

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuli mendadak/ *Sudden Sensorineural Hearing Loss* (SSNHL) merupakan gangguan pendengaran tipe sensorineural 30 dB atau lebih berat, yang terjadi dalam rentang waktu 3 hari, dan setidaknya pada tiga frekuensi berturut-turut pada pemeriksaan audiometri nada murni yang terjadi pada satu atau kedua telinga.¹⁻⁴ Tuli mendadak merupakan keadaan darurat di bidang THT-KL khususnya di bagian Neurotologi.⁵ Diagnosis dini dan penatalaksanaan segera sangat penting karena mempengaruhi prognosis dan kualitas hidup penderita.^{6,7}

Insiden tuli mendadak tidak diketahui dengan pasti karena sebagian kasus sembuh secara spontan atau penderita tidak mencari pengobatan ke layanan kesehatan. Pada suatu literatur dilaporkan insiden 2-20 orang per 100.000 penduduk per tahun menderita tuli mendadak. Gangguan ini dapat terjadi pada semua usia, terutama pada kelompok usia 40-55 tahun.⁸ Di Jerman, insiden tuli mendadak bervariasi dari dua hingga 30 per 100.000 orang dewasa secara individu. Namun, insidennya mencapai 160 per 100.000 individu per tahun.⁹ Di Amerika Serikat, insidensi tuli mendadak mempengaruhi 5-27 per 100.000 orang setiap tahunnya, dengan sekitar 66.000 kasus baru per tahun.⁶

Di Indonesia, data tentang kejadian tuli mendadak belum ada, tetapi tersedia data rumah sakit yang tinggi. Di RSUP Sanglah, berdasarkan data yang diambil selama periode Januari 2017-Desember 2018 ditemukan 268 kasus tuli mendadak.¹⁰ Insiden tuli mendadak di poli THT-KL RSUP. Dr. M. Djamil Padang pada periode Agustus 2010 sampai Agustus 2011 berkisar 37 orang. Periode tahun 2010 sampai tahun 2013 didapatkan 110 orang penderita tuli mendadak di bagian THT-KL RSUP Dr. M. Djamil Padang.⁷ Data kasus tuli mendadak di Poliklinik Subdivisi Neurotologi THT-KL RSUP Dr M Djamil Padang sebanyak 12 pasien yang mendapatkan terapi kortikosteroid sistemik dalam periode 1 tahun (Januari 2022 - Januari 2023).*

Tuli mendadak dapat melibatkan koklea, saraf pendengaran, ataupun pusat persepsi pendengaran di otak.¹¹ Sebagian besar etiologi tuli mendadak adalah idiopatik. Pada beberapa literatur kejadian tuli mendadak juga dihubungkan dengan

*Data poliklinik Neurotologi THT-KL RSUP Dr. M Djamil Padang Januari 2022-Januari 2023

infeksi virus, penyakit vaskular, penyakit autoimun, penyakit Ménière, lesi sistem saraf pusat dan serebrovaskular, karsinoma, keadaan iskemia, dan trauma.¹²

Faktor risiko tuli mendadak masih belum dapat dipastikan. Tidak terdapat perbedaan kejadian yang signifikan ditinjau dari jenis kelamin. Beberapa penelitian melaporkan mengenai konsumsi makanan yang kurang sayuran, kadar asam folat yang rendah, sindrom metabolik atau otitis media kronis sebagai faktor risiko. Namun 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.⁸ Merokok juga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya tuli mendadak. Merokok dapat menyebabkan arteriosklerosis dan pembentukan mikrotrombus pada pembuluh darah telinga bagian dalam, yang akan mempengaruhi suplai darah telinga bagian dalam dan menyebabkan tuli mendadak.¹³

Menurut penelitian yang dilakukan 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.¹⁴ Menurut Darwin dkk bahwa sitokin inflamasi diinduksi oleh stres oksidatif dan juga menyebabkan peningkatan stres oksidatif.¹⁵

Respon inflamasi mempunyai peran penting dalam patogenesis tuli mendadak. Respon inflamasi dapat terjadi lokal maupun sistemik. Sel-sel inflamasi dari vaskular melewati *Blood-Labyrinth Barrier* (BLB) pada koklea yang menginduksi respon imun di koklea.¹⁶ Reaksi inflamasi menghancurkan endotel pembuluh darah dan merusak aliran darah telinga bagian dalam, memicu terbentuknya aterosklerosis, kemudian merusaknya stria vaskular dan meningkatkan risiko iskemia. Sel-sel inflamasi darah tepi terutama meliputi leukosit, neutrofil, limfosit dan trombosit, yang memainkan peran penting dalam mengendalikan peradangan. Penanda inflamasi lainnya, seperti interleukin (IL)-6, IL-8, IL-1 β , dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α).^{17,18}

Sitokin berperan memodulasi keseimbangan antara respon imun humoral dan berbasis sel, mengatur pematangan, pertumbuhan, dan respon dari populasi sel

tertentu, mediasi dan pengaturan sistem imun, inflamasi dan hematopoiesis. Sitokin termasuk kemokin, interferon, interleukin, limfokin, dan *tumor necrosis factor*. Sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi mempunyai peran potensial dalam respon imun. Di antara sitokin, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin IL-1, IL-6 dan IL-17, dan interferon- γ bersifat sitokin proinflamasi, sedangkan IL-4, IL-10 dan *transforming growth factor- β* bersifat sebagai sitokin anti-inflamasi.^{15,16}

Interleukin-6 merupakan interleukin yang berfungsi sebagai sitokin pro-inflamasi. Sitokin seperti IL-6, IL-1 dan TNF α paling banyak meningkat pada keadaan inflamasi, dan telah diakui sebagai target intervensi terapeutik. Menariknya, IL-6 telah diakui bahwa, meskipun sebagian besar dianggap sebagai sitokin pro-inflamasi, IL-6 juga memiliki banyak aktivitas sebagai anti-inflamasi.¹⁹ Interleukin-6 sebagian besar disekresikan oleh sel T dan makrofag, kemudian menyebabkan peradangan sebagai respon terhadap kerusakan jaringan dan kondisi kekebalan lainnya.^{18,20} Interleukin-6 lokal dan sirkulasi dapat mempengaruhi keseluruhan tubuh melalui pensinyalan klasik dan trans. Dalam pensinyalan klasik, interleukin-6 bekerja pada sel yang mengekspresikan reseptor IL-6 yang terikat membran, tetapi hanya sedikit sel yang mengekspresikannya, sehingga sinyal ini bekerja secara lokal. Dalam pensinyalan trans, kompleks IL-6 yang bersirkulasi berikatan dengan reseptor IL-6, yang terjadi secara alami atau melalui pembelahan dari neutrofil apoptosis, dapat mengontrol respon inflamasi melalui pengikatan dengan glikoprotein (gp130).²¹

Menurut Tian G et al²⁰, kadar IL-6 dalam serum darah tepi pada penderita tuli mendadak ditemukan meningkat secara signifikan. Hal yang sama dikemukakan oleh Chen Y et al²², kadar IL-6 meningkat pada penderita tuli mendadak. Reseptor IL-6 merupakan reseptor yang disekresikan terikat pada membran atau larut dalam cairan yang ditemukan dalam serum manusia.²³ Sitokin seperti IL-6 merupakan protein kecil yang disekresikan oleh sel. Interleukin-6 memberikan efek spesifik pada interaksi antar sel. Interleukin-6 bersifat autokrin, yang berarti sel-sel produsen memiliki reseptor permukaan yang sesuai. Reseptor ini ada di sel koklea. Mengingat terbatasnya akses ke koklea dan sulitnya memperoleh sampel jaringan serta IL-6 yang ada di koklea maka IL-6 bisa diperiksa

menggunakan darah tepi untuk memantau kemungkinan mekanisme tuli mendadak.¹⁶

Pemberian steroid anti-inflamasi pada tatalaksana tuli mendadak juga menegaskan adanya peran penting peradangan pada patogenesis tuli mendadak. Pengobatan dengan kortikosteroid seperti ini menawarkan pemulihan terbaik ketika dimulai pada tahap pertama 2 minggu setelah kejadian tuli mendadak.⁶ Menurut penelitian Zhang X et al²⁴, steroid dapat menurunkan inflamasi, meningkatkan kadar enzim antioksidan dan mengurangi apoptosis yang disebabkan oleh tuli mendadak pada koklea. Berdasarkan penelitian Skarzynska MB et al²⁵, kortikosteroid sebagai terapi awal (2 minggu pertama) yang diberikan pada penderita tuli mendadak mendapat hasil yang lebih baik. Pernyataan sesuai juga disampaikan pada penelitian Chandrasekar SS et al.⁴ Yamada S et al²⁶ juga menyatakan dalam penelitiannya bahwa 40% penderita tuli mendadak yang dinyatakan sembuh total dengan pemberian steroid sistemik sebagai terapi awal. Menurut Awasthi S et al,²⁷ pemberian steroid terbukti menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti IL-6. Menurut Prince A et al⁶, pemberian kortikosteroid sistemik sebagai terapi inisial yang diberikan sebelum 2 minggu dari onset kejadian akan memberikan hasil yang lebih baik.

Menurut Tsinaslanidou et al²⁸, kadar TNF- α , IL-6, IL-2 dan IL-8 dalam serum penderita tuli mendadak berkorelasi dengan terapi akibat pemberian kortikosteroid intravena, peningkatan IL-6 berkorelasi kuat dengan hasil terapi yang baik. Sitokin proinflamasi ini dapat diperiksa sebagai faktor prognostik untuk pengembangan pendekatan terapeutik.²⁸ Penelitian Shimanuki MN et al²⁹, melaporkan kadar serum IL-6 berkorelasi negatif dengan prognosis penderita dengan tuli mendadak, penurunan IL-6 setelah pemberian kortikosteroid. Penelitian ini juga mengamati perbedaan yang signifikan antara penderita tuli mendadak dengan bentuk audiogram yang berbeda. Hasilnya menunjukkan bahwa IL-6 mungkin merupakan penanda yang lebih baik yang mencerminkan status inflamasi di telinga bagian dalam pada penderita tuli mendadak.²⁹

Pada penelitian Cadoni et al³⁰ menjelaskan bahwa adanya korelasi positif antara hasil terapi dan peningkatan IL-6. Dengan demikian, IL-6 dapat digunakan sebagai faktor prognostik untuk hasil pengobatan. Implikasi dari sitokin pro-

inflamasi (dan juga anti-inflamasi) dalam patofisiologi tuli mendadak menjadikan IL-6 sebagai target baru untuk pendekatan respon terapi. Penelitian ke depannya tentang pengukuran biomarker inflamasi pada penderita dengan tuli mendadak harus dirancang secara berurutan untuk mencapai hasil yang lebih baik tentang patofisiologinya. Beberapa penelitian diharapkan untuk menguraikan target baru untuk pendekatan terapeutik dan mengungkap faktor prognostik baru, sehingga berkontribusi dalam pengembangan strategi terapi yang lebih efektif.^{11,28}

Pada penelitian Tsinaslanidou Z et al²⁸, dilakukan pada 43 penderita tuli mendadak yang dilakukan pemeriksaan serum darah hari ke-1 dan ke-8 pada penderita tuli mendadak yang diberi terapi kortikosteroid sistemik. Dari hasil penelitian ini didapatkan peningkatan IL-6 yang merupakan faktor prognosis positif, menunjukkan korelasi kuat dengan respon yang baik pada pengobatan tuli mendadak dengan pemberian kortikosteroid intravena.²⁸ Karena belum banyaknya penelitian yang melihat hubungan perubahan kadar IL-6 dan ambang dengar sebagai respon terapi kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak dengan hasil berbeda-beda sehingga peneliti berkeinginan untuk melakukan penelitian mengenai hubungan perubahan IL-6 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 apakah terdapat hubungan perubahan IL-6 dan ambang dengar sebagai respon terapi kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak.

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan perubahan kadar IL-6 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 IL-6 dan ambang dengar sebagai respon terapi kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak.

1.4.2 Tujuan Khusus

- 1 Mengetahui kadar IL-6 sebelum pemberian kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak
- 2 Mengetahui kadar IL-6 sesudah pemberian kortikosteroid sistemik pada penderita tuli mendadak
- 3 Mengetahui perubahan kadar IL-6 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 IL-6 dan ambang dengar sebagai respon terapi pada penderita tuli mendadak yang mendapat kortikosteroid sistemik

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Akademik

Memberikan pengetahuan mengenai hubungan perubahan kadar IL-6 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 kortikosteroid sistemik yang mempengaruhi ambang dengar.

1.5.3 Bidang Penelitian

Mengetahui hubungan perubahan kadar IL-6 dan ambang dengar pada penderita tuli mendadak yang mendapat kortikosteroid sistemik sebagai dasar temuan dan respon terapi untuk penelitian lebih lanjut.

