

Artikel Penelitian

Korelasi Perubahan Kadar Enzim *Superoxide Dismutase* dan Ambang Dengar pada Penderita Tumor Ganas Kepala Leher yang Mendapat Kemoterapi Cisplatin

Rini Yoanita¹, Rossy Rosalinda¹, Sukri Rahman¹, Gestina Aliska², Husna Yetti³

- 1) Departemen THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP. Dr. M. Djamil Padang.
- 2) Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP. Dr. M. Djamil Padang.
- 3) Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

ABSTRAK

Latar Belakang: Cisplatin dapat digunakan sebagai terapi tunggal atau kombinasi untuk induksi atau terapi neoadjuvan pada tumor ganas kepala leher, memiliki berbagai toksisitas yang membatasi dosis dan bersifat kumulatif, bahwa stria vaskularis merupakan awal cedera yang diinduksi oleh Cisplatin. Cisplatin meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species (ROS)* di koklea. Superoksida diubah menjadi hidrogen peroksida baik secara spontan maupun melalui *superoxide dismutase (SOD)*. Tujuan penelitian untuk mengetahui korelasi antara perubahan konsentrasi enzim antioksidan SOD dan perubahan ambang dengar penderita kemoterapi dengan Cisplatin pada tumor ganas kepala leher. **Metode:** Penelitian ini menggunakan *pretest-posttest one group design* pada penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin dengan dosis 75 mg/m². Sebelum dilakukan kemoterapi dilakukan pemeriksaan audiometri nada murni dan pengambilan sampel darah sebagai data awal. Dua minggu sesudah kemoterapi, dilakukan pemeriksaan audiometri nada murni dan pengambilan sampel darah kembali. Data dianalisis secara statistik dengan program komputer dan dinyatakan bermakna jika $p < 0,05$. **Hasil:** Pada penelitian ini didapatkan peningkatan kadar SOD sesudah diberikan kemoterapi cisplatin dengan signifikansi $p < 0,05$. Terdapat peningkatan nilai ambang dengar hantaran tulang pada frekuensi 250, 500, dan 8000 Hz sesudah kemoterapi dengan signifikansi $p < 0,05$. Terdapat korelasi lemah antara kadar SOD dan ambang dengar hantaran tulang pada frekuensi 250, 2000, dan 4000 Hz, dan korelasi sedang pada frekuensi 500, 1000, dan 8000 Hz. **Kesimpulan:** Pemeriksaan kadar SOD berkorelasi lemah dan sedang terhadap ambang dengar penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin. Pemeriksaan kadar SOD dapat dijadikan prediktor untuk menilai kondisi stres oksidatif pada kejadian ototoksik sebagai pertimbangan pemberian antioksidan.

Kata kunci: Cisplatin, Ototoksik, *Reactive Oxygen Species*, *Superoxide Dismutase*

ABSTRACT

Background: Cisplatin can be used as a single therapy or combination for induction or neoadjuvant therapy in malignant tumors of the head of the neck, has a wide range of dose-limiting toxicities and is cumulative, that vascular stria is the beginning of cisplatin-induced injury. Cisplatin increases the formation of reactive oxygen species (ROS) in the cochlea. Superoxide is converted into hydrogen peroxide either spontaneously or through superoxide dismutase (SOD). The purpose of this study was to determine the correlation between changes in SOD antioxidant enzyme levels and changes in hearing thresholds of chemotherapy patients with Cisplatin in severe tumors of the head and neck. **Method:** This study used a pretest-posttest one group design in patients with malignant tumors of the head and neck who received Cisplatin chemotherapy at a dose of 75 mg/m². Before chemotherapy, pure tone audiometry examinations and blood sampling were carried out as preliminary data. Two weeks after chemotherapy, a pure tone audiometry examination was performed and blood samples were taken again. The data were statistically analyzed with a computer program and expressed mean if $p < 0.05$. **Result:** In this study, an increase in SOD levels was obtained after being given cisplatin chemotherapy with a significance of $p < 0.05$. There was an increase in the hearing threshold value of bone transmitters at frequencies of 250, 500, and 8000 Hz after chemotherapy with a significance of $p < 0.05$. There was a weak correlation between SOD rates and bone transmitter hearing thresholds at frequencies of 250, 2000, and 4000 Hz and a moderate correlation at frequencies of 500, 1000, and 8000 Hz. **Conclusion:** SOD level examination was weakly and moderately correlated with hearing threshold in malignant tumors of the head and neck that received cisplatin chemotherapy. SOD-level examination can be used as a predictor to assess oxidative stress conditions in ototoxic events as a consideration for providing antioxidants.

Keywords: Cisplatin, Ototoxicity, *Reactive Oxygen Species*, *Superoxide Dismutase*

Korespondensi

Rini Yoanita, Departemen THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP. Dr. M. Djamil Padang.
Email: ryn.yoan@gmail.com

Article Information

Received: Oktober 21, 2025

Available online: December 24, 2025

PENDAHULUAN

Tumor ganas kepala dan leher merupakan penyakit yang berasal dari daerah kepala dan leher, termasuk tumor ganas yang berada di sinonasal, rongga mulut, nasofaring, orofaring, hipofaring, laring dan kelenjar liur. Karsinoma sel skuamosa (KSS) kepala dan leher, merupakan jenis paling sering pada keganasan. Tumor ganas yang berasal dari sel skuamosa yang melapisi jaringan di daerah kepala dan leher. KSS merupakan masalah kesehatan umum ditemui dengan angka kejadian dan kematian yang menunjukkan variasi yang signifikan di setiap wilayah geografis dan karakteristik demografis yang berbeda.^{1,2}

Data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2000, KSS kepala dan leher merupakan tumor ganas ketujuh paling umum di seluruh dunia, dengan perkiraan 890.000 kasus baru setiap tahun (sekitar 4,5% dari semua diagnosis tumor di seluruh dunia) dan 450.000 kematian setiap tahun (sekitar 4,6% dari semua kematian akibat tumor secara global). Jumlah kasus tersebut meliputi sekitar 380.000 kasus tumor di bibir dan rongga mulut, 185.000 di laring, 133.000 di nasofaring, 98.000 di orofaring, 84.000 di hipofaring dan 54.000 di kelenjar liur.² Data lainnya kematian pertahun melebihi 50%, dengan rata-rata 375.000 kematian terkait KSS kepala leher.³ Faktor risiko perkembangan tumor ganas kepala dan leher terkait dengan gaya hidup seperti merokok, konsumsi alkohol, kebiasaan mengunyah buah pinang, infeksi *human papilloma virus* (HPV) terutama untuk tumor orofaring, dan infeksi *Epstein-Barr virus* (EBV) untuk kasus tumor nasofaring, serta faktor genetik.^{2,4,5}

Cisplatin sebagai obat anti-tumor telah banyak digunakan pada tumor ganas padat. Cisplatin termasuk dalam golongan obat sitotoksik golongan alkilating.^{6,7} Meskipun sangat toksik, cisplatin merupakan salah satu agen kemoterapi yang paling banyak digunakan untuk keganasan tumor padat. cisplatin dapat digunakan

sebagai terapi tunggal atau kombinasi untuk induksi atau terapi neoadjuvan.⁶ Cisplatin menyebabkan efek samping yang berat seperti depresi sumsum tulang, nefrotoksisitas dan ototoksisitas, sehingga membatasi aplikasi klinisnya.⁷ Kejadian ototoksisitas yang diinduksi oleh cisplatin berkisar antara 50%-80% pada dewasa dan 60%-90% pada anak-anak.⁸ Kelainan ini biasanya ditandai dengan penurunan pendengaran progresif, bilateral dan ireversibel.⁷

Cisplatin memiliki berbagai toksisitas yang membatasi dosis dan bersifat kumulatif. Ototoksisitas merupakan salah satu toksisitas kumulatif yang penting dari cisplatin yang secara khusus mempengaruhi koklea, yang dapat menyebabkan gangguan ambang pendengaran, bersifat sensorineural bilateral, ireversibel dan progresif, dengan pengaruh lebih besar pada frekuensi tinggi.^{9,10} Gangguan ambang dengar terjadi pada frekuensi tinggi lebih dari 4000 Hz ketika dosis cisplatin melebihi 60 mg/m². Seringkali, hal ini disertai dengan tinitus bersifat sementara atau permanen yang umumnya dapat pulih setelah pengobatan selesai.⁹ Penelitian di RSUP DR M Djamil Padang pada penderita tumor kepala dan leher yang mendapatkan kemoterapi cisplatin sebanyak satu siklus 100mg/m², terdapat perubahan penurunan ambang dengar secara signifikan pada frekuensi 8000 Hz, sebagian besar mengalami kenaikan nilai ambang pada 58% yaitu sebanyak 28% terjadi perubahan <10 dB dan sebanyak 30% terjadi perubahan >10 dB.¹¹

Pemantauan audiologi untuk ototoksisitas dapat mendeteksi perubahan pendengaran sejak dini selama penggunaan obat-obatan yang berpotensi merusak pendengaran. Ini memungkinkan penyesuaian rencana pengobatan untuk mencegah kehilangan pendengaran permanen. Modalitas dasar audiologi dapat berupa audiometri frekuensi tinggi dan *otoacoustic emission* (OAE). Audiometri

nada murni yang didapatkan pada audiogram berupa gambaran *downward sloping* yang terjadi pada frekuensi tinggi.¹² Elektrofisiologi yang digunakan untuk mengetahui fungsi sel rambut luar koklea secara cepat dan objektif adalah OAE. *Distortion product otoacoustic emission* (DPOAE) digunakan untuk mendeteksi respon pada frekuensi tinggi untuk mendeteksi ototoksisitas.¹³

Cisplatin bersifat sitotoksik dan memicu kematian sel tumor melalui pembentukan ikatan silang dan adisi *deoxyribonucleic acid* (DNA). Cisplatin memicu serangkaian perubahan molekuler yang kompleks dalam sel, termasuk induksi stres oksidatif dari peningkatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS).^{14,15} Cisplatin di jaringan telinga bagian dalam digambarkan sebagai kerusakan pada *hair cell* (HC), stria vaskularis dan ganglion spiral. Kerusakan telinga bagian dalam disebabkan peningkatan ROS, yang mengakibatkan ketidak seimbangan antara ROS dan sistem antioksidan, terjadi peroksidasi lipid, peradangan dan sinyal p53 dan jalurnya, menyebabkan terjadinya apoptosis.^{14,16} Stria vaskularis merupakan awal cedera yang diinduksi oleh cisplatin, dan cisplatin dapat terakumulasi dalam pembuluh darah selama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun yang akan memengaruhi ototoksisitas.⁷

Produksi ROS akan meningkat dengan adanya peningkatan metabolisme yang tinggi dipengaruhi reaksi oksigen. Demikian halnya cisplatin telah terbukti dapat meningkatkan produksi ROS.¹⁷ Namun koklea memiliki sistem pertahanan efektif berupa produk enzim antioksidan: *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), *glutathione* (GSH) dan *glutathione peroxidase* (GPX), *glutathione reductase*.¹⁸ Cisplatin berinteraksi dengan sistem pertahanan antioksidan koklea menjadi *Cis-diammine(aqua)chloroplatinum (II)* setelah masuk ke sitoplasma sel yang bereaksi dengan molekul oksigen (O₂) membentuk superoksida (O₂⁻) yang akan diuraikan oleh SOD menjadi hidrogen peroksida (H₂O₂) dan O₂. Hidrogen peroksida diubah menjadi H₂O dan O₂ oleh CAT.¹⁷ GSH dan enzim antioksidan telah terbukti menurun dalam kaitannya dengan ototoksisitas yang diinduksi oleh cisplatin. cisplatin

meningkatkan pembentukan ROS di koklea. Superoksida diubah menjadi hidrogen peroksida baik secara spontan maupun melalui SOD. Peningkatan pembentukan hidrogen peroksida telah terdeteksi di telinga bagian dalam setelah paparan cisplatin.¹⁸

Ditemukan di sebagian besar penelitian bahwa koklea yang terpapar cisplatin terdapat penurunan kadar GSH, berkurangnya aktivitas enzim antioksidan seperti SOD dan CAT, serta peningkatan peroksidasi lipid yang menyebabkan overekspresi *Hydroxynonenal* (4-HNE) di sel rambut luar.¹⁶ Pada satu penelitian dimana peningkatan produksi ROS dalam sel diimbangi oleh pengurai radikal oksigen dan enzim antioksidan yang menetralkan kerusakan oksidatif, seperti SOD, CAT, GPX dan GSH. Menunjukkan bahwa antioksidan berkurang setelah terpapar cisplatin, dengan pengecualian bahwa aktivitas SOD justru meningkat secara signifikan.¹⁹ Penelitian ini menjadi penting karena pada penelitian terdahulu hanya dilakukan analisis antara efek cisplatin terhadap perubahan ambang dengar dan terhadap perubahan enzim antioksidan di koklea pada hewan uji coba yang didapatkan peningkatan aktivitas SOD.²⁰ Penelitian sebelumnya juga dapat dijadikan panduan dalam pemberian dosis cisplatin. Dimana dosis yang diberikan 75 mg/m² sesuai dengan dosis (>60 mg/m²) yang digunakan di Poliklinik Subdivisi Onkologi RSUP Dr. M Djamil Padang pada penelitian sebelumnya.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi kadar enzim antioksidan SOD dan perubahan ambang dengar pada penderita tumor kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *pretest-posttest one group design*, sebanyak 15 penderita tumor ganas kepala dan leher berusia 18-60 tahun yang akan menjalani prosedur kemoterapi cisplatin di RSUP Dr. M. Djamil Padang dijadikan sampel penelitian. Penderita dengan nilai ambang dengar tidak terdeteksi pada minimal satu frekuensi, mengkonsumsi obat-obatan

ototoksik, riwayat operasi telinga, tuli mendadak, tumor telinga, paparan bising, serta mendapat radioterapi sebelumnya dikeluarkan dari penelitian.

Penelitian dilakukan dari bulan Januari - Desember 2024, dimana Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. M. Djamil Padang telah mengeluarkan persetujuan etik penelitian dengan nomor DP.04.03/D.XVI.XI/433/2024.

Dilakukan pemeriksaan ambang dengar menggunakan audiometri nada murni dan pemeriksaan kadar SOD dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), sebelum dan setelah mendapatkan kemoterapi cisplatin 75 mg/m². Data penelitian dilakukan analisis data menggunakan uji Pearson untuk data yang terdistribusi normal dan uji Spearman untuk data yang tidak terdistribusi normal, dan dinyatakan bermakna jika $p < 0,05$. Nilai korelasi dinyatakan dalam $-1 \leq r \leq +1$.

HASIL

Karakteristik Responden

Karakteristik responden dapat dilihat pada Tabel 1, didapatkan sampel berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibanding perempuan yaitu 9 orang (60%) dan 6 orang (40%) dengan usia penderita terbanyak pada kelompok usia 31-40 tahun dan 51-60 tahun masing-masing sebesar 40% dengan rerata usia $45,7 \pm 9,9$ tahun, dengan usia termuda berumur 26 tahun dan usia tertua berumur 58 tahun. Pendidikan terakhir responden yang terbanyak berpendidikan setingkat SMA sebesar 7 orang (46,7%), diikuti SMP sebesar 4 orang (26,7%).

Tabel 1. Karakteristik responden.

Karakteristik	f (n=15)	(%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	9	60,0
Perempuan	6	40,0
Umur rerata $\pm$ SD (Tahun)		
21-30	1	6,7
31-40	6	40,0
41-50	2	13,3
51-60	6	40,0
Pendidikan		
SD	2	13,3
SMP	4	26,7
SMA	7	46,7
Perguruan Tinggi (PT)	2	13,3

Status Onkologi

Berdasarkan Tabel 2 dapat dilihat distribusi berdasarkan lokasi tumor dan stadium tumor ganas kepala leher.

Lokasi terbanyak pada penelitian ini adalah nasofaring sebanyak 7 orang (46,7%) diikuti laring sebanyak 4 orang (26,7%) dan sinonasal sebanyak 3 orang (20%) serta orofaring sebanyak 1 orang (6,6%). Sampel penderita tumor ganas kepala dan leher dari stadium III-IV dengan stadium terbanyak adalah stadium IV sebesar 66,7% dan stadium III sebesar 33,3%. Rata-rata dosis cisplatin yang diberikan pada penelitian ini sekitar $118,58 \pm 15,11$ dengan dosis terendah 102,1 mg dan dosis tertinggi 146 mg.

Tabel 2. Distribusi berdasarkan lokasi dan stadium tumor ganas kepala leher.

Status Onkologi	f (n=15)	(%)
Lokasi Tumor		
Nasofaring	7	46,7
Orofaring	1	6,6
Laring	4	26,7
Sinonasal	3	20,0
Stadium Tumor		
I	0	0,0
II	0	0,0
III	5	33,3
IV	10	66,7

Kadar SOD Sebelum dan Sesudah Kemoterapi Cisplatin

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar SOD sebelum kemoterapi cisplatin $0,74 \pm 0,07$ U/ml, sedangkan rerata kadar SOD sesudah diberikan kemoterapi cisplatin $0,80 \pm 0,08$ U/ml. Didapatkan perubahan rerata kadar SOD sebelum dan sesudah diberikan kemoterapi cisplatin yaitu $0,06 \pm 0,01$ U/ml. Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan perubahan yang bermakna secara statistik $p < 0,05$ (Tabel 3).

Tabel 3. Kadar SOD sebelum dan sesudah kemoterapi cisplatin.

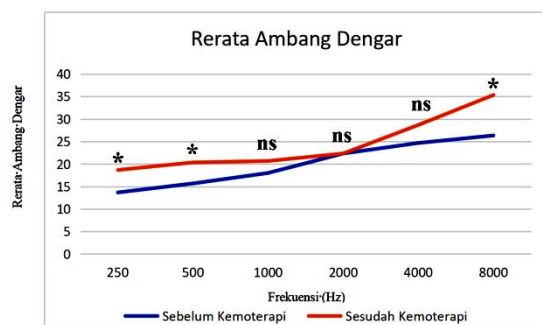
Kadar SOD (n=15)	Kadar SOD (Rerata $\pm$ SB)	p
Sebelum kemoterapi	$0,74 \pm 0,07$ U/ml	0,020
Sesudah kemoterapi	$0,80 \pm 0,08$ U/ml	
Perubahan kadar SOD	$0,06 \pm 0,01$ U/ml	

Keterangan: Uji T Berpasangan, data terdistribusi normal

Ambang Dengar Sebelum dan Sesudah Kemoterapi Cisplatin

Rerata ambang dengar hantaran tulang pada semua frekuensi sebelum diberikan kemoterapi cisplatin adalah normal. Untuk status pendengaran didapatkan 5 penderita (33,3%) normal, 7 penderita (46,7%) gangguan pendengaran konduktif dan 3 penderita (20%) gangguan pendengaran sensorineural. Pada frekuensi 4000 dan 8000 Hz didapatkan rerata ambang dengar hantaran tulang sesudah kemoterapi cisplatin di atas nilai normal.

Terdapat peningkatan nilai rerata ambang dengar hantaran tulang pada hampir semua frekuensi sebelum dan sesudah kemoterapi cisplatin. Hasil bermakna secara uji statistik pada frekuensi 250 Hz, 500 Hz dan 8000 Hz dengan nilai $p < 0,05$, dengan ambang dengar di atas nilai normal (Gambar 1).



Gambar 1. Perbedaan rerata ambang hantaran tulang setiap frekuensi sebelum dan sesudah kemoterapi cisplatin. Simbol (*), signifikan secara statistik $p < 0,05$; (ns), non signifikan.

Korelasi Perubahan Kadar SOD dan Ambang Dengar yang Mendapat Kemoterapi Cisplatin

Berdasarkan Tabel 4 tampak korelasi perubahan kadar SOD dan ambang dengar sebelum dan sesudah diberikan kemoterapi cisplatin. Pada frekuensi 250 Hz didapatkan korelasi negatif lemah antara rerata perubahan kadar SOD dan ambang dengar dengan nilai $r = -0,127$ dan tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Pada frekuensi 500 Hz didapatkan korelasi negatif lemah antara perubahan kadar SOD dan ambang dengar dengan nilai $r = -0,012$ dan tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Pada frekuensi 1000 Hz didapatkan korelasi negatif lemah antara rerata perubahan kadar SOD dan

ambang dengar dengan nilai $r = -0,113$ dan tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Pada frekuensi 2000 Hz didapatkan korelasi negatif lemah antara perubahan kadar SOD dan ambang dengar dengan nilai $r = -0,184$ dan tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Pada frekuensi 4000 Hz didapatkan korelasi negatif lemah antara perubahan kadar SOD dan ambang dengar dengan nilai $r = -0,216$ dan tidak bermakna secara statistik dengan nilai ($p > 0,05$). Pada frekuensi 8000 Hz didapatkan korelasi negatif lemah antara perubahan kadar SOD dan ambang dengar dengan nilai $r = -0,154$ dan tidak bermakna secara statistik dengan nilai ($p > 0,05$).

Tabel 4. Korelasi perubahan kadar SOD dan perubahan ambang dengar yang mendapat kemoterapi cisplatin.

Perubahan Frekuensi (Hz)	Perubahan Kadar SOD	
	r	p
250	-0,127 ^a	0,651
500	-0,012 ^a	0,965
1000	-0,113 ^a	0,700
2000	-0,184 ^a	0,511
4000	-0,216 ^a	0,440
8000	-0,154 ^a	0,584

Keterangan: ^aUji Pearson, data terdistribusi normal

PEMBAHASAN

Karakteristik Responden

Pada hasil penelitian ini bahwa penderita tumor ganas kepala dan leher lebih banyak ditemukan pada laki-laki. Dengan rasio laki-laki dan perempuan 3:2. Menurut data *The Global Burden of Disease*, insidensi tumor ganas kepala leher lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan. Rasio ini bervariasi berdasarkan pada jenis tumor ganas yang diderita, seperti pada tumor ganas laring 6:1, tumor ganas nasofaring 2,8:1,8 dan tumor ganas rongga mulut 6,5:2,5.²¹ Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rahman dkk di RSUP Dr. M. Djamil Padang dimana insiden yang terbanyak pada kasus tumor ganas kepala leher adalah laki-laki dibanding perempuan.¹¹ Insidensi usia tertinggi tumor ganas kepala dan leher pada usia dekade keenam dan ketujuh dengan rasio laki-laki dan perempuan 2:1 hingga 4:1.²² Pada penelitian Romdhoni dkk, mendapatkan total pasien tumor ganas

nasofaring lebih tinggi pada laki-laki yaitu 19 kasus (63,3%) dan 11 (36,7%) kasus pada perempuan.¹⁵ Secara keseluruhan, tumor ganas kepala leher mempengaruhi laki-laki dua hingga empat kali lebih banyak daripada perempuan, dengan perkiraan mencapai lebih dari 20 per 100.000.⁵

Penelitian ini dilakukan pada 15 penderita tumor ganas kepala dan leher yang mendapatkan kemoterapi cisplatin dengan rerata usia penderita $45,7 \pm 9,9$ tahun dengan kelompok usia terbanyak 31–40 tahun dan 51–60 tahun. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rahman dkk di RSUP Dr. M. Djamil Padang didapatkan hasil rerata usia 44,5 tahun dan pada penelitian Saputra dkk juga didapatkan rerata usia 42,2 tahun dengan kelompok usia terbanyak 41–50 tahun.^{11,23} Pada penelitian yang dilakukan oleh Faiza dkk, dari 44 kasus tumor ganas nasofaring didapatkan usia terbanyak 41–65 tahun.²⁴ Nathania dkk melaporkan rerata usia kejadian tumor ganas kepala dan leher di RS Hasan Sadikin adalah pada 47,45 tahun.²²

Status Onkologi

Pada penelitian ini didapatkan lokasi terbanyak tumor ganas kepala dan leher di nasofaring. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Saputra dkk di RSUP Dr. M. Djamil Padang, lokasi tumor ganas kepala dan leher terbanyak adalah nasofaring dengan persentase 66,7% dan laring 16,7%.²³ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nathania dkk pada tahun 2020 di RS Hasan Sadikin Bandung dimana nasofaring merupakan kasus terbanyak dengan persentase 31,20% dan diikuti tumor ganas sinonasal sebanyak 19,65%, serta tumor ganas laring 14,16% dari total 2952 kasus.²² Hal ini juga didukung oleh penelitian Supriyanto dkk yang menyatakan tumor ganas kepala dan leher terbanyak di RS Waled Cirebon adalah tumor ganas nasofaring 57,9% dari 690 kasus tumor ganas kepala dan leher.²⁵ Urutan kejadian tumor ganas kepala dan leher terbanyak di dunia adalah tumor ganas rongga mulut, tumor ganas laring, nasofaring dan daerah faring lainnya.²¹

Penelitian ini didapatkan hasil tumor ganas kepala dan leher terbanyak pada stadium IV (66,7%) diikuti stadium III

(33,3%). Penelitian yang dilakukan oleh Saputra dkk, tumor ganas kepala dan leher yang paling banyak pada stadium lanjut yaitu stadium IV (75%) dan stadium III (16,7%).²³ Hal yang sama ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Nathania dkk dan Rahman dkk dimana kedua penelitian tersebut mengemukakan stadium IV sebagai kasus terbanyak.^{11,22} Tingginya angka penderita stadium III dan IV pada tumor ganas kepala leher menunjukkan kurangnya pengetahuan penderita tentang tumor ganas kepala dan leher.²⁶

Kadar SOD Sebelum dan Sesudah Kemoterapi Cisplatin

Superoxide dismutase adalah metaloenzim yang memainkan peran utama dalam pertahanan antioksidan yang mampu melawan stres oksidatif dalam tubuh. SOD dapat memicu mekanisme antioksidan endogen untuk netralisasi kelebihan radikal bebas dan digunakan dalam berbagai kondisi patologis.²⁷ SOD merupakan enzim yang membutuhkan ion logam tertentu sebagai kofaktor agar berfungsi dengan baik. Dalam tubuh manusia, terdapat tiga jenis SOD yaitu SOD 1 (Cu/Zn-SOD) ditemukan di sitoplasma, SOD2 (Mn-SOD) terletak di mitokondria dan SOD3 (Cu/Zn-SOD) di ruang ekstraseluler, ini penting untuk aktivitas enzim dalam mengatasi stres oksidatif.²⁸ SOD merupakan enzim katalis yang mengubah radikal superoksida menjadi molekul *hidrogen peroksida* (H₂O₂) dan molekul oksigen (O₂) yang tidak berbahaya. Kemudian enzim antioksidan berikutnya dalam jalur seluler yaitu *Glutathione peroksidase* (GPx) yang bergantung pada *selenocysteine* dan katalase (CAT), mengkatalisis reaksi pemecahan hidrogen peroksida menjadi air. SOD dan GPx dapat secara langsung mengimbangi serangan oksidan dan melindungi sel terhadap kerusakan DNA.^{29,30}

Pada penelitian ini didapatkan kadar SOD yang dilakukan pemeriksaan sebelum pemberian satu siklus kemoterapi cisplatin pada penderita tumor ganas kepala dan leher adalah $0,74 \pm 0,07$ U/ml. Beberapa penelitian melaporkan nilai kadar SOD yang bervariasi tergantung dari satuan ukur yang digunakan pada pemeriksaan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Romdhoni

dkk penderita nasofaring sebelum mendapatkan kemoterapi cisplatin-paclitaxel dengan rerata kadar serum SOD adalah $179,53 \pm 263,11$ U/ml.¹⁵ Pada penelitian yang dilakukan Mohideen dkk temuan meta-analisis komprehensif terdapat penurunan kadar SOD yang signifikan secara statistik ($p < 0,001$) pada penderita tumor ganas mulut sebelum kemoterapi dibandingkan dengan kelompok kontrol.³¹ Pada penelitian Skorska dkk, menyatakan bahwa perbedaan nilai parameter biokimia ditemukan pada konsentrasi kadar SOD1 dan SOD2 secara signifikan lebih tinggi pada penderita tumor ganas paru dibandingkan dengan kontrol, masing-masing $219,9$ dengan $141,0$ U/ml dan $1,30$ dengan $0,78$ U/ml. Namun, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan dalam aktivitas total SOD antara penderita tumor ganas paru dan kontrol.²⁸

Pada penelitian didapatkan peningkatan kadar SOD setelah kemoterapi cisplatin satu siklus yaitu $0,80 \pm 0,08$ U/ml. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Romdhoni dkk, pada penderita tumor ganas nasofaring yang mendapatkan kemoterapi cisplatin-paclitaxel, terjadi peningkatan kadar SOD $209,13 \pm 220,27$ U/ml.¹⁵ Pada penelitian Aminullah dkk, pada penderita tumor ganas kepala leher kadar SOD pada kelompok yang diberikan astaxantin sebelum kemoterapi cisplatin didapatkan $76,8 \pm 56,0$ U/ml dan setelah kemoterapi menjadi 114 ± 113 U/ml.³²

Peningkatan kadar SOD hampir di semua penderita sesudah diberikan kemoterapi cisplatin dengan perubahan rata-rata kadar SOD yaitu $0,06 \pm 0,01$ U/ml dan ditemukan bermakna secara statistik antara perubahan kadar SOD sebelum dan sesudah pemberian cisplatin dengan nilai $p = 0,020$ ($p < 0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Romdhoni dkk, sebanyak 30 sampel dianalisis untuk kadar SOD (dengan ELISA) sebelum dan sesudah kemoterapi cisplatin-paclitaxel. Hasil menunjukkan rata-rata kadar SOD meningkat dari $179,5$ U/ml menjadi $209,1$ U/ml.¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Zinczuk dkk menyatakan bahwa aktivitas SOD ditemukan lebih tinggi pada penderita tumor ganas kolorektal, menunjukkan respons adaptif terhadap peningkatan

produksi ROS dan RNS.³³ Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Gercia dkk aktivitas total SOD serta ekspresi caspase-3/7 dan caspase-9 meningkat secara signifikan pada hari ketujuh setelah injeksi cisplatin, yang bertepatan dengan akumulasi maksimum platinum di koklea.³⁴ Penelitian yang dilakukan Aminullah dkk, bahwa terjadi peningkatan kadar SOD dengan astaxanthin yang lebih besar setelah kemoterapi cisplatin dengan delta perubahan $37,1 \pm 68,5$ U/ml.³²

Ambang Dengar Sebelum dan Sesudah Kemoterapi Cisplatin

Pada penelitian ini, ambang dengar hantaran tulang diukur menggunakan pemeriksaan audiometri nada murni dan hasilnya menunjukkan bahwa rata-rata ambang dengar pada semua frekuensi sebelum kemoterapi berada dalam rentang normal. Gangguan pendengaran ototoksik yang terkait dengan senyawa berbasis platinum merupakan masalah kesehatan global yang signifikan. Hal ini ditunjukkan oleh tingginya estimasi kasus gangguan pendengaran ototoksik di seluruh dunia, meningkatnya angka kejadian tumor ganas (terutama di negara berpenghasilan rendah), tingginya penggunaan senyawa berbasis platinum secara global dan kesulitan akses terhadap pelayanan kesehatan pendengaran di banyak wilayah dengan beban tumor ganas yang tinggi.³⁵ Audiometri merupakan salah satu metode yang digunakan untuk fungsi pendengaran pada penderita yang akan atau telah menjalankan kemoterapi.³⁶

Penelitian ini memantau kondisi audiologi penderita tumor ganas kepala leher yang mendapatkan kemoterapi cisplatin satu siklus dengan mengukur hantaran tulang pada setiap frekuensi 250, 500, 1000, 2000, 4000 dan 8000 Hz. Efek ototoksik (kokleotoksik) dari cisplatin dievaluasi menggunakan audiometri nada murni pada frekuensi audiometri standar, yaitu 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 dan 8000 Hz. Dilakukan sebelum pemberian cisplatin sebagai nilai awal, kemudian diulang dua minggu setelah selesai siklus kemoterapi.

Chemotherapy-induced hearing loss (CIHL) yang signifikan secara klinis didefinisikan berdasarkan pedoman dari ASHA perubahan ambang dengar dianggap signifikan secara statistik jika

terjadi peningkatan sebesar 10 dB pada dua atau lebih frekuensi yang berdekatan, pada frekuensi bicara (500, 1000 dan 2000 Hz) atau peningkatan 20 dB minimal satu frekuensi tinggi dibandingkan nilai awal.^{37,38}

Pada penelitian ini didapatkan hasil 33,3% penderita tidak terdapat gangguan pendengaran, 46,7% terjadi gangguan pendengaran konduktif dan 20% gangguan pendengaran sensorineural. Sebuah penelitian juga melaporkan bahwa 93,8% penderita mengalami gangguan pendengaran bilateral, dengan 57,3% diantaranya memiliki gangguan yang berat.³⁹ Pada penelitian oleh Rahman dkk penderita tumor ganas kepala leher yang mendapatkan kemoterapi cisplatin sebanyak satu siklus 100mg/m², terdapat perubahan ambang dengar secara signifikan pada frekuensi 8000 Hz, sebagian besar mengalami kenaikan nilai ambang dengar pada 58% yaitu sebanyak 28% terjadi perubahan >10 dB dan 30% terjadi perubahan <10 dB.¹¹ Pada penelitian lain penderita tumor ganas nasofaring, didapatkan hasil tidak terdapat gangguan pendengaran sebanyak 37,14% dan 45,71% mengalami gangguan pendengaran konduktif.⁴⁰

Pada penderita yang menjalani terapi kombinasi *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT) dan kemoterapi, gangguan pendengaran terjadi pada 37-42% pada frekuensi 4000 Hz dan 7-13% pada frekuensi rendah (500-2000 Hz). Setelah kemoterapi dan radioterapi pada penderita tumor nasofaring dengan cisplatin, ambang dengar pada frekuensi 4000 Hz dan 8000 Hz meningkat dalam 1-3 bulan pasca pengobatan dan stabil pada 3-6 bulan.³⁹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Dillard, dkk terjadi gangguan pendengaran pada penderita yang diobati dengan pemberian cisplatin saja tanpa kombinasi obat kemoterapi lainnya yaitu 49,21%.³⁵

Perubahan ambang dengar yang signifikan secara statistik dengan nilai $p < 0,05$ pada frekuensi 250 Hz, 500 Hz dan 8000 Hz setelah pemberian kemoterapi cisplatin. Namun, pada frekuensi 1000 Hz, 2000 Hz dan 4000 Hz, perubahan ambang dengar rerata tidak menunjukkan signifikan secara statistik dengan nilai $p > 0,05$. Pada frekuensi 8000 Hz ambang dengar

meningkat dari 25,33±11,57 dB sebelum kemoterapi cisplatin, menjadi 34,33±18,50 dB sesudah satu siklus kemoterapi dengan dosis cisplatin 75 mg/m², dengan hasil yang bermakna secara statistik dengan nilai $p < 0,05$. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rahman dkk menemukan adanya perubahan ambang dengar yang signifikan dari 16,3±18,73 dB menjadi 22,8±18,71 dB, setelah satu siklus kemoterapi cisplatin dengan dosis 100 mg/m².¹¹ Sementara itu, penelitian oleh Saputra dkk ambang dengar yang terbesar pada frekuensi 8000 Hz dari rerata ambang dengar 20,83±13,46 dB sebelum kemoterapi menjadi 31,67±24,89 dB setelah satu siklus kemoterapi cisplatin dengan dosis 75 mg/m².²³ Dalam penelitian yang dilakukan oleh Nasr dkk, peningkatan yang signifikan pada rata-rata ambang batas pendengaran nada murni pada frekuensi 8000 Hz, setelah penderita menjalani satu siklus kemoterapi dengan dosis kumulatif cisplatin mencapai 546 mg ditemukan di kedua kelompok kontrol dan studi: masing-masing sebesar 55,7±13,2589 dB dan 43,15±15,557 dB, dengan rata-rata ambang dengar sebelum diberikan cisplatin 24,7±9.2589 dan 25,7±13,2589 dB.³⁸

Kemoradioterapi dengan cisplatin dosis rendah (<40 mg/m² per minggu) menyebabkan ototoksisitas lebih rendah dibandingkan dengan dosis cisplatin yang tinggi (100 mg/m² setiap tiga minggu) mengurangi risiko gangguan pendengaran sensorineural (SNHL) dari 78% menjadi 31%. Dosis kumulatif cisplatin di atas 400 mg/m² atau dosis tunggal 150 mg/m² dilaporkan secara signifikan meningkatkan angka kejadian SNHL.⁴¹ Menurut literatur, pemantauan audiologi untuk mendiagnosis ototoksisitas sesuai dengan pedoman *American Association of Audiology* (AAA) salah satunya dilakukan menggunakan audiometri nada murni. Ototoksisitas akibat cisplatin dapat mempengaruhi pendengaran pada frekuensi tinggi di atas 4000 Hz dan juga frekuensi menengah, seperti 500 Hz, terutama ketika dosis kumulatif Cisplatin yang diberikan melebihi 400 mg/m². Selain itu, pada dosis lebih dari 100 mg/m², gangguan pendengaran juga dapat terjadi pada frekuensi menengah.¹² Dalam satu penelitian bahwa dosis cisplatin memiliki hubungan signifikan dengan perubahan ambang dengar frekuensi 2000-8000 Hz.

Pada frekuensi 8000 Hz peningkatan 100 mg dosis kumulatif cisplatin menyebabkan penurunan pendengaran sebesar 3,6 dB.⁴² Berbeda dengan penelitian ini, dimana dosis cisplatin yang diberikan sebesar 75 mg/m² terjadi peningkatan ambang dengar pada frekuensi 8000 Hz dan bermakna secara statistik.

Korelasi Perubahan Kadar SOD dan Ambang Dengar yang Mendapat Kemoterapi Cisplatin

Pada hasil penelitian ini didapatkan korelasi lemah antara perubahan kadar enzim SOD dan ambang dengar pada frekuensi 250 Hz, 2000 Hz dan 4000 Hz. Pada frekuensi 500 Hz, 1000 Hz dan 8000 Hz didapatkan korelasi sedang.

Cisplatin diketahui dapat menyebabkan kerusakan pada tiga area utama di koklea, yaitu sel rambut pada bagian basal organ Corti, sel ganglion spiral, dan jaringan dinding lateral seperti ligamen spiral dan stria vaskularis. Ketika cisplatin masuk ke dalam sel rambut luar, hal ini dapat memicu kematian sel. Proses kerusakan dimulai ketika cisplatin diserap oleh stria vaskularis, koklea, dan sel rambut, kemudian platinum sistemik ditransportasikan melalui pembuluh darah ke endolimfe oleh protein transport. Akumulasi cisplatin di jaringan koklea ini akan berinteraksi dengan DNA sel, yang memicu pembentukan ROS sehingga menyebabkan stres oksidatif dan potensi kerusakan jaringan.^{17,43}

Mekanisme ototoksisitas akibat cisplatin menjadikan struktur telinga dalam sebagai bagian yang paling rentan mengalami kerusakan. Kerusakan ini terutama terjadi akibat apoptosis sel rambut di organ Corti, dengan sel rambut luar pada bagian basal koklea sebagai area yang paling sering terdampak. Kondisi ini menyebabkan peningkatan ambang pendengaran pada frekuensi tinggi, yang kemudian diikuti oleh penurunan progresif pada frekuensi yang lebih rendah.^{17,44}

Pada penelitian yang dilakukan oleh Brown dkk, bahwa peningkatan aktivitas SOD2 berhubungan dengan kerusakan pendengaran pada anak-anak dengan medulloblastoma yang menjalani pengobatan cisplatin.⁴⁵ Pada penelitian yang dilakukan oleh Garcia dkk, penelitian

ini mengevaluasi hubungan antara ototoksisitas akibat cisplatin dengan jalur kematian sel apoptosis intrinsik dan aktivitas enzim SOD di koklea tikus.³⁴ Ditemukan korelasi signifikan antara kadar SOD, kematian sel koklea, dan fungsi koklea pada tikus yang diberi cisplatin. Aktivitas total SOD serta ekspresi caspase-3/7 dan caspase-9 meningkat secara signifikan pada hari ketujuh setelah injeksi cisplatin, akibat akumulasi maksimum platinum di koklea.

Keterbatasan penelitian ini yaitu dilakukan hanya pada satu siklus kemoterapi cisplatin tidak sampai siklus ketiga sehingga belum memberikan gambaran klinis gangguan pendengaran akibat ototoksisitas cisplatin terutama pada dosis kumulatif. Selain itu dibutuhkan pemeriksaan yang lebih spesifik dari ketiga jenis SOD, sehingga dapat lebih mengetahui SOD berapa saja yang berperan dalam terjadinya ototoksisitas akibat dari cisplatin.

KESIMPULAN

Perubahan kadar SOD dan ambang dengar pada penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin berkorelasi lemah pada frekuensi 250 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, dan berkorelasi sedang pada frekuensi 500 Hz, 1000 Hz dan 8000 Hz.

Pemeriksaan kadar SOD dapat dijadikan prediktor untuk menilai kondisi stres oksidatif pada kejadian ototoksik penderita tumor ganas kepala leher yang mendapat kemoterapi cisplatin sebagai pertimbangan pemberian antioksidan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guo K, Xiao W, Chen X, Zhao Z, Lin Y, Chen G. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer: A Population-Based Study. *Biomed Res Int*. 2021;2021(1):1–14.
2. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci*. 2023;11(2):42.

3. Schutte HW, Heutink F, Wellenstein DJ, Broek GB, Van Den, Hoogen FJA, et al. Impact of Time to Diagnosis and Treatment in Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Apr;162(4):446-457.
4. Köse G, Oz MD, Cömert E, Süzen HS. Association between *superoxide dismutase 2*, *glutathione peroxidase 1*, xeroderma pigmentosum group d gene variations, and head and neck squamous cell cancer susceptibility. *Arch Biol Sci.* 2022;74(2):181-189.
5. Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J.* 2022;233(9):780-786.
6. Gold JM, Raja A. Cisplatin. *StatPearls.* 2023;1(1):1-9.
7. Tang Q, Wang X, Jin H, Mi Y, Liu L, Dong M, et al. Cisplatin-induced ototoxicity: Updates on molecular mechanisms and otoprotective strategies. *Eur J Pharm Biopharm.* 2021;163(1):60-71.
8. Baguley DM, Prayuenyong P. Looking beyond the audiogram in ototoxicity associated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020;85(2):245-250.
9. Halani PD, Gupta RJ, Shah AM, Alurkar SS. Prospective Observational Study of Evaluating Cisplatin-Induced Ototoxicity in Patients. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2022;43(5):424-430.
10. Paken J, Govender CD, Pillay M, Feyasa M, Sewram V. Cisplatin-associated ototoxicity amongst cervical cancer patients: A prospective cohort study in south Africa. *PLoS One.* 2023;18(4):1-21.
11. Rahman S, Alviandi W, Edward Y, Firdaus MA, Machmud R. Gambaran Audiogram Nada Murni Penderita Karsinoma Kepala Dan Leher Yang Mendapat Satu Siklus Kemoterapi Cisplatin. *Maj Kedokt Andalas.* 2010;34(1):51-59.
12. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *J Audiol Otol.* 2018;22(2):59-68.
13. Rybak LP. Ototoxicity. In: Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Wackym PA. Philadelphia; 2016. p. 311-316.
14. Fetoni AR, Paciello F, Troiani D. Cisplatin Chemotherapy and Cochlear Damage: Otoprotective and Chemosensitization Properties of Polyphenols. *Antioxid Redox Signal.* 2022;36(16-18):1229-1245.
15. Romdhoni AC, Kurniawan P, Hidayati T. Correlation Between *Superoxide Dismutase* Serum Level Alteration with Neck Metastatic Tumor Post Cisplatin-Paclitaxel Chemotherapy Response in Nasopharyngeal Carcinoma Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;71:643-646.
16. Fetoni AR, Astolfi L. Cisplatin ototoxicity and role of antioxidant on its prevention. *Hear Balanc Commun.* 2020;18(4):234-241.
17. Sheth S, Mukherjea D, Rybak LP, Ramkumar V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Otoprotection. *Front Cell Neurosci.* 2017;11(October):1-12.
18. Rybak LP. Vestibular and Auditory Ototoxicity. In: Flint PW, Robbins KT, Francis HW, Lesperance MM, Haughey BH LV, editor. Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery, seventh edition. 7th ed. Elsevier; 2021. p. 2370-2380.
19. Yu D, Gu J, Chen Y, Kang W, Wang X, Wu H. Current Strategies to Combat Cisplatin-Induced Ototoxicity. *Front Pharmacol.* 2020;11(July):1-12.
20. Santos NAG dos, Ferreira RS, Santos AC dos. Overview of cisplatin-induced neurotoxicity and ototoxicity, and the protective agents. *Food Chem Toxicol.* 2020;136(1):1-19.
21. Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: An update. *Curr Opin Oncol.* 2020;32(3):178-86.
22. Nathania N, Dewi YA, Permana AD. Profile of Head and Neck Cancer Patients at Hasan Sadikin Hospital in 2013-2018. *Oto Rhino Laryngol Indones.* 2020;50(2):141-145.

23. Saputra R. Pengaruh Injeksi N-Asetilsistein Intratimpani sebagai Otoproteksi terhadap Ambang Dengar Penderita Tumor Kepala Leher yang Mendapat Kemoterapi Cisplatin. *Andalas*; 2023.
24. Faiza S, Rahman S, Asri A. Karakteristik Klinis dan Patologis Karsinoma Nasofaring di Bagian THT-KL RSUP Dr.M.Djamil Padang. *J Kesehat Andalas*. 2016;5(1):90–96.
25. Supriyanto N, Permana OR, Cahyadi I. Karakteristik Pasien Keganasan Kepala Leher Di RSUD Waled Periode 2014-2018. *Tunas Med J Kedokt dan Kesehat*. 2020;6:70–75.
26. Ruback MJC, Galbiatti AL, Arantes LMRB, Marucci GH, Russo A, Ruiz-Cintra MT, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo Med J*. 2012;130(5):307–313.
27. Rosa AC, Corsi D, Cavi N, Bruni N, Dosio F. *Superoxide dismutase* administration: A review of proposed human uses. *Molecules*. 2021;26(7):1–40.
28. Skórska KB, Płaczowska S, Prescha A, Porębska I, Kosacka M, Pawełczyk K, et al. Serum total SOD activity and SOD1/2 concentrations in predicting all-cause mortality in lung cancer patients. *Pharmaceuticals*. 2021;14(11):1–18.
29. Reastuty R, Haryuna TSH. Correlation of SOD and MDA Expression in the Organ of Corti and Changes in the Function of Outer Hair Cells Measured by DPOAE Examination in Noise-Exposed Rat Cochlea. *Reports Biochem Mol Biol*. 2021;10(1):41–49.
30. Strycharz-Dudziak M, Kielczykowska M, Drop B, Świątek Ł, Kliszczewska E, Musik I, et al. Total Antioxidant Status (TAS), *Superoxide Dismutase* (SOD), and *Glutathione Peroxidase* (GPx) in Oropharyngeal Cancer Associated with EBV Infection. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;1(1):1–15.
31. Mohideen K, Chandrasekaran K, M K, T J, Dhungel S, Ghosh S. Assessment of Antioxidant Enzyme *Superoxide Dismutase* (SOD) in Oral Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hindawi*. 2024;2024(1):1–14.
32. Aminullah Y, Naftali Z, Santosa D, Prajoko YW, Azam M, Susanto H, et al. Boosting Antioxidant Defense: The Effect of Astaxanthin on Superoxidase Dismutase and Malondialdehyde Reduction in Patients with Head and Neck Cancer Receiving Cisplatin Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024;25(10):3741–3748.
33. Zińczuk J, Maciejczyk M, Zaręba K, Romaniuk W, Markowski A, Kędra B, et al. Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. Can malondialdehyde and catalase be markers of colorectal cancer advancement?. *Biomolecules*. 2019;9(10):1–17.
34. González-García JÁ, Nevado J, García-Berrocal JR, Sánchez-Rodríguez C, Trinidad A, Sanz R, et al. Endogenous protection against oxidative stress caused by cisplatin: Role of *superoxide dismutase*. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(4):453–457.
35. Dillard LK, Lopez-Perez L, Martinez RX, Fullerton AM, Chadha S, McMahon CM. Global burden of ototoxic hearing loss associated with platinum-based cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2022;79(6):1–10.
36. Tan M. The effect of genistein on cisplatin induced ototoxicity and oxidative stress. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(1): 105–111.
37. Kalyanam B, Sarala N, Azeem Mohiyuddin S, Diwakar R. Auditory function and quality of life in patients receiving cisplatin chemotherapy in head and neck cancer: A case series follow-up study. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(5):1099–1104.
38. Nasr WF, Abdelhady M, Elbary MES, Nada E. Treatment of Cisplatin-induced Ototoxicity by Intra-tympanic Corticosteroid Injection. *Indian J Otol*. 2018;23(3):261–265.

39. Isaradisaikul SK, Chowsilpa S. Ototoxicity after chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Ann Nasopharynx Cancer*. 2020;4(8):1–10.
40. Bennett KOC, Dille MF. Applying U.S. National Guidelines for Ototoxicity Monitoring in Adult Patients: Perspectives on Patient Population, Service Gaps, Barriers and Solutions. *Natl Cent Rehabil Audit Res*. 2019;57:1–30.
41. Jalali MM, Saedi HS, Saadat F. Effect of cisplatin chemotherapy on the inner ear function and serum prestin concentration. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2022;279(6): 2783–2789.
42. Haugnes HS, Stenklev NC, Brydøy M, Dahl O, Wilsgaard T, Laukli E, et al. Hearing loss before and after cisplatin-based chemotherapy in testicular cancer survivors: a longitudinal study. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57(8):1075–1083.
43. Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V. Cisplatin-Associated Ototoxicity : A Review for the Health Professional. 2016;2016(1):1–14.
44. Fang B, Xiao H. Rapamycin alleviates cisplatin-induced ototoxicity in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;30(1):1–5.
45. Brown AL, Lupo PJ, Okcu MF, Lau CC, Rednam S, Scheurer ME. Brown-2015- SOD2 genetic variant associated with treatment-related ototoxicity in cisplatin-treated. *Cancer Med*. 2015;11(4):1679–1686.