

Pengaruh Alfa Tokoferol pada Efek Ototoksik Sisplatin

Yanuar Iman Santosa,¹ Dindy Samiadi,² Nur Akbar Aroeman,² Pandji Irani Fianza³

¹Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

²Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

³Departemen Ilmu penyakit Dalam Divisi Hematologi-Onkologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Kemoterapi sisplatin memiliki efek samping ototoksik, diperantarai radikal bebas, mengakibatkan kematian sel rambut luar koklea, menyebabkan gangguan dengar. Alfa tokoferol memiliki efek otoprotektif terhadap sisplatin pada hewan coba. Diperlukan penelitian lebih lanjut pada manusia. Tujuan penelitian mengukur fungsi pendengaran untuk mengetahui pengaruh pemberian alfa tokoferol per oral pada pencegahan efek ototoksik sisplatin. Dilakukan penelitian uji klinis acak di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung (RSHS) periode Desember 2011–Februari 2012 pada dua kelompok. Kelompok perlakuan menjalani pengobatan standar kemoterapi sisplatin dengan tambahan alfa tokoferol per oral dengan dosis 400 International Unit (IU) per hari sejak 1 hari sebelum kemoterapi selama 30 hari. Kelompok kontrol menjalani pengobatan standar kemoterapi sisplatin. Pemeriksaan fungsi pendengaran dilakukan dengan timpanometri, audiometri, dan *distortion product otoacoustic emission* (DPOAE) sebelum dan setelah kemoterapi siklus pertama dan kedua. Didapatkan hasil kejadian ototoksik setelah siklus pertama lebih rendah secara bermakna pada kelompok 1 (33,3%) dibandingkan dengan kelompok 2 (66,7%) ($p=0,046$; IK=95%). Demikian juga dengan kejadian ototoksik setelah siklus kedua lebih rendah secara bermakna pada kelompok 1 (50%) dibandingkan dengan kelompok 2 (88,9%) ($p=0,027$; IK=95%). Simpulan, terapi alfa tokoferol 400 IU per oral dapat mencegah efek ototoksik sisplatin. [MKB. 2012;44(4):205–12].

Kata kunci: Alfa tokoferol, ototoksik, sisplatin

Effects of Alpha Tocopherol Againsts Cisplatin–Induced Ototoxicity

Abstract

Ototoxicity is a known side effect of cisplatin chemotherapy due to formation of free radicals causing death to cochlear outer hair cells, resulting in hearing loss. Alpha tocopherol has otoprotective effects towards cisplatin in animal studies. Further human studies are needed. The objective of this study was to measure hearing function to know the otoprotective effects of alpha tocopherol against cisplatin. A randomized control trial was performed at Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung in December 2011–February 2012 in 2 groups. The treatment group received standard cisplatin chemotherapy treatment and alpha tocopherol 400 International Unit (IU)/day since day 1 before a 30-day-treatment. the control group received standard cisplatin chemotherapy treatment. Hearing evaluation was done using tympanometry, audiometry and distortion product otoacoustic emission (DPOAE) before and after the first and second cycles of chemotherapy. Results showed that ototoxic incidence after the first cycle of chemotherapy was significantly lower in group 1 (33.3%) than group 2 (66.7%) ($p=0.046$, CI=95%). Ototoxic incidence after the second cycle of chemotherapy was significantly lower in group 1 (50%) than group 2 (88.9%) ($p=0.027$, CI=95%). In conclusion, oral alpha tocopherol 400 IU can prevent cisplatin-induced ototoxicity. [MKB. 2012;44(4):205–12]

Key words: Alpha tocopherol, cisplatin, ototoxicity

Korespondensi: Yanuar Iman Santosa, dr., Sp.THT-KL, Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, jalan Menoreh Utara IV No. 5 Sampangan Gajah Mungkur Semarang, *mobile* 08122544052, *e-mail* zang_noeng@yahoo.com

Pendahuluan

Sisplatin merupakan kemoterapi yang digunakan secara luas pada keganasan epitel di berbagai bidang, termasuk telinga hidung tenggorok dan bedah kepala leher (THT-KL). Pada tahun 2007 sebanyak 36% dari 369 penderita keganasan menjalani kemoterapi sisplatin di RS Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung.¹

Efek samping sisplatin antara lain nefrotoksik, hepatotoksik, neurotoksik, dan ototoksik. Angka kejadian dan derajat beratnya ototoksitas akibat sisplatin bergantung pada usia, dosis dan jumlah siklus terapi, keadaan ginjal, serta pemberian obat ototoksik lainnya secara bersamaan.² Kejadian ototoksik akibat sisplatin menurut Rybak dkk.³ terjadi pada 75–100% penderita. Angka kejadian hampir sama dengan yang dilaporkan Kristianti¹, yaitu sebesar 70%.

Mekanisme ototoksik sisplatin diperantarai oleh pembentukan radikal bebas dalam jumlah besar yang mengakibatkan kematian sel rambut luar koklea, terutama di daerah basal koklea yang gejalanya berupa gangguan dengar nada tinggi dengan atau tanpa tinitus.⁴ Gangguan dengar yang terjadi bersifat sensorineural, bilateral, progresif, serta permanen.⁴ Gangguan dengar dapat muncul setelah pemberian dosis pertama atau beberapa hari, bahkan beberapa bulan setelah pemberian dosis terakhir.²

Rybak dkk.³ membahas mengenai mekanisme ototoksitas akibat terapi sisplatin dan dinyatakan bahwa sisplatin dapat berinteraksi dengan jaringan koklea antara lain sel rambut luar organ korti, stria vaskularis, ligamen spiral, dan sel ganglion spiral menghasilkan respons berupa pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dalam jumlah yang banyak; dan pada saat bersamaan juga menekan sistem enzim antioksidan alami yang seharusnya dapat membuang dan menetralkan peningkatan superoksida ini.

Sisplatin terakumulasi pada koklea karena struktur anatomi yang unik dan terisolasi, seolah-olah seperti sistem tertutup sehingga tidak dapat membuang keluar radikal bebas yang terbentuk secara cepat. Hal ini mengakibatkan radikal bebas terkumpul pada koklea, sehingga terintegrasi ke *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan menyebabkan inefisiensi serta gangguan fungsi sintesis enzim normal di koklea.³

Hal ini berakibat penumpukan ROS disertai dengan penurunan sistem enzim antioksidan di koklea, seperti *glutathione reductase* (GSH-R), *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT) yang mengakibatkan terjadinya kerusakan sel dan apoptosis.³ Rybak dkk.³ juga menyatakan bahwa dalam usaha mencegah efek ototoksik akibat sisplatin dapat dipergunakan tiga golongan obat,

yaitu golongan neurotropik, antiapoptotik, dan antioksidan. Berdasarkan mekanisme ototoksik sisplatin maka golongan antioksidan merupakan golongan yang sesuai untuk mencegah ototoksik akibat sisplatin.

Beberapa jenis antioksidan yang telah diteliti untuk mencegah efek ototoksik sisplatin antara lain *sodium thiosulphate*, *N-acetyl cysteine* (NAC), *lipoic acid*, *amifostine*, *D-methionine*, asam askorbat (vitamin C), dan alfa tokoferol.³

Sodium thiosulphate dan *N-acetyl cysteine* dapat berinteraksi dengan sisplatin membentuk ikatan kovalen yang mengakibatkan sisplatin menjadi bentuk tidak aktif, kemudian akan diekskresikan melalui ginjal sehingga efektivitas antitumor dapat terganggu.³ *Amifostine* meskipun dapat mencegah efek ototoksik pada penelitian binatang, ternyata tidak dapat memberikan hasil yang sama pada uji klinis manusia.³

Lipoic acid serta *D-methionine* dilaporkan dapat mencegah efek ototoksik akibat sisplatin pada hewan coba, tetapi belum ada laporan uji klinis pada manusia dan secara klinis keduanya belum digunakan.³ Vitamin A, C, dan E dikenal sebagai antioksidan dan sudah digunakan secara luas pada manusia. Zaidi dan Banu⁵ pada 2004 melakukan penelitian pada tikus untuk mengetahui antioksidan vitamin A, C, atau E yang paling baik dalam mencegah stres oksidatif. Hasilnya menunjukkan bahwa vitamin E memiliki efek terbaik bila dibandingkan dengan vitamin A dan vitamin C dalam mempertahankan fungsi sistem antioksidan alami melalui pengukuran aktivitas SOD, *catalase* dan *glutathione peroxidase*, serta mengurangi terjadi peroksidasi lemak.

Fetoni dkk.⁶ pada 2004 berhasil membuktikan pada hewan coba bahwa ternyata di daerah koklea yang rusak akibat sisplatin terutama daerah basal, sedangkan bagian apikal hanya sedikit yang terpengaruh. Sesuai dengan gejala klinis, terdapat gangguan dengar berat pada frekuensi tinggi, tetapi hanya gangguan ringan pada frekuensi rendah. Fetoni dkk.⁶ juga berhasil membuktikan bahwa alfa tokoferol dapat mencegah ototoksik dengan cara menghambat pembentukan radikal bebas, menekan proses peroksidase lipid, serta membersihkan anion *superoxide* (O_2^-) secara langsung sehingga dapat menghambat apoptosis.

Pace dkk.⁷ beberapa kali melakukan penelitian mempergunakan alfa tokoferol pada penderita tumor ganas yang menerima kemoterapi sisplatin, dengan melihat pencegahan efek neurotoksik sisplatin, bukan pencegahan efek ototoksik. Pada tahun 2003, Pace dkk.⁷ telah melakukan penelitian pada penderita tumor ganas yang menerima sisplatin dan berhasil membuktikan pemberian alfa tokoferol dengan dosis 300 mg/hari dapat menurunkan angka kejadian neurotoksisitas, pada

kelompok perlakuan insidensi neurotoksisitas sebesar 30%, sedangkan kelompok kontrol 85%.

Efek neurotoksik dan ototoksik akibat sisplatin diperantarai oleh proses yang sama yaitu terbentuknya radikal bebas yang berlebihan. Pada penelitian terdahulu telah diketahui bahwa alfa tokoferol atau vitamin E sudah terbukti mempunyai peran neuroprotektif terhadap efek neurotoksik akibat sisplatin pada manusia. Melihat kesamaan dalam proses patofisiologi tersebut, diharapkan alfa tokoferol juga mempunyai peran otoprotektif terhadap efek ototoksik akibat sisplatin pada manusia. Beberapa uji pada hewan coba telah berhasil membuktikan hal tersebut, namun masih diperlukan penelitian pada manusia untuk dapat memastikan peran otoprotektif alfa tokoferol terhadap efek ototoksik akibat sisplatin pada manusia.

Tujuan penelitian ini untuk membuktikan pengaruh pemberian alfa tokoferol per oral dalam hal mencegah efek ototoksik sisplatin dengan cara mengukur ambang dengar sebelum dan sesudah kemoterapi.

Metode

Pada penelitian ini digunakan metode uji klinis acak (*randomized control trial*) dengan perlakuan pemberian alfa tokoferol dan kelompok kontrol yang tidak menerima alfa tokoferol pada subjek penelitian penderita tumor ganas di RSHS yang menjalani kemoterapi sisplatin.

Subjek penelitian adalah semua penderita tumor ganas di poliklinik Hemato-Onkologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam (IPD) RSHS yang mendapat kemoterapi sisplatin yang sesuai dengan kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi. Kriteria inklusi yaitu penderita tumor ganas yang mendapat kemoterapi sisplatin tunggal

atau kombinasi dengan obat kemoterapi lainnya yang tidak bersifat ototoksik, usia 14–59 tahun, belum mendapat terapi alfa tokoferol. Kriteria eksklusi yaitu penderita sedang mendapat obat yang lain bersifat ototoksik lainnya dan terdapat perforasi membran timpani.

Variabel yang diukur yaitu alfa tokoferol (variabel bebas), fungsi pendengaran (variabel tergantung), dan dosis sisplatin, usia, serta jenis kelamin (variabel perancu).

Data pertama diambil sebelum penderita mendapat kemoterapi sisplatin dan alfa tokoferol, yaitu pemeriksaan fisis THT-KL, timpanometri, audiometri nada murni, dan *distortion-product otoacoustic emission* (DPOAE). Data kedua dan ketiga adalah hasil pemeriksaan audiometri nada murni serta DPOAE setelah pemberian sisplatin siklus pertama dan kedua.

Analisis data pada hasil penelitian ini diproses dengan *statistical package for the social sciences* (SPSS). Kejadian ototoksik dan derajat ototoksik dianalisis dengan menggunakan uji *chi*-kuadrat atau uji eksak Fisher jika ada nilai $a/b/c/d < 5$, dengan kemaknaan uji ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Dr. Hasan Sadikin Bandung

Hasil

Selama periode Desember 2011–Februari 2012 didapatkan subjek sebanyak 25 penderita yang diperiksa, 5 penderita harus dieksklusi karena 2 penderita terdapat perforasi membran timpani dan 3 penderita mengalami gangguan fungsi ginjal. Selama penelitian berlangsung 2 penderita *drop out*, 1 penderita mengalami perburukan kondisi

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Variabel	Perlakuan	Kontrol
Usia (tahun)		
<30	2	0
30–39	1	1
40–49	3	3
50–59	3	5
Jumlah	9	9
Mean	44,56 tahun	49,22 tahun
Simpang baku	4,670	2,768
	<i>Independent samples test</i> (IK 95%) $p=0,403$	
Jenis kelamin		
Laki-laki	5	7
Perempuan	4	2
Total	9	9
	uji eksak Fisher $p=0,620$	

Tabel 2 Karakteristik Subjek Penelitian berdasarkan Diagnosis dan Dosis

Diagnosis	Perlakuan	Kontrol	Jumlah
Karsinoma nasofaring	8	7	15
Karsinoma basis lidah	1	0	1
Karsinoma laring	0	1	1
Karsinoma paru	0	1	1
Jumlah dalam kelompok	9	9	18
Dosis (n=18)			
Rerata	151,11	158,89	
Simpang baku	17,112	15,676	

Independent samples test (IK 95%) p=0,164

Tabel 3 Karakteristik Data berdasarkan Hasil Pemeriksaan Timpanometri

Pemeriksaan Timpanometri (Tipe)	Perlakuan	Kontrol	Jumlah
A	2	7	9
As	3	4	7
B	12	7	19
C	1	0	1
Jumlah dalam kelompok	18	18	36

umum dan 1 penderita meninggal dunia, sehingga penderita yang dapat menyelesaikan penelitian sejumlah 18 yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu perlakuan dan kontrol secara acak. Kejadian ototoksik pada masing-masing telinga dianalisis secara terpisah, sehingga didapat 36 data dari 18 penderita. Karakteristik umum penderita tumor ganas yang menjadi subjek penelitian meliputi usia, jenis kelamin, dan diagnosis.

Dilakukan penghitungan statistik memakai uji Shapiro-Wilk untuk mengetahui normalitas distribusi data dan hasilnya $p > 0,05$ yang berarti distribusi data normal, sehingga digunakan *mean* dan simpang baku sebagai ukuran penyebaran data, kemudian dilakukan uji statistik *independent samples test* untuk mengetahui adanya perbedaan usia rata-rata pada kedua kelompok tersebut yang hasilnya $p = 0,403$ ($p > 0,05$) berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan

perempuan pada kedua kelompok (Tabel 1), kemudian dilakukan uji eksak Fisher dengan hasil $p = 0,620$ yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua variabel tersebut.

Tumor ganas paling banyak yang menjalani kemoterapi sisplatin adalah karsinoma nasofaring (Tabel 2). Dosis rata-rata kelompok perlakuan sebesar 151,11 mg dengan simpang baku 17,112 dan kelompok kontrol sebesar 158,89 mg dengan simpang baku 15,676 (Tabel 2). Analisis statistik dengan uji *independent samples test* dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan dosis terapi rata-rata pada kedua kelompok tersebut dengan hasil $p = 0,164$, berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna (Tabel 2).

Penelitian menunjukkan hasil pemeriksaan timpanometri yang berbeda sebelum kemoterapi sisplatin dosis tinggi, hal ini menunjukkan bahwa subjek penelitian merupakan subjek yang tidak homogen (Tabel 3). Hanya sebagian kecil data

Tabel 4 Kejadian Ototoksik Setelah Kemoterapi I dan II berdasarkan Hasil Audiometri Bone Conduction (BC)

Setelah Kemoterapi	Kejadian Ototoksik		Jumlah
	Ya	Tidak	
Perlakuan I	6	12	18
Kontrol	12	6	18
	uji <i>chi</i> -kuadrat $p = 0,046$ (IK=95%)		
Perlakuan II	9	9	18
Kontrol	16	2	18
	uji eksak Fisher $p = 0,027$ (IK=95%)		

Tabel 5 Derajat Ototoksik Setelah Kemoterapi I dan II berdasarkan Hasil Audiometri Bone Conduction (BC)

Setelah Kemoterapi	Derajat Ototoksik			Jumlah
	Derajat 0	Derajat 1	Derajat 2	
Perlakuan I	12	6	0	18
Kontrol	6	12	0	18
uji <i>chi</i> -kuadrat $p=0,046$ (IK=95%)				
Perlakuan II	9	7	2	18
Kontrol	2	6	10	18
uji <i>chi</i> -kuadrat $p=0,007$				

menunjukkan hasil timpanometri tipe A yang menggambarkan kondisi telinga tengah normal dan sebagian besar data menunjukkan adanya hasil timpanometri selain tipe A yang menggambarkan terdapat kelainan di telinga tengah.

Hal ini merupakan temuan penting sehingga penilaian kejadian dan derajat ototoksik akan lebih akurat jika menggunakan hasil pemeriksaan yang tidak dipengaruhi oleh fungsi telinga tengah, yaitu dengan menggunakan data *bone conduction* (BC) dari audiometri. Adapun data hasil pemeriksaan DPOAE akan tetap ditampilkan tetapi dengan catatan hasilnya tidak akurat oleh karena terdapat kelainan di telinga tengah.

Kejadian ototoksistas dinilai dengan kriteria menurut *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA) dan *the National Cancer Institute Common Criteria for Adverse Events* (CTCAE)⁴ sebagai penurunan 20 dB atau lebih pada audiometri nada murni pada satu frekuensi atau penurunan 10 dB atau lebih pada dua frekuensi yang berdekatan.

Uji *chi*-kuadrat pada kejadian ototoksik untuk kedua kelompok setelah kemoterapi pertama menunjukkan hasil $p=0,046$ ($p<0,05$) yang berarti kejadian ototoksik setelah siklus pertama pada kelompok perlakuan lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tabel 4).

Kejadian ototoksik pada kedua kelompok setelah kemoterapi kedua dengan menggunakan analisis statistik uji eksak Fisher menunjukkan hasil $p=0,027$, artinya kejadian ototoksik setelah siklus kedua pada kelompok perlakuan berjumlah

lebih sedikit jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tabel 4).

Derajat kejadian ototoksistas dinilai dengan kriteria berdasarkan *American Speech-Language-Hearing Association* (ASHA) dan *Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)⁴ Derajat 1, yaitu ambang dengar turun 15–25 dB dari pemeriksaan sebelumnya (satu tahun), rata-rata pada 2 atau lebih frekuensi yang berurutan; derajat 2, yaitu ambang dengar turun 25–90 dB dari pemeriksaan sebelumnya (satu tahun), rata-rata pada 2 atau lebih frekuensi yang berurutan; derajat 3 bila penurunan pendengaran yang membutuhkan intervensi alat bantu dengar (>20 dB bilateral pada frekuensi percakapan, >30 dB unilateral pada frekuensi percakapan); derajat 4: penurunan pendengaran yang membutuhkan intervensi alat bantu dengar dan implan koklea.

Derajat ototoksik yang terjadi pada kedua kelompok setelah kemoterapi pertama didapatkan hasil derajat 0 yang artinya tidak terjadi ototoksik (Tabel 5). Uji *chi*-kuadrat menunjukkan hasil $p=0,046$, berarti derajat kejadian ototoksik setelah siklus pertama pada kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Derajat ototoksik yang terjadi pada kedua kelompok setelah dilakukan kemoterapi kedua, dengan catatan derajat 0 berarti tidak terjadi ototoksik. Analisis statistik dengan uji *chi*-kuadrat menunjukkan hasil $p=0,007$ yang berarti derajat kejadian ototoksik setelah siklus kedua pada kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tabel 5).

Tabel 6 Hasil Distortion-Product Otoacoustic Emission

Kelompok	Prekemoterapi		Pascakemoterapi I		Pascakemoterapi II	
	Pass	Refer	Pass	Refer	Pass	Refer
Perlakuan	7	11	6	12	4	14
Kontrol	4	14	4	14	2	16

Keterangan: Pass: lulus, Refer: Rujuk

Data pada pemeriksaan DPOAE tidak sesuai dengan yang diharapkan (Tabel 6). Peneliti mengharapkan DPOAE prekemoterapi sebagian besar *pass*/lulus yang berarti fungsi sel rambut luar koklea normal baik pada kelompok perlakuan dan kontrol, kemudian pada pemeriksaan DPOAE pascakemoterapi pertama dan kedua diperoleh data yang *refer*/tujuk yang artinya mungkin ada kelainan fungsi sel rambut luar koklea sehingga memerlukan pemeriksaan lebih lanjut.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita tumor ganas yang mendapat kemoterapi sisplatin dosis tinggi terbanyak pada usia 50–59 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilaporkan oleh Kristianti,¹ usia terbanyak pada >40 tahun. Hal serupa juga dilaporkan oleh Suryaningrum⁸ dalam penelitiannya usia terbanyak pada kelompok 50–59 tahun.

Usia, jenis kelamin dan dosis sisplatin adalah variabel perancu dalam penelitian ini sehingga dilakukan uji statistik dengan mempergunakan *independent samples test* sebagai upaya untuk mengetahui apakah ada perbedaan usia rata-rata pada kedua kelompok tersebut yang hasilnya $p=0,403$ yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna variabel usia antara kelompok perlakuan dan kontrol.

Karakteristik penderita menurut jenis kelamin (Tabel 1) menunjukkan penderita tumor ganas lebih banyak dialami oleh laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Kristianti,¹ Suryaningrum,⁸ Pulte dan Brenner.⁹

Suryaningrum⁸ pada tahun 2011 telah berhasil membuktikan pemberian kombinasi vitamin C dan E dapat meringankan dan memperlambat penurunan nilai ambang pendengaran sensorineural akibat sisplatin pada penderita kanker kepala leher. Dalam penelitian tersebut tidak digunakan kriteria ototoksik dari CTCAE untuk menentukan ada atau tidaknya kejadian ototoksik pada subjek penelitiannya, tetapi hanya dihitung berdasarkan selisih nilai ambang pendengaran, kemudian membandingkannya dengan kelompok kontrol. Hal ini berbeda dengan penelitian ini yang melihat ada atau tidaknya dan derajat keparahan kejadian ototoksik tersebut berdasarkan kriteria CTCAE, kemudian membandingkannya dengan kontrol.

Jenis kelamin merupakan variabel perancu dalam penelitian ini, tetapi dari uji eksak Fisher hasilnya tidak berbeda ($p=0,620$), tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kedua variabel tersebut, sehingga kedua kelompok penelitian ini

dapat dianggap homogen.

Diagnosis terbanyak pada penelitian ini yaitu karsinoma nasofaring (Tabel 2). Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Kristianti¹ dan Suryaningrum⁸ di Indonesia. Pulte dan Brenner⁹ melaporkan hasil yang berbeda, yaitu dari 96.174 data penderita kanker kepala dan leher yang dikumpulkan sejak tahun 1973 sampai dengan 2006 di Amerika Serikat yang menempati urutan pertama yaitu kanker rongga mulut diikuti oleh lidah, bibir, tonsil, hipofaring, baru kemudian kanker nasofaring.

Dosis sisplatin yang dipergunakan dalam penelitian ini 100 mg/m². Dosis yang diterima masing-masing penderita bervariasi bergantung pada berat dan tinggi badan yang menentukan luas permukaan tubuh penderita. Adapun dosis rerata yang diterima kedua kelompok telah dilakukan analisis statistik dengan *independent samples test* untuk mengetahui apakah ada perbedaan dosis terapi rerata pada kedua kelompok tersebut yang hasilnya $p=0,164$ berarti tidak terdapat perbedaan bermakna (Tabel 2).

Data hasil pemeriksaan timpanometri pada penelitian ini (Tabel 3) menunjukkan hasil yang berbeda bila dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang dilaporkan oleh Kristianti,¹ yaitu 56 dari 60 data penelitiannya menunjukkan hasil timpanometri tipe A dan 4 sisanya adalah tipe As, sehingga pada penelitian tersebut penentuan kejadian ototoksik dapat menggunakan hasil pemeriksaan DPOAE.

Pada penelitian ini data hasil pemeriksaan DPOAE tidak dapat digunakan dalam analisis lebih lanjut karena dengan hasil hanya 9 dari 36 data yang hasil timpanometrinya menunjukkan hasil tipe A, yang berarti tidak ada kelainan di telinga tengah, maka 27 dari 36 data sisanya akan menghasilkan data yang tidak akurat karena hasil pemeriksaan DPOAE dipengaruhi oleh keadaan di telinga tengah.¹⁰

Hasil timpanometri yang sebagian besar tidak normal dapat disebabkan oleh patofisiologi karsinoma nasofaring; lokasi awal timbulnya karsinoma nasofaring dimulai dari daerah fosa *rosenmuller* di dinding lateral nasofaring yang dapat menyebar dan menimbulkan obstruksi tuba eustakius sehingga menyebabkan tuli konduktif akibat otitis media.¹¹

Kejadian dan derajat ototoksitas yang terjadi masih dapat diamati dengan menggunakan hasil pemeriksaan audiometri nada murni hantaran tulang (*bone conduction*/BC) karena pemeriksaan audiometri mempergunakan BC berfungsi untuk mengukur kepekaan mekanisme sensorineural (koklea dan saraf auditori). Audiogram hantaran tulang dapat diperoleh dengan cara memberikan bunyi langsung ke tengkorak penderita dengan

memasang vibrator hantaran tulang langsung ke tulang mastoid. Stimulasi langsung diberikan ke koklea dengan mengabaikan telinga tengah.¹²

Hasil diperoleh dengan cara menghitung selisih antara pemeriksaan audiometri BC prakemoterapi dan pascakemoterapi pertama setiap data secara manual, kemudian dengan mengacu pada kriteria definisi kejadian ototoksik menurut ASHA dan CTCAE⁴ sebagai penurunan sebesar 20 dB atau lebih pada audiometri nada murni pada satu frekuensi atau penurunan sebesar 10 dB atau lebih pada dua frekuensi yang berdekatan (Tabel 4). Analisis statistik dengan uji *chi*-kuadrat menunjukkan hasil $p=0,046$ yang berarti kejadian ototoksik setelah siklus pertama pada kelompok perlakuan lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Hasil diperoleh dengan menghitung selisih antara pemeriksaan audiometri BC prakemoterapi dan pascakemoterapi kedua setiap data secara manual (Tabel 4), kemudian dilakukan analisis statistik dengan uji eksak Fisher menunjukkan hasil $p=0,027$ yang berarti kejadian ototoksik setelah siklus kedua pada kelompok perlakuan lebih sedikit dibandingkan dengan kontrol.

Derajat ototoksik yang terjadi pada kedua kelompok setelah kemoterapi pertama dan kedua, dengan catatan derajat 0 berarti tidak terjadi ototoksik (Tabel 5). Hasil setelah kemoterapi pertama dilakukan analisis statistik dengan uji *chi*-kuadrat menunjukkan hasil $p=0,046$ yang berarti derajat kejadian ototoksik setelah siklus pertama pada kelompok perlakuan lebih ringan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil setelah kemoterapi kedua dilakukan analisis statistik dengan uji *chi*-kuadrat menunjukkan hasil $p=0,007$, berarti derajat kejadian ototoksik setelah siklus kedua pada kelompok perlakuan lebih ringan dibandingkan dengan kontrol.

Data pada pemeriksaan DPOAE tidak sesuai dengan perkiraan sebelumnya (Tabel 6). Data DPOAE prakemoterapi seharusnya sebagian besar *pass* baik pada kelompok perlakuan dan kontrol kemudian pada pemeriksaan DPOAE pascakemoterapi pertama dan kedua diperoleh data yang *refer*.

Hal ini sesuai dengan prinsip kerja pemeriksaan DPOAE dan patofisiologi karsinoma nasofaring seperti yang telah dijelaskan sebelumnya^{10,11} sehingga data DPOAE yang tidak akurat ini tidak digunakan pada analisis statistik. Namun demikian, hal ini juga merupakan kelemahan penelitian ini karena data yang digunakan adalah hasil pemeriksaan audiometri BC yang sifatnya subjektif.

Data DPOAE yang bersifat objektif dapat digunakan dengan syarat tidak ada kelainan di telinga tengah penderita yang ditandai dengan

hasil timpanometri tipe A, namun dalam kasus keganasan kepala dan leher terutama karsinoma nasofaring hal tersebut dapat menjadi kendala.

Pada hasil penelitian ini tampak bahwa pemberian alfa tokoferol dengan dosis 400 IU sekali sehari sejak sebelum kemoterapi selama 30 hari dapat mencegah efek ototoksik setelah kemoterapi siklus pertama dan kedua. Derajat kejadian ototoksik pada kelompok perlakuan yang menerima alfa tokoferol juga lebih rendah. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Suryaningrum⁸ dan Weijl dkk.¹³

Simpulan, alfa tokoferol 400 IU per oral selama 30 hari mencegah efek ototoksik sisplatin pada penderita tumor ganas.

Daftar Pustaka

1. Kristianti A. Pengaruh sisplatin dosis tinggi terhadap penurunan fungsi sel rambut luar kokleapenderita tumor ganas dengan menggunakan DPOAE [tesis]. Bandung: Universitas Padjadjaran; 2008.
2. Schuman RM. Ototoxicity. Dalam: Bailey BJ, penyunting. Head and neck surgery-otolaryngology. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. hlm. 645–9.
3. 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.
4. Mudd PA. Inner ear, ototoxicity [diunduh 8 Agustus 2010]. Tersedia dari: <http://emedicine.medscape.com/article/857679-overview>.
5. Zaidi SM, Banu N. Antioxidant potential of vitamins A, E and C in modulating oxidative stress in rat brain. *Clin Chim Acta*. 2004; 340(1–2):229–33.
6. Fetoni AR, Sergi B, Ferraresi A, Paludetti G, Troiani D. Protective effects of alpha-tocopherol and tiopronin against cisplatin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol*. 2004;124(4):421–6.
7. Pace A, Savarese A, Picado M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, dkk. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):927–31.
8. Suryaningrum D. Pengaruh pemberian kombinasi vitamin C dan E dosis tinggi terhadap penurunan nilai ambang pendengaran sensorineural akibat sisplatin pada penderita kanker kepala dan leher [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2011.

9. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist*. 2010;(15):994–1001.
10. Probst R, Grevers G, Iro H. Anatomy and physiology of the ear. Dalam: Dolowitz DA, penyunting. *Basic otolaryngology*. Michigan: McGraw-Hill; 2006. hlm. 153–61.
11. Dhingra PL. Diseases of ear, nose and throat. India: Elsevier; 2006. hlm. 1–13.
12. Feldman AS, Grimes CT. Audiologi. Dalam: Ballenger JJ, penyunting. *Penyakit telinga, hidung, tenggorok, kepala dan leher*. Edisi ke-13. Jilid 2. Jakarta: Binarupa Aksara; 1997. hlm. 273–80.
13. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EG, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Zwinderman AH, dkk. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Cancer*. 2004;40(11):1713–23.