

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan data dari WHO (*World Health Organization*) didapati 8,2 juta kematian dan 14 juta kasus baru kanker/keganasan yang tercatat pada tahun 2012. Di Afrika Selatan, sekitar 100.000 pasien didiagnosa kanker setiap tahunnya. Tingkat kelangsungan hidup akibat kanker meningkat sejalan dengan perkembangan regimen kemoterapi yang semakin efektif. Hal yang bertolak belakang adalah efek samping permanen dari kemoterapi salah satunya yaitu gangguan pendengaran (ototoksisitas) akibat pemberian obat kemoterapi cisplatin. Gangguan pendengaran akibat cisplatin memiliki karakteristik bilateral, ireversibel dan gangguan pendengaran sensorineural frekuensi tinggi. Gangguan pendengaran bersifat ireversibel karena bila sudah rusak akibat cisplatin, sel-sel rambut pada mamalia tidak dapat beregenerasi. Insiden ototoksisitas akibat cisplatin dilaporkan bervariasi mulai dari 0% sampai 100% pada pasien di berbagai penelitian (Chakara dan Ramma, 2019).

Analisa data sistematik dan meta analisa pada 2022 dari 87 data berisi data 5077 pasien menunjukkan bahwa cisplatin menyebabkan ototoksisitas sebanyak 49,21 % (Dillard et al., 2022). Data dari 1565 pasien yang mendapat terapi cisplatin di sebuah rumah sakit Detroit, Amerika Serikat pada 1995-2014 menunjukkan bahwa gangguan pendengaran terjadi pada sebanyak 69% pasien (Greene et al., 2015). Hasil analisa data 124 pasien di Iran pada tahun 2006-2010 yang mendapat terapi cisplatin prevalensi gangguan pendengaran sebanyak 25,8% (Monfared et al., 2017). Analisa data dari 270 pasien di RSUP Dr Moh Hoesin Palembang pada tahun 2015-2017 yang mendapat kemoterapi cisplatin menunjukkan prevalensi ototoksik sebanyak 33,30% (Wahyuni et al., 2019).

Salah satu obat yang berpotensi menyebabkan ototoksik dan sering digunakan adalah obat kemoterapi kanker golongan cisplatin. Cisplatin digunakan pada kasus kanker anak dan dewasa. Cisplatin dapat memasuki koklea dan merusak organ korti, ganglion spiralis, stria vaskularis dan ligamentum spiralis. Cisplatin juga

dapat merusak dan menghancurkan sel-sel rambut luar koklea terutama pada bagian basal dari koklea. Banyak penelitian yang menunjukkan kemungkinan untuk menekan efek ototoksik cisplatin namun tidak ada terapi otoprotektif secara klinis (Fransson et al, 2017).

Cisplatin yang memasuki sitoplasma akan berubah bentuk menjadi Cis diammine (aqua) chloroplatinum (II) menyebabkan peningkatan NF- κ B, ERK dan meningkatkan sitokin pro inflamasi TNF- α , IL-1 β , IL-6, aktivasi kaspase 3, pelepasan sitokrom c dan b, berujung pada apoptosis/kematian sel rambut koklea dan menyebabkan gangguan pendengaran (Callejo, Sedo-Cabezón, Juan dan Llorens, 2015).

Curcumin (diferulolmethane), suatu polifenol yang diekstrak dari tanaman *Curcuma longa* (juga dikenal sebagai turmeric), memiliki peran anti-inflamasi. Curcumin mampu memodulasi proliferasi dan respon selular makrofag, sel natural killer dan berbagai tipe sel imunitas (Araveti dan Srivastava, 2019).

Aktivitas farmakologi dari kunyit telah dikaitkan terutama untuk Curcuminoid terdiri dari curcumin (CUR) dan dua senyawa terkait demethoxy curcumin (DMC) dan bisdemethoxycurcumin (BDMC). Curcuminoid dari kunyit dan turunannya telah terbukti memiliki berbagai aktivitas biologis termasuk antioksidan, anti-inflamasi, antikanker, antimikroba, neuroprotektif, efek kardioprotektif dan radioprotektif dan lainnya. Curcuminoid dan turunannya memiliki fungsi yang sama (Amalraj et al., 2017).

Curcuminoid telah terbukti memblokir aktivasi NF- κ B yang meningkat oleh beberapa rangsangan inflamasi yang berbeda. Curcumin juga telah terbukti menekan peradangan melalui banyak mekanisme berbeda di luar cakupan ulasan ini, sehingga mendukung mekanisme kerjanya sebagai agen anti-inflamasi yang potensial (Hewlings & Kalman, 2017). Curcumin mencegah apoptosis yang dimediasi inflamasi dari osteosit melalui inhibisi polarisasi M1 melalui jalur JAK1/2-STAT1 (Jin et al., 2020). Curcumin menurunkan signifikan sel apoptosis pada jaringan gusi dan osteosit pada hewan coba tikus (Curylofo-Zotti et al., 2018). Curcumin mampu menurunkan apoptosis pada kerusakan ginjal akibat rhabdomyolisis. (Wu et al., 2017). Curcumin memiliki efek protektif terhadap

paparan bising dibuktikan dari kondisi sel rambut koklea dan tes pendengaran ABR (Auditory brainstem response) (Yamaguchi et al., 2017).

Pemberian madu menghambat jalur pensinyalan TLR4/NF- κ B dan menyebabkan penurunan sekresi beberapa sitokin proinflamasi (Masad et al., 2021). Pemberian madu mampu menurunkan jumlah sel apoptotik secara signifikan pada hewan coba tikus model apoptosis. Pemberian madu pada kelompok tikus diabetes mampu mencegah kematian sel neuronal pada hipokampus dimana jumlah rata-rata sel yang hidup lebih tinggi dibanding kelompok diabetes yang tidak diberi madu (Anarkooli et al., 2014). Madu memiliki kemampuan anti inflamasi dan antioksidan signifikan terhadap cisplatin (Neamatallah et al, 2018).

Kombinasi curcumin dan madu menunjukkan efek sinergistik dan saling menguatkan (Balan et al., 2016). Kerusakan yang ditimbulkan cisplatin menyebabkan kematian sel rambut dan menyebabkan gangguan pendengaran. Pemeriksaan yang paling sensitif adalah OAE (oto acoustic emission) dan pemeriksaan ini tidak invasif. Pemeriksaan OAE mengukur SNR (Signal to noise ratio) yaitu membandingkan tingkat sinyal yang diinginkan terhadap suara bising pada latar belakang dan dinyatakan sebagai rasio dari kekuatan sinyal terhadap kekuatan bising dan diekspresikan dalam desibel (Gong et al., 2021; (Kileny, Zwolan dan Slager, 2021 Chapter 135 Cummings 2021)

Tes DPOAE adalah metode yang cepat, murah, non-invasif, dan objektif yang sering digunakan dalam studi eksperimental untuk menentukan kerusakan di koklea (Atalay et al., 2021).

Hasil penelitian pendahuluan/ *preliminary study* dari penelitian ini menunjukkan bahwa curcuminoid mampu memperbaiki kondisi klinis tikus yang mendapat cisplatin, tingkat mortalitas lebih rendah dibandingkan pemberian madu saja serta mencegah kerusakan pendengaran tikus yang dibuktikan dari pemeriksaan SNR dengan DPOAE, sedangkan pemberian madu saja menunjukkan tingkat mortalitas lebih tinggi dibandingkan curcuminoid saja. Kombinasi curcuminoid dan madu menunjukkan kondisi klinis tikus lebih baik dibanding pemberian curcuminoid saja, hasil tes pendengaran tikus pada kelompok kombinasi menunjukkan hasil sama dengan curcuminoid saja.

Sampai saat ini belum ada obat yang terbukti dapat mencegah maupun memperbaiki kerusakan organ Corti yang disebabkan ototoksik akibat cisplatin. Oleh karena itu, penelitian ini ingin membuktikan curcuminoid dan madu dapat memperbaiki dan mencegah kerusakan tersebut. Ini merupakan penelitian yang belum pernah diteliti sebelumnya dan diharapkan dapat bermanfaat secara klinis bagi manusia. Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik melakukan penelitian tentang manfaat pemberian curcuminoid dan madu dalam mencegah kerusakan koklea tikus model ototoksik dengan induksi cisplatin dinilai dari NF- κ B, apoptosis dan SNR (Signal to noise ratio).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian yang sudah diuraikan, didapatkan rumusan masalah yaitu : Apakah pemberian curcuminoid dan madu dapat menurunkan NF- κ B, apoptosis dan perbaikan SNR (signal to noise ratio) akibat pemberian cisplatin pada tikus model ototoksik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan pengaruh pencegahan dari curcuminoid dan madu dengan adanya penurunan NF- κ B, apoptosis dan perbaikan SNR pada organ Corti *Rattus norvegicus* model ototoksik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis penurunan rerata kadar NF- κ B sesudah pemberian curcuminoid, madu dan kombinasi keduanya antar kelompok *Rattus norvegicus* model ototoksik.
2. Menganalisis penurunan rerata kadar apoptosis sesudah pemberian curcuminoid, madu dan kombinasi keduanya antar kelompok *Rattus norvegicus* model ototoksik.

- 3 Menganalisis perbaikan rerata nilai SNR sebelum dan sesudah pemberian curcuminoid, madu dan kombinasi keduanya antar kelompok *Rattus norvegicus* model ototoksik.
- 4 Menganalisis korelasi antara kadar NF- κ B dan kadar apoptosis terhadap rerata nilai SNR pada *Rattus norvegicus* model ototoksik.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

- a. Menyusun penjelasan mengenai perbedaan kadar NF- κ B, apoptosis serta nilai SNR akibat ototoksik yang diinduksi cisplatin serta pengaruh curcuminoid dan madu terhadap biomarker tersebut.
- b. Mengkonfirmasi perubahan kadar NF- κ B, apoptosis serta nilai SNR pada organ Corti akibat ototoksik yang diinduksi cisplatin serta pengaruh curcuminoid dan madu terhadap biomarker tersebut.

2. Manfaat metodologis

Penelitian menggunakan experimental laboratoric ex vivo, dipilih karena sampel dan perlakuan lebih terkendali, terukur dan pengaruh dari perlakuan lebih dipercaya. Perlakuan acak serta ada pembanding dan diharapkan akan memberikan hasil penelitian yang baik dari segi validitas dan reliabilitas.

3. Manfaat aplikatif

Diharapkan penelitian dapat membuktikan bahwa curcuminoid dan madu mampu mencegah dan atau memperbaiki kerusakan organ Corti akibat ototoksik oleh cisplatin, dan ke depannya dapat digunakan pada manusia khususnya pada pasien kanker yang akan mendapatkan kemoterapi cisplatin diharapkan pemberian curcuminoid dan madu dapat mengurangi/menghambat/memperlambat kerusakan pendegaran yang beresiko terjadi akibat obat kemoterapi cisplatin.