesehatan Telinga, Hidung, Tenggorok, dan Bedah Kepala Leher (THT-KL), KNF merupakan salah satu keganasan pada traktus aerodigestivus atas yang cukup mendapatkan banyak perhatian global karena angka kematian yang ditimbulkannya (Pieter, 2013). Berdasarkan global cancer statistics diperkirakan jumlah insiden KNF sekitar 84400 dengan angka kematian mencapai 51600 di tahun 2008. (Faisal H, 2015)

KNF memiliki angka kejadian yang tinggi di wilayah Cina Selatan, Asia Tenggara, Jepang, Afrika Utara, dan Asia Tengah. Insiden rata-rata KNF di Cina Selatan adalah 15 sampai 50 per 100.000 penduduk. Asia Tenggara merupakan daerah endemik KNF, karena lebih dari 71% kasus baru berasal dari daerah ini (Chua et al., 2016). Indonesia memiliki populasi terbesar (2,64 juta pada 2017) di antara negara-negara di Asia Tenggara, di mana KNF menempati urutan kelima tertinggi di antara neoplasma ganas. (UICC New Global Cancer Data of GLOBOCAN, 2018) Insiden rata-rata KNF di Indonesia 6.2 per 100.000 penduduk atau 12.000 kasus baru setiap tahun, dengan perbandingan antara laki-laki dan wanita adalah 2-3:1 (Adham M *et al*, 2014)

Di Indonesia kejadian KNF hampir merata diseluruh daerah yaitu 3,9 per 100.000 kejadian setiap tahun (Putri, 2011). Di RSUPN Dr Cipto

Mangunkusumo ditemukan adanya kasus KNF sebanyak 100 kasus baru setiap tahunnya (Roezin A *et al.*, 2014). Di RS H Adam Malik Medan ditemukan bahwa penderita KNF yang paling banyak yaitu berasal dari Suku Batak yaitu 46,7% dari 30 kasus. Berdasarkan data RS Kanker Dharmais pada tahun 2003-2007 diketahui bahwa kanker nasofaring ada di urutan ketiga setelah kanker mammae dan serviks. Sejak tahun 2006-2008 diketahui ada 45 kasus KNF yang berada di wilayah Sumatera Barat hal itu diketahui berdasarkan data dari Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr M. Djamil Padang dan RSUD Achmad Muchtar Bukittinggi. Tipe KNF yang banyak terjadi yaitu tipe 2 dan 3. Menurut penelitian di RS H Adam Malik tahun 2011 ditemukan bahwa laki-laki lebih berisiko terkena KNF yaitu sebesar 68% dibandingkan perempuan 31,8% dan untuk usia yang paling sering terkena yaitu usia diatas 41 tahun (Melani W *et al.*, 2013).

Insidensi di Makassar provinsi Sulawesi Selatan, dilaporkan pada Rumah Sakit Dr.Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2004 sampai dengan Juni 2007 didapatkan 33% dari keganasan di bagian telinga, hidung dan tenggorok. (Punagi, 2013) Sedangkan selama periode 8 tahun (2011-2019) ditemukan 280 kasus KNF dengan perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 2:1, dimana didapatkan 188 kasus pada laki-laki (67%) dan 92 kasus pada perempuan (33%). (Bachri & Djufri, 2020) Pada penelitian yang

dilakukan oleh Miskad pada tahun 2014 di laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin, selama periode 10 tahun, dari tahun 2005 – 2014, didapatkan 339 kasus KNF dari total sampel 11.023 kanker, dimana KNF menduduki urutan ke-9, dengan kanker payudara menduduki urutan pertama.

Modalitas utama untuk penataksanaan KNF adalah radioterapi dan kemoterapi. Radioterapi adalah metode pengobatan penyakit maligna dengan menggunakan sinar peng-ion, bertujuan untuk mematikan sel-sel tumor sebanyak mungkin dan memelihara jaringan sehat disekitar tumor agar tidak menderita kerusakan terlalu berat. Karsinoma nasofaring bersifat radioresponsif sehingga radioterapi tetap merupakan terapi terpenting. Jumlah radiasi untuk keberhasilan melakukan radioterapi adalah 5.000 sampai 7.000 cGy. (Firdaus, 2012)

Terapi lain selain radioterapi yang dapat diberikan pada penderita KNF adalah pemberian kemoterapi, Tujuan kemoterapi untuk menyembuhkan pasien dari penyakit tumor ganas. Kemoterapi bisa digunakan untuk mengatasi tumor secara lokal dan juga untuk mengatasi sel tumor apabila ada metastasis jauh. (Firdaus, 2012)

Pemberian kemoterapi dapat diberikan sebagai kemoterapi adjuvan, kemoterapi neoadjuvan ataupun kemoterapi konkuren. Secara definisi kemoterapi adalah golongan obat-obatan yang dapat menghambat pertumbuhan kanker atau bahkan membunuh sel kanker. Obat-obat anti kanker dapat digunakan sebagian terapi tunggal (*active*

single agents), tetapi pada umumnya berupa kombinasi karena dapat lebih meningkatkan potensi sitotoksik terhadap sel kanker. Selain itu sel – sel yang resisten terhadap salah satu obat mungkin sensitif terhadap obat lainnya. Dosis obat sitostatika dapat dikurangi sehingga efek samping menurun. (Firdaus, 2012) Beberapa regimen kemoterapi antara lain adalah Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil , Methotrexate, Paclitaxel dan Docetaxel. Obat kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah golongan platinum dan lebih efektif apabila digunakan secara kombinasi. Obat kemoterapi golongan platinum, seperti Cisplatin dan Carboplatin, adalah regimen terapeutik yang efektif untuk KNF. Namun, dengan efek samping ototoksiknya, dapat menyebabkan 60% pasien terjadi gangguan pendengaran yang mengakibatkan kesulitan dalam berkomunikasi dengan lingkungannya dan juga terisolasi. (Apriliana, et al., 2019)

Cisplatin (*cis-diamminedichloroplatinum*) adalah salah satu obat kemoterapi yang saat ini paling banyak digunakan. Cisplatin mempunyai efek samping ototoksik. Efek ototoksik Cisplatin yaitu terjadi gangguan dengar sensorineural yang *irreversible*, progresif, bilateral dimulai pada frekuensi 8000 Hz yang akhirnya akan mengenai frekuensi yang lebih rendah jika terapi dilanjutkan dan disertai dengan tinitus. (Kristanti, et al., 2010) Insidens gangguan dengar dari beberapa penelitian mendekati 90-100%. (Rybak L, et al., 2008) Cisplatin merusak sel rambut luar koklea secara progresif dari basis ke apeks, sehingga

gangguan dengar sensorineural terjadi mulai pada frekuensi tinggi. Pada keadaan seluruh sel rambut luar sudah rusak, kerusakan dapat mengenai sel rambut dalam dan sel penunjang. Ototoksisitas Cisplatin tidak terbatas pada sel rambut saja. Selain itu dilaporkan dapat juga terjadi atrofi stria vaskularis, kolaps membran Reissner dan degenerasi ganglion spiralis. Mekanisme ototoksik Cisplatin terjadi melalui proses apoptosis yang diinduksi oleh peningkatan radikal bebas di telinga dalam yang diinduksi cisplatin. (Kristanti, et al., 2010)

Sel rambut luar koklea berperan dalam meningkatkan atau mempertajam puncak gelombang berjalan dengan meningkatkan aktivitas membran basilaris pada frekuensi tertentu. 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. Adanya proses *cochlear amplifier* tersebut didukung oleh fenomena emisi otoakustik, yaitu bila telinga diberi rangsangan akustik, maka dapat memberikan pantulan energi yang lebih besar dari rangsangan yang diberikan. Kerusakan pada sel rambut luar mengakibatkan terjadinya gangguan pada proses emisi otoakustik. Kerusakan sel rambut luar koklea akibat Cisplatin terjadi mulai hari ketiga pada bagian basal dan berlanjut hingga ke apeks. (Rybak L, et al., 2008)

Namun untuk mengurangi efek samping dari penggunaan kemoterapi Cisplatin dapat juga digunakan obat antioksidan. Obat

antioksidan untuk pencegahan gangguan dengar sensorineural akibat terapi Cisplatin pernah diteliti oleh Santosa pada tahun 2012 dengan menggunakan obat Alfa Tokoferol didapatkan kejadian ototoksik setelah siklus pertama lebih rendah secara bermakna pada kelompok kemoterapi Cisplatin yang mendapat terapi Alfa Tokoferol (33,3%) dibandingkan dengan kelompok yang mendapat kemoterapi Cisplatin saja (66,7%). Demikian juga dengan kejadian ototoksik setelah siklus kedua lebih rendah secara bermakna pada kelompok 5 kemoterapi Cisplatin yang mendapat terapi Alfa Tokoferol (50%) dibandingkan kelompok yang mendapat kemoterapi Cisplatin saja (88,9%). Hal ini membuktikan bahwa terapi Alfa Tokoferol peroral dapat mencegah efek ototoksik akibat cisplatin pada penderita tumor ganas. Pada penelitian ini dipilih Ginkgo Biloba karena ekstrak daun Ginkgo Biloba memiliki kelebihan mengandung *flavonoid* dan *terpenoid*, dua senyawa kimiawi penting yang banyak berperan sebagai antioksidan. Beberapa percobaan pada hewan telah berhasil membuktikan hal tersebut, namun masih diperlukan penelitian pada manusia untuk dapat memastikan peran otoprotektif Ginkgo Biloba terhadap efek ototoksik akibat Cisplatin pada manusia. (Francis V, 2012 ; Paul Smith, 2004) Efek neurotoksik dan ototoksik akibat Cisplatin disebabkan karena terbentuknya radikal bebas yang berlebihan. Dari penelitian Marshall telah diketahui bahwa ekstrak Ginkgo Biloba dengan dosis 80 mg sudah terbukti mempunyai peran neuroprotektif terhadap efek neurotoksik akibat cisplatin pada

manusia. (Rybak, et al., 2009) Tumbuhan Ginkgo Biloba termasuk dalam *famili Ginkgoaceae* adalah tumbuhan tertua dan bahkan disebut sebagai *living fossil*. Ekstrak daun Ginkgo mengandung *flavonoid* dan *terpenoid*, dua senyawa kimiawi penting yang banyak berperan dalam memodifikasi berbagai kelainan dan penyakit sistem kardiovaskuler. Khasiat terapi tumbuhan ini antara lain : menghambat kepikunan pada orang lanjut usia dan penyakit Alzheimer, gangguan kardiovaskuler, penenang, pembangkit syahwat, tinnitus, penyakit kelainan pada retina, kulit, antioksidan bahkan sebagai antibiotika. (Francis V, 2012 ; Paul Smith, 2004) Karena kesamaan dalam proses patofisiologi tersebut, diharapkan ginkgo biloba juga mempunyai peran otoprotektif terhadap efek ototoksik akibat Cisplatin pada manusia.

Monitoring Audiologi untuk mencegah gangguan dengar karena obat ototoksik sangat penting, karena berdasarkan hal tersebut kita dapat merubah dosis obat, mengganti obat atau memberikan obat antioksidan, serta memberikan penjelasan kepada pasien, sehingga gangguan dengar sensorineural yang lebih berat dapat dihindari dan pasien sudah siap mental dengan risiko yang akan terjadi. (Sheth et al, 2017) Alat elektrofisiologi yang digunakan untuk mengetahui keadaan dan fungsi sel rambut luar koklea secara cepat dan objektif adalah *otoacoustic emission* (OAE). Sel rambut luar koklea mengeluarkan emisi yang ditangkap oleh OAE. *Distortion product otoacoustic emission* (DPOAE) dapat mendeteksi respons pada frekuensi tinggi yang

merupakan frekuensi sensitif untuk mendeteksi ototoksisitas. (Kristanti, et al., 2010)

Cara terbaik untuk menurunkan efek ototoksik adalah dengan melakukan deteksi dini, karena belum adanya pencegahan yang secara klinis terbukti menurunkan tanpa mengurangi efek anti neoplastik. Pemeriksaan audiometri dapat menjadi salah satu sarana sebagai deteksi dini gangguan pendengaran akibat ototoksik. (Apriliana, et al., 2019) Pemeriksaan audiometri nada murni merupakan pemeriksaan yang sederhana dan paling sering digunakan untuk mendeteksi adanya gangguan pendengaran. Beberapa penelitian telah menilai gambaran audiogram penderita yang mendapat terapi Cisplatin. Semua laporan konsisten mendapatkan gangguan pendengaran yang terjadi sensori-neural nada/ frekuensi tinggi, sesuai dengan temuan patologis yang terjadi bahwa kerusakan terutama pada bagian basal koklea. (Rahman, et al., 2010)

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini agar didapatkan suatu cara/terapi tambahan untuk mencegah atau mengurangi efek ototoksik berupa gangguan pendengaran tersebut tanpa mengurangi efektifitas Cisplatin agar penderita yang berhasil menyelesaikan pengobatan kemoterapi dengan Cisplatin masih dapat menjalani sisa hidup yang berkualitas dengan pendengaran yang berfungsi baik. Sehingga mendorong penulis untuk melakukan penelitian Mengenai Pengaruh Terapi Cisplatin Dan

Paclitaxel Dengan dan Tanpa Pemberian Ginkgo Biloba Terhadap Ambang Dengar dan Fungsi Sel Rambut Luar Koklea Penderita Karsinoma Nasofaring.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimana Pengaruh Terapi Cisplatin Dan Paclitaxel Dengan dan Tanpa Pemberian Ginkgo Biloba Terhadap Ambang Dengar dan Fungsi Sel Rambut Luar Koklea Penderita Karsinoma Nasofaring.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum :

Mengetahui Pengaruh Terapi Cisplatin Dan Paclitaxel Dengan dan Tanpa Pemberian Ginkgo Biloba Terhadap Ambang Dengar dan Fungsi Sel Rambut Luar Koklea Penderita Karsinoma Nasofaring.

2. Tujuan Khusus :

- a. Menilai ambang dengar penderita karsinoma nasofaring dengan pemeriksaan Pure Tone Audiometri (PTA) sebelum pemberian

kemoterapi Cisplatin dan Paclitaxel dengan dan tanpa terapi Ginkgo Biloba.

- b. Menilai ambang dengar penderita karsinoma nasofaring dengan pemeriksaa Pure Tone Audiometri (PTA) setelah pemberian kemoterapi setelah kemoterapi siklus pertama dan kedua dengan regimen Cisplatin dan Paclitaxel dengan dan tanpa terapi Ginkgo Biloba
- c. Menilai dan membandingkan ambang dengar penderita karsinoma nasofaring sebelum dan setelah pemberian kemoterapi siklus pertama dan kedua dengan regimen Cisplatin dan Paclitaxel dengan dan tanpa Terapi Ginkgo Biloba
- d. Menilai fungsi sel rambut luar koklea dengan pemeriksaan *Distortion product otoacoustic emission* (DPOAE) sebelum pemberian kemoterapi Cisplatin dan Paclitaxel dengan dan tanpa terapi Ginkgo Biloba pada penderita karsinoma nasofaring.
- e. Menilai fungsi sel rambut luar koklea dengan pemeriksaan *Distortion product otoacoustic emission* (DPOAE) setelah pemberian kemoterapi siklus pertama dan kedua dengan regimen Cisplatin dan Paclitaxel dengan dan tanpa terapi Ginkgo Biloba pada penderita karsinoma nasofaring
- f. Menilai dan Membandingkan fungsi sel rambut luar koklea penderita karsinoma nasofaring sebelum dan setelah pemberian kemoterapi siklus pertama dan kedua dengan regimen Cisplatin dan Paclitaxel disertai terapi Ginkgo Biloba dan tanpa disertai terapi Ginkgo Biloba.

D. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan data pengaruh pemberian kemoterapi yang disertai pemberian Ginkgo Biloba
2. Apabila pemberian Ginkgo Biloba didapatkan hasil yang positif maka dapat digunakan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan kemoterapi
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai data untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

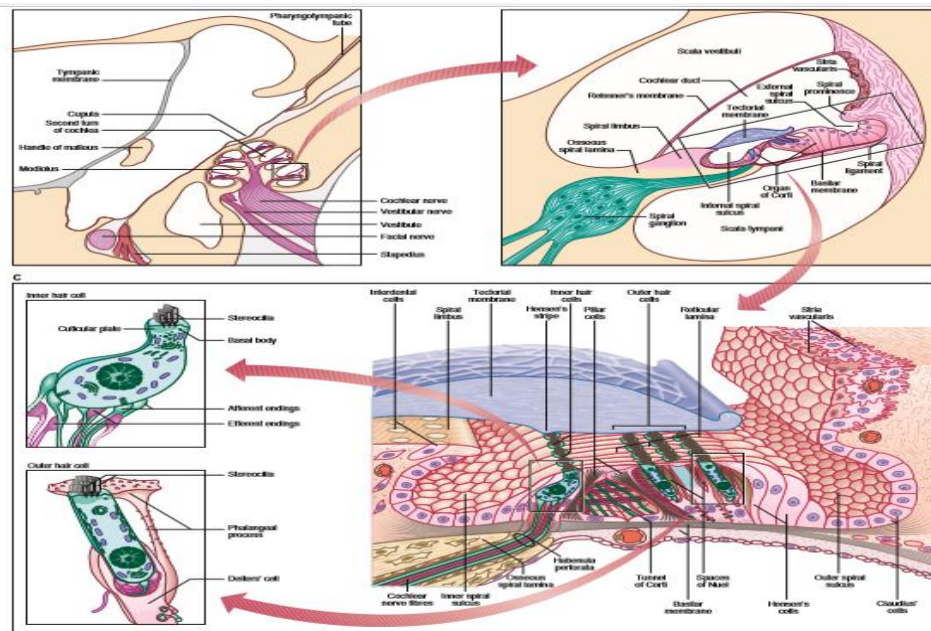
A. Anatomi Telinga Dalam

Telinga dalam atau labirin merupakan organ pendengaran dan keseimbangan yang penting, terdiri dari labirin oseus dan membranous. Labirin oseus dan membranous ini memiliki bagian vestibuler yang terdiri dari 3 buah kanalis semisirkularis dan bagian koklea yang berupa dua setengah lingkaran. Bagian vestibuler berhubungan dengan keseimbangan sedangkan bagian koklearis merupakan organ pendengaran. (Dhingra, 2014)

1. Koklea

Struktur duktus koklea dan ruang periotik sangat kompleks membentuk suatu sistem dengan tiga ruang tubuler yaitu skala vestibuli, skala media dan skala timpani. Pada potongan melintang koklea tampak skala vestibuli di sebelah atas dan skala timpani di

sebelah bawah. Skala vestibuli dan skala timpani berisi perilimfe yang kaya natrium dan rendah kalium, sedangkan skala media berisi endolimfe dengan kadar natrium yang rendah dan kadar kalium yang tinggi. Pada waktu koklea di rangsang oleh suara, skala media dan isinya akan bergerak sebagai satu unit. Dasar skala vestibuli adalah membran vestibuli (Reissner's membrane), sedangkan dasar skala media adalah membran basalis. Membran ini sempit pada basisnya dan melebar pada apeks. (Wackym & Snow, 2016)



Gambar 1. Koklea A, Bagian horizontal melalui tulang temporal kiri yang menunjukkan posisi koklea sehubungan dengan rongga timpani. B, Bagian A melalui putaran kedua koklea yang terlihat pada A. Modiolus ada di kiri. C, Struktur organ koklea Corti dan stria vascularis, menunjukkan susunan berbagai jenis sel dan persarafannya secara keseluruhan. Organisasi sel-sel rambut bagian dalam dan luar dan koneksi sinaptiknya

juga digambarkan. A dan B diambil dari bagian histologis. (Stranding S., 2016)

Koklea diperdarahi oleh arteri labirin yang masuk melalui meatus akustikus internus bersama nervus VII yang merupakan percabangan arteri serebellar inferior anterior. Sedangkan persarafan koklea didapatkan dari tiga serabut otonom, aferen dan eferan. (Dhingra, 2014)

2. Organ Corti

Organ corti merupakan suatu struktur yang kompleks terdiri dari tiga bagian utama yaitu sel penunjang, sel-sel rambut dan membran tektoria. Lamina retikular dan membran tektoria merupakan dua membran didalam organ corti yang penting dalam fungsi transduksi sehingga suatu energi suara dengan frekuensi tinggi akan dipusatkan pada ujung basal koklea, sedangkan frekuensi rendah terbagi secara progresif sepanjang organ corti. (Wackym & Snow, 2016)

Organ corti terdiri dari satu baris sel rambut dalam dan tiga baris sel rambut luar. Sel-sel ini diinervasi oleh serabut saraf aferen dengan pola yang berbeda. 90% dari serabut saraf aferen berakhir

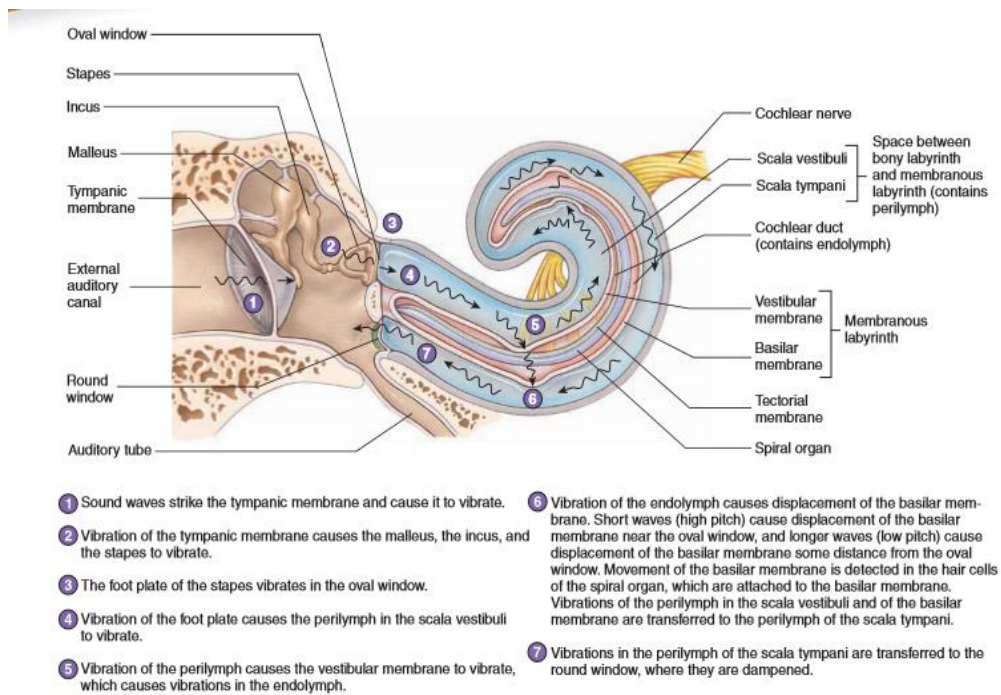
pada sinaps yang langsung menuju ke sel rambut dalam. Selebihnya 10% dari saraf aferen menginnervasi sel-sel rambut luar. Berbeda dengan halnya dengan saraf eferen, saraf ini tidak langsung menginnervasi sel-sel rambut dalam tapi berakhir di dekat badan sel rambut dalam. Di sisi lain sinaptik saraf eferen banyak terdapat pada dalam sel-sel rambut luar. Akson kemudian berjalan melalui saluran-saluran di dalam modiolus, melingkar membentuk bagian auditorius nervus VIII. Sersbut- serabut ini memasuki pons pada daerah kedua nucleus koklear, dorsal dan ventral. (Wackym & Snow, 2016; Dhingra, 2014)

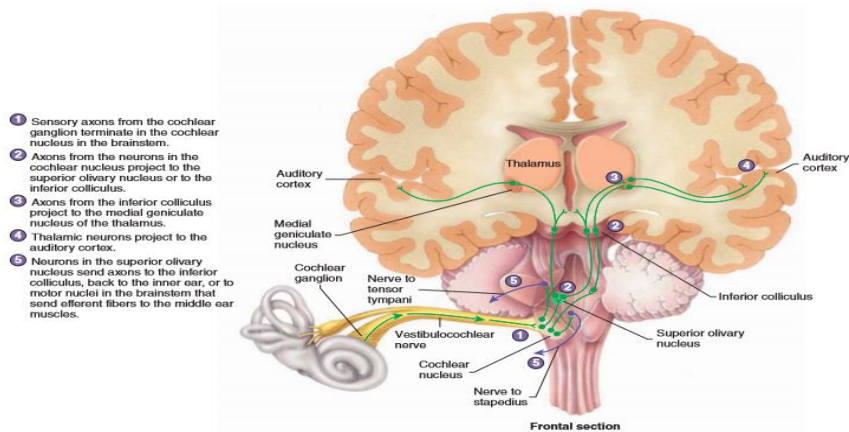
B. Fisiologi Pendengaran

Proses mendengar diawali dengan ditangkapnya energi bunyi oleh daun telinga dalam bentuk gelombang yang dialirkan melalui udara atau tulang ke koklea. Getaran tersebut menggetarkan membran timpani diteruskan ke telinga tengah melalui rangkaian tulang pendengaran yang akan mengamplifikasi getaran melalui daya ungkit tulang pendengaran dan perkalian perbandingan luas membran timpani dan foramen ovale. (VanPutte C. et al., 2017)

Energi getar yang telah diamplifikasi ini akan diteruskan ke stapes yang menggerakkan tingkap lonjong sehingga perilimfa pada skala vestibuli bergerak. Getaran diteruskan melalui membrana Reissner yang mendorong endolimfa, sehingga akan menimbulkan gerak relatif antara membran basilaris dan membran tektoria. Proses ini merupakan rangsang

mekanik yang menyebabkan terjadinya defleksi stereosilia sel-sel rambut, sehingga melepaskan neurotransmitter kedalam sinapsis yang akan menimbulkan potensial aksi pada saraf auditorius. Ujung-ujung saraf VIII yang menempel pada dasar sel sensorik akan menangkap impuls diteruskan ke ganglion spiralis corti, nerus VIII, nucleus koklearis, kompleks olivarius, lemniscus lateralis, kolikulus inferior, korpus genikulatum medial dan korteks auditorius (area broadman 41). (Dhingra, 2014)





Gambar 2 Fisiologi Pendengaran (VanPutte C. et al., 2017)

C. Pure Tone Audiometri (PTA)

Audiometer adalah alat elektronik yang dapat menghasilkan nada murni yang relative bebas bising dan intensitasnya dapat diatur (biasanya sebesar ± 5 dB dengan rentang antara -10 dB hingga 100 dB). Alat ini terdiri dari bagian untuk mengatur intensitas bunyi dan frekuensi, headphone untuk memeriksa hantaran udara (air conduction), bone conductor untuk memeriksa hantaran tulang (bone conduction). Interpretasi hasil digambarkan dalam suatu diagram yang disebut audiogram. (Soetirto I et al., 2007)

Tujuan pemeriksaan PTA adalah untuk menentukan ambang dengar penderita, yaitu intensitas terendah yang masih dapat di dengar oleh penderita pada hantaran udara dan hantaran tulang sehingga dapat diperoleh informasi mengenai derajat dan jenis gangguan pendengaran dan ketulian penderita. Frekuensi yang diperiksa adalah 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, dan 8000 Hz (kadang tersedia pula

nada interval setengah oktaf 750, 1500, 3000, dan 6000 Hz). Frekuensi ini tidak mencakup seluruh frekuensi pendengaran yang dapat didengar oleh manusia (20- 20.000 Hz) namun diperkirakan mencakup frekuensi percakapan. (Dhingra , 2014)

Derajat gangguan pendengaran dan ketulian di tentukan dengan menghitung nilai rata-rata ambang dengar hantaran udara pada frekuensi 500, 1000, 2000, dan 4000 Hz lalu dibagi 4. Derajat gangguan pendengaran dan ketulian dari nilai rata-rata kemudian dikategorikan beratnya berdasarkan International Standard Organization yaitu pendengaran normal (≤ 25 dB), gangguan pendengaran ringan (26-40 dB), gangguan pendengaran sedang (41-55 dB), gangguan pendengaran sedang berat (56-70 dB), gangguan pendengaran berat (71-90 dB). Dan gangguan pendengaran sangat berat (>90 dB). Jenis gangguan pendengaran dan ketulian ditentukan dengan melihat ada tidaknya air bone gap sebesar 10 dB atau lebih pada 2 frekuensi berdekatan. Gangguan pendengaran konduktif yang disebabkan oleh komponen konduksi bagian telinga luar hingga ossicula auditiva ditandai dengan gambaran hantaran tulang yang normal, hantaran udara > 25 dB, dan terdapat jarak (gap) sebesar > 10 dB antara hantaran tulang dan hantaran udara pada pemeriksaan audiometri nada murni. Gangguan pendengaran sensorineural disebabkan oleh kerusakan komponen sensoris dan neural telinga dalam dan ditandai dengan gambaran hantaran tulang dan hantaran udara yang lebih dari 25 dB

dan saling berhimpit satu sama lain pada pemeriksaan audiometri nada murni. Gangguan pendengaran campuran (mixed) disebabkan oleh kerusakan komponen konduksi dan sensorineural telinga sehingga memberikan gambaran hantaran tulang dan hantaran udara yang lebih dari 25 dB dan terdapat jarak sebesar 25 dB pada antara hantaran tulang dan hantaran udara pada pemeriksaan audiometri nada murni. (Gelfand SA, 2016 ; Soetirto I et al., 2007)

D. Otoacoustic Emission (OAE)

Oto Acoustic Emission (OAE) adalah suara dengan intensitas rendah yang dihasilkan oleh koklea. Suara klik dengan intensitas sedang atau kombinasi dua nada yang cukup akan mengaktifkan pergerakan atau motilitas sel rambut luar. Pergerakan sel rambut luar akan menghasilkan energi mekanik di koklea yang selanjutnya dipancarkan keluar melalui sistem telinga tengah dan membran timpani ke liang telinga luar. Getaran membran timpani selanjutnya menimbulkan signal akustik yang dapat di deteksi dengan mikrofon yang sensitif. OAE adalah suatu Teknik pemeriksaan koklea yang relatif baru, berdasarkan prinsip elektrofisiologik yang objektif, cepat, mudah, non invasive, dengan sensitifitas mendeteksi 100%. Analisis gelombang OAE dilakukan berdasarkan perhitungan statistic yang menggunakan program computer. (Hall, 2000)

Prinsip pemeriksaan OAE adalah memberikan stimulus bunyi tertentu melalui loudspeaker mini yang terdapat dalam probe (insert probe) dengan bagian luarnya dilapisi karet lunak (probe tip) yang ukurannya dapat dipilih sesuai dengan besarnya liang telinga. Insert probe dipasang di liang telinga sehingga stimulus bunyi dapat masuk tanpa hambatan dan menggetarkan membran timpani, selanjutnya melalui telinga tengah akan mencapai koklea. Pada saat stimulus bunyi mencapai sel-sel rambut koklea yang sehat, sebagai respon maka sel rambut dalam tersebut akan memancarkan emisi akustik yang dapat dipantulkan ke arah luar (echo) menuju telinga tengah dan liang telinga. Emisi akustik yang tiba di telinga tengah akan direkam oleh mikrofon mini yang juga berada di dalam insert probe. Selanjutnya akan diproses oleh mesin OAE melalui program computer sehingga hasilnya dapat ditampilkan di layar monitor. (Hall, 2000)

Ada dua jenis pemeriksaan OAE yaitu spontan dan evoked. Evoked OAE secara klinis lebih bermanfaat, karena diperoleh dari stimulus akustik pada level sedang yaitu pada 50-80 dB SPL pada liang telinga luar, (Hall,2000).

Otoacoustic Emission dapat dibagi menjadi beberapa tipe berdasarkan sumber stimulus:

1. Spontaneous Otoacoustic Emission (SOAEs). Emisi ini timbul tanpa adanya stimulus akustik dari luar, dapat ditemukan pada sekitar 50% orang dengan pendengaran normal dan dapat dideteksi sebagai suatu nada rendah kontinyu.

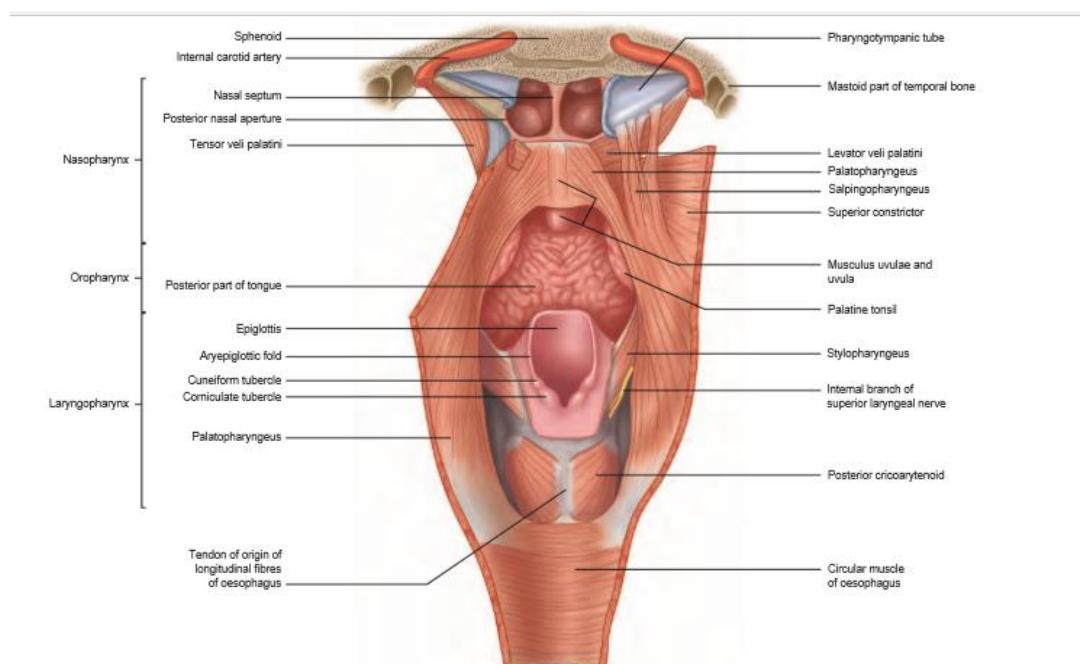
2. Transient Evoked Otoacoustic Emission (TEOAEs). Emisi ini selalu dapat di deteksi sebagai respon terhadap stimulus singkat (bunyi klik) pada subyek dengan pendengaran normal. TEOAEs direkam dari pantulan stimulus yang timbul sebagai respon terhadap stimulus. Sebuah probe mikrofon yang di masukkan kedalam MAE akan dapat merekam signal akustik tersebut.
3. Distorsion Product Otoacoustic Emission (DPOAE). Distorsi akustik pada cochlear amplifier dapat di deteksi dengan memberikan stimulus dua nada kontinyu yang berbeda tetapi pada frekuensi yang berdampingan. Pada saat dua frekuensi stimulus dipilih secara tepat maka distorsion product akan muncul sebagai nada interfensi yang memberikan respon emisi yang sangat berdekatan dengan frekuensi stimulus tetapi tidak serupa. (Hall, 2000)

E. Karsinoma Nasofaring

1. Anatomi

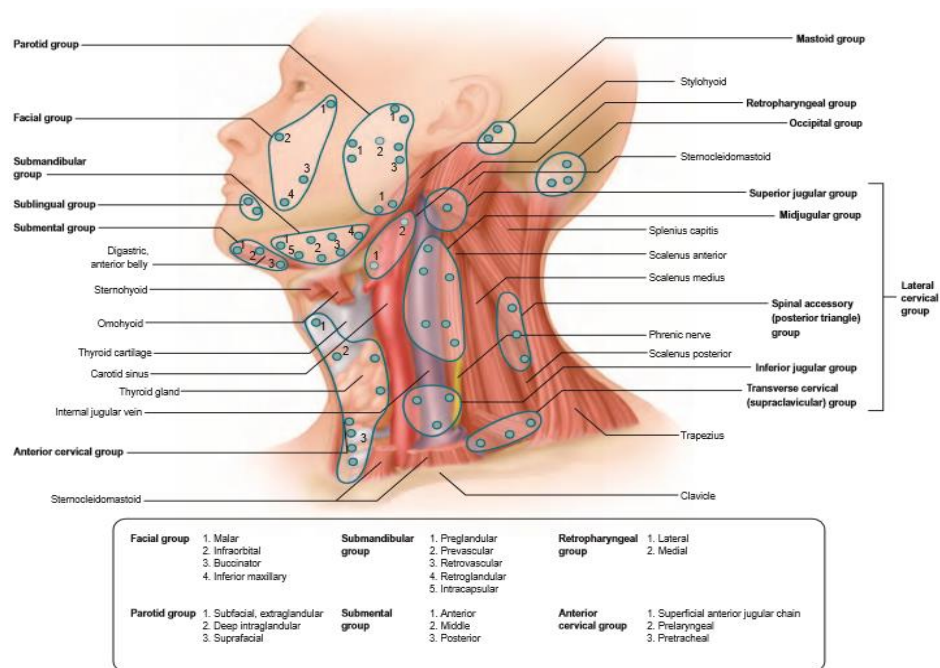
Nasofaring merupakan suatu rongga dengan dinding kaku di superior, posterior dan lateral yang secara anatomi termasuk bagian faring. Ke anterior berhubungan dengan rongga hidung melalui koana dan tepi belakang septum nasi, sehingga sumbatan hidung merupakan gangguan yang sering timbul. Ke arah posterior dinding nasofaring melengkung ke supero-anterior dan terletak di bawah os sfenoid, sedangkan bagian belakang nasofaring berbatasan dengan ruang

retrofaring, fascia pre vertebralis dan otot-otot dinding faring. Pada dinding lateral nasofaring terdapat orifisium tuba eustakius dimana orifisium ini dibatasi superior dan posterior oleh torus tubarius, sehingga penyebaran tumor ke lateral akan menyebabkan sumbatan orifisium tuba eustakius dan akan mengganggu pendengaran. Ke arah posterosuperior dari torus tubarius terdapat fossa Rosenmuller yang merupakan lokasi tersering karsinoma nasofaring. Pada atap nasofaring sering terlihat lipatan-lipatan mukosa yang dibentuk oleh jaringan lunak sub mukosa, dimana pada usia muda dinding postero superior nasofaring umumnya tidak rata. Hal ini disebabkan karena adanya jaringan adenoid (Shah et al., 2020)



Gambar 3. Nasofaring, orofaring dan laringofaring (Stranding S, 2016)

Histologi dari Nasofaring diliputi oleh epitel bersilia saluran napas. Variasi epitel skuamosa juga sering ditemui pada nasofaring. Kanker nasofaring memiliki beberapa jalur penyebaran lokal dengan perluasan yang paling sering adalah rongga hidung, sinus, orofaring, ruang parafaring, dan basis kranii. Struktur orbita, vertebra servikal, dan struktur pterygoid pada stadium lanjut dapat terlibat. Tumor dapat meluas melalui foramen laserum, ovale, atau spinosum yang berpotensi melibatkan saraf kranial II hingga VI. Tumor dapat mencapai cranium melalui kanalis karotikus, foramen jugularis atau kanalis hipoglosus pada kasus yang lebih jarang. (Faisal H., 2015)



Gambar 4. Kelenjar Getah Bening Kepala dan Leher. (Standring S., 2016)

Nasofaring mendapat suplai darah dari cabang eksternal arteri karotis dengan drainase vena menuju pleksus faringeal menuju vena jugularis interna. Persarafan nasofaring diperoleh dari cabang saraf kranial V2, IX, dan X serta saraf simpatis. Nasofaring kaya akan jaringan limfatik dengan beberapa jalur drainase. Level pertama adalah Kelenjar Getah Bening (KGB) yang berada di ruang parafaring dan retrofaring. Pasangan kelenjar yang paling tinggi dari rantai tersebut dinamakan nodes of Rouvière. Drainase menuju rantai jugular dapat melalui kelenjar parafaring atau melalui jalur langsung yang terpisah menuju rantai spinal aksesorius di segitiga posterior. Sementara itu drainase dapat menuju ke sisi kontralateral dan bagian bawah rantai servikal menuju kelenjar supralavikula. (Faisal H., 2015)

Saat lahir, epitel nasofaring utamanya tersusun atas epitel kolumnar pseudokompleks yang melapisi sebagian besar jalan nafas atas. Saat bertambah usia, area epitel ini secara cepat digantikan epitel skuamous kompleks, sehingga sebelum berumur 10 tahun, sebagian besar mukosa nasofaring, kecuali yang melapisi dasar adenoid, telah diganti dengan epitel skuamous kompleks. Beberapa peneliti mengemukakan bahwa perubahan ini tidak secara intrinsik diprogram secara genetik, namun perubahan itu menggambarkan reaksi metaplastik terhadap pengaruh lingkungan. Sepanjang dinding nasofaring lateral, tersisa bercak-bercak kecil epitel kolumnar pseudokompleks, saling bercampur dengan mukosa skuamous kompleks di regio nasofaring, dimana dua jenis epitel

ini bertemu, jenis ketiga berupa epitel transisional atau intermedia. Epitel transisional berisi sel-sel kuboid atau globular dan dinamakan demikian karena kemiripan mikroskopiknya dengan epitel transisional vesica urinaria. Membran mukosa nasofaring juga berisi elemen-elemen jaringan limfoid dan kelenjar salivatorius minor, yang merupakan pertimbangan penting dalam membuat diagnosis banding suatu massa di tempat ini (Witte, 2010).

2. Definisi

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel mukosa atau jaringan limfoepitelial nasofaring terutama pada fosa Rosenmuller yang terletak di bagian belakang atas torus tubarius (Putri, et al., 2017) KNF sering tumbuh di dinding lateral nasofaring, termasuk *Fossa Rosenmuller* yang merupakan daerah transisional dimana epitel kuboid berubah menjadi epitel skuamosa. Kemudian KNF dapat menyebar ke sisi dinding lateral lain, posterosuperior, dasar tengkorak, palatum, hidung, dan orofaring (Shah et al, 2020).

3. Etiologi

Sampai sekarang etiologi KNF belumlah jelas benar, akan tetapi virus Epstein-Barr (EBV) dinyatakan sebagai etiologi utama penyebab KNF. Secara umum, KNF disebabkan oleh 3 faktor yaitu kerentanan EBV, genetik dan faktor lingkungan. Kerentanan

genetik dan EBV merupakan faktor tetap sementara faktor lingkungan merupakan faktor pendukung. (Faisal H., 2015)

4. Gejala Klinis

Gejala klinis yang muncul dapat berupa massa leher, epistaksis, sumbatan hidung, perubahan suara, otalgia, penurunan pendengaran, atau neuropati kranialis. Massa atau benjolan pada leher menjadi alasan paling sering pasien KNF melakukan pemeriksaan dan sekitar 60-90% penderita KNF memiliki metastasis kelenjar leher pada evaluasi menggunakan modalitas pencitraan. Benjolan yang muncul paling sering adalah unilateral namun tidak jarang terjadi pada bilateral leher. Benjolan tersebut biasanya tidak disertai nyeri kecuali terdapat proses inflamasi atau infeksi yang menyertai. (Adham M et al, 2012)

Pasien KNF juga sering memberikan keluhan pada hidung di antaranya ingus bercampur darah yang keluar dari anterior maupun posterior hidung serta sumbatan hidung unilateral atau bilateral. Pasien kadang bersuara sengau akibat sumbatan pada hidung sehingga kadang disalahartikan sebagai sinusitis atau rinitis. Apabila keluhan pada hidung ini terjadi maka sangat penting dilakukan evaluasi yang menyeluruh dari kondisi nasofaring. Selain itu pasien juga dapat merasakan kurangnya pendengaran yang disebabkan oleh sumbatan pada saluran tuba eustachius yang mengakibatkan otitis media efusi. Keluhan tersebut pada keadaan normal jarang terjadi pada populasi dewasa, sehingga kondisi ini dapat menjadi tanda kemungkinan ke arah KNF. Oleh karena itu, pemeriksaan nasofaring dapat dilakukan apabila didapatkan otitis media yang tidak membaik dalam jangka waktu 2-3 minggu pada pasien dewasa. Keluhan telinga lainnya dapat berupa

tinitus unilateral dan otalgia akibat infiltrasi tumor ke saraf glossofaringeus.(Chua D.T.T, et al., 2014)

Nyeri kepala dan keluhan yang berhubungan dengan keterlibatan intrakranial merupakan tanda bahwa penyakitnya telah mencapai stadium lanjut. Saraf kranialis yang paling sering terlibat adalah saraf V dan VI yang memberikan keluhan parestesia atau baal pada wajah dan diplopia. Saraf kranialis lain yang dapat terlibat adalah saraf III, namun kelumpuhan saraf ini tidak dapat terjadi tanpa gangguan saraf V dan VI. Keterlibatan saraf kranialis IX, X, XI dan XII dapat muncul pada KNF lokal lanjut. Gejala pada kasus yang lanjut di antaranya trismus, disfagia, dan proptosis. Trismus terjadi akibat infiltrasi pada otot pterygoid. (Lo S.S et al, 2010)

5. Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis sistematis, pemeriksaan fisis THT, radiologi yang meliputi foto polos, CT-Scan dan atau MRI untuk melihat massa tumor, sedang untuk melihat adanya metastasis jauh, dapat diketahui melalui pemeriksaan foto toraks, *bone survey*, USG hati dan PET Scan. (Faisal H. et al, 2015)

Pemeriksaan patologi dapat berupa pemeriksaan sitologi; biopsi sikatan (*brush*) atau histopatologi dengan melakukan biopsi nasofaring dengan atau tanpa bantuan endoskop. Pemeriksaan serologis yaitu dengan mendeteksi antibodi yang dihasilkan oleh EBV (Lo S.S, et al., 2010).

6. Histopatologi

Menurut WHO tahun 2005, KNF dapat dibagi dalam 3 jenis gambaran histopatologi yaitu : (Shah et al, 2020)

a. Karsinoma sel skuamosa dengan keratinisasi.

Tipe ini mempunyai sifat pertumbuhan yang jelas pada permukaan mukosa nasofaring. Sel kanker dapat berdiferensiasi baik dan menghasilkan relatif cukup banyak bahan keratin baik di dalam sitoplasma maupun di luar sel. Sebanyak 25% KNF merupakan karsinoma tipe I di Amerika Serikat, namun hanya 1-2% di populasi endemik (Lin, 2016).

b. Karsinoma sel skuamosa tanpa keratinisasi

Karsinoma tanpa keratinisasi selanjutnya disubklasifikasi menjadi subtipe yaitu *differentiated* dan *undifferentiated*. Subtipe karsinoma nonkeratinisasi yang *undifferentiated* sangat umum di Asia Tenggara, di mana ia mewakili 15% hingga 20% dari semua kanker dan dianggap terkait dengan infeksi EBV. EBV dapat dideteksi pada sel tumor dari hampir semua karsinoma nonkeratinisasi tetapi jarang pada NPC keratinisasi Karsinoma nasofaring non-keratinisasi yang *differentiated* menunjukkan tampilan berlapis dan margin sel yang berbeda. Sebaliknya, tumor yang *undifferentiated* menunjukkan kelompok sel yang tidak berbatas tegas atau sel syncytial yang mengandung inti oval vesikuler besar dan sedikit sitoplasma eosinofilik. Varian yang *undifferentiated* sering kali menampilkan infiltrat limfoid yang

mencolok, yang menyebabkan istilah "lymphoepithelioma" yang usang). Kedua subtype imunoreaktif dengan sitokeratin. Sifat epitel tumor ini digarisbawahi oleh fakta bahwa sel tumor mengekspresikan sitokeratin tetapi tidak ada penanda hematologi atau limfoid

c. Basaloid squamous cell carcinoma

Basaloid squamous cell carcinoma merupakan varian

Squamous cell carcinoma yang langka dan agresif.

7. Penentuan Stadium

Setelah diagnosis pasti ditegakkan, stadium perlu ditentukan dengan menggunakan sistem TNM. Penentuan stadium dilakukan berdasarkan atas kesepakatan antara UICC (*Union for International Cancer Control*) dan AJCC (*American Joint Committee On Cancer*) pada tahun 2018. Penentuan stadium merupakan suatu penilaian yang mampu mendeskripsikan seberapa jauh kanker telah menyebar. Hal-hal yang menjadi pertimbangan dalam staging adalah ukuran tumor/lesi primer, seberapa dalam penetrasi tumor tersebut, invasi terhadap organ sekitarnya, luas penyebaran ke kelenjar getah bening regional, serta organ yang berada jauh dari tumor primer yang ikut terkena kanker (apabila ada). Setelah diagnosis pasti ditegakkan, stadium perlu ditentukan dengan menggunakan sistem TNM. Untuk

KNF pembagian TNM sebagai berikut, berdasarkan *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* tahun 2018:

Tumor primer (T)

- Tx : tumor primer tidak dapat dinilai
- T0 : tidak terbukti adanya tumor primer
- Tis : karsinoma in situ
- T1 : tumor terbatas di nasofaring atau meluas ke orofaring dan/kavum nasi tanpa perluasan ke parafaring
- T2 : tumor dengan perluasan ke daerah parafaring, dan/ atau keterlibatan jaringan lunak yang berdekatan (pterigoid medial, pterigoid lateral. Otot prevertebral)
- T3 : tumor melibatkan struktur tulang dasar tengkorak, vertebra cervical, struktur pterigoid, dan/atau sinus paranasal
- T4 : tumor dengan perluasan intrakranial, keterlibatan saraf kranial, hipofaring, orbita, glandula parotis, atau infiltrasi jaringan lunak yang luas di luar permukaan lateral otot pterigoid lateral

KGB Regional (N)

- Nx : KGB regional tidak dapat dinilai
- N0 : tidak ada metastasis ke KGB regional
- N1 : metastase kelenjar getah bening leher unilateral pada KGB retrofaring dengan diameter terbesar 6 cm atau kurang

dalam dimensi terbesar, di atas batas bawah dari kartilago krikoid

N2 : metastase kelenjar getah bening bilateral dengan diameter 6 cm atau kurang, di atas batas bawah dari kartilago krikoid

N3 : metastase pada kelenjar getah bening di atas 6 cm dan/atau pada fossa supraklavikular, dan atau ekstensi di bawah batas bawah kartilago krikoid

Metastasis jauh (M)

M0 : tidak ada metastase jauh

M1 : ada metastase jauh

pM1 : metastase jauh, di konfirmasi secara mikroskopis

Berdasarkan TNM tersebut di atas, stadium penyakit dapat ditentukan :

Stadium 0	:	Tis	N0	M0
Stadium I	:	T1	N0	M0
Stadium II	:	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
Stadium III	:	T2	N1	M0
		T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N0	M0

		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
Stadium IV A	:	T4	N0	M0
		T4	N1	M0
		T4	N2	M0
		setiap T	N3	M0
Stadium IV B	:	setiap T	setiap N	M1

Stadium I dan II merupakan stadium dini dari KNF, sedangkan stadium III dan IV merupakan stadium lanjut dari KNF.

8. Penatalaksanaan

Karsinoma nasofaring berdasarkan lokasi anatominya relatif tidak dapat diakses dengan reseksi bedah kuratif, umumnya dikelola dengan pengobatan non-bedah. Selain itu, tumor ini sangat responsif terhadap radioterapi dan kemoterapi. Dengan demikian kombinasi kemoterapi dan radioterapi tetap menjadi pilihan pengobatan definitif awal. (Shah et al, 2020) Sampai saat ini terapi utama KNF adalah radioterapi, tetapi persoalan yang sampai saat ini yang timbul adalah angka kekambuhan KNF pasca radioterapi masih cukup tinggi, bersekitar antara 18% - 45%. Didapatkan data bahwa antara 80%-90% KNF stadium awal yang dilakukan radioterapi terjadi remisi komplit, tetapi angka keberhasilan hidup selama 5 tahun pada KNF stadium lanjut hanya mencapai 10% - 40%, dan apabila sudah didapatkan

metastasis jauh 85% akan meninggal pada tahun pertama (Kadir et al., 2018).

a. Radioterapi

Radioterapi masih merupakan terapi pilihan pada kasus KNF yang belum disertai tanda-tanda metastasis jauh. Pertimbangan pemilihan radiasi sebagai pengobatan pilihan utama untuk KNF terutama didasarkan fakta bahwa secara histopatologis kebanyakan (75%-95%) KNF dari jenis karsinoma *undifferentiated* (WHO tipe III) dan karsinoma non keratinisasi (WHO tipe II) yang lebih radiosensitif dibandingkan dengan jenis karsinoma keratinisasi. (Chen and Hu, 2015, Wei, 2012)

Radiasi eksterna (teleterapi) pada KNF stadium loko-regional harus diberikan dengan dosis yang cukup tinggi (sekitar 7000 cGy), ditujukan pada tumor primer di nasofaring dan daerah perluasan maupun metastasisnya di kelenjar getah bening leher. Radioterapi dikatakan berhasil bila tercapai eradikasi semua sel kanker yang *viable* (Kentjono, 2013a). Efek samping yang dapat disebabkan oleh radioterapi adalah Necrosis Lobus Temporalis, Cranial Neuropathy (sering mengenai nervus IX, X, XI, XII karena pengaruh radiasi terutama nervus XII) dan Xerostomia. (Perez, C.A., 2013)

b. Kemoterapi

Menurut prioritas indikasinya terapi kanker dapat dibagi dua yaitu terapi utama dan terapi adjuvan (tambahan/ komplementer/ profilaktis). Terapi utama dapat diberikan secara mandiri, namun terapi adjuvan

tidak dapat mandiri (Kentjono, 2013a). Semua kemoterapi yang diberikan untuk menangani tumor lokoregional merupakan terapi adjuvan (Agarwala, 2011) .

Selain menghambat pertumbuhan atau eradikasi (mematikan) sel kanker, beberapa jenis sitostatika dapat meningkatkan kepekaan tumor terhadap radiasi. Prioritas pemberian kemoterapi terutama untuk KNF stadium lanjut (T3-T4), atau bila dicurigai adanya metastasis jauh. Mekanisme kerja obat anti kanker terutama pada DNA yang merupakan komponen utama gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Cara kerja dari masing-masing obat sitostatika pada sel kanker tidak sama, ada yang kerjanya 1) menghambat atau mengganggu sintesis DNA, 2) merusak replikasi DNA, 3) mengganggu transkripsi DNA oleh RNA, 4) mengganggu kerja gen. (Kentjono, 2013a)

Sitostatika adalah golongan obat-obatan yang dapat menghambat pertumbuhan kanker atau bahkan membunuh sel kanker. Obat anti kanker ini dapat digunakan tunggal (active single agents). Tetapi kebanyakan digunakan kombinasi beberapa obat karena selain dapat lebih meningkatkan potensi sitotoksik terhadap sel kanker, juga sel-sel yang resisten terhadap salah satu obat mungkin sensitif terhadap obat lain dan dosis masing-masing obat sitostatik dapat dikurangi sehingga efek samping menurun. (Kentjono, 2013b)

Sitostatika menurut asal dan mekanisme kerjanya dapat dibagi dalam 4 golongan, yaitu:

1. Anti metabolit, missal Cytarabine, 5-Fluorouracil, Gemcitabine, Hidroxutea, Mercaptopurine, Mrthotrexate
2. Alkylating agents, misalnya Busulvan, Cyclophosphamide, Chlorambucil, Cisplatin, Carboplatin, Dacarbazine, Ifosfamide, Procarbazine, Thiotepa
3. Produk alamiah (natural product), misalnya Vinblastine, Vincristine, Docetaxel, Doxorubicin, Bleomicin, Mitomycin, Pclitaxel
4. Hormon, Misalnya Tamoxifen.

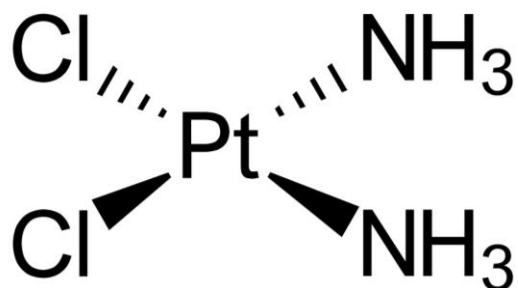
Faktor- faktor yang harus diperhatikan dalam merencanakan kemoterapi adalah regimen pengobatan, dosis, cara pemberian dan jadwal pemberian. Faktor penderita yang harus diperhatikan adalah usia, status gizi, status penampilan dan fungsi paru, ginjal, hati, jantung serta penyakit penyerta lainnya. FaKtor yang berhubungan dengan tumor adalah jenis dan histologi, tumor primer atau metastasis, lokasi serta ukuran tumor. (Kentjono , 2013b)

Kontraindikasi absolut pemberian kemoterapi adalah penyakit terminal (harapan hidup sangat pendek), kehamilan trimester pertama, septikemia, dan koma. Kontraindikasi relative adalah bayi dibawah 3 bulan, usia tua terutama pada penderita kanker yang tumbuh lambat dan kurang sensitive terhadap kemoterapi, status penampilan buruk (kurang dari 40%), terdapat gagal organ yang parah, metastase otak (jika tidak dapat diobati dengan radioterapi), demensia, penderita yang tidak dapat datang secara reguler, prnderita tidak kooperatif serta jenis kanker yang resisten terhadap obat anti kanker. (Kentjono , 2013b)

Akhir-akhir ini Cisplatin dikombinasi dengan Taxane (missal Docetaxel, Paclitaxel) atau Gemcitabine dilaporkan efektif untuk penderita karsinoma nasofaring maupun keganasan di daerah kepala dan leher lainnya. (Kentjona, 2013b)

Penilaian hasil pengobatan dengan kemoterapi biasanya dilakukan setelah 3-4 minggu. Hasil kemoterapi dapat dilihat dari 2 aspek yaitu respon terapi (reponse rate) dan angka ketahanan hidup penderita (survival rate). (Kentjono, 2013b) menurut AJCC Cancer Staging Manual (2018) edisi ke-7 survival rates 5 tahun untuk stadium I sebesar 72%, stadium II 64%, stadium III 62% dan stadium IV 38%.

F. Cisplatin



Gambar 5. Molekular Formula Cisplatin : [Pt(NH₃)₂Cl₂], (BC Cancer Agency Cancer Drug Manual, 2018)

Cisplatin adalah obat kemoterapi yang masih digunakan secara luas pada keganasan epitelial di berbagai bidang, termasuk di Telinga Hidung Tenggorok–Bedah Kepala Leher (THT–KL). Pada tahun 2007 di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung, 36% dari 369 penderita

keganasan menjalani kemoterapi Cisplatin. Efek samping Cisplatin antara lain nefrotoksik, hepatotoksik, neurotoksik, dan ototoksik. Angka kejadian dan derajat beratnya ototoksisitas akibat cisplatin bergantung kepada usia, dosis, jumlah siklus terapi, keadaan ginjal, dan pemberian obat ototoksik lainnya secara bersamaan. (Kristanti, et al., 2010)

Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum) adalah salah satu obat kemoterapi yang saat ini paling banyak digunakan, namun bersifat ototoksik. Efek ototoksik Cisplatin yaitu terjadi gangguan pendengaran sensorineural yang sering bersifat irreversible, progresif, bilateral dimulai dari frekuensi lebih dari 8000 Hz yang akhirnya akan mengenai frekuensi yang lebih rendah jika terapi dilanjutkan dan disertai dengan tinitus. Insiden gangguan pendengaran dari beberapa penelitian mendekati 75-100%. (Putri et al., 2017)

Ototoksisitas Cisplatin melalui tiga jalur utama di dalam koklea, yaitu pada sel sel rambut luar organ korti, sel-sel ganglion spiralis, dan dinding lateralis (stria vaskularis dan ligamen spiralis). Penelitian terhadap hewan coba menunjukkan bahwa Cisplatin dapat merusak organ korti (terutama pada sel rambut luar), sel ganglion spiralis, dan bagian basal stria vaskularis. Kerusakan pada stria vaskularis tersebut dapat berupa edema, penonjolan, ruptur, dan penekanan terhadap sel-sel marginal dan deplesi organela sitoplasma. Ketiga jalur tersebut menimbulkan terjadinya apoptosis dan gangguan pendengaran sensorineural. (Putri, et al., 2017) melakukan penelitian mengenai pengaruh Cisplatin dosis tinggi terhadap

penurunan fungsi sel rambut luar koklea. Didapatkan hasil bahwa Cisplatin dosis tinggi untuk terapi tumor ganas terbukti menyebabkan penurunan fungsi sel rambut luar. Penilaian pendengaran diidentifikasi melalui audiometri dasar, audiometri nada tinggi, *Otoacoustic Emissions* (OAE), terutama *Distortion Product Otoacoustic Emissions* (DPOAE), dan *Auditory Brainstem Response* (ABR). Audiometri dasar ini dapat mengevaluasi pendengaran penderita dalam rentang frekuensi percakapan untuk komunikasi. Terdapat beberapa kriteria yang dipakai untuk menentukan ada atau tidaknya ototoksisitas. Kriteria yang umum dipakai adalah ASHA (American Speech-Language Hearing Association) dan CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), serta kriteria menggunakan DPOAE. (Chang, K.W., 2014 ; Reavis et al., 2010)

Tabel 1. Kriteria ototoksisitas ASHA dan CTCAE

Kriteria	Deskripsi
ASHA	<p>Perubahan ototoksik signifikan apabila didapatkan satu dari tiga kriteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Penurunan ≥ 20 dB paling tidak satu frekuensi, 2. Penurunan ≥ 10 dB paling tidak dua frekuensi yang berdekatan, 3. Hilangnya respon pada tiga frekuensi berturut-turut yang pada pemeriksaan sebelumnya masih berespon.

CTCAE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Derajat 1: pergeseran / penurunan ambang dengar 15-25 dB relatif terhadap data fungsi pendengaran dasar, rata-rata pada dua atau lebih frekuensi yang berdekatan paling tidak pada satu telinga 2. Derajat 2: pergeseran / penurunan ambang dengar >25-90 dB, rata-rata pada dua frekuensi berdekatan paling tidak pada satu telinga 3. Derajat 3: pergeseran / penurunan ambang dengar > 25-90 dB, rata-rata pada tiga frekuensi berdekatan paling tidak pada satu telinga 4. Derajat 4: penurunan pendengaran bilateral sangat berat > 90dB.
-------	---

Dosis Cisplatin menurut BC Cancer Agency Cancer Drug Manual, 2018 :

$$\text{Body Surface Area (BSA)} = \frac{\sqrt{\text{tinggi badan (cm)} \times \text{berat badan (kg)}}}{3600}$$

$$\text{Dosis (mg)} = \text{BSA} \times 100$$

Cisplatin mengalami hidrolisis dalam darah untuk membentuk cisdiamineaquachloroplatinum (II), metabolit akuatik utama, yang bertanggung jawab untuk tindakan sitotoksiknya. Penyerapan Cisplatin ke dalam sel telah dikaitkan dengan beberapa transporter yang berbeda seperti transporter tembaga mamalia 1 (CTR1),

sementara ATP7A dan ATP7B, dua transporter tembaga efflux mengatur ekspor cisplatin dari (Rybak, et al., 2009)

Hewan percobaan serta penelitian in vitro menunjukkan bahwa Cisplatin berinteraksi dengan jaringan koklea seperti sel-sel rambut luar organ Corti, stria vascularis, ligamen spiral dan sel-sel ganglion spiral untuk menghasilkan respons spesies oksigen reaktif (ROS) yang kuat sambil menghabiskan sistem enzim antioksidan yang akan mengais dan menetralkan peningkatan superoksida ini (Rybak et al. 2009). Cisplatin terakumulasi dalam jaringan koklea, berintegrasi ke dalam DNA, dan menyebabkan protein dan sintesis enzim yang tidak efisien dan tidak berfungsi. Koklea, karena posisi anatomisnya yang unik dan isolasi praktis merupakan sistem tertutup, dan karenanya tidak dapat membuang racun yang terakumulasi dengan cepat pada generasi mereka. Hal ini menyebabkan kelebihan ROS dikombinasikan dengan penurunan sistem antioksidan yang menyebabkan cedera sel dan apoptosis. Enzim anti-oksidan koklea meliputi: superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px) dan glutathione reductase (GSH-R). Penurunan regulasi enzim ini telah dikaitkan dengan peningkatan malondialdehyde (indikator peroksidasi lipid) dan dalam jumlah teroksidasi glutathione (GSSG). (Rybak et al. 2009)

Superoksida yang dihasilkan oleh berbagai jaringan koklea dapat a) berinteraksi dengan nitrat oksida dan membentuk peroksinitrit yang mengandung nitrosilat dan inaktivasi protein (Lee et al. 2004a, b), b) membentuk radikal hidroksil bebas yang berinteraksi dengan zat besi (Fe) bereaksi dengan poli asam lemak tak jenuh (PUFA) dalam bilayer bilipid dari membran sel untuk menghasilkan aldehida 4-hidroksinonenal (4-HNE) yang sangat toksik yang menyebabkan kematian sel (Lee et al. 2004a, b). Peningkatan 4-HNE ini telah dikaitkan dengan peningkatan Ca^{2+} masuknya ke dalam sel rambut luar dan apoptosis (Rybak, et al.,2009). c) menonaktifkan enzim antioksidan, dan d) menyebabkan migrasi sitosolik Bax, yang mengarah ke pelepasan sitokrom c dari cedera mitokondria yang bertanggung jawab untuk aktivasi caspase 3 dan caspase 9. Caspase-activated deoxyribonuclease (CAD) kemudian diaktifkan, menyebabkan kerusakan DNA (Watanabe et al. 2003) dan pembelahan fodrin di lempeng kutikula sel-sel rambut yang terluka. Gambaran mekanisme sitotoksik yang diinduksi Cisplatin di berbagai area koklea dan inhibitor potensial. (Wang et al. 2004).

Sumber utama ROS yang telah diidentifikasi dalam koklea adalah isoform NADPH oksidase, NOX3 (Bánfi et al. 2004). Enzim ini tampaknya diaktifkan dan diinduksi oleh Cisplatin dalam koklea tikus (Mukherjea et al. 2006) sedini 24 jam setelah perawatan

Cisplatin, dan pada eksplan koklea (Bánfi et al. 2004). Tautan antara Cisplatin dan aktivasi / induksi NOX3 belum didefinisikan secara jelas. Menariknya, penelitian dari laboratorium menunjukkan bahwa, setidaknya untuk sel-sel rambut luar, generasi ROS yang dimediasi Cisplatin tergantung pada induksi dan aktivasi saluran reseptor transien potensial vanilloid 1 (TRPV1) (Mukherjea et al. 2008). Ini adalah bukti pertama TRPV1 digunakan sebagai saluran permeant oleh Cisplatin. Dengan demikian aktivasi TRPV1 membawa toksisitas tambahan Ca^{2+} masuknya dan kelebihan beban diikuti oleh aktivasi caspases dan kematian sel. Oleh karena itu penindasan ekspresi TRPV1 dalam kultur UB / OC-1 serta dalam model tikus dengan interfering pendek (si) RNA menunjukkan penindasan generasi ROS yang dimediasi Cisplatin, ekspresi NOX3 dan peningkatan Ca^{2+} , sehingga melindungi sel-sel rambut luar dari kerusakan yang disebabkan oleh Cisplatin, yang mengarah ke perlindungan dari gangguan pendengaran yang diinduksi Cisplatin (Mukherjea et al. 2008).

Cisplatin juga mengaktifkan saluran konduktansi kalium (BK) yang besar pada fibro ligamentum spiral tipe I pada dinding lateral dan mengganggu gradien elektrokimia sehingga memicu apoptosis (Liang et al. 2005). Stria vascularis atau dinding lateral mempertahankan lingkungan ionik dari endolimfe yang memiliki kalium lebih tinggi dan konsentrasi kalsium lebih rendah daripada

perilimfe sekitarnya dan mempertahankan potensi membran istirahat yang tinggi. Cisplatin diinduksi aktivasi terus-menerus dari saluran BK mengarah ke kalium penghabisan, sehingga mengurangi kalium intraseluler, menyebabkan hilangnya tekanan osmotik intraseluler dan konsentrasi ionic yang pada gilirannya memicu nukleas proapoptosis, pembelahan kaspas yang menyebabkan kematian sel (Rybak, et al., 2009 ; Liang et al. 2005).

Faktor transkripsi faktor nuklir kappa B (NFkB) dan diinduksi nitrat oksida sintase (iNOS) telah terbukti diregulasi dalam stria vascularis dan ligamen spiral tikus yang diobati dengan Cisplatin dalam preparat imunohistokimia. Namun, percobaan in vitro menunjukkan bahwa NFkB sangat penting untuk kelangsungan hidup sel rambut pendengaran yang belum matang. Inhibitor NFkB telah terbukti mengurangi kematian sel dalam sel HEI / OC1 pada pemberian Cisplatin (Rybak, et al., 2009) dengan mengurangi aktivitas caspase 3. Peningkatan pewarnaan NFB telah diamati pada organ Corti, ligamentum spiral, dan stria vascularis pada cisplatin yang diobati dengan tikus koklea, dan NFB terbukti diaktifkan dalam sel HEI / OC1 pada pengobatan Cisplatin juga (So et al. 2007). Kelompok yang sama juga menunjukkan bahwa sitokin proinflamasi seperti TNF-alpha, IL-1beta, dan IL-6 bersama dengan NFkB diregulasi oleh pengobatan Cisplatin secara in vitro dalam sel-sel HEI / OC1 serta pada koklea tikus dan bahwa pemberian etanercept

(penghambat TNF-alpha) serta flunarazine (penghambat saluran kalsium tipe-T) bersifat otoprotektif. Otoproteksi ini kemudian ditunjukkan melalui regulasi ke bawah dari aktivasi NFkB dan peningkatan regulasi aktivasi NRF2 / HO1. (Rybak, et al., 2009)

Aktivasi faktor transkripsi STAT1 diketahui memediasi kematian sel dalam paparan ROS, radiasi UV, faktor nekrosis tumor α (TNF α) dan kerusakan. Kematian sel rambut yang diinduksi Cisplatin dalam kultur utrikular telah terbukti dimediasi melalui STAT1 dan dilemahkan dengan pretreatment dengan epigallocatechin gallate (EGCG). (Rybak, et al., 2009)

Pembentukan adisi Cisplatin DNA dihilangkan dengan sistem perbaikan eksisi nukleotida (NER), yang juga telah dikaitkan dengan pengembangan resistensi Cisplatin pada kanker paru-paru ovarium dan sel kecil. NER mengidentifikasi lesi yang dibuat oleh dua jalur: 1) Global genome-NER (GGNER) mengidentifikasi kerusakan DNA pada gen yang tidak ditranskripsi (Costa et al. 2003), dan melalui aktivasi komplemen xeroderma pigmentosum. kelompok C (XPC) dan konjugatnya dan 2) Transisi tersebut menggabungkan jalur NER (TC-NER) yang memperbaiki kerusakan DNA pada gen yang ditranskripsi. Aktivasi kelompok komplementer xeroderma pigmentosum A (XPA) sangat penting untuk TC-NER dan diprakarsai oleh RNA Pol II selama transkripsi Telah ditunjukkan bahwa aktivasi XPA sangat penting untuk kedua jalur NER (R).

Disregulasi XPA dan XPC telah ditunjukkan pada koklea tikus yang diobati dengan Cisplatin (Guthrie et al. 2008).

Mekanisme umum aksi Cisplatin dalam sel tumor adalah ia membentuk ikatan silang dengan basis purin DNA, menyebabkan kerusakan DNA. Kerusakan DNA yang luar biasa yang disebabkan oleh pembentukan acak DNA mengganggu replikasi dan mekanisme perbaikan DNA, yang kemudian menginduksi apoptosis. Sinyal apoptotik dimulai dengan aktivasi (melalui fosforilasi) p53, gen penekan tumor dan mediator penting dari DNA damage-induced apoptosis. Mengumpulkan bukti menunjukkan bahwa sebagai respons terhadap sinyal stres, sebagian kecil dari p53 yang diaktifkan cepat mentranslokasi ke mitokondria, di mana ia berinteraksi dengan berbagai anggota pro dan anti-apoptosis dari golongan Bcl-2 untuk mengaktifkan atau menghambat mereka, masing-masing. Dalam mitokondria, p53 juga menginduksi hilangnya potensi membran mitokondria, pelepasan sitokrom c dan aktivasi caspase-3, memicu apoptosis. Penemuan ini konsisten dengan sel-sel defisien dalam hal sel-sel defisiensi dalam sel p53, defisiensi Bax, pelepasan sitokrom, dan caspase-3, aktivasi diturunkan regulasi, menegaskan bahwa p53 bertindak hulu dari regulator apoptosis mitokondria. Menariknya, overekspresi anti-apoptosis Bcl-2 atau Bcl-xL mencegah akumulasi stres yang dimediasi oleh sinyal mitokondria dari p53 dan apoptosis,

menunjukkan loop umpan balik antara regulator p53 dan mitochondrial apoptotic. Peran p53 dalam regulasi apoptosis yang diinduksi Cisplatin dalam sistem pendengaran telah diselidiki. Penerapan inhibitor p53, pi-thrin- α , pada kultur organotip koklea yang terpapar kerusakan sel rambut cisplatin yang dilemahkan (Rybak et al, 2009). Perlindungan dikaitkan dengan pengurangan ekspresi p53, caspase-1, dan caspase-3 (Zhang et al., 2003). Validitas hasil in vitro ini diuji dalam sel-sel rambut yang berasal dari tikus p53-defisien, yang menunjukkan resistensi terhadap apoptosis yang diinduksi cisplatin dan mengurangi aktivasi caspase-3 (Rybak, et al., 2009 a, b) . Walaupun penghambatan p53 secara sistemik melindungi terhadap ototoxicitas yang diinduksi Cisplatin, strategi perawatan ini akan mengganggu efektivitas anti-kanker Cisplatin, membatasi penggunaannya untuk pengobatan pada manusia. Untuk mengatasi masalah ini, menunjukkan bahwa aplikasi intra-timpani dari pi-thrin- α melindungi fungsi pendengaran tanpa mengorbankan kemoterapi terapi Cisplatin yang diberikan secara sistemik. Mereka lebih lanjut menunjukkan bahwa pemberian sistemik pi-thrin- α bahkan menyensor tumor mutan TP53 terhadap Cisplatin. Hasil ini menggambarkan peran p53 sebagai regulator penting dari apoptosis yang diinduksi Cisplatin dalam sel rambut pendengaran. (Rybak, et al., 2009)

Efek samping lain dari Cisplatin yang perlu di perhatikan adalah efek samping nefrotoksiknya. Sindroma lisis tumor (SLT) merupakan salah satu komplikasi paling sering pada terapi kanker, terjadi karena penghancuran sel-sel tumor secara cepat setelah dimulainya terapi antikanker, terutama setelah kemoterapi sitotoksik. SLT sebagai sekumpulan kelainan metabolik akibat nekrosis sel-sel tumor atau apoptosis fulminan yang timbul pada penderita kanker baik yang terjadi secara spontan maupun sesudah pemberian terapi antikanker. (Liansyah , 2019)

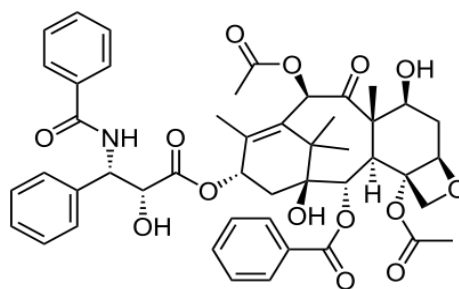
Gambaran klinis pada sindroma lisis tumor adalah manifestasi dari empat gangguan utama abnormalitas metabolik yaitu hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemia, dan hiperurisemia. Gejala yang muncul menggambarkan keparahan dari abnormalitas tersebut. Sindroma lisis tumor bisa bermanifestasi secara klinis bila kadar kreatinin serum meningkat 5 sampai 10 kali lipat diatas batas atas nilai normal. Sindroma lisis tumor klinis (Clinically tumor lysis syndrome) dapat menyebabkan aritmia jantung, kejang-kejang dan kematian mendadak. (Liansyah , 2019)

Langkah awal pencegahan SLT adalah mengenali faktor risiko dan pemantauan ketat hasil pemeriksaan laboratorium serta klinis. Pasien dengan risiko tinggi cenderung mengalami asidosis laktat akibat nekrosis masif sel tumor. Karena asidosis menghambat ekskresi asam urat, pengenalan gejala dan koreksi asidosis yang

cepat dan tepat dapat mencegah atau memperbaiki nefropati asam urat. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), radiokontras iodine, dan agen terapeutik nefrotoksin lain harus dihindari untuk mencegah risiko AKI. (Alakel N et al., 2017 ; Jones GC et al., 2015)

Cairan kristaloid intravena direkomendasikan pada semua pasien dan esensial pada penyakit risiko tinggi SLT. Ekspansi volume membantu tercapainya volume intravaskular dan aliran darah ginjal yang adekuat. Hal ini mempertahankan filtrasi normal glomerulus untuk ekskresi asam urat, kalium, dan fosfat, serta menunda kebutuhan terapi pengganti ginjal. Cairan intravena diberikan sampai 3 L dengan target produksi urin 2 mL/kg/jam. Diuretik mungkin dibutuhkan bila terjadi kelebihan cairan akan tetapi tidak rutin digunakan. (Alakel N et al., 2017)

G. Paclitaxel



Gambar 6. Molekular formula Paclitaxel : $C_{47}H_{51}NO_{14}$ (BC Cancer Agency Cancer Drug Manual, 2018)

Paclitaxel merupakan inhibitor mitosis yang digunakan dalam kemoterapi kanker. Obat ini ditemukan Research Triangle Institute tahun 1967 ketika Monroe E. Wall dan Mansukh C. Wani mengisolasinya dari kulit pohon Yew Pasifik, *Taxus brevifolia* dan dinamakna Taxol. Kemudian ditemukan bahwa jamur endofit di kulit mesisntesis Paclitaxel. Ketika dikembangkan secara komersial oleh Bristol-Myers Squibb (BMS), nama generic diubah menjadi Paclitaxel dan dengan merek dagang Taxol. (Bailey, 2013)

Paclitaxel menstabilkan mikrotubulus. Paclitaxel memiliki gangguan dalam perakitan mitotic spindle, agregasi kromosom, dan pembelahan sel. Ini menghambat perkembangan mitosis dan aktivasi berkepanjangan mitosis pemicu apoptosis atau reverse ke fase-G siklus sel tanpa pembelahan sel. Kemampuan Paclitaxel menghambat fungsi spindle umumnya dikaitkan dengan supresi dinamika mikrotubulus. Pada terapi konsentrasi tinggi, Paclitaxel menekan mikrotubulus dari centrosome, sebuah proses aktifasi normal selama mitosis. (Evans, 2003)

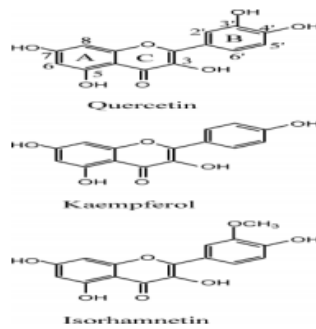
Efek samping yang umum ditemukan antara lain mual dan muntah, kehilangan nafsu makan, perubahan rasa, rambut menipis atau rapuh, nyeri pada sendi lengan atau kaki yang berlangsung dua sampai tiga hari, perubahan warna kuku, dan kesemutan di jari tangan dan jari kaki. Efek samping yang lebih serius seperti memar atau perdarahan, nyeri/kemerahan/bengkak di tempat suntikan, perubahan kebiasaan buang air besar normal selama lebih dari dua hari, demam, mengigil,

batuk, sakit tenggorokan, kesulitan menelan, pusing, sesak nafas, kelelahan, ruam kulit, kemerahan pada wajah, infertilitas perempuan karena kerusakan ovarium dan nyeri dada juga dapat terjadi. (Evans, 2003)

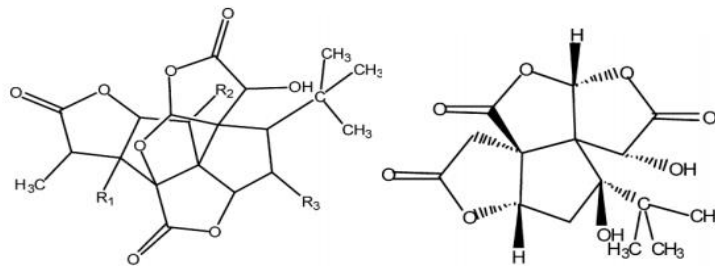
H. Ginkgo Biloba

Tumbuhan Ginkgo Biloba termasuk dalam famili *Ginkgoaceae* adalah tumbuhan tertua dan bahkan disebut sebagai living fossil. Ekstrak daun Ginkgo mengandung *flavonoid* dan *terpenoid*, dua senyawa kimiawi penting yang banyak berperan dalam memodifikasi berbagai kelainan dan penyakit sistem kardiovaskuler. Khasiat terapi tumbuhan ini banyak sekali, antara lain : menghambat kepikunan pada orang lanjut usia dan penyakit Alzheimer, gangguan kardiovaskuler, penenang, pembangkit syahwat, tinnitus, penyakit kelainan pada retina, kulit, antioksidan dan bahkan sebagai antibiotika. (Francis F, 2012 ; Paul Smith, 2004) EGB 761 adalah ekstrak, standar terkonsentrasi daun Ginkgo diproduksi oleh perusahaan Dr farmakologis Willmar Schwabe di Jerman. Sintesis dari produk ini EGB 761 standar memerlukan ekstraksi 27 langkah proses, yang dimulai dengan lima puluh kilogram daun dan menghasilkan 1 pound ekstrak (50:1 konsentrasi). Produk akhir mengandung flavonoid glikosida 24% (mengandung quercetin, kaempferol, isorhamnetin dll), 6% terpenoid (di mana 3,1% yang ginkgolides A, B, C, dan J, dan 2,9% adalah bilobalide), 5 - 10% asam organik, dan unsur lainnya. Itu menyatakan bahwa EGB 761 tidak mengandung aglikon ginkoflavone, biflavonoids, catechin (tanin),

polyprenols, steroid, dan protein, namun, analisis independen oleh peneliti menunjukkan variasi dalam komposisi standar ekstrak. (Chan P, et al., 2007)



Gambar 7 Struktur quercetin,kaempferol,isorhamnetin (Chan P., 2007)



Gambar 8 Struktur ginkgolides dan bilobalide (Chan P., 2007)

Ginkgo Biloba juga sebagai antioksidan bermanfaat untuk umur panjang dan anti-penuaan. Winter melaporkan bahwa 344 tikus jantan Fischer di EGB 761 (50 mg / kg / hari dalam air minum) untuk kehidupan memiliki tingkat kelangsungan hidup secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kontrol. Efeknya mungkin terkait dengan stres oksidatif berkurang dan produksi radikal bebas. Telah diusulkan bahwa penuaan sel postmitotic adalah karena kerusakan sel dan jaringan yang disebabkan oleh radikal bebas dan bahwa mitokondria DNA (mtDNA), khususnya,

adalah target utama dari radikal bebas. Lesi oksidatif diperkirakan menjadi kontributor penting untuk penuaan. Memang, lesi oksidatif mtDNA telah terbukti menumpuk dengan usia pada jaringan manusia dan hewan pengerat. Pengobatan dengan EGB 761 (100 mg / kg dalam air minum setiap hari selama 3 bulan) sebagian mencegah perubahan morfologi serta indeks oksidatif. (Chan P., 2007) Ginkgo Biloba juga sebagai antitumor. Ekstrak daun Ginkgo Biloba (100 mg / kg) diberikan sebelum iradiasi transplantasi fibrosarcoma pada tikus C3H radiosensitivitas meningkat pada sel tumor. Pertumbuhan tumor dihambat dan tidak ada peningkatan radiasi kerusakan pada jaringan normal. Radiosensitivitas dari sel-sel tumor meningkat mungkin dikarenakan meningkatkan aliran darah tumor dan penurunan fraksi hipoksia di tumor. Aktivitas antikarsinogenik flavonoid juga telah dilaporkan Agha dan kawan-kawan melaporkan bahwa ekstrak Ginkgo Biloba berperan efek chemopreventive yang menguntungkan terhadap karsinogenesis lambung pada tikus. (Chan P., 2007) Ginkgo Biloba juga sebagai antioksidan yaitu secara tidak langsung menghambat pembentukan radikal bebas. Ekstrak daun Ginkgo Biloba dapat menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) seperti hidroksil radikal (OH^\cdot), peroxy radikal (ROO^\cdot), anion superoksida radikal ($\text{O}_2^{\cdot-}$) oksida, nitrat radikal (NO^\cdot), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan ferryl ion spesies. Ekstrak daun ginkgo juga dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti distmutase superoksida (SOD), glutathione peroxidase, katalase, dan / atau heme oxygenase-1-, sehingga secara tidak langsung berkontribusi sebagai antioksidan. Ekstrak daun Ginkgo Biloba meningkatkan ekspresi enzim mitokondria seperti dehydrogenases NADH, yang dapat

mempengaruhi generasi ROS dalam mitokondria. Ini adalah perlindungan terhadap uncoupling fosforilasi oksidatif, sehingga meningkatkan tingkat ATP mengatur metabolisme energi. Itu konstituen utama terlibat dalam semua tindakan ini adalah flavonoid (Quercetin dan kaempferol) dan terpenoid (ginkgolides dan bilobalide), di mana masing-masing memberikan kontribusi antioksidan properti berbeda. Flavonoid diketahui mempunyai efek penghambatan enzim siklooksigenase², yang merupakan bagian dari sintesis prostaglandin, dan penghambatan untuk mengurangi karsinogenesis kolon. Bilobalide tersebut meningkatkan kegiatan dari enzim antioksidan (SOD dan katalase) dan meningkatkan viabilitas sel. Namun, proanthocyanidins (hadir di sekitar 7% dalam daun Ginkgo ekstrak) hadir dalam mengikat ekstrak daun seluruh protein dan menonaktifkan antioksidan enzim seperti katalase, peroksidase glutation, dan laktat dehidrogenase. Oleh karena itu, kehadiran proanthocyanidins dapat menghambat antioksidan efek dari ekstrak daun Ginkgo. Ginkgo Biloba juga mempunyai efek antikanker. Ekstrak daun Ginkgo dikenal untuk menunjukkan tindakan chemopreventive di berbagai tingkat dengan antioksidan, sifat antiangiogenic, dan pengaruh ekspresi. Ekstrak daun Ginkgo Biloba mempunyai kemampuan antioksidan untuk meningkatkan toleransi seluler terhadap stres oksidatif serta untuk mengurangi angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah yang diperlukan untuk metastasis tumor. Oksida nitrat (NO) yang terlibat dalam perkembangan kanker juga tampaknya diselesaikan melalui para terpenoid dari ekstrak daun Ginkgo dengan mengubah ekspresi NO enzim sintase. Selain itu, ekstrak daun Ginkgo diketahui mempengaruhi ekspresi gen terlibat dalam

proliferasi sel, diferensiasi sel, dan apoptosis pada tingkat mRNA di payudara dan model kanker kandung kemih sehingga memberikan efek antikanker. Ginkgo Biloba ini mempunyai kemampuan untuk meningkatkan aliran darah ke otak, memperbaiki sirkulasi perifer, dan inhibitor Platelet activating factor. Sistem pembekuan darah memainkan peran sebagai pengobatan gangguan pendengaran akibat trauma akustik. Ginkgo Biloba juga berfungsi menghambat mediator inflamasi TNF α dan IL6. Fungsi lain dari Ginkgo Biloba adalah dapat mencegah kerusakan membran sel akibat radikal bebas. Menurut Paul Smith ginkgo biloba berfungsi meningkatkan aktivitas enzim Na,K-ATPase yang berfungsi mengembalikan keseimbangan ion Na dan ion K, dan dapat juga berfungsi memperbaiki Ca-channel sehingga konsentrasi ion Ca di dalam kohlea menjadi normal. Senyawa flavonoid pada Ginkgo Biloba berfungsi untuk vasodilatasi pembuluh darah dan antioksidan. Senyawa terpenoid pada Ginkgo Biloba berfungsi untuk vasodilatasi pembuluh darah dan inhibitor Platelet activating factor. Menurut Alessandra F dkk, mengatakan bahwa Ginkgo Biloba dapat menghambat pembentukan neurotransmitter glutamat yang berlebihan. (Francis V, 2012 ; Paul Smith, 2004)

Ekstrak Ginkgo Biloba tidak menimbulkan teratogenik dan tidak karsinogenik. Efek samping dari penggunaan Ginkgo Biloba sangat jarang, dilaporkan mempunyai efek samping bila penggunaan berturut-turut selama lebih dari enam bulan. Ekstrak ini bila dikonsumsi akan mempunyai kadar puncak di plasma 2 sampai 3 jam. Metabolit dari ekstrak ini akan dikeluarkan melalui urin. Pemberian ekstrak ini tidak menimbulkan peningkatan enzim di hati. (Paul Smith, 2004) Studi menunjukkan bahwa

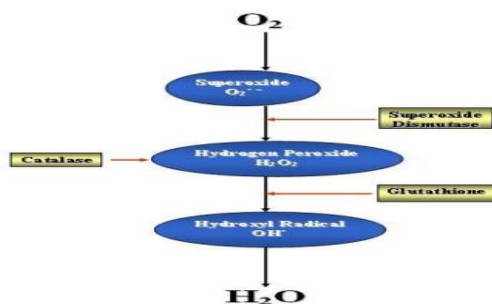
risiko relatif rendah dikaitkan dengan konsumsi produk daun Ginkgo Biloba. Seseekali efek samping dengan konsumsi berlebihan dari ekstrak daun Ginkgo Biloba telah dilaporkan yang meliputi gangguan pencernaan, sakit kepala, pusing, perdarahan, reaksi alergi kulit, dan seseekali reaksi anafilaksis (hanya dengan pemberian intravena). (Mahadevan S, 2008)

Perdarahan yang berlebihan yang disebabkan oleh ekstrak daun Ginkgo Biloba adalah karena efek penghambatan pada Platelet Activating Factor (PAF). Pada tingkat dari 120 sampai 240 mg /hari EGB 761 tidak memiliki efek yang signifikan pada tindakan PAF antagonis. Namun, dosis yang lebih besar dari 100 kali dilaporkan menyebabkan perdarahan pada kelinci dan manusia. Karena efeknya pada PAF, inkgo telah dikenal untuk berinteraksi dengan obat antikoagulan, meskipun Jiang et al tidak melihat efek signifikan pembekuan dari Ginkgo pada subyek yang sehat. Komponen lain dari ekstrak daun Ginkgo adalah ginkgolic yang bersifat asam (fenol alkil), dianggap beracun. Ginkgolic terdiri bilobol, cardanols, cardols, dan ginkgol dan diketahui menyebabkan gastrointestinal dan reaksi alergi. (Mahadevan S, 2008)

I. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah elektron yang tidak berpasangan dan dapat bereaksi merusak preotein sel, DNA, dan lemak. Radikal bebas terdiri dari 2 kelompok besar yang berasal dari oksigen dan nitrogen yaitu : Reactive Oxygen Species (ROS) dan Reactive Nitrogen Species (RNS). Superoxide (O_2^-) dan hydroxyl (OH^-) adalah contoh dari ROS. Namun istilah ROS juga digunakan untuk menyebut non-radical yang berasal dari oksigen

seperti hydrogen peroxide (H_2O_2), ozone (O_3), hypochlorous acid ($HOCl$) dan oksigen tunggal. Nitric oxide (NO) dan nitrogen dioxide (NO_2) adalah RNS. Radikal bebas ini pembentukannya dapat dihambat oleh antioksidan yang merupakan zat yang mencegah terjadinya proses oksidasi dengan cara membuang radikal bebas dengan proses katalisis. Tubuh memiliki antioksidan alami yaitu : 1) Superoxide dismutase (SOD) yang menghilangkan superoksida (O_2^-) 2) Catalase yang merubah H_2O_2 menjadi air (H_2O) dan oksigen (O_2) 3) Glutathione peroxidase yang membantu proses pembuangan H_2O_2 dan mencegah terbentuknya hydroxyl radical (OH)



Gambar 9. Sistem antioksidan alami tubuh Dikutip dari (McGee, 2003)

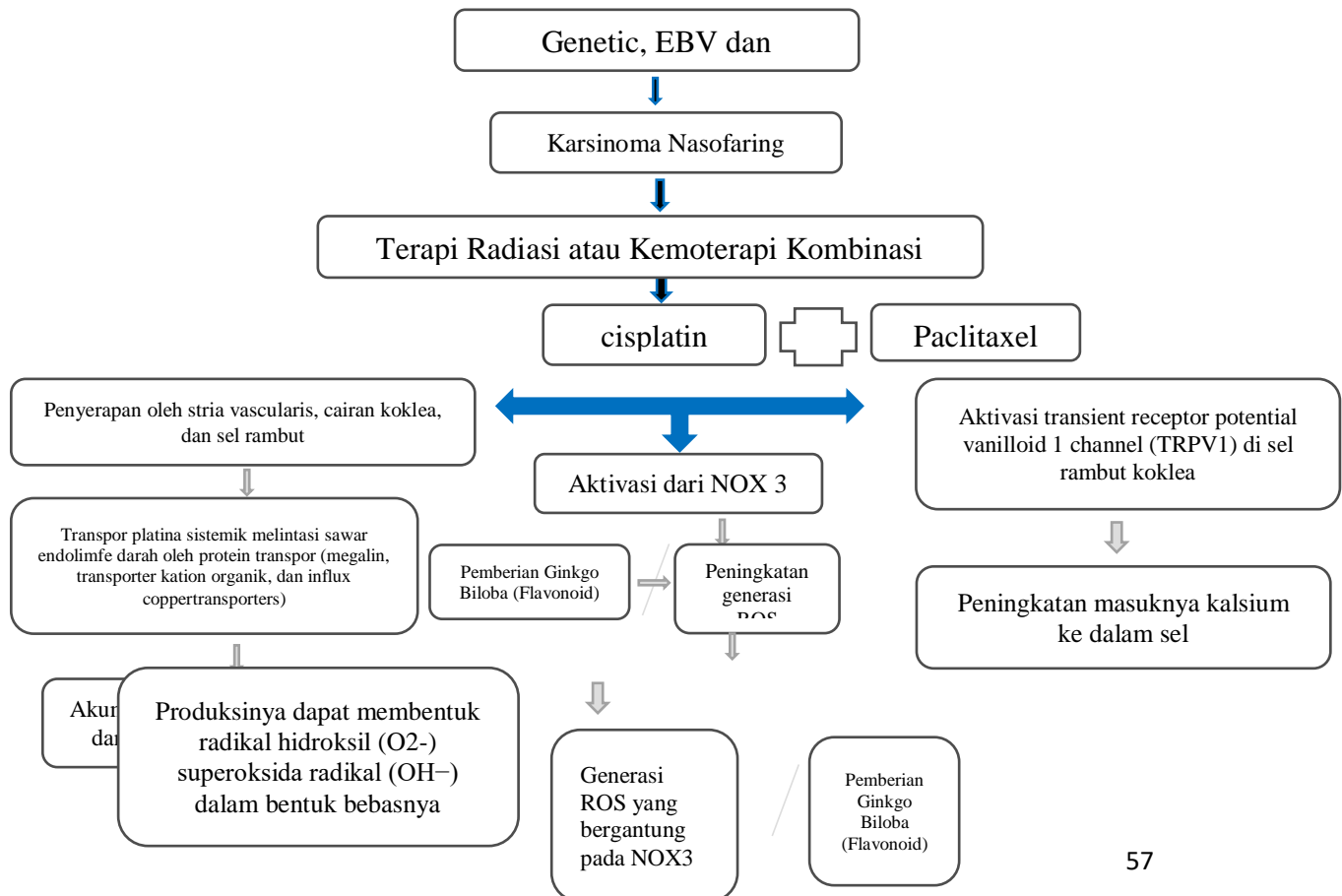
Macam-macam antioksidan :

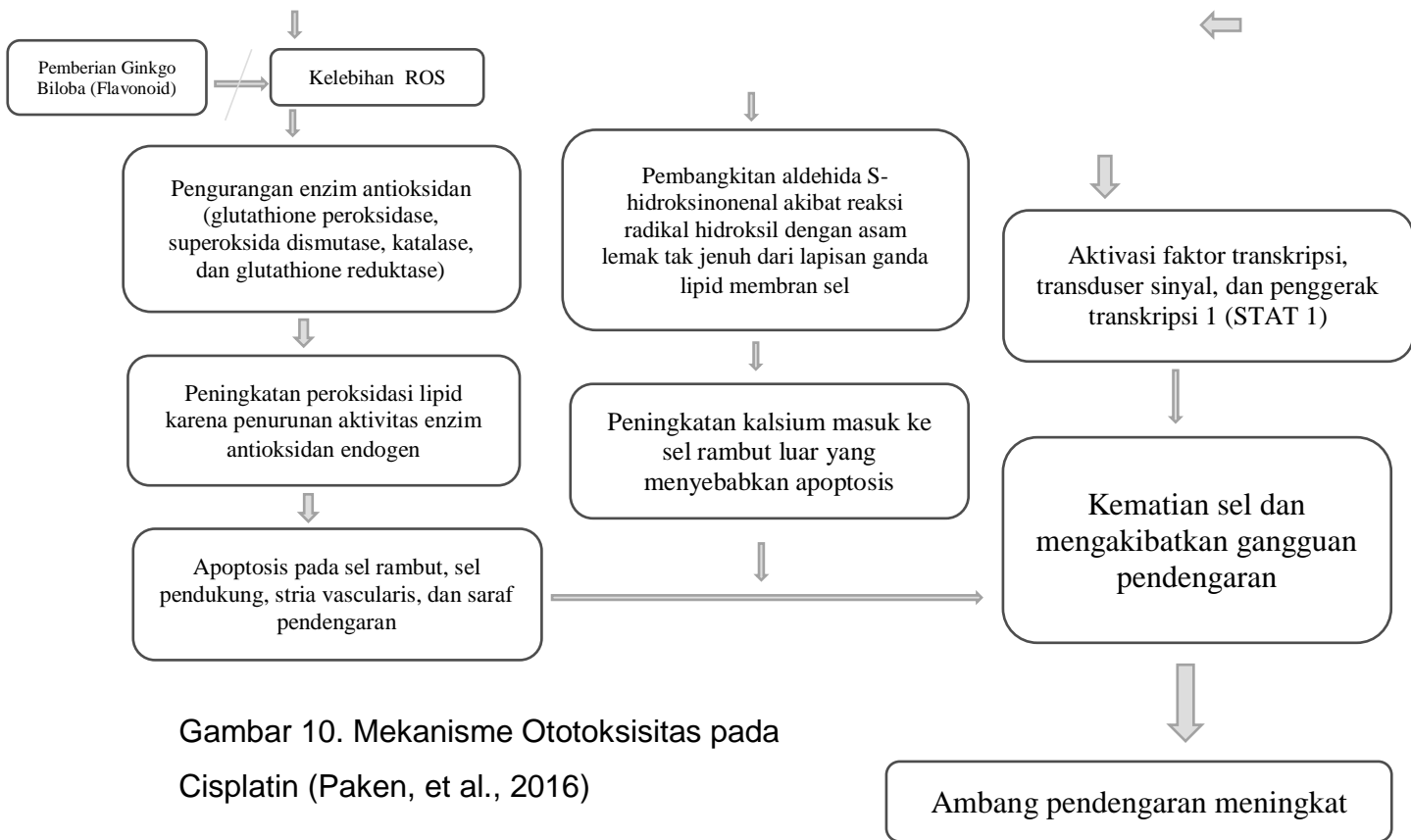
1. antioksidan gizi yang diturunkan seperti asam askorbat (vitamin C), tokoferol dan tokotrienol (vitamin E), karotenoid, dan lainnya senyawa dengan berat molekul rendah seperti glutathione dan asam lipid.
2. enzim antioksidan misalnya superoksida dismutase, glutathione peroxidase, dan glutathione reduktase, yang mengkatalisis bebas reaksi pendinginan radikal

3. protein mengikat logam seperti feritin, laktoferin, albumin, dan ceruloplasmin yang mengikat bebas besi dan tembaga ion yang mampu mengkatalis reaksi oksidatif.
4. Banyak fitonutrien antioksidan lain yang hadir dalam berbagai makanan nabati Radikal bebas seperti hydroxyl radical (OH⁻) dan nitric oxide (NO⁻) bersifat sitotoksik secara langsung. Hal ini bermanfaat ketika tubuh melawan mikroorganisme namun dapat merusak bila jumlahnya tidak terkontrol. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan pada tiga struktur utama yaitu DNA, protein sel, dan lemak.

Radikal bebas terbentuk dan hilang dalam waktu singkat sehingga sulit dipelajari pada penelitian in-vivo (pada manusia). Proses deteksi radikal bebas secara langsung dapat dilakukan dengan proses electron spin resonance, namun prosesnya rumit dan biayanya sangat mahal. Beberapa cara untuk mengukur perubahan kandungan antioksidan adalah dengan mengukur kadar SOD, glutathione atau vitamin E dalam tubuh, namun hasilnya tidak konsisten. (Mc Gee, 2003)

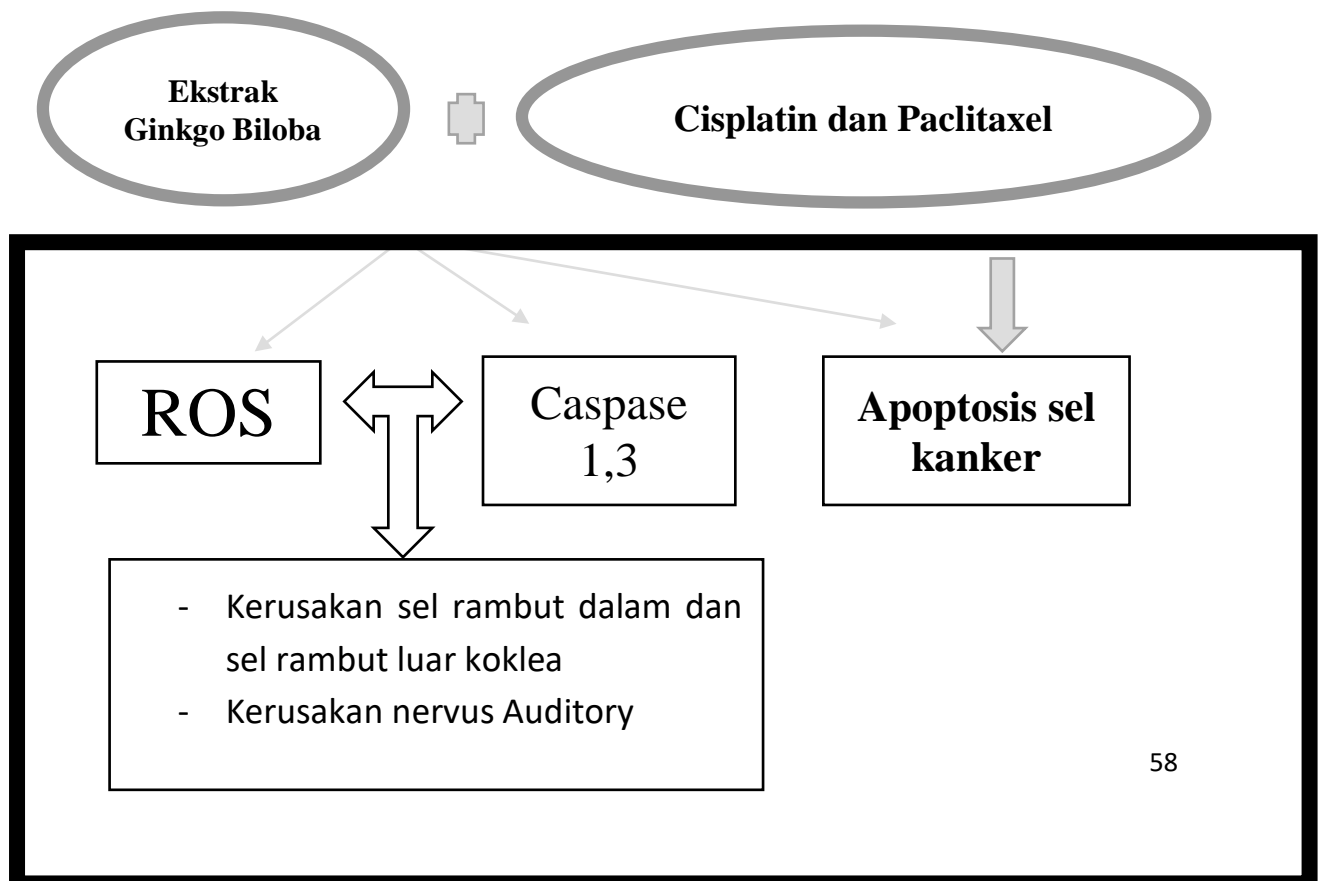
J. Kerangka Teori

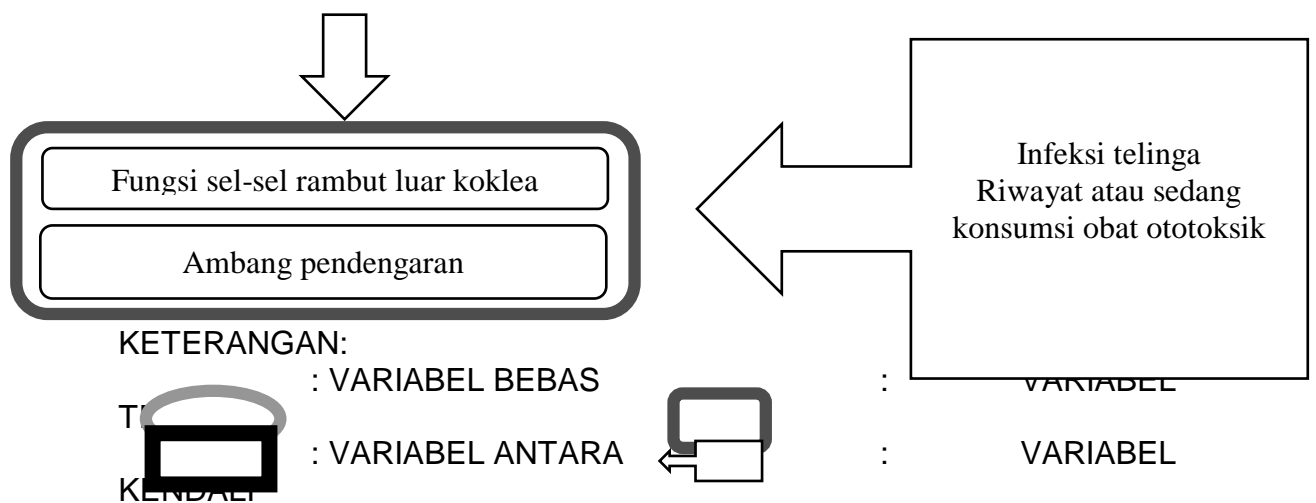




Gambar 10. Mekanisme Ototoksitas pada Cisplatin (Paken, et al., 2016)

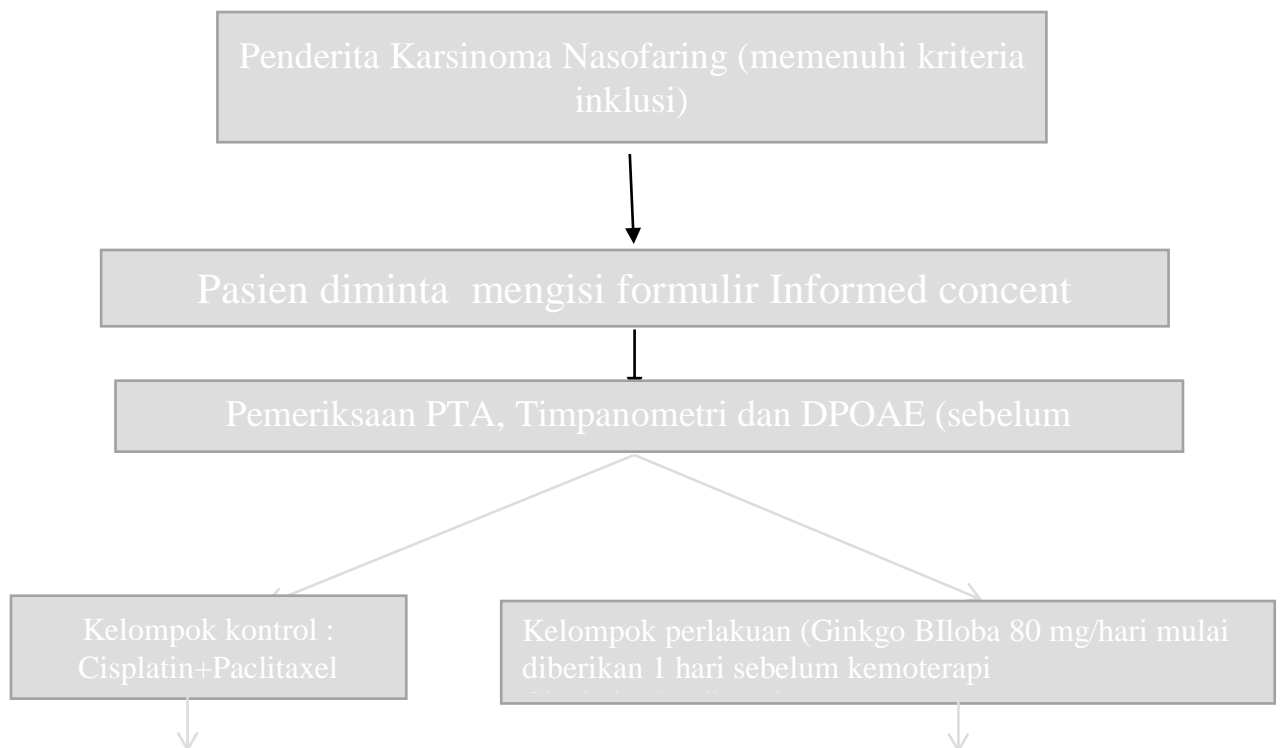
K. Kerangka Konsep

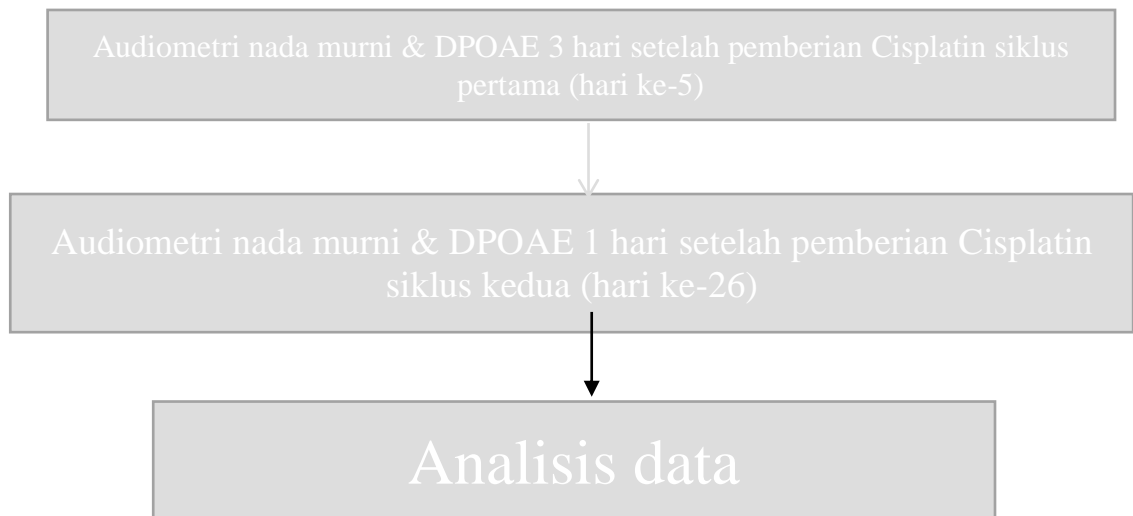




Gambar 11. Kerangka Konsep

L. Alur penelitian





M. Definisi Operasional

1. Penderita karsinoma nasofaring adalah penderita yang secara histopatologi menurut kriteria WHO (2005) menderita Karsinoma Nasofaring. KNF dapat dibagi dalam 3 jenis gambaran histopatologi yaitu :
 - a) Karsinoma sel skuamosa dengan keratinisasi;
 - b) Karsinoma sel skuamosa dengan tanpa keratinisasi;
 - c) Karsinoma sel skuamosa Basaloid
2. Cisplatin adalah salah satu obat kemoterapi golongan alkylating agent. Pemberian kemoterapi Cisplatin dapat diberikan dengan interval tiga minggu per siklus kemoterapi.

Dosis Cisplatin yang diberikan (Berdasarkan British Columbia Cancer Agency Cancer Drug Manual, 2018) :

$$\text{Body Surface Area (BSA)} = \frac{\sqrt{\text{tinggi badan (cm)} \times \text{berat badan (kg)}}}{3600}$$

$$\text{Dosis (mg)} = \text{BSA} \times 100$$

3. Paclitaxel adalah salah satu obat kemoterapi golongan taxane yang bekerja menghambat mitosis. Pemberian kemoterapi Paclitaxel diberikan dengan interval tiga minggu per siklus kemoterapi.

Dosis Paclitaxel yang di berikan dihitung dengan (Berdasarkan British Columbia Cancer Agency Cancer Drug Manual, 2018):

$$\text{Body Surface Area (BSA)} = \frac{\sqrt{\text{tinggi badan (cm)} \times \text{berat badan (kg)}}}{3600}$$

$$\text{Dosis} = \text{BSA} \times 175$$

4. Fungsi sel rambut luar koklea adalah kemampuan sel-sel rambut luar koklea bekerja menghasilkan emisi akustik yang diperiksa dengan alat *Distortion product otoacoustic emission (DPOAE)*. Interpretasi pemeriksaan DPOAE dikatakan Pass bila terdapat gelombang dimana Signal to Noise (SN) ≥ 6 dan refer bila tidak terdapat gelombang dimana Signal to Noise (SN) < 6 . Bila hasil refer, diulang tiga kali sampai dipastikan memang hasilnya refer.
5. Ambang dengar adalah rerata nada murni terlemah pada setiap frekuensi 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, dan 4000 Hz yang masih dapat didengar oleh telinga seseorang, yang diukur menggunakan Pure Tone Audiometri (PTA) merek Interacoustic Audio Traveler AA222 sebelum kemoterapi, dan setelah kemoterapi pertama dan kedua
6. Derajat gangguan pendengaran dan ketulian adalah beratnya gangguan pendengaran dan ketulian yang dinilai dengan pemeriksaan audiometri

nada murni dengan interpretasi menurut International Standard Organization (ISO) sebagai berikut :

- a. Normal : ≤ 25 dB
- b. Ringan : 26-40 dB
- c. Sedang : 41-55 dB
- d. Sedang Berat : 56-70 dB
- e. Berat : 70-90 dB
- f. Sangat berat : > 90 dB

7. Jenis gangguan pendengaran dan ketulian adalah jenis gangguan pendengaran dan ketulian dari gambaran audiogram yaitu :

- a. Sensorineural : bila ambang dengar hantaran udara dan hantaran tulang > 25 dB, dimana hantaran udara dan hantaran tulang berimpit.
- b. Konduktif : bila hantaran tulang normal atau ≤ 25 dB dan hantaran udara > 25 dB, antara hantaran udara dan hantaran tulang terdapat gap > 10 dB
- c. Campuran : bila hantaran tulang > 25 dB dan hantaran udara lebih besar dari hantaran tulang dan terdapat gap > 10 dB.

8. Pure Tone Audiometri (PTA) adalah alat pemeriksaan Interacoustic Audio TravellerAA222 untuk mengukur derajat dan jenis gangguan pendengaran dan ketulian dengan menilai pendengaran seseorang pada frekuensi 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz dan 8000 Hz yang berbeda. Hasil pemeriksaan dibuat dalam bentuk audiogram dan diinterpretasikan

9. Pemeriksaan *Distortion product otoacoustic emission* (DPOAE) adalah suatu pemeriksaan yang dilakukan dengan menggunakan alat DPOAE merek Grason Stadler GSI Corti dengan nomor seri 8103744 dan

memberikan hasil menggunakan kriteria Pass atau Refer. Rentang frekuensi yang diperiksa adalah antara 2000 s/d 5000 Hz. Pass bila terdapat gelombang dimana $SN \geq 6$ pada setiap frekuensi (2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 5000 Hz) artinya tidak terdapat kerusakan integritas sel rambut luar koklea. Refer bila tidak terdapat gelombang dimana $SN < 6$ pada setiap frekuensi (2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 5000 Hz) artinya terdapat kerusakan integritas sel rambut luar koklea

10. Timpanometri adalah pemeriksaan fungsi telinga tengah yang dilakukan menggunakan alat Impedance Audiometer merek interaoustic merek Interacoustic Audio Traveler AA222 yang telah terkalibrasi.

Cara ukur : Prosedur pemeriksaan dilakukan dengan menempatkan probe pada liang telinga pasien yang akan diperiksa kemudian alat di set untuk melakukan pemeriksaan secara otomatis lalu dilakukan bergantian pada telinga yang lainnya kemudian hasil pemeriksaan dicetak.

Hasil ukur : tipe A merupakan gambaran dari fungsi telinga tengah yang normal. Tipe A dapat dibagi menjadi tipe As dan tipe Ad. Timpanometri tipe B, merupakan gambaran dari gangguan pada fungsi telinga tengah yang disebabkan penumpukan cairan pada cavum timpani, seperti pada kasus efusi otitis media. Timpanogram tipe C dihubungkan dengan gangguan fungsi tuba eustachius.

11. Ekstrak Ginkgo Biloba adalah antioksidan yang menghambat pembentukan radikal bebas. Dosis Ginkgo Biloba adalah 16-48 mg/KgBB/ hari. Ekstrak Ginkgo Biloba yang digunakan adalah sediaan kapsul lunak 80 mg yang diberikan satu kali per 24 jam, yang dimulai satu hari sebelum kemoterapi sampai 3 hari setelah siklus kemoterapi kedua.

N. Hipotesis Penelitian

1. Hipotesis Nol

- a. Tidak terdapat perbedaan ambang dengar penderita karsinoma nasofaring kemoterapi kombinasi Cisplatin dan Paclitaxel dengan pemberian ekstrak Ginkgo Biloba dan tanpa pemberian ekstrak Ginkgo Biloba.
- b. Tidak terdapat perbedaan fungsi sel rambut luar koklea pada penderita karsinoma nasofaring kemoterapi kombinasi Cisplatin dan Paclitaxel dengan pemberian Ekstrak Ginkgo Biloba dan tanpa pemberian ekstrak Ginkgo Biloba.

2. Hipotesis alternatif

- a. Terdapat perbedaan ambang dengar penderita karsinoma nasofaring penderita karsinoma nasofaring kemoterapi kombinasi Cisplatin dan Paclitaxel dengan pemberian Ekstrak Ginkgo Biloba dan tanpa pemberian ekstrak Ginkgo Biloba.
- b. Terdapat perbedaan fungsi sel rambut luar koklea pada penderita karsinoma nasofaring kemoterapi kombinasi Cisplatin dan Paclitaxel dengan pemberian Ekstrak Ginkgo Biloba dan tanpa pemberian ekstrak Ginkgo Biloba .