

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Gangguan pendengaran yang memerlukan rehabilitasi menyerang lebih dari 5% populasi dunia atau sekitar 430 juta orang dewasa dan 34 juta anak-anak. Pada tahun 2050 diperkirakan lebih dari 700 juta orang atau 1 dari setiap 10 orang akan mengalami gangguan pendengaran.<sup>1</sup> 328 juta (91%) di antaranya adalah orang dewasa (183 juta laki-laki, 145 juta perempuan) dan 32 juta (9%) di antaranya adalah anak-anak. Prevalensi gangguan pendengaran yang berat pada anak-anak dan dewasa paling banyak terdapat di Asia Selatan, Asia Pasifik dan Afrika Sub-Sahara. Sekitar sepertiga orang berusia di atas 65 tahun mengalami gangguan pendengaran yang berat.<sup>2</sup>

Aminoglikosida termasuk salah satu kelas antimikroba yang konvensional dan merupakan produk dari spesies *Streptomyces* dan *Micromonospora*. Aminoglikosida seperti *streptomycin*, *neomycin*, *kanamycin*, *paromomycin*, *Spectinomycin* dan *tobramycin* berasal dari *Streptomyces*, sedangkan *gentamicin*, *netilmicin* dan *amikacin* berasal dari *Micromonospora*. Streptomisin dan kanamisin adalah golongan aminoglikosida yang toksik terhadap koklea dan vestibular. Kedua antibiotik ini digunakan untuk terapi tuberkulosis dan efek ototoksisitasnya terjadi pada sekitar 20% penderita tuberkulosis yang menerima obat tersebut.<sup>3</sup>

Reaksi inflamasi pada koklea tidak hanya sebagai reaksi terhadap patogen tetapi juga terhadap gangguan toksik yang dimediasi oleh obat-obatan, kebisingan, atau gangguan kekebalan. Beberapa obat ototoksik diketahui menginduksi

apoptosis sel dan inflamasi di koklea baik secara langsung maupun melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS).<sup>4</sup> Mekanisme proses inflamasi seluler yang terlibat dalam koklea, antara lain gangguan sintesis protein mitokondria, pembentukan radikal oksigen bebas, aktivasi *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), dan aktivasi *caspases* dan *nuclease*.<sup>5</sup>

*Spirulina* (SP) adalah spesies sianobakteri berserabut yang telah lama digunakan sebagai suplemen makanan. Kandungan protein dan vitamin yang tinggi oleh karena alasan itu sehingga SP digunakan sebagai suplemen makanan *nutraceutical* dan manfaat kesehatan potensial lainnya.<sup>6</sup> SP memiliki efek antioksidan yang berasal dari fikosianin, karotenoid, flavonoid, golongan polifenol, asam  $\alpha$ -lipoat, glutathion dan lain-lain.<sup>7</sup> SP sendiri juga memiliki fungsi untuk mengaktifkan enzim antioksidan seluler, menghambat peroksidasi lipid dan kerusakan DNA, radikal bebas, dan meningkatkan aktivitas superoksida dismutase dan katalase.<sup>6,8</sup>

Tikus banyak digunakan untuk penelitian karena memiliki persamaan karakteristik anatomi yang mirip dengan manusia. Daya adaptasi yang baik terhadap lingkungan dan perlakuan yang diberikan selama penelitian. Selain itu penanganan dan pemeliharaan yang mudah karena tubuhnya kecil, sehat dan bersih.<sup>9</sup>

Pada beberapa penelitian terhadap tikus yang diberi paparan obat, pada akumulasi dosis tertentu sudah mempengaruhi koklea pada sel rambut, nukleus ganglion spiralis dan stria vaskularis,<sup>10</sup> pada beberapa penelitian dengan tikus Prone8 dengan pemberian dosis terukur SP sebesar 400 mg/kg bb dapat mengurangi

kerusakan koklea akibat stres oksidatif.<sup>11</sup> Penelitian lain penggunaan dosis 1000 mg/kg bb dapat meningkatkan ekspresi gen CAT( *catalase*) yang berperan dalam memperbaiki proses inflamasi.<sup>12</sup>

Pemberian SP diharapkan memiliki peran sebagai otoprotektor yang akan menghambat terjadinya kerusakan yang ireversibel pada koklea akibat proses inflamasi. Penelitian yang mengamati perubahan histopatologi koklea setelah pemberian SP dengan yang bertingkat belum ada, sehingga peneliti akan melakukan pengamatan pengaruh SP dengan dosis bertingkat terhadap perbaikan histopatologi koklea tikus wistar yang diinduksi kanamisin.

## **1.2 Rumusan masalah**

“Apakah terdapat pengaruh *spirulina* terhadap perubahan histopatologi koklea pada tikus wistar yang diinduksi kanamisin ?”

## **1.3 Tujuan penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Mengetahui pengaruh spirulina terhadap perubahan histopatologi koklea pada tikus Wistar setelah diinduksi kanamisin.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Membandingkan perubahan histopatologi sel rambut, jumlah sel makrofag dan dilatasi vaskuler pada kelompok tanpa kanamisin dan kelompok yang diinduksi kanamisin.

2. Membandingkan perubahan histopatologi sel rambut, jumlah sel makrofag dan dilatasi vaskuler pada kelompok kanamisin dan kelompok kanamisin dengan spirulina dosis 400 mg.
3. Membandingkan perubahan hitopatologi sel rambut, jumlah sel makrofag dan dilatasi vaskuler pada kelompok kanamisin dan kelompok kanamisin dengan spirulina dosis 1000 mg.
4. Membandingkan Membandingkan perubahan hitopatologi sel rambut, jumlah sel makrofag dan dilatasi vaskuler pada kelompok kanamisin dengan spirulina dosis 400 mg dan kelompok kanamisin dengan spirulina dosis 1000 mg.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Bidang Pengetahuan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan; dan dapat memberikan sumbangan bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kedokteran pada umumnya, memberikan bukti ilmiah kemanfaatan dan toksisitas suatu bahan pada sistem hayati (*in vivo*) dalam uji pre klinis yang merupakan syarat mutlak uji klinis pada manusia. Pencegahan resiko terjadinya efek negatif timbulnya ototoksis bagi masyarakat yang saat ini masih dalam penelitian hewan coba. Dan mengetahui adakah pengaruh SP sebagai antioksidan terhadap perubahan histopatologi koklea pada pemberian kanamisin.

### 1.4.2 Bidang Pelayanan Kesehatan

Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu memberi informasi bagi klinisi kesehatan mengenai pengaruh SP terhadap perubahan histopatologi koklea setelah terpapar kanamisin.

### 1.4.3 Bidang Penelitian

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

## 1.5 Orisinalitas Penelitian

Penelitian yang berkaitan dengan penelitian ini adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Daftar penelitian yang terkait dengan penelitian ini:

Judul penelitian dan peneliti	Subyek	Variabel	Desain	Hasil
Effects of C-phycoyanin and SP on Salicylate-Induced Tinnitus, Expression of NMDA Receptor and Inflammatory Genes <sup>13</sup> Hwang J-H, Chen J-C, Chan Y-C (2013)	Tikus SAMP8 jantan berumur tiga bulan (n = 96) dievaluasi setelah tinitus diinduksi dengan injeksi intraperitoneal salisilat	Variabel Bebas: Salisilat : injeksi intraperitoneal 300 mg / kg natrium salisilat Spirulina suplementasi C-PC (C Grup -PC).  Variabel Terikat : N-metil D-aspartat reseptor subunit 2B (NR2B), faktor nekrosis tumor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), dan siklooksigenase tipe 2 (COX-2) gen di koklea dan kolikulus inferior (IC)	kohort	Hasil pengobatan salisilat selama 4 hari menyebabkan peningkatan ekspresi mRNA NR2B, TNF- $\alpha$ , dan IL-1 $\beta$ yang signifikan di koklea dan IC. Di sisi lain, suplementasi makanan dengan ekstrak air Spirulina secara signifikan mengurangi tinitus yang diinduksi salisilat dan menurunkan ekspresi mRNA dari NR2B, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ mRNA, dan gen COX-2 di koklea dan IC tikus.
Effects of SP on the functions and redox status of auditory system in	Tikus SAMP8 jantan umur sebelas bulan (n = 12) dibagi secara	Variabel bebas: Suplementasi Spirulina selama	kohort	Spirulina dapat menurunkan degenerasi pendengaran pada tikus Prone-8 dan

senescence-accelerated prone-8 mice <sup>11</sup> Chan Y-C, Hwang J-H (2017)	acak menjadi dua kelompok (masing-masing n = 6): SP selama 6 minggu	6 minggu (400 mg / kg berat badan) Variabel Terikat : tumor necrosis factor ekspresi mRNA $\alpha$		mengurangi kerusakan akibat stres oksidatif di koklea dan batang otak
Expression of antioksidan genes in the mouse koklea and brain in salicylate-induced tinnitus and effect of treatment with SP platensis water extract <sup>12</sup> Hwang, Juen Haur Chang, Nian Cih Chen, Jin Cherng Chan, Yin Ching (2015)	Delapan belas tikus SAMP8 jantan umur 3 bulan dengan berat antara 22,5 dan 32,8 g dibagi secara acak menjadi tiga kelompok (n = 6 per kelompok)	Variabel bebas: Spirulina (1,000 mg/ kg bb) Suntikan Intraperitoneal salisilat 300 mg/kg diberikan selama 4 hari. Variabel Terikat : ekspresi mRNA manganese-superoxide dismutase (Mn-SOD) gene expression, dan catalase (CAT) gene expression	kohort	Ekstrak air Spirulina platensis mengurangi ekspresi berlebih gen Mn-SOD yang diinduksi salisilat, tetapi meningkatkan regulasi gen CAT yang diinduksi salisilat.
Functional and morphological analysis of different aminoglikosida treatment regimens inducing hearing loss in mice <sup>14</sup> Horvath L, Bachinger D, Honegger T, Bodmer D, Monge NA,(2019)	Tikus C57BL / 6J berumur 4 sampai 6 minggu. Setiap tikus dari kelompok menerima pemberian obat subkutan dua kali sehari pada pukul 8:00 pagi dan 8:00 malam. selama 15 hari	Variabel Bebas : gentamisin 200 mg/kg bb subkutan , 800 mg/kg bb subkutan , + Furosemid 1.000 mg/kg bb + 100 mg/kg bb subkutan variabel terikat : Hasil DPOAE Hasil ABR	kohort	DPOAE menunjukkan pergeseran ambang batas pada frekuensi yang lebih tinggi. menyebabkan kerontokan sel rambut yang signifikan di organ Korti. Hilangnya SRL histologis pada kelompok adalah dominan pada pergantian basal koklea (1,4±0,2 SRL/OC vs 3,0±0,1 SRL/OC, P<0,0001)
Neuronal erythropoietin overexpression is protective against kanamycin-induced hearing loss in mice <sup>15</sup> David B, Lukas H, Andreas E (2018)	Tikus betina umur 12 minggu tikus tipe C57BL/6J-Crl1 dan tipe EPO, diet standar dan dibawah siklus terang/gelap standar 12 jam	Variabel Bebas : Dosis 800 mg subkutan dua kali sehari dengan interval 12 ± 1 jam selama 15 hari. variabel terikat : Pengukuran ABR Imunohistokimia Kuantifikasi neuron ganglion spiral dan sel rambut	experi mental	Hasil tikus jenis C57BL/6 J-Crl1 dan EPO dalam pendengaran frekuensi tinggi mengalami penurunan. Namun, pergeseran ambang ABR pada tikus EPO lebih rendah dibanding Tikus C57BL/6 (perbedaan rata-rata dalam pergeseran ambang ABR 13,6 dB pada 32 kHz, 95% , p = 0,003), tikus EPO memiliki jumlah sel rambut yang lebih

---

rendah dan adanya  
kerusakan neuron  
ganglion spiral  
dibandingkan tikus  
C57BL/6

---

Perbedaan karya tulis ilmiah ini dengan penelitian sebelumnya adalah perbandingan pemberian dosis SP yang berbeda, tempat dan spesies tikus yang berbeda serta dilakukan analisis dan dilakukannya pemeriksaan histopatologis koklea.