

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuli mendadak/ *Sudden Sensorineural Hearing Loss* (SSNHL) merupakan gangguan pendengaran sensorineural dengan ambang dengar 30 dB atau lebih berat yang melibatkan 3 frekuensi berturut-turut dan terjadi dalam waktu 3 hari.¹ Tuli mendadak merupakan kasus darurat di bidang Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher (THT-BKL) yang membutuhkan diagnosis dan pengobatan segera.^{1,2}

Tuli mendadak dapat terjadi pada semua usia, terutama usia 18-59 tahun dan umumnya terjadi unilateral dibandingkan bilateral.³ Tidak terdapat perbedaan signifikan berdasarkan jenis kelamin. Prevalensi tuli mendadak tidak diketahui secara pasti karena sebagian kasus sembuh secara spontan atau penderita tidak mencari pengobatan. Beberapa literatur melaporkan insiden antara 2-20 orang per 100.000 penduduk per tahun.⁴ Insiden tuli mendadak pertahun sebanyak 27 per 100.000 di Amerika dan 2,4 per 100.000 di Cina.⁵ Data kejadian tuli mendadak di Indonesia masih belum ada yang pasti, tetapi didapatkan data di RSUP Sanglah pada periode Desember 2020 hingga Februari 2021 sebanyak 39 orang. Insiden tuli mendadak di poli THT-KL RSUP. Dr. M. Djamil Padang pada periode Agustus 2010 sampai Agustus 2011 berkisar 37 orang.⁶ Data kasus tuli mendadak di Poliklinik Subdivisi Neurotologi THT-KL RSUP Dr M Djamil Padang sebanyak 12 penderita yang mendapatkan terapi kortikosteroid sistemik dalam periode 1 tahun (Januari 2022 - Januari 2023)*.

Sebagian besar literatur melaporkan penyebab tuli mendadak masih belum jelas.⁷ Namun beberapa literatur menyatakan kemungkinan tuli mendadak juga dihubungkan dengan infeksi virus, penyakit vaskular, penyakit autoimun, penyakit Ménière, lesi sistem saraf pusat dan serebrovaskular, karsinoma, keadaan iskemia dan trauma.⁸ Tuli mendadak yang etiologinya idopatik dilaporkan sebagian kasus sebanyak 85%, diduga penyebab yang paling sering adalah inflamasi akibat infeksi virus, gangguan vaskular dan penyakit imunologi.^{9,10}

Faktor risiko tuli mendadak masih belum dapat dipastikan. Beberapa penelitian melaporkan mengenai konsumsi makanan yang kurang sayuran, kadar

asam folat yang rendah, sindrom metabolik atau otitis media kronis sebagai faktor risiko. Kondisi tersebut kemudian dikaitkan sebagai faktor risiko untuk pemicu cedera/ gangguan pembuluh darah otak dan infark miokard dan masih belum ada kesepakatan tentang hal ini di antara para ahli.⁴ Merokok juga merupakan salah satu faktor risiko tuli mendadak karena dapat menyebabkan arteriosklerosis dan pembentukan mikrotrombus pembuluh darah telinga dalam, yang akan mempengaruhi suplai darah telinga dalam sehingga menyebabkan tuli mendadak.¹¹ Penelitian Adesh et al¹², gangguan pendengaran signifikan lebih tinggi pada perokok yang merokok lebih dari 20 batang rokok per hari. Karbon monoksida dalam asap tembakau menyebabkan peningkatan kadar karboksihemoglobin, sehingga mengurangi oksigen ke organ Corti dan mengakibatkan kerusakan sel-sel rambut.

Studi epidemiologi mendukung hubungan signifikan antara gangguan pendengaran dan faktor risiko vaskular seperti dislipidemia dan diabetes melitus. Cedera pembuluh darah mungkin terjadi karena kurangnya aliran darah kapiler, sehingga transportasi oksigen berkurang dan hipoksia jaringan, sehingga terjadi gangguan pendengaran. Suplai darah ke koklea sangat penting mempertahankan produksi endolimfe dan *Blood-Labyrinth Barrier* (BLB), berperan dalam menjaga homeostasis ionik cairan telinga dalam. Jika BLB stria vaskularis di koklea tidak berfungsi (misalnya melalui rusaknya *tight junction*) oleh karena hipertensi yang diinduksi oleh cedera vaskular, sehingga mengganggu homeostasis ionik di endolimfe, mengakibatkan hilangnya depolarisasi sel rambut dan terjadi gangguan pendengaran.¹³ Menurut Song et al¹⁴, perubahan dalam lingkungan mikrosirkulasi juga akan memperburuk produksi *reactive oxygen species* (ROS). *Reactive oxygen species* juga memiliki efek toksik khususnya pada fungsi sel radikal hidroksil, yang secara langsung merusak berbagai organel. Mitokondria mungkin rusak saat memproduksi ROS. Menurut Darwin dkk¹⁵, bahwa sitokin inflamasi diinduksi oleh stres oksidatif dan juga menyebabkan peningkatan stres oksidatif.

Respon inflamasi dapat terjadi secara lokal maupun sistemik dan berperan penting dalam patogenesis tuli mendadak. Sistem imun berperan dalam melindungi telinga dalam dari kerusakan akibat bakteri, virus dan mikroorganisme patogen lain. Sel-sel inflamasi dari vaskular akan melewati BLB pada koklea yang akan

menginduksi respon imun di koklea. Normalnya tidak terdapat limfosit di kantung endolimfatik, tetapi limfosit berasal dari sistem sirkulasi perifer. Meskipun diketahui bahwa respon imun terjadi di telinga dalam dapat menyebabkan kerusakan jaringan, namun mekanisme terjadinya proses cedera masih belum jelas.⁸ Reaksi inflamasi akan menghancurkan endotel pembuluh darah dan merusak aliran darah telinga dalam kemudian memicu terbentuknya aterosklerosis sehingga stria vaskular akan rusak dan meningkatkan risiko terjadinya iskemia. Sel-sel inflamasi darah tepi memainkan peran penting dalam mengendalikan proses inflamasi. Hubungan antara penanda inflamasi dan tuli mendadak telah diakui oleh para peneliti. Penanda inflamasi yang telah banyak digunakan oleh peneliti sebagai penanda inflamasi sistemik, seperti interleukin (IL)-6, IL-8, IL-1b dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF α).³

Dalam respon imun terdapat sitokin pro inflamasi dan sitokin anti inflamasi. Beberapa sitokin pro inflamasi di antaranya TNF α , IL-1, IL-6 dan IL-17 dan interferon- γ , sedangkan IL-4, IL-10 dan *transforming growth factor- β* (TGF- β) sebagai sitokin anti inflamasi.^{15,16} Sitokin bersifat autokrin yang artinya produsen sel memiliki reseptor permukaan yang sesuai. Reseptor ini terdapat di sel koklea. Namun, sampai saat ini, hanya sedikit penelitian yang mengenai keterlibatan sitokin inflamasi pada tuli mendadak. Peran TNF α pada tuli mendadak masih jarang dilaporkan. Mengingat terbatasnya akses ke koklea dan sulitnya mendapatkan sampel jaringan, proses inflamasi sistemik telah dipelajari menggunakan darah tepi untuk memantau kemungkinan mekanisme terjadinya tuli mendadak.¹⁶

Tumor necrosis factor alpha (TNF α) merupakan sitokin pro-inflamasi kuat dan berperan penting dalam sistem imun pada proses proliferasi, diferensiasi dan apoptosis sel.¹⁷ *Tumor necrosis factor alpha* merupakan faktor penting untuk inflamasi di koklea dan IL-6 diperlukan untuk perkembangan sel B menjadi sel plasma dan produksi antibodi, hal ini terkait dengan proses infeksi atau kaskade inflamasi lainnya. Selain itu, peningkatan kadar TNF α dan IL-6 terlibat dalam proliferasi sel imun, respon inflamasi terus menerus dan remodeling jaringan pada berbagai penyakit telinga tengah dan dalam.¹⁸

Tumor necrosis factor alpha (TNF α) dapat mengaktifkan sistem imun tubuh, namun produksi TNF α yang tidak tepat atau berlebihan dapat menyebabkan

suatu penyakit. Penelitian lebih lanjut tentang mekanisme $TNF\alpha$ menyebabkan tuli mendadak masih diperlukan.¹⁹ Pada koklea normal biasanya $TNF\alpha$ tidak terdeteksi, tetapi diregulasi dengan bertambahnya usia, inflamasi atau trauma akustik.²⁰ Penelitian Kheitly et al²¹, pada hewan coba yang disuntikkan $TNF\alpha$ ke telinga dalam akan meningkatkan jumlah sel inflamasi, sehingga menyebabkan kerusakan sel rambut telinga dalam. Berdasarkan penelitian Ren et al¹⁷, melaporkan penderita tuli mendadak memiliki kadar $TNF\alpha$ serum lebih tinggi dibandingkan kontrol. Penelitian Yoon et al¹⁶, kadar $TNF\alpha$ lebih tinggi pada kelompok tuli mendadak dibandingkan kelompok kontrol. Pada penelitian tersebut menunjukkan rata-rata $TNF\alpha$ signifikan lebih tinggi pada kelompok tuli mendadak ($15,8 \pm 9,3$ pg/ ml) dibandingkan pada kelompok kontrol ($12,4 \pm 8,7$ pg/ml).

Tatalaksana utama tuli mendadak dengan pemberian kortikosteroid.²² Pemberian kortikosteroid dapat dikategorikan menjadi dua kelompok yaitu secara sistemik dan lokal.²³ Beberapa penelitian melaporkan bahwa pemberian steroid sistemik segera mungkin dapat meningkatkan pemulihan pendengaran.²⁴ Kortikosteroid sistemik dipertimbangkan pada kasus diabetes melitus tidak terkontrol, hipertensi dan kondisi medis lainnya yang kontraindikasi pemberian kortikosteroid sistemik.²⁵ Pemberian kortikosteroid dapat juga diberikan secara intratimpani yang menjadi alternatif untuk penderita tuli mendadak yang tidak dapat mentoleransi terapi sistemik atau ketika terapi sistemik gagal sebagai terapi awal.²⁶

Pengobatan kortikosteroid sistemik dipilih sebagai pengobatan awal yang harus diberikan dalam waktu 14 hari setelah kejadian tuli mendadak dan memberikan pemulihan baik.²⁷ Tujuan terapi untuk meningkatkan suplai oksigen ke koklea sehingga meningkatkan metabolisme sel rambut, regenerasi sel rambut, pemulihan fungsi, penghambatan proses inflamasi dan fibrosis. Kortikosteroid telah banyak digunakan karena efek anti inflamasi dan imunosupresif sangat baik. Reseptor glukokortikoid tersebar luas di telinga dalam.¹⁰

Efek kortikosteroid dimediasi melalui reseptor glukokortikoid dan mineralokortikoid yang ditemukan di dalam sitoplasma sel telinga dalam. Kortikosteroid membantu sintesis protein dan meningkatkan aliran darah koklea, sehingga menghindari iskemia. Kortikosteroid bekerja pada stria vaskularis, yang

mempertahankan sekresi Na^+/K^+ untuk mengatur potensi endokoklea.²⁸ Pengobatan tuli mendadak segera akan mempengaruhi prognosis sehingga deteksi dini dan menegakkan diagnosis yang cepat menjadi sangat penting.²⁹

Menurut Zhang X et al³⁰, kortikosteroid dapat menurunkan inflamasi, meningkatkan ekspresi enzim antioksidan dan mengurangi apoptosis yang disebabkan oleh tuli mendadak pada koklea. Berdasarkan penelitian Prince A et al²⁷, Skarzynska MB et al³¹, kortikosteroid sistemik sebagai terapi inisial yang diberikan sebelum 2 minggu dari onset kejadian akan memberikan hasil yang lebih baik. Pernyataan sesuai juga disampaikan oleh Chandrasekar SS et al³², Yamada S et al³³, bahwa 40% penderita tuli mendadak dinyatakan sembuh total dengan pemberian kortikosteroid sistemik sebagai terapi awal.

Tsinaslanidou et al,³⁴ ekspresi $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-2 dan IL-8 pada penderita tuli mendadak berkorelasi dengan pemberian kortikosteroid intravena, penurunan $\text{TNF}\alpha$ berkorelasi kuat dengan hasil terapi yang baik. Sitokin pro-inflamasi dapat diperiksa sebagai faktor prognostik untuk pengembangan pendekatan terapeutik. Penelitian ini juga membandingkan kadar $\text{TNF}\alpha$ pada penderita tuli mendadak yang diberikan kortikosteroid sistemik antara hari ke-1 dan hari ke-8 menunjukkan bahwa kadar $\text{TNF}\alpha$ menurun secara signifikan setelah pemberian kortikosteroid sistemik. Penelitian ini menunjukkan kadar $\text{TNF}\alpha$ serum lebih tinggi pada penderita dengan hasil pengobatan yang buruk dibandingkan penderita dengan hasil pengobatan yang baik. Hal yang sama dilaporkan oleh Demirhan et al³⁵, bahwa penderita yang tidak respon terhadap pengobatan memiliki kadar $\text{TNF}\alpha$ yang jauh lebih tinggi dibandingkan penderita yang memiliki respon terhadap pengobatan. Respon pengobatan diklasifikasikan berdasarkan kriteria Siegel.³⁶ Masih belum banyak penelitian yang melihat hubungan perbedaan kadar $\text{TNF}\alpha$ dan ambang dengar sebagai respon terapi kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak dengan beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berbeda sehingga peneliti berkeinginan untuk melakukan penelitian mengenai hubungan perubahan kadar $\text{TNF}\alpha$ dan ambang dengar sebagai respon terapi kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian singkat pada latar belakang di atas, dapat dirumuskan bahwa masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan perubahan kadar TNF α dan ambang dengar sebagai respon terapi kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak.

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan perubahan kadar TNF α dan ambang dengar sebagai respon terapi kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan perubahan kadar TNF α dan ambang dengar sebagai respon terapi kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak.

1.4.2 Tujuan Khusus

- 1 Mengetahui kadar TNF α sebelum pemberian kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak
- 2 Mengetahui kadar TNF α sesudah pemberian kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak
- 3 Mengetahui perubahan kadar TNF α sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak
- 4 Mengetahui perubahan ambang dengar sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak
- 5 Mengetahui hubungan perubahan kadar TNF α dan ambang dengar sebagai respon terapi kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Akademik

Memberikan pengetahuan mengenai hubungan perubahan kadar TNF α dan ambang dengar sebagai respon terapi kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak.

1.5.2 Bidang Pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan salah satu *biomarker* untuk mengetahui respon terapi yang mempengaruhi ambang dengar pada penderita tuli mendadak.

1.5.3 Bidang Penelitian

Mengetahui hubungan perubahan kadar $\text{TNF}\alpha$ dan ambang dengar sebagai respon terapi kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak sebagai dasar temuan untuk penelitian lebih lanjut.

