

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Penderita Tuberkulosis (TB) di Indonesia diperkirakan mencapai 8 5.000, dengan 357.199 kasus yang dilaporkan. Angka kejadian multidrug-resistant tuberculosis (MDR) sebanyak 7.921 kasus dengan tingkat keberhasilan pengobatan 7%. TB anak sebanyak 32.930 kasus, TB HIV 7.866 kasus dan kematian akibat TB 13.97 kasus. Prevalensi tuberkulosis pada tahun 2019 adalah 89% paru dan 11% ekstra paru.<sup>1</sup> Penggunaan antibiotik golongan aminoglikosida digunakan pada tatalaksana Tuberkulosis Resisten Obat (TB RO) berupa injeksi kanamisin selama 6 bulan.<sup>2</sup> Penggunaan spirulina sebagai perlindungan terhadap efek samping ototoksik pada pemberian kanamisin masih belum ada data.

Kanamisin adalah aminoglikosida generasi kedua yang biasa diberikan sebagai suntikan dan dengan aksi bakterisida, digunakan sebagai obat anti-tuberkulosis dengan menghambat sintesis protein dengan mengikat subunit ribosom 30s. Kanamisin dapat menghambat koklea.<sup>3</sup> Aspek penting dari penggunaan aminoglikosida jangka panjang adalah toksisitasnya. Ototoksitas dan nefrotoksitas diketahui terkait dengan penggunaan aminoglikosida, dan ototoksitas adalah efek toksik utama yang mungkin permanen. Efek ototoksik aminoglikosida diperkirakan terjadi pada 3-13% pasien. Gejala toksisitas koklea yang muncul mungkin termasuk pendengaran dan tinitus yang berkurang atau berkurang.<sup>4</sup> Kanamisin bersifat ototoksik dengan memasuki sel rambut luar koklea, di mana ia berikatan dengan kompleks besi dan akhirnya membentuk spesies oksigen reaktif (ROS). ROS ini akan mengaktifkan N-terminal kinase c-Jun (JNK)

yang akan bertranslokasi di mitokondria menyebabkan pelepasan sitokrom C. Hal ini akan memicu apoptosis oleh caspase.<sup>5</sup>

Gangguan pendengaran sensorineural dapat dipengaruhi oleh beberapa hal, yaitu: usia, mutasi gen, paparan bising, paparan obat ototoksik, dan kondisi lainnya.<sup>6</sup> Fungsi sel rambut luar diperlukan untuk menentukan fungsi pendengaran. Pengujian emisi akustik (OAE) dapat digunakan sebagai indikator untuk menentukan fungsi sel rambut eksternal.<sup>7</sup> Fungsi pendengaran dinilai menggunakan audiometri emisi akustik dan akustik murni (OAE). Evaluasi pendengaran memiliki satu kelemahan, yaitu prosesnya sangat memakan waktu. Evaluasi dengan DPOAE dapat menggambarkan perubahan fungsi pendengaran pada pasien yang menerima zat ototoksik.<sup>8</sup> DPOAE dapat mendeteksi lesi kecil di sepanjang organ Corti atau mendeteksi perubahan aktivitas sel rambut luar sebelum lesi cukup besar untuk dideteksi dengan audiometri.<sup>6</sup> Penggunaan DPOAE merupakan alat yang tepat untuk menilai fungsi koklea setelah pemberian zat antioksidan.<sup>9</sup> Upaya pencegahan diperlukan untuk mengurangi risiko gangguan pendengaran akibat penggunaan kanamisin.

*Spirulina platensis* (SP) termasuk spesies alga biru-hijau. SP memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi. SP menghambat *cyclooxygenase-2*, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase enzyme*, atau keduanya.<sup>10</sup> SP dapat menurunkan tinnitus pada tikus dengan menurunkan ekspresi mRNA dan protein reseptor N-methyl-D-aspartate 2B, sitokin proinflamasi, dan *cyclooxygenase-2* pada koklea dan kolikulus inferior. SP dapat menurunkan overekspresi gen *manganese-superoxide dismutase* (Mn-SOD), level

*malondialdehyde* (MDA), namun dapat meningkatkan ekspresi penurunan gen *catalase* (CAT) pada berbagai regio otak pada tinnitus yang diinduksi salisilat.<sup>10,11,12</sup> Efektifitas SP sebagai proteksi pada tikus yang diinduksi kanamisin belum dilakukan penelitian.

Tikus wistar (*Rattus norvegicus*) memiliki beberapa persamaan dengan manusia. Rentang frekuensi pendengaran tikus adalah 8 dan 38 kHz, sedangkan manusia adalah 2 dan 20 kHz. Mukosa telinga tengah dan tulang-tulang pendengaran sangat mirip dengan manusia. Seperti manusia, koklea tikus memiliki sekitar dua setengah putaran dengan susunan sel-sel rambut sensorik dalam dan luar yang serupa. Sistem pendengaran pusat tikus juga memiliki banyak fitur anatomi dan fisiologis yang ada pada manusia.<sup>13</sup>

Efek SP sebagai proteksi pada tikus wistar yang diinduksi kanamisin belum dilakukan penelitian. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti efek pemberian SP pada tikus yang diinduksi kanamisin.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian spirulina mempengaruhi hasil pemeriksaan OAE tikus yang diinduksi kanamisin?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan hasil OAE tikus yang diinduksi kanamisin tanpa spirulina dengan tikus tanpa diinduksi kanamisin.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1.3.2.1 Menganalisis perbedaan karakteristik OAE antara kelompok yang diberikan spirulina dan kanamisin dengan kontrol negatif

1.3.2.2 Menganalisis perbedaan karakteristik OAE antara kelompok yang diberikan spirulina dan kanamisin dengan kontrol positif

1.3.2.3 Menganalisis perbedaan karakteristik OAE antara kelompok yang diberikan spirulina 400 mg dan kanamisin dg spirulina 1000 mg dan kanamisin

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Bidang Pengetahuan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan; dan dapat memberikan sumbangan bagi pengembangan IPTEK (Ilmu Pengetahuan dan Teknologi) di bidang kedokteran pada umumnya, memberikan bukti ilmiah kemanfaatan dan toksisitas suatu bahan pada sistem hayati (*in vivo*) dalam uji pra-klinis atau pre-klinis yang merupakan syarat mutlak uji klinis pada manusia. Pencegahan resiko terjadinya efek negatif efek ototoksik bagi masyarakat yang saat ini masih dalam penelitian hewan coba.

Dan mengetahui adakah pengaruh spirulina sebagai antioksidan terhadap hasil DPOAE pada pemberian kanamisin.

#### 1.4.2 Bidang Pelayanan Kesehatan

Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu memberi informasi bagi klinisi kesehatan mengenai pengaruh Spirulina terhadap hasil DPOAE setelah terpapar kanamisin.

#### 1.4.3 Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

### 1.5 Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Daftar penelitian yang terkait dengan penelitian ini

| No | Peneliti dan Nama Jurnal | Populasi                                      | Metode  | Hasil   |
|----|--------------------------|---|---|---|
| 1. | Hwang et al, 2013, PLOS  | 96 subjek tikus jantan SAMP-8 berusia 3 bulan | <i>Randomized control trial:</i> subjek dibagi menjadi 4 kelompok. Masing-masing kelompok mendapatkan perlakuan kontrol, salisilat, salisilat + spirulina, dan salisilat + spirulina+ C-phycoyanin. | Pemberian suplemen Spirulina + C-phycoyanin secara signifikan menurunkan <i>salicylate-induced tinnitus</i> dan menurunkan ekspresi mRNA NR2B, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan gen COX-2 pada koklea |

| No | Peneliti dan Nama Jurnal          | Populasi                                       | Metode   | Hasil  |
|----|-----------------------------------|--|--|--|
|    |                                   |  |  | dan kolikulis inferior tikus   |
| 2. | Chan et al, 2017, PLOS            | 12 subjek tikus jantan SAMP-8 berusia 11 bulan | <i>Randomized control trial:</i> subjek dibagi menjadi 2 kelompok. Masing-masing kelompok mendapatkan diit normal dan diit normal + suplementasi Spirulina | Suplementasi spirulina dapat menurunkan penurunan fungsi pendengaran akibat degenerasi dengan meningkatkan <i>superoxide dismutase, catalase</i> , dan ekspresi <i>glutathione peroxidase</i> , serta menurunkan cedera pada koklea dan batang otak akibat stress oksidatif. |
| 3. | Chan et al, 2020, Research square | 12 subjek tikus jantan SAMP-8 berusia 11 bulan | <i>Randomized control trial:</i> subjek dibagi menjadi 2 kelompok. Masing-masing kelompok mendapatkan diit normal dan diit normal +                        | Nilai ambang ABR lebih rendah pada kelompok Spirulina. Spirulina menurunkan tingkat apoptosis pada <i>outer hair cell</i>  |

| No | Peneliti dan Nama Jurnal                                       | Populasi               | Metode   | Hasil   |
|----|--|------------------------|--|---|
|    |  |                        | suplementasi Spirulina   | dan <i>spiral ganglion neuron</i> .   |
| 4  | Yilmaz et al, 2020, <i>Turkish Journal of Medical Sciences</i> | 10 subjek tikus Wistar | <i>Randomized control trial</i> : subjek diberikan anestesi umum dan saturasi oksigen diturunkan. Pemeriksaan DPOAE dilakukan pada saturasi 100-90, 90-80, 80-70, dan 70-60. | Penelitian ini menunjukkan ada pengaruh hipoksia terhadap fungsi telinga dalam. |

Perbedaan dengan penelitian sebelumnya terletak pada subyek penelitian, modalitas pemeriksaan, dan perbandingan efektifitas dengan pemberian dosis yang berbeda.