

Tinjauan Pustaka

Ototoksisitas akibat Penggunaan Cisplatin dan Pendekatan Otoprotektif untuk Pencegahannya

Rizki Saputra¹, Rossy Rosalinda¹, Sukri Rahman¹, Gestina Aliska²

1) Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Andalas RSUP Dr. M. Djamil Padang 2) Departemen Farmakologi dan Terapiutik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas RSUP Dr. M. Djamil Padang

ABSTRAK

Latar Belakang: Peningkatan secara statistik angka harapan hidup pasien kanker setelah diterapi membuat pemantauan efek samping jangka panjang kemoterapi sangat dibutuhkan. Cisplatin menjadi agen kemoterapi pilihan pada kanker kepala dan leher karena sifatnya yang sangat poten. Bertentangan dengan manfaat terapi tersebut, pemakaian cisplatin memiliki potensi masalah ototoksik yang dapat menyebabkan gangguan pendengaran. **Tujuan:** Untuk mengetahui dan memahami mekanisme ototoksisitas akibat penggunaan cisplatin dan upaya otoprotektif. **Tinjauan Pustaka:** Sebagai agen kemoterapi, cisplatin memiliki beberapa efek samping salah satunya bersifat ototoksik. Mekanisme ototoksik akibat cisplatin dihubungkan dengan pembentukan radikal bebas yang menyebabkan apoptosis pada sel rambut luar koklea dan jaringan penunjang di organ Corti. Pasien yang menerima pengobatan cisplatin harus dilakukan evaluasi fungsi pendengaran secara berkala. Sampai saat ini belum ada obat-obatan yang menjadi pilihan utama dalam upaya preventif ototoksik akibat cisplatin. Penggunaan obat golongan seperti N-asetilsistein, sodium tiosulfat, vitamin E, amifostin membuka harapan untuk pengembangan terapi preventif ototoksik. **Kesimpulan:** Efek samping ototoksik yang ditimbulkan merupakan salah satu masalah yang harus ditatalaksana. Monitoring pendengaran dibutuhkan untuk mendeteksi pemasalahan ini. Beberapa agen otoprotektif seperti antioksidan dan kortikosteroid dapat menjadi pilihan tatalaksana dalam upaya preventif. Pemberian agen otoprotektif secara sistemik dan intratimpani memiliki kelebihan dan kekurangan dalam penggunaannya.

Kata kunci: ototoksik, cisplatin, preventif, intratimpani

ABSTRACT

Background: The statistical increase in cancer survivors after treatment makes monitoring the long-term side effects of chemotherapy much needed. Cisplatin becomes the chemotherapy agent of choice in head and neck cancer because of its very potent nature. Contrary to these therapeutic benefits, the use of cisplatin has the potential for ototoxic problems that can cause hearing loss. **Objective:** To identify and understand the mechanism of ototoxicity due to the use of cisplatin and its autoprotective efforts. **Literature Review:** As a chemotherapeutic agent, cisplatin has several side effects, one of which is ototoxic. The ototoxic mechanism due to cisplatin is associated with the formation of free radicals that cause apoptosis in the outer hair cells of the cochlea and supporting tissues in the organ of Corti. Patients receiving cisplatin treatment should have their hearing function evaluated at regular intervals. Until now, there are no drugs that have become the main choice in the prevention of cisplatin-induced ototoxicity. The use of several drugs such as N-acetylcysteine, sodium thiosulfate, vitamin E, amifostine create hope for the development of ototoxic preventive therapy. **Conclusion:** Ototoxic due to cisplatin use is a problem that must be treated. Hearing monitoring is needed to detect this problem. Some otoprotective agents such as antioxidants and corticosteroids can be a treatment option in preventive efforts. Systemic and intratympanic administration of autoprotective agents has its advantages and disadvantages in its use.

Korespondensi

Rizki Saputra, Bagian Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Andalas RSUP Dr. M. Djamil Padang Email: qdoct91@gmail.com

Article Information

Received: February 4, 2023

Available online: December 24, 2023

PENDAHULUAN

Ototoksisitas mengacu pada gangguan pendengaran yang bersifat sementara atau permanen dimana terjadi disfungsi telinga bagian dalam yang diakibatkan oleh pemberian obat-obatan yang bersifat ototoksik, seperti aminoglikosida, *loop diuretic*, kuinin, anti inflamasi non steroid, terapi antiretroviral.^{1,2} Material yang paling sering menyebabkan kondisi ototoksik adalah golongan obat-obatan yang digunakan dalam tatalaksana suatu penyakit yang mengancam nyawa atau obat-obatan yang menjadi pilihan setelah terapi sebelumnya gagal memberikan kesembuhan, dan juga tidak tersedianya pilihan obat lain.²

Cisplatin pertama kali disintesis pada tahun 1845 oleh Pyerone dan diperkenalkan sebagai agen kemoterapi platinum pertama oleh Rosenberg dan Cavalieri pada tahun 1964 saat mereka menyelidiki efek medan listrik pada pertumbuhan *Escherichia coli*. Pada tahun 1971 dilakukan uji coba secara klinis penggunaan cisplatin sebagai agen kemoterapi.⁴ Cisplatin (*cis-diamminedichloroplatinum II*) merupakan agen kemoterapi yang sangat efektif dalam pengobatan berbagai neoplasma jaringan lunak, termasuk kanker testis, ovarium, serviks, kandung kemih, paru-paru dan kanker sel skuamosa kepala dan leher.^{4,5} Cisplatin menjadi salah satu pilihan kemoterapi yang sering dipakai karena bersifat poten dalam mendegenerasi sel-sel kanker.⁶ Lebih dari 50% kanker di kepala dan leher ditemukan pada kondisi stadium lanjut dan membutuhkan multimodalitas terapi dan cisplatin termasuk kedalam salah satu kombinasi terapi utama. Kemoterapi menggunakan cisplatin memiliki efek samping ototoksik yang diperantarai radikal bebas yang mengakibatkan kematian sel rambut luar koklea yang menyebabkan gangguan pendengaran. Ototoksisitas akibat cisplatin pada awalnya dikemukakan oleh Kovach dan rekannya, yang menemukan peningkatan ambang dengar pada frekuensi 4kHz pada delapan orang pasien, dan DeConti melaporkan satu kasus yang mengalami keluhan tinnitus.^{4,7,8} Sebanyak 40-80% pasien dewasa dan setidaknya 50% pasien anak-anak dengan riwayat

pengobatan dengan cisplatin mengalami gangguan pendengaran yang ireversibel.⁹ Selain sifat ototoksisitas, cisplatin memiliki beberapa efek samping berupa nefrotoksik, neurotoksik, toksisitas saluran cerna dan toksisitas sumsum tulang belakang.⁸

Secara klinis cisplatin menyebabkan kondisi gangguan pendengaran sensorineural yang bersifat ireversibel, bilateral dan dikaitkan dengan tinitus, dimana masalah pendengaran pada pada frekuensi tinggi yang selanjutnya dapat merusak pendengaran frekuensi rendah. Penurunan pendengaran di frekuensi tinggi dilaporkan sekitar 75-100% pasien.²

Banyak pendekatan otoprotektif yang dikembangkan dengan hasil penelitian yang menjanjikan dalam usaha menghindari efek samping ototoksik pada pemakaian cisplatin. Pemberian medikasi secara sistemik maupun lokal, dalam hal ini melalui injeksi intratimpani yang dilakukan pada hewan coba telah banyak memberikan hasil yang signifikan. Diantara agen yang digunakan sebagai otoprotektor adalah golongan thiol dan antioksidan seperti D- atau L-*methionine*, N-asetilsistein, *sodium thiosulfate*, *lipoic acid*, ekstrak *ginkgo biloba*, *alpha-tocopherol*.¹³

TINJAUAN PUSTAKA

Anatomi dan Fisiologi Koklea

Telinga bagian merupakan serangkaian ruang yang saling berhubungan didalam tulang temporal, dan labirin membranosa, yang menempati labirin tulang. Labirin membranosa dibagi menjadi tiga area yang saling berhubungan: pars superior atau labirin vestibular dengan pengecualian sakulus, pars inferior (koklea dan sakulus), serta duktus dan kantung endolimfatik. Semua organ indera dari labirin memiliki kesamaan mengandung sel-sel rambut dengan dipersarafi oleh neuron aferen dan eferen. Labirin membranosa bertanggung jawab untuk pendengaran dan sensasi vestibular. Labirin tulang terletak di dalam bagian petrosa dari tulang temporal dan merupakan bagian dari dasar tengkorak.^{14,15}

Komponen pendengaran telinga bagian dalam adalah koklea. Koklea mamalia memiliki bentuk cangkang yang melingkar. Sumbu utamanya berjalan dari anterior ke posterior. Ujung apikal yang

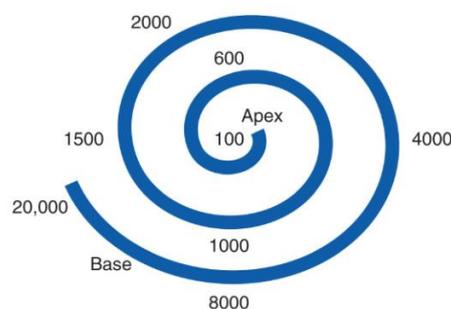
sempit terletak di anterior, dan ujung basal spiral yang lebar terletak di posterior dan sedikit lebih medial dan dorsal dari apeks. Jumlah belokan pada koklea bervariasi antara 2,5 sampai 3 belokan. Hal ini bertujuan agar saluran koklea yang panjang dapat berada pada ruang yang sempit ditelinga dalam. Skala media atau duktus koklearis yang berisi endolimfe berbentuk segitiga pada penampang melintang. Membran basilaris membentuk bagian horizontal dari penampang segitiga tersebut, membran Reissner, sebagai bagian superior, dan stria vaskularis dengan ligamen spiral disisi vertikal, pencitraan menggunakan mikroskop elektron.¹⁶ Duktus koklearis berisi cairan yang disebut endolimfe, sedangkan cairan dalam skala vestibuli dan skala timpani adalah perilimfe. Perilimfe pada keduanya berkomunikasi melalui helikotrema di puncak koklea.^{14,15}

Suplai pembuluh darah untuk telinga bagian dalam melalui arteri labirin, yang bercabang dari cabang arteri serebelar anterior, inferior dari pembuluh darah basilar. Dari arteri labirin, darah ke koklea disirkulasikan melalui arteri dan vena spiralis modiolar.¹⁵

Organ Corti adalah organ indera kompleks yang mengandung sel-sel rambut dalam, sel rambut luar dan sel-sel pendukung yang menempel pada membran basilar, dengan ujung bersilia dari sel-sel rambut menonjol ke dalam atau dekat struktur penutup membran tektorial. Sel rambut ini merupakan sel reseptor penting dari proses mendengar dan merupakan transduser energi suara menjadi energi listrik. Sel-sel rambut bagian dalam membentuk satu baris sementara sel rambut luar disusun dalam tiga atau empat baris. Sel-sel rambut dalam banyak dipasok oleh serat koklea aferen dan berperan penting dalam transmisi impuls pendengaran. Sel-sel rambut luar terutama menerima inervasi eferen dari kompleks olivary dan berguna dalam memodulasi fungsi sel-sel rambut dalam. Perbedaan antara sel-sel rambut dalam dan luar dijelaskan pada Tabel 1.¹⁷

Proses mendengar secara umum dibagi menjadi 3 tahap. Pertama proses konduksi mekanik dari suara pada komponen konduktif, kedua terjadinya proses transduksi energi mekanik menjadi

impuls elektrik pada sistem sensoris koklea dan ketiga proses konduksi impuls elektrik ke otak melalui jalur saraf. Gerakan kaki stapes, ditransmisikan ke cairan koklea, menggerakkan membran basilar dan menimbulkan pergeseran antara membran tektorial dan sel-sel rambut. Distorsi sel-sel rambut menimbulkan *cochlear microphonic*, yang memicu impuls saraf. Gelombang suara, tergantung pada frekuensinya, mencapai amplitudo maksimum di tempat tertentu di membran basilar dan merangsang segmen frekuensi tersebut itu (teori *von Bekesy*). Frekuensi yang lebih tinggi pada belokan basal koklea dan yang semakin rendah menuju apeks (Gambar 1).¹⁷



Gambar 1. Lokasi frekuensi di koklea. Frekuensi tinggi berada pada basal dan semakin rendah ke arah apeks.¹⁷

Ototoksik

Secara terminologi ototoksitas merujuk kepada kerusakan pada organ pendengaran dan keseimbangan perifer yang disebabkan oleh penggunaan obat-obatan, dengan kerusakan yang diakibatkan dapat bersifat sementara maupun permanen.^{2,18} Zat ototoksik yang digunakan adalah obat yang diberikan untuk mengobati kondisi yang berpotensi mengancam jiwa, dimana pilihan pengobatan lain telah gagal atau tidak tersedia.²

Golongan obat-obatan yang bersifat ototoksik seperti asam asetil salisilat, aminoglikosida, *loop diuretic*, *macrolide* dan beberapa agen kemoterapi. Ototoksitas dapat berupa vestibulotoksik dimana terjadi gangguan pada organ keseimbangan dan kokleotoksik yang menyebabkan gangguan pada pendengaran dimana kedua masalah tersebut dapat terjadi secara bersamaan maupun tersendiri.¹³

Cisplatin dan Ototoksik

Cisplatin merupakan salah satu obat kemoterapi jenis logam golongan platinum II yang digunakan secara luas dalam pengobatan kanker dan merupakan salah satu obat kemoterapi yang poten untuk penatalaksanaan kanker.^{8,18} Gangguan pendengaran sering berkembang setelah pasien menyelesaikan serangkaian protokol kemoterapi, hal ini mungkin dapat dikaitkan dengan terjadinya retensi platinum yang berkepanjangan dalam tubuh, kadar platinum secara signifikan dapat terdeteksi pada pasien dengan riwayat kemoterapi setidaknya hingga 6 tahun, bahkan ada yang melaporakan lebih lama.¹⁸

Cisplatin dapat menyebabkan kerusakan DNA melalui jalur apoptosis atau jalur *reactive oxygen species* (ROS). Jalur apoptosis tersebut dapat menyebabkan hambatan terhadap sintesis DNA maupun *repair* DNA.¹⁹

Cisplatin ditemukan oleh Barnett Rosenberg tahun 1965, tahun 1971 cisplatin pertama kali digunakan sebagai obat untuk penatalaksanaan kanker pada manusia dan pada saat ini digunakan secara luas pada penatalaksanaan kanker kepala dan leher, testis, kanker ovarium, kanker lambung, kanker prostat, *multiple myeloma*, melanoma, kanker paru, neuroblastoma, sarcoma dan mesotelioma.⁴

Sel rambut luar organ Corti umumnya merupakan sel pertama yang menunjukkan tanda-tanda kerusakan. Kerontokan sel rambut luar secara dini dapat terlihat pada morfologi jaringan manusia dan model hewan. Cedera berkisar pada stereosilia pada permukaan sel rambut hingga kerusakan secara komplit sel rambut yang hanya menyisakan sel-sel pendukung.² Kerusakan pada sel rambut luar yang terjadi secara progresif hingga apeks koklea meluas sampai ke sel rambut dalam. Kerusakan juga tidak hanya terbatas pada sel rambut koklea, kerusakan dapat terjadi pada sel pendukung seperti stria vaskularis dan ganglion spiralis.²

Dosis pemberian cisplatin sangat mempengaruhi dalam luasnya kerusakan ototoksik, pengaruh ini dikemukakan di tahun 1980 dan 1990 an. Saat dosis rendah cisplatin digunakan, koneksi stereosilia mengalami kerusakan pertama kali dan kemudian diikuti oleh disorganisasi dan fusi

dari stereo silia. Diketahui bahwa ototoksitas yang disebabkan oleh cisplatin terjadi terutama pada dosis yang lebih besar dari 60 mg/m² per siklus terapi, terutama ketika cisplatin diberikan dalam jadwal dua minggu. Gangguan pendengaran paling menonjol pada frekuensi tinggi (diatas 8 kHz). Gangguan pendengaran dapat melibatkan frekuensi pertengahan ketika dosis yang diberikan lebih dari 100 mg/m². Pada pemeriksaan *ultra high frequency audiometry* (UHFA), hingga 100% pasien yang menerima cisplatin dosis tinggi (150-225 mg/m²) menunjukkan beberapa tingkat gangguan pendengaran. Efek ototoksik pemberian cisplatin sebagai agen kemoterapi pada pasien kanker sebagaimana penelitian tentang efek yang terjadi di telinga tengah hewan coba telah banyak didokumentasikan.^{17,21-23}

Terdapat beberapa faktor predisposisi yang mempengaruhi terjadinya efek ototoksik pada penggunaan cisplatin, diantaranya⁴ :

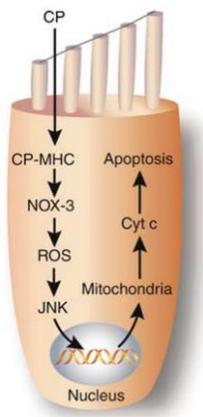
1. Dosis, durasi dan teknik pemberian
2. Usia
3. Riwayat radiasi pada daerah kepala sebelum maupun dalam proses menerima radiasi
4. Penyakit kelainan ginjal
5. Penggunaan terapi yang bersifat ototoksik lainya
6. Total obat kemoterapi yang diterima

Mekanisme Ototoksik akibat Cisplatin

Cisplatin telah diketahui menyebabkan kerusakan pada tiga area pada koklea diantaranya: sel rambut di bagian basal organ Corti, sel ganglion spiral dan jaringan dinding lateral (ligamen spiral dan stria vaskularis). Sel-sel rambut luar, sel-sel di striavaskularis dan ligamen spiralis mengalami apoptosis dan imunoreaktivitas DNA berlapis yang terlokalisasi pada inti sel-sel rambut luar, dan sel-sel di striavaskularis dan ligamen spiralis.¹³

Masuknya cisplatin kedalam sel rambut luar menyebabkan kematian sel, terutama bergantung pada caspase. Tahapan yang mungkin terlibat meliputi: (1) Masuknya cisplatin ke sel rambut luar melalui saluran mekanotransduser; (2) Cisplatin di dalam sel membentuk kompleks monohidrat (MHC), yang sangat reaktif; (3) Cisplatin dan/atau MHC mengaktifkan

nicotinamide adenine (dinucleotide phosphate oxidase) NOX-3, menghasilkan produksi ROS (*reactive oxygen species*); (4) ROS, mengaktifkan JNK (*c-Jun N-terminal kinase*); (5) Molekul ini dapat berpindah ke inti sel untuk mengaktifkan gen-gen yang terlibat dalam jalur apoptosis; (6) Gen ini kemudian mengalami translokasi ke mitokondria, menyebabkan (7) pelepasan *Cyt c (cytochrome-c)* yang dapat memicu apoptosis (8) apoptosis melalui mekanisme pada *caspase* (Gambar 5).¹³ *Caspase* merupakan akronim dari *cysteine aspartate-specific protease*, adalah kelompok enzim protease sistein yang berperan penting dalam mengatur dan mengeksekusi kematian sel secara apoptosis.²⁴



Gambar 5. Mekanisme kerusakan sel rambut luar yang diakibatkan oleh penggunaan cisplatin.¹³

Mekanisme seluler yang terjadi akibat efek ototoksik dari cisplatin ini dapat merusak sel rambut luar, sel penunjang, sel marginal dari stria vaskularis, ligamen spiral dan sel ganglion spiralis. Jelas bahwa struktur telinga bagian dalam paling rentan terhadap kerusakan oleh cisplatin, dengan degenerasi apoptosis sel rambut pada organ Corti yang paling menonjol. Sel rambut luar pada basal koklea yang paling sering rusak. Hal ini berkaitan dengan temuan klinis berupa penurunan ambang dengar pada frekuensi tinggi, dan dapat terjadi progresifitas penurunan pada frekuensi yang lebih rendah.⁶

Pada tahun 2021 Hodge dkk²⁵ dalam penelitian gambaran histopatologi reseksi tulang temporal seorang pasien yang memiliki riwayat pengobatan kemoterapi cisplatin, menemukan kerusakan yang

berpusat disekitar organ Corti pada daerah basal koklea pada kedua telinga. Ditemukan kerusakan pada sel rambut luar pada daerah ini, sementara di daerah apeks tidak tampak kerusakan pada sel rambut luar.²⁵

Penurunan pendengaran bersifat permanen dan bilateral. Gejala yang ditemukan berupa penurunan pendengaran subjektif, nyeri pada telinga dan tinnitus. Tinnitus dilaporkan terjadi pada 2-36% pasien yang mendapatkan terapi cisplatin, pada awalnya kelainan ditemukan pada frekuensi tinggi yang selanjutnya dapat meluas ke frekuensi menengah.²³

Diagnosis

Permasalahan yang sering terjadi adalah keterlambatan dalam mendiagnosis ototoksik. Penurunan pendengaran yang diakibatkan oleh penggunaan obat dipengaruhi oleh beberapa variabel dan kemunculannya yang tidak konsisten. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, gejala klinis dan pemeriksaan penunjang. Banyak variabel seperti usia, komorbid dan tingkat pengetahuan akan memperlambat deteksi dini ototoksisitas. Ototoksisitas terkait cisplatin biasanya bermanifestasi sebagai gangguan pendengaran sensorineural frekuensi tinggi yang ireversibel, progresif, bilateral, dan frekuensi tinggi dengan tinitus. Tinitus dapat terjadi dengan atau tanpa gangguan pendengaran dan mungkin permanen atau sementara, kadang-kadang menghilang beberapa jam setelah pengobatan atau bertahan seminggu setelah pengobatan.⁶ Ototoksisitas sering berkembang tanpa terdeteksi sampai masalah pendengaran yang cukup berat menjadi jelas menandakan penurunan pendengaran pada frekuensi yang diperlukan untuk pemahaman bicara.^{2,13,26}

Monitoring Ototoksik

Secara klinis, ototoksisitas didiagnosis dengan membandingkan hasil tes audiometri yang dilakukan sebelum dan sesudah pemberian obat ototoksik. Peningkatan ambang dengar pada frekuensi tinggi yang bervariasi muncul sebesar 60% - 100% pasien pada pasien yang menerima cisplatin pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Arora dkk yang membagi beberapa grup berdasarkan dosis rendah, menengah dan dosis tinggi.²⁷ Terdapat

variabilitas substansial dalam kerentanan terhadap efek ototoksik dari cisplatin. Faktor risiko meliputi injeksi cisplatin bolus intravena yang cepat, dosis kumulatif yang tinggi, gangguan pendengaran yang sudah ada sebelumnya, insufisiensi ginjal, anemia, hipalbuminemia, dan radiasi kepala sebelumnya. Ototoksisitas cisplatin tampaknya berhubungan dengan usia pasien. Pasien lanjut usia dan anak dilaporkan lebih sensitif terhadap ototoksisitas akibat cisplatin.¹¹

Terdapat 3 pendekatan audiologi untuk monitoring ototoksisitas diantaranya pemeriksaan dasar audiologi, audimetri frekuensi tinggi dan pemeriksaan *Otoacoustic Emission* (OAE). Audiometri frekuensi tinggi merupakan pemeriksaan diatas frekuensi 8000 Hz. *Extended high frequency* (EHF), merupakan pemeriksaan ambang dengar antara frekuensi 10.000 Hz dan 20.000 Hz, ini dapat mendeteksi ototoksisitas pada tahap awal karena perubahan yang diakibatkan oleh ototoksik terjadi di daerah basal koklea atau daerah frekuensi tinggi yang mengalami progresifitas ke daerah frekuensi yang lebih rendah. Prosedur pengujian serupa dengan pengujian dalam rentang frekuensi konvensional.²⁸

Pemeriksaan OAE merupakan pemeriksaan objektif untuk menilai aktivitas sel rambut di koklea. OAE adalah sinyal akustik yang dihasilkan oleh sel rambut luar koklea dan ditransmisikan dari koklea melalui telinga tengah ke saluran telinga, di mana sinyal ini bisa dideteksi dan direkam dengan *low-noise microphone* yang sensitif. Pemeriksaan relatif murah, cepat dan tidak membutuhkan respon dari pasien saat pemeriksaan. Pemantauan OAE dapat mendeteksi perubahan aktivitas sel rambut luar sebelum lesi cukup besar untuk dideteksi dengan audiogram standar. Ada beberapa jenis OAE yang digunakan, tetapi *transient evoked otoacoustic emissions* (TEOAE) dan *distortion product otoacoustic emissions* (DPOAE) paling sering digunakan untuk memantau ototoksisitas. TEOAEs kadang-kadang digunakan ketika DPOAEs tidak dapat mendeteksi. TEOAE memiliki spektrum yang lebih luas, respons spesifik frekuensi yang lebih sedikit daripada DPOAE sehingga kurang sensitif terhadap lesi kecil

di sepanjang organ Corti. DPOAE sering dapat direkam pada subjek dengan tingkat kehilangan pendengaran yang lebih tinggi dan dapat mendeteksi lesi pada frekuensi yang lebih tinggi.^{2,28}

Penurunan pendengaran akibat ototoksik memiliki dampak negatif terhadap kualitas hidup dan komunikasi interpersonal, dampak ini dapat diminimalisasi dengan metoda monitoring efek ototoksik. Keberhasilan monitoring ototoksisitas bila dievaluasi pada regimen yang sama.²⁶ Monitoring audiologi dapat mendeteksi perubahan pada tahap awal pemberian obat-obatan yang berpotensi menyebabkan ototoksik.³⁰ Evaluasi audiologi secara prospektif merupakan metode yang paling mungkin dalam mendeteksi ototoksisitas sebelum memberikan gejala dan masalah komunikasi. Program monitoring ototoksisitas harus melibatkan profesional seperti perawat onkologi, onkologis, audiologis dan farmasis. Prinsip identifikasi secara dini merupakan bagian dari monitor ototoksisitas. Kriteria ototoksik yang dikembangkan oleh *American Speech Language Hearing Association* (ASHA) dan *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) dan yang di rekomendasikan oleh Chang²⁹ dapat menjadi patokan dalam menentukan kriteria ototoksik berdasarkan pemeriksaan audiometri nada murni (Tabel 3/ Terlampir).^{31,32}

Pendekatan otoprotektif untuk pencegahan ototoksisitas cisplatin

Studi preklinis telah mengeksplorasi kemungkinan beberapa jenis agen otoprotektif pada pekaian kemoterapi cisplatin. Terdapat sejumlah uji klinis yang sangat terbatas yang menyelidiki kemungkinan strategi otoprotektif dan hanya sedikit laporan tentang mendorong hasil klinis.³³ Antioksidan menjadi agen yang dapat digunakan sebagai terapi preventif ototoksik, dimana teori mengenai keterlibatan pembentukan ROS yang menjadi dasar terjadinya apoptosis sel rambut dan sel penunjang di koklea.¹³ Mekanisme kerja utama dari molekul antioksidan adalah untuk mencegah terbentuknya ROS atau mengeliminasi ROS dan molekul radika bebas yang terbetuk

akibat stress oksidatif pada sel. Dengan membatasi kontak dari ROS dan radikal bebas lainnya. Level kerusakan sel ini berupa melakukan perbaikan sendiri atau masuk ke penghancuran diri sendiri.³⁴ Selain itu manfaat molekul antioksidan yang dapat mempertahankan level glutathion yang merupakan zat yang berperan melawan ROS secara alami pada tubuh.²²

Antioksidan yang telah diteliti untuk mencegah efek ototoksik cisplatin antara lain sodium tiosulfat, N-Asetilsistein (NAC), *lipoic acid*, amifostin, D-methionine, asam askorbat (vitamin C), dan alfa tokoferol.³⁴ Potensi masalah pada pemberian antioksidan adalah pengurangan efektifitas antitumor dari cisplatin. Sodium tiosulfat dan N-Asetilsistein mampu mengikat kovalen platinum, sehingga menghasilkan kompleks kemoterapi yang tidak aktif.¹³ Hal ini membuat perhitungan penggunaan agen otoprotektif harus mempertimbangkan beberapa syarat yang harus dipenuhi, pertama apakah tingkat konsentrasi agen otoprotektif tinggi di telinga dalam, kedua apakah agen otoprotektif yang diberikan tidak mengurangi efektifitas kemoterapi.³⁵

Terdapat dua jalur terapi yang dipergunakan dalam usaha preventif ototoksik, pemberian secara sistemik dan pemberian secara lokal dalam hal ini injeksi intra timpani. Beberapa agen otoprotektif seperti N-Asetilsistein dan Deksametason, menghambat efektifitas cisplatin jika diberikan secara sistemik. Pemberian injeksi intra timpani menjadi pilihan metode untuk mendapatkan konsentrasi agen otoprotektif tinggi ditelinga dalam serta mengurangi efek sistemik dari obat. Penggunaan pendekatan intratimpani dalam pengobatan gangguan pendengaran telah banyak dilakukan. Diantaranya keberhasilan pemberian injeksi gentamisin pada penyakit Meniere pada manusia, injeksi kortikosteroid pada tuli mendadak.³⁵ Selain itu teori yang menjelaskan injeksi intratimpani sebagai metode yang dipakai dalam usaha proteksi ototoksik akibat cisplatin dikarenakan efek cisplatin mengganggu daerah basal koklea yang dimana daerah ini dekat dengan tingkap bundar, yang menjadi tempat masuknya agen otoprotektif yang diberikan secara intratimpani.³⁶

SODIUM THIOSULFAT

Sodium tiosulfat, digunakan sebagai antidotum keracunan sianida dan overdosis nitroprusid, merupakan salah satu senyawa thiol yang paling banyak diteliti dan menunjukkan pengurangan ototoksitas akibat cisplatin pada penelitian hewan dan klinis.⁷ Sodium tiosulfat bekerja dengan cara berikatan dengan cisplatin sehingga membuat cisplatin tidak aktif. Atom sulfur yang terdapat pada sodium tiosulfat berikatan dengan atom platinum yang terdapat pada cisplatin.³⁷ Sodium tiosulfat dapat diberikan melalui intravena maupun intratimpani. Sebuah penelitian pada tahun 2020 oleh Viglietta dkk³⁸ dengan memberikan sodium tiosulfat intratimpani dan menyimpulkan agen ini memiliki potensi untuk proteksi ototoksitas akibat cisplatin. Kadar sodium tiosulfat yang tinggi ditemukan di telinga dalam sehingga dapat dengan maksimal melindungi sel rambut koklea dari kerusakan dan efek sistemik dapat dihindari.³⁸

SODIUM SALISILAT

Natrium salisilat telah diteliti dalam melindungi tikus terhadap ototoksitas dan nefrotoksitas akibat cisplatin, tanpa mengurangi efek antitumor pada tikus yang dengan rekayasa kondisi metastatis sebuah kanker payudara. Kerusakan sel rambut luar dapat dicegah, dari evaluasi pemeriksaan BERA tidak terjadi peningkatan ambang dengar pada tikus yang diberikan sodium salisilat sebelum dilakukan pemberian kemoterapi cisplatin. Efektifitas kemoterapi cisplatin pada penekanan massa tumor dan metastasis sel kanker tidak terpengaruh oleh salisilat. Mekanisme kerja salisilat adalah mencegah aktivasi faktor transkripsi faktor kappa B (NF- κ B).³⁴

N-ASETILSISTEIN (NAC)

Glutathione adalah antioksidan endogen dan memiliki peran dalam pertahanan tubuh. Pengobatan dengan N -asetilsistein (NAC) telah terbukti meningkatkan kadar glutathione. Saat ini digunakan sebagai antioksidan dan agen mukosa. Potensi terapeutik NAC sangat luas dan saat ini sedang diselidiki lebih lanjut diberbagai penyakit sebagai antidotum beberapa toksin tertentu, sebagai agen bioprotektif terhadap stres oksidatif dan cedera iskemik, dan belakangan dapat

digunakan sebagai terapi penyakit mental.³⁹ Penggunaan NAC pada manusia dapat diberikan secara intravena maupun oral. Namun beberapa penelitian sudah menggunakan metode injeksi intratimpani baik pada hewan coba maupun pada manusia.⁴⁰ Efek protektif dari pemberian NAC pada hewan coba telah dibuktikan oleh beberapa penelitian seperti Dickey dkk⁴¹ yang meneliti terhadap tikus dan Choe dkk⁴² meneliti terhadap *guinea pigs*, menyimpulkan NAC dapat memberikan efek otoprotektif dengan evaluasi menggunakan DPOAE.

Penelitian injeksi NAC intratimpani pada manusia masih belum banyak dipublikasi. Badan uji klinis Amerika telah mengkategorikan penelitian ini pada uji klinis fase 2.⁴³ Riga dkk³³ pada tahun 2013 telah melakukan injeksi intratimpani NAC pada 84 telinga pasien yang mendapat terapi cisplatin, tidak ditemukan perubahan ambang dengar secara signifikan pada telinga yang diterapi, sementara pada telinga yang tidak dilakukan injeksi ditemukan perburukan ambang dengar yang signifikan. Sarafraz dkk¹¹ pada penelitiannya tahun 2018 ada membandingkan penggunaan injeksi NAC intratimpani dengan injeksi deksametason intratimpani pada 60 orang pasien, disimpulkan efek otoprotektif NAC lebih baik dibanding deksametason. Efek otoprotektif ditemukan pada frekuensi 4000 Hz dan 8000 Hz. Pada telinga yang diberikan NAC tidak ditemukan perubahan ambang dengar yang signifikan secara statistik. Pada penelitian tersebut juga disimpulkan penggunaan injeksi NAC intratimpani sangat aman dan dapat menjadi salahsatu strategi otoprotektif pada upaya preventif ototoksik akibat cisplatin. Pada penelitian tersebut menggunakan sediaan NAC 10% dengan dosis pemberian injeksi intratimpani sebesar 0,4-0,8 cc, yang diberikan satu jam sebelum dilakukan kemoterapi. NAC merupakan obat yang murah dan jika implementasi obat tersebut berhasil sebagai terapi pencegahan ototoksik akan sangat hemat biaya dibandingkan dengan alat bantu dengar dan implan koklea sebagai metode rehabilitasi.³³

VITAMIN E

Vitamin E (α -tokoferol) adalah agen pembasmi radikal bebas yang bekerja lambat yang telah dibuktikan dapat

mencegah nefrotoksisitas akibat cisplatin dan kerusakan sel endotel. Penelitian yang dilakukan pada marmut dan tikus, ototoksitas akibat cisplatin berkurang dengan pemberian vitamin E pretreatment.³⁴ Alfa tokoferol atau vitamin E pada beberapa penelitian sudah terbukti mempunyai peran neuroprotektif terhadap efek neurotoksik akibat cisplatin pada manusia. Alfa tokoferol atau vitamin E bekerja dengan menghambat pembentukan radikal bebas, menekan proses peroksidase lipid, serta membersihkan anion superoxide (O_2^-) secara langsung sehingga dapat menghambat apoptosis.⁴⁴ Beberapa uji pada hewan coba telah berhasil membuktikan hal tersebut, akan tetapi masih diperlukan penelitian pada manusia untuk dapat memastikan peran otoprotektif alfa tokoferol terhadap efek ototoksik akibat cisplatin pada manusia.⁴⁵ Penelitian Santosa dkk⁴⁵ menyimpulkan terapi alfatokoferol sebesar 400 IU per oral dapat mencegah efek ototoksik cisplatin. Vitamin E juga dapat diberikan secara intratimpani, Trolox yang merupakan sediaan alfa-tokoferol yang larut dalam air. Sediaan ini diberikan secara intratimpani pada eksperimen hewan coba *guinea pigs*, yang menguji efek proteksi terhadap cisplatin dan disimpulkan Trolox memberikan efek proteksi terhadap ototoksitas akibat cisplatin.⁴⁶

DEKSAMETASON

Kortikosteroid dilaporkan bekerja dalam mengatur aktivitas enzim anti-ROS di koklea, dimana kortikosteroid mengurangi pembentukan molekul inflamasi, dan mengurangi apoptosis seluler telinga bagian dalam yang diakibatkan oleh agen ototoksik. Saat ini, pengobatan steroid sistemik digunakan untuk berbagai patologi telinga bagian dalam di mana ROS juga terlibat. Diantaranya termasuk gangguan pendengaran sensorineural mendadak, gangguan pendengaran akibat bisingan, penyakit telinga dalam autoimun, penyakit Meniere, ototoksik akibat salisilat dan aminoglikosida.⁴⁷ Namun, penelitian sebelumnya melaporkan bahwa pengobatan steroid sistemik dapat mengakibatkan berkurangnya aktivitas tumoricidal kemoterapi, yang dapat memperburuk prognosis pasien.¹⁰

Konsentrasi obat pada telinga bagian dalam diharapkan lebih tinggi

dibandingkan dengan pemberian oral atau parenteral, hal ini dapat memberikan manfaat dalam menghindari efek samping sistemik yang tidak diinginkan, termasuk potensi penurunan efek obat kemoterapi.⁴⁷ Dekسامetason intra timpani diuji secara klinis untuk efek otoprotektif pada pasien yang menderita penyakit neoplastik yang protokol pengobatannya termasuk cisplatin. Dekسامetason intratimpani telah diuji secara klinis sebagai terapi gangguan pendengaran sensorineural, idiopatik dan penyakit Meniere.¹⁰

Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Marshak dkk⁴⁷ memberikan dekسامetason intra timpani pada pasien kemoterapi menggunakan cisplatin dengan dosis kumulatif cisplatin lebih dari 400mg, dengan hasil signifikan secara statistik menunjukkan bahwa dekسامetason intratimpani bersifat protektif terhadap gangguan pendengaran yang diinduksi cisplatin pada frekuensi 6000Hz dan menurunkan kerusakan sel-sel rambut luar dalam rentang frekuensi 4000 hingga 8000Hz. Studi lebih lanjut diharapkan menilai konsentrasi dekسامetason yang berbeda dan waktu pemberian yang tepat untuk menyelidiki perannya dalam mencegah gangguan pendengaran akibat pemberian cisplatin.^{10,47}

GINKGOBILOBA

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 mencegah gangguan dengar sensorineural pada penderita tumor ganas dengan terapi sisplatin. Ginkgo biloba juga mempunyai peran otoprotektif terhadap efek ototoksik akibat sisplatin pada hewan.⁴⁸ Sebuah penelitian yang memberikan ginkobiloba pada tikus yang diberikan cisplatin dan pemberian ekstrak ginkobiloba 100mg/kgbb memberikan efek otoprotektif yang signifikan dengan membandingkan hasil pemeriksaan DPOAE.⁴⁹ Sementara penelitian yang dilakukan oleh Barata dkk⁴⁸ yang memberikan ginkobiloba pada pasien yang menjalani kemoterapi cisplatin juga menunjukkan manfaat yang signifikan sebagai terapi preventif ototksisitas.

REHABILITASI OTOTOKSISITAS

Apabila gangguan pendengaran yang diakibatkan oleh cisplatin mulai mengganggu kemampuan berkomunikasi maka dibutuhkan intervensi berupa rehabilitasi pendengaran. Namun intervensi pada kondisi ototoksik akibat pemberian cisplatin seharusnya tidak dilakukan apabila gangguan pendengaran telah terjadi namau sebelum pemberian cisplatin dimulai terhadap pasien. Teknik rehabilitasi pendengaran seperti teknik membaca gerakan mulut, konseling tentang strategi kompensasi komunikasi harus dilakukan. Konseling harus menyentuh pasangan dan orang dekat dengan pasien, karena gangguan pendengaran tidak hanya berdampak pada penderita tetapi juga orang-orang yang sering berkomunikasi denganya.⁶ Penggunaan alat bantu dengar dan implant koklea dapat digunakan pada pasien dengan gangguan pendengaran akibat cisplatin. Namun biaya yang besar yang dikeluarkan untuk memperoleh alat ini dapat dihindari jika penggunaan agen otoprotektif berhasil ditemukan dan dikembangkan.³³

KESIMPULAN

Efek samping ototoksik yang ditimbulkan akibat penggunaan cisplatin merupakan salah satu masalah yang harus ditatalaksana. Monitoring pendengaran dibutuhkan untuk mendeteksi pemasalahan ini. Beberapa agen otoprotektif seperti antioksidan dan kortikosteroid dapat menjadi pilihan tatalaksana dalam upaya preventif. Pemberian agen otoprotektif secara sistemik dan intratimpani memiliki kelebihan dan kekurangan dalam penggunaannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V. A Review of Cisplatin-Associated Ototoxicity. *J Toxicol.* 2015;16:108–21.
2. Rybak LP. Ototoxicity. In: Wackym PA, editor. Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgerry. 18th ed. Philadelphia: PMPH-USA; 2016. p. 1014–34.
3. Sturgeon J. Clinical Uses of Cisplatin. In: Rouland, Rutka, editors. Ototoxicity. 1st ed. London: BC Decker; 2004. p. 50–9.

4. Gratton MA, Smyth BJ. Ototoxicity of Platinum Compounds. In: Roland PS, Rutka JA, editors. *Ototoxicity*. London: Decker; 2004. p. 60–72.
5. Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity: Therapeutic opportunities. *Drug Discov Today*. 2005;10(19):1313–21.
6. Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V. Cisplatin-Associated Ototoxicity: A Review for the Health Professional. *J Toxicol*. 2016;2016.
7. Yoo J, Hamilton SJ, Angel D, Fung K, Franklin J, Parnes LS, et al. Cisplatin otoprotection using transtympanic L-N-acetylcysteine: A pilot randomized study in head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2014 Mar;124(3):E87–94.
8. Gonçalves MS, Silveira AF, Teixeira AR, Hyppolito MA. Mechanisms of cisplatin ototoxicity: theoretical review. *J Laryngol Otol [Internet]*. 2013 Jun 7;127(6):536–41.
9. Breglio AM, Rusheen AE, Shide ED, Fernandez KA, Spielbauer KK, McLachlin KM, et al. Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy. *Nat Commun*. 2017 Dec;8(1):1654.
10. Chirtes F, Albu S. Prevention and Restoration of Hearing Loss Associated with the Use of Cisplatin. *Biomed Res Int [Internet]*. 2014;2014:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/925485/>
11. Sarafraz Z, Ahmadi A, Daneshi A. Transtympanic Injections of N-acetylcysteine and Dexamethasone for Prevention of Cisplatin-Induced Ototoxicity: Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int Tinnitus J*. 2018;22(1):40–5.
12. Rybak L, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Prevention. *Semin Hear [Internet]*. 2019 May 26;40(02):197–204.
13. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int*. 2007 Oct;72(8):931–5.
14. Pawlowski KS. Anatomy and Physiology of the Cochlea. In: Roland PS, Rutka JA, editors. *Ototoxicity*. 1st ed. London: BC Decker; 2004. p. 1–19.
15. Gacek RR. Anatomy of the Auditory and Vestibular Systems. In: Wackym PA, Snow JB, editors. *Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 18th ed. Philadelphia: PMPH-USA; 2016. p. 62–108.
16. Dallos P, Fakler B. Prestin, a new type of motor protein. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(2):104–11.
17. Dhingra P, Dhingra S. *Diseases of Ear, Nose and Throat & Head and Neck Surgery*. 7th ed. Dhingra P, Dhingra S, editors. New Delhi: Elsevier; 2018. 1–529 p.
18. Forge A. Ototoxicity. In: Watkinson JC, Clarke RW, editors. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery* 8Ed. 2nd ed. London: Taylor & Francis Group; 2018. p. 721–33.
19. Shoffi N, Romdhoni A. Peran Cisplatin Pada Kejadian Senescence Sel Kanker. *J THT-KL*. 2013;6:125–33.
20. Alderden RA, Hall MD, Hambley TW. The Discovery and Development of Cisplatin. *J Chem Educ*. 2006 May 1;83(5):728.
21. Comis SD, Rhys-Evans PH, Osborne MP, Pickles JO, Jeffries DJR, Pearse HAC. Early morphological and chemical changes induced by cisplatin in the guinea pig organ of Corti. *J Laryngol Otol*. 1986 Dec 29;100(12):1375–83.
22. Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin Ototoxicity and Protection: Clinical and Experimental Studies. *Tohoku J Exp Med* 2009;219(3):177–86.
23. Rybak PL. Vestibular and Auditory Ototoxicity. In: Flint WP, editor. *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 5th ed. Philadelphia; 2010. p. 2170–8.
24. Utami S. Peran Kaspase pada Apoptosis sebagai Salah Satu Usaha dalam Kemoterapi Kanker. *Jkm*. 2007;7:91–7.
25. Hodge SE, Lopez IA, Ishiyama G, Ishiyama A. Cisplatin ototoxicity histopathology. *Laryngoscope Investig Otolaryngol [Internet]*. 2021 Aug 28;6(4):852–6.

26. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *J Audiol Otol* [Internet]. 2018 Apr 10;22(2):59–68.
27. Arora R, Thakur JS, Azad RK, Mohindroo NK, Sharma DR, Seam RK. Cisplatin-based chemotherapy: Add high-frequency audiometry in the regimen. *Indian J Cancer*. 2009;46(4):311.
28. Campbell KC. Audiologic Monitoring for Ototoxicity. In: Roland PS, Rutka JA, editors. *Ototoxicity*. London: BC Decker; 2004. p. 154–60.
29. Chang KW, Chinosornvatana N. Practical Grading System for Evaluating Cisplatin Ototoxicity in Children. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Apr 1;28(10):1788–95. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.24.4228>
30. Al Malky G. Audiological monitoring in ototoxicity - Are we doing enough? *ENT and Audiology News*. 2016;92–4.
31. Putri MH, Rahaju P, Indrasworo D. Hubungan ototoksitas dan kemoterapi neoadjuvan pada karsinoma nasofaring berdasarkan ASHA, CTCAE, dan DPOAE. *ORLI*. 2017;47(2):102–12.
32. Durrant JD, Campbell K, Fausti S, Guthrie OW, Jacobson G, Lonsbury-Martin BL, et al. American Academy of Audiology Position Statement and Clinical Practice Guidelines: Ototoxicity Monitoring. *Am Acad Audiol*. 2009;(October):1–25.
33. Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, Papadopoulos S, Stathakidou S, Chamalidou E, et al. Transtympanic Injections of N-acetylcysteine for the Prevention of Cisplatin-induced Ototoxicity. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Feb;36(1):1–6. Available from: <https://journals.lww.com/00000421-201302000-00001>
34. Van de Water TR, Rybak LP. Ototoxic Damage to Hearing: Otoprotective Therapies. In: Roland PS, Rutka JA, editors. *Ototoxicity*. London: Decker; 2004. p. 170–83.
35. van den Berg JH, Beijnen JH, Balm AJM, Schellens JHM. Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2006 Aug;32(5):390–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737206000971>
36. Laurell G. Pharmacological intervention in the field of ototoxicity. *HNO*. 2019;67(6):434–9.
37. Stocks RMS, Gould HJ, Bush AJ, Dudley BW, Pousson M, Thompson JW. Ototoxic protection of sodium thiosulfate: Daily vs constant infusion. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2004;131(1):115–9.
38. Viglietta V, Shi F, Hu Q-Y, Ren Y, Keilty J, Wolff H, et al. Phase 1 study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel intratympanic administered thiosulfate to prevent cisplatin-induced hearing loss in cancer patients. *Invest New Drugs*. 2020 Oct 10;38(5):1463–71.
39. Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M. N -acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin Biol Ther*. 2008 Dec 6;8(12):1955–62. [ull/10.1517/14728220802517901](https://doi.org/10.1517/14728220802517901)
40. Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M. Drug Evaluation N -acetylcysteine for antioxidant therapy : pharmacology and. 2008;1955–62.
41. Thomas Dickey D, Muldoon LL, Kraemer DF, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced ototoxicity by N-acetylcysteine in a rat model. *Hear Res*. 2004 Jul;193(1–2):25–30.
42. Choe W-T, Chinosornvatana N, Chang KW. Prevention of cisplatin ototoxicity using transtympanic N-acetylcysteine and lactate. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc [and] Eur Acad Otol Neurotol*. 2004 Nov;25(6):910–5.
43. Le T. Intratympanic N-Acetylcysteine for Prevention of Cisplatin-induced Ototoxicity . *Clinical Trial .gov*. 2021

rials.gov/ct2/show/NCT04291209

44. Fetoni AR, Sergi B, Ferraresi A, Paludetti G, Troiani D. Protective effects of α -tocopherol and tiopronin against cisplatin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol.* 2004;124(4):421–6.

45. Santosa YI, Samiadi D, Aroeman NA, Fianza PI. Pengaruh Alfa Tokoferol pada Efek Ototoksik Sisplatin. *Maj Kedokt Bandung.* 2012 Dec;44(4):205–12.

46. Teranishi M, Nakashima T. Effects of trolox, locally applied on round windows, on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003 Feb;67(2):133–9.

47. Marshak T, Steiner M, Kaminer M, Levy L, Shupak A. Prevention of Cisplatin-Induced Hearing Loss by Intratympanic Dexamethasone. *Otolaryngol Neck Surg.* 2014 Jun 11;150(6):983–90.

48. Barata RMK, Boesoirie MTS, Poerwana RAS. Peran Ginkgo biloba terhadap pencegahan gangguan dengar sensorineural pada terapi sisplatin penderita tumor ganas. *Oto Rhino Laryngol Indones.* 2015 Apr 7;44(2):96.

49. Esen E, Ozdogan F, Gurgun SG, Ozel HE, Baser S, Genc S, et al. Ginkgo biloba and Lycopene are Effective on Cisplatin Induced Ototoxicity? *J Int Adv Otol.* 2018 May 17;22–6.

Tabel 3. Kriteria ototoksik berdasarkan ASHA, CTCAE dan Chang.^{28,29}

Kriteria	Deskripsi
ASHA	Perubahan ototoksik signifikan apabila didapatkan satu dari tiga kriteria: <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	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 Derajat 2: pergeseran / penurunan ambang dengar >25-90 dB, rata-rata pada dua frekuensi berdekatan paling tidak pada satu telinga Derajat 3: pergeseran / penurunan ambang dengar > 25-90 dB, rata-rata pada tiga frekuensi berdekatan paling tidak pada satu telinga Derajat 4: penurunan pendengaran bilateral sangat berat > 90dB.
Chang	Derajat 0 : ambang dengar ≤ 20 dB pada frekuensi 1,2 dan 4 kHz Derajat 1a : ambang dengar ≥ 40 dB pada frekuensi 6 hingga 12 kHz Derajat 1b : ambang dengar >20dB dan <40dB pada frekuensi 4 kHz Derajat 2a : ambang dengar ≥ 40 dB pada frekuensi 4 kHz atau di atasnya Derajat 2b : ambang dengar > 20 dan <40 dB pada semua frekuensi dibawah 4kHz Derajat 3 : ambang dengar ≥ 40 dB pada 2 atau 3kHz dan atasnya Derajat 4 : ambang dengar ≥ 40 dB pada 1 kHz dan di atasnya