

**HUBUNGAN SUPLEMENTASI *N-ACETYLSYSTEINE*
DENGAN GANGGUAN PENDENGARAN AKIBAT *CISPLATIN*:
SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS**

SKRIPSI



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

DINY ANGREANI

(2208260224)

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

MEDAN 2025

**HUBUNGAN SUPLEMENTASI *N-ACETYLSYSTEINE*
DENGAN GANGGUAN PENDENGARAN AKIBAT *CISPLATIN*:
SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS**

**Skripsi ini diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk
Memperoleh Kelulusan Sarjana Kedokteran**



**Oleh :
DINY ANGREANI
2208260224**

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN 2025**

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

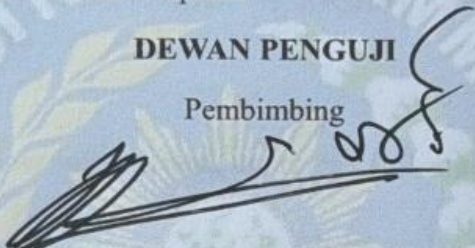
Nama : Diny Angreani

NPM : 2208260224

Judul : Hubungan Suplementasi N-Acetylsisteine Terhadap Gangguan
Pendengaran Akibat Cisplatin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing



(Dr.dr. Muhammad Edy Syahputra Nasution, M.Ked (ORL-HNS), Sp.THTBKL)

Penguji 1



(dr. Ratih Anindita, M.Ked (ORL-HNS),
Sp.THTBKL)

Penguji 2



(dr. Cut Mourisa, M.Biomed)

Mengetahui,



Dekan FKIK UMSU



(dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT – KL(K))

NIDN : 0106098201

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter
FKIK UMSU



(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)

NIDN : 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 22 Januari 2026

PERNYATAAN ORSINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan benar.

Nama : Diny Angreani

NPM : 2208260224

Judul Skripsi : HUBUNGAN SUPLEMENTASI *N-ACETYLSYSTEINE* DENGAN GANGGUAN PENDENGARAN AKIBAT *CISPLATIN*: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 20 Januari 2026



Diny Angreani

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh. Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala, yang dengan kasih sayang, rahmat, dan hidayah-Nya senantiasa menyertai setiap langkah penulis hingga skripsi ini dapat diselesaikan. Karya tulis berjudul “Hubungan Suplementasi *N-Acetylsysteine* dengan Gangguan Pendengaran Akibat *Cisplatin*: Sebuah Tinjauan Sistematis” ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Penyusunan skripsi ini merupakan sebuah perjalanan akademik yang tidak selalu berjalan mudah. Terdapat proses belajar, keterbatasan, serta keraguan yang menyertai, namun semuanya menjadi bagian penting dalam membentuk ketekunan dan kedewasaan berpikir penulis. Atas izin Allah Subhanahu wa Ta'ala, serta berkat dukungan, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak sejak tahap awal hingga penyusunan akhir, skripsi ini akhirnya dapat diselesaikan. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tanpa bantuan dan perhatian dari banyak pihak, karya ini tidak akan terwujud sebagaimana adanya. Oleh karena itu, pada kesempatan yang penuh makna ini, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada :

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera.
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. Dr.dr Muhammad Edy Syahputra Nasution, M.Ked (ORL-HNS) Sp.THTBKL, selaku dosen pembimbing yang tidak hanya memperkaya naskah ini secara ilmiah, tetapi juga membentuk cara berpikir penulis dalam memandang sebuah proses penelitian secara utuh dan bertanggung jawab.
4. dr. Ratih Anindita, M.Ked (ORL-HNS) Sp.THTBKL, selaku dosen pembimbing 1 yang telah membantu penulis melihat karya ini dari sudut pandang yang lebih luas dan mendalam.

5. dr. Cut Mourisa, M.Biomed, selaku dosen pembimbing 2 yang dengan ketelitian, ketegasan, dan kepekaan akademik telah memberikan masukan yang bernilai dalam proses penyempurnaan skripsi ini.
6. Dengan penuh kasih, untuk sosok yang selalu hidup dalam setiap hela nafas dan langkah, Mama sayang. meski ragamu telah tiada, kasihmu tak pernah hilang dari hidup penulis. Dalam setiap perjalanan panjang yang penuh lelah dan air mata, bayanganmu selalu hadir sebagai kekuatan yang tak terlihat, namun nyata. Doa-doamu yang dulu terucap kini menjadi sayap yang menguatkan setiap langkah penulis. Terima kasih, Mama, untuk cinta yang tidak pernah meminta balasan, untuk pengorbanan yang tidak pernah dihitung, dan untuk doa yang tak pernah berhenti bahkan ketika dunia telah memisahkan. Setiap keberhasilan yang penulis raih hari ini adalah buah dari kesabaranmu, dari air matamu yang pernah jatuh diam-diam agar penulis bisa berdiri sekuat ini. Semoga karya sederhana ini menjadi doa kecil yang terbang menuju langit, mengetuk pintu surga untuk menyampaikan betapa besar rindu penulis padamu.
7. Papa, sosok yang pernah menjadi sandaran pertama dalam hidup penulis, dan yang hingga kini tetap penulis sayangi dengan sepenuh hati. Meski jalan hidup membawa kita pada cerita yang berbeda, kasih dan bimbinganmu tetap menjadi bagian penting dari siapa penulis hari ini. Penulis mengerti bahwa hidup terus berjalan, dan begitu pula hati manusia yang mencari bahagia dengan caranya masing-masing. Penulis menyimpan kenangan dan pelajaran berharga dari setiap waktu yang kita lewati bersama. Terima kasih atas semua nasihat yang masih penulis ingat, atas kerja kerasmu yang dulu menjadi pondasi dari langkah penulis hari ini.
8. Di antara perjalanan panjang penulis yang penuh perjuangan dan lelah, selalu ada satu sosok yang hadir tanpa diminta, menemani tanpa keluh, dan menguatkan tanpa pamrih, Taufan Iqbal Kurniawan. Terima kasih karena telah menjadi tempat pulang yang menenangkan, bahkan ketika dunia terasa terlalu bising dan berat. Dalam setiap hari yang penuh gelisah, selalu ada untuk meyakinkan bahwa semua ini akan terlewati.

9. Deva Apriana dan Devi Apriani, adikku tersayang. Yang selalu menjadi alasan untuk tersenyum di tengah kerinduan kepada keluarga. Terima kasih telah tumbuh bersama dalam segala suka dan duka, untuk tawa sederhana yang menjadi obat lelah, dan untuk segala doa kepada penulis. Penulis mungkin tidak sempurna, tetapi penulis selalu berusaha untuk tidak gagal menjadi sosok yang kalian harapkan dengan sebaik yang penulis mampu. Semoga dengan selesainya perjuangan ini, kalian bangga memiliki penulis yang tetap berdiri meski sering hampir runtuh.
10. Seluruh dosen serta staf pengajar FKIK UMSU yang telah membekali penulis dengan ilmu pengetahuan selama masa studi.
11. Seluruh teman sejawat FKIK UMSU Angkatan 2022 yang telah berjuang bersama dan saling mendukung.

Medan, 20 Januari 2026

Penulis,

Diny Angreani

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Diny Angreani
NPM : 22208260224
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul: "HUBUNGAN SUPLEMENTASI *N-ACETYLSYSTEINE* DENGAN GANGGUAN PENDENGARAN AKIBAT *CISPLATIN*: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS" beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

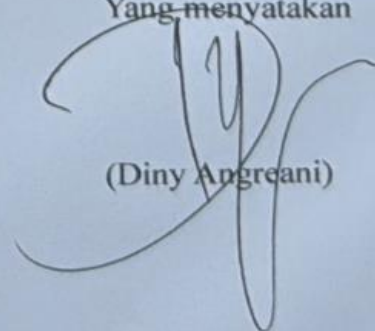
Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 20 Januari 2025

Yang menyatakan

(Diny Angreani)



ABSTRAK

Pendahuluan: Cisplatin merupakan agen kemoterapi yang efektif namun sering menimbulkan efek samping berupa gangguan pendengaran sensorineural permanen akibat stres oksidatif dan kerusakan sel rambut koklea. N-acetylcysteine (NAC), sebagai prekursor glutathione, berpotensi memberikan efek protektif melalui mekanisme antioksidan. **Tujuan:** Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas suplementasi N-acetylcysteine (NAC) dalam mencegah atau mengurangi gangguan pendengaran akibat cisplatin. **Metode:** Tinjauan sistematis ini disusun dan dilaporkan sesuai pedoman PRISMA 2020, dengan protokol yang telah didaftarkan pada PROSPERO. Pencarian literatur dilakukan pada database PubMed, Scopus, dan Google Scholar terhadap artikel teks lengkap yang diterbitkan pada periode 2020–2025, dengan pencarian terakhir pada Desember 2025. Studi yang diinklusi merupakan studi primer dengan desain *in vitro*, *in vivo*, atau uji klinis manusia yang menilai efek NAC terhadap ototoksisitas cisplatin. Sintesis data dilakukan secara deskriptif-naratif, dan penilaian risiko bias menggunakan Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools. **Hasil:** Sebanyak empat studi memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari dua studi *in vivo*, satu studi kombinasi *in vitro* dan *in vivo*, serta satu uji klinis non-randomized pada manusia. Seluruh studi menunjukkan bahwa NAC memberikan efek protektif terhadap gangguan pendengaran akibat cisplatin melalui penurunan stres oksidatif, peningkatan cadangan glutathione, dan perlindungan terhadap sel rambut koklea. Efektivitas NAC bervariasi tergantung dosis, waktu, dan rute pemberian. **Kesimpulan:** Berdasarkan bukti yang tersedia, N-acetylcysteine berpotensi sebagai agen otoprotektif terhadap ototoksisitas akibat cisplatin. Namun, diperlukan uji klinis terkontrol dengan desain terstandar untuk menentukan dosis optimal, waktu pemberian yang paling efektif, serta keamanan jangka panjang NAC. **Kata Kunci:** Antioksidan, Cisplatin, Gangguan pendengaran sensorineural, N-Asetilsistein, Ototoksik.

ABSTRACT

Introduction: Cisplatin is an effective chemotherapeutic agent but is frequently associated with permanent sensorineural hearing loss due to oxidative stress and damage to cochlear hair cells. N-acetylcysteine (NAC), a precursor of glutathione, has been proposed as a potential otoprotective agent through its antioxidant properties. **Objective:** This systematic review aimed to evaluate the effectiveness of N-acetylcysteine (NAC) supplementation in preventing or reducing cisplatin-induced hearing loss. **Methods:** This systematic review was conducted and reported in accordance with the PRISMA 2020 guidelines, with the protocol registered in PROSPERO. A literature search was performed in the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases for full-text articles published between 2020 and 2025, with the last search conducted in December 2025. Eligible studies were primary studies using in vitro, in vivo, or human clinical trial designs that assessed the effects of NAC on cisplatin-induced ototoxicity. Data were synthesized using a descriptive-narrative approach, and risk of bias was assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools. **Results:** A total of four studies met the inclusion criteria, comprising two in vivo studies, one combined in vitro and in vivo study, and one non-randomized clinical trial in humans. All included studies demonstrated that NAC exerted protective effects against cisplatin-induced hearing loss by reducing oxidative stress, increasing glutathione levels, and preserving cochlear hair cells. The effectiveness of NAC varied depending on the dose, timing, and route of administration. **Conclusion:** Based on the available evidence, N-acetylcysteine shows potential as an otoprotective agent against cisplatin-induced ototoxicity. However, further well-designed and standardized clinical trials are required to determine the optimal dosage, timing of administration, and long-term safety of NAC.

Keywords: Antioxidant, Cisplatin, N-Acetylsysteine, Ototoxicity, Sensorineural hearing loss.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Gangguan Pendengaran.....	5
2.1.1 Definisi gangguan pendengaran.....	5
2.1.2 Klasifikasi gangguan pendengaran	6
2.1.3 Dampak gangguan pendengaran terhadap kualitas hidup	7
2.2 Ototoksisitas	8
2.2.1 Definisi ototoksisitas	8
2.2.2 Obat-obatan yang bersifat ototoksik	8
2.2.3 Patofisiologi ototoksisitas.....	9
2.3 Antioksidan	10
2.4 Efektivitas antioksidan terhadap ototoksisitas.....	11
2.5 Kerangka Teori.....	13
2.6 Kerangka Konsep	14
BAB III METODE PENELITIAN	15
3.1 Definisi Operasional	15

3.2 Jenis Penelitian	16
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	16
3.3.1 Lokasi Penelitian.....	16
3.3.2 Waktu Penelitian	17
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian.....	17
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	18
3.4.2 Kriteria Eksklusi	18
3.4.3 Cara Penentuan Sampel.....	18
3.5 Teknik Pengumpulan Data	19
3.6 Pengolahan dan Analisis Data	24
3.6.1 Pengolahan Data	24
3.6.2 Pengujian	24
3.7 Alur Penelitian.....	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	26
4.1 Hasil Penelitian.....	26
4.1.1 Identifikasi dan seleksi artikel	26
4.1.2 Penilaian risiko bias artikel.....	27
4.1.3 Temuan hasil	29
4.2 Pembahasan.....	31
4.2.1 Efek suplementasi antioksidan NAC dalam mencegah dan mengurangi gangguan pendengaran pada model hewan dan manusia	31
4.2.2 Efek suplementasi antioksidan NAC terhadap penurunan risiko gangguan pendengaran akibat obat ototoksik Cisplatin	32
4.2.3 Mekanisme antioksidan NAC dalam melindungi fungsi pendengaran melalui pengurangan ROS dan kerusakan mitokondria sel koklea	33
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	35
5.1 Kesimpulan.....	35
5.2 Saran	35

DAFTAR PUSTAKA.....	37
DAFTAR LAMPIRAN.....	41
Lampiran.1 Keterangan Lolos Kaji Etik.....	41
Lampiran 2. Joanna Bright Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist cohort	42
Lampiran 3. PRISMA 2020 Abstrak Checklist	43
Lampiran 4. PRISMA 2020 Artikel Checklist	43
Lampiran 5. Registrasi Systematic Literature Review pada PROSPERO.....	44
Lampiran 6. Database Scopus, PubMed, dan Google Scholar	44
Lampiran 7. Artikel Ilmiah	46

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Definisi Operasional.....	15
Tabel 3. 2 Waktu Penelitian	17
Tabel 4. 1 Tabel Sintesis Temuan Artikel	29

DAFTAR SINGKATAN

ABR	: <i>Auditory Brainstem Response</i>
ACEMg	: <i>Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, dan Magnesium</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
DPOAE	: <i>Distortion Product Otoacoustic Emission</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GPx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
NAC	: <i>N-Acetylcysteine</i>
OAE	: <i>Otoacoustic Emissions</i>
OHC / IHC	: <i>Outer Hair Cell / Inner Hair Cell</i>
PICO	: <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>
PRISMA Analyses	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
PRISMA Analyses	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Kerangka Teori	13
Gambar 2. 2 Kerangka Konsep.....	14
Gambar 3. 1 Diagram Prisma	20
Gambar 3. 2 Penelusuran Artikel pada Scopus.....	21
Gambar 3. 3 Penelusuran Artikel pada PubMed.....	21
Gambar 3. 4 Penelusuran Artikel pada Google Scholar	21
Gambar 3. 5 Penyaringan artikel duplikasi menggunakan aplikasi Mendeley	22
Gambar 3. 6 Screening judul dan abstrak menggunakan aplikasi Rayyan.....	22
Gambar 3. 7 Penyaringan artikel berdasarkan rumusan masalah dan tujuan penelitian	23
Gambar 3. 8 Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist.....	23
Gambar 3. 9 Alur Penelitian	25
Gambar 4. 1 Alur seleksi artikel dengan metode PRISMA.....	26
Gambar 4. 2 Penilaian Risiko Bias Studi Quasi-Experimental.....	27
Gambar 4. 3 Penilaian Risiko Bias Textual Evidence: Narrative Studies Joanna Briggs Institute (JBI).....	28
Gambar 4. 4 Penilaian Risiko Bias Studi RCT Studies Joanna Briggs Institute (JBI)	28

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gangguan pendengaran akibat penggunaan obat kemoterapi cisplatin merupakan salah satu problematika klinis yang signifikan dalam praktik onkologi modern. Cisplatin secara luas digunakan sebagai agen kemoterapi lini pertama pada berbagai jenis kanker, seperti kanker ovarium, testis, kandung kemih, kepala dan leher, serta paru-paru.¹ Namun, efek samping ototoksiknya telah menjadi perhatian utama karena bersifat irreversibel dan progresif. Penggunaan cisplatin diketahui menimbulkan risiko kehilangan pendengaran sensorineural permanen sekitar 36% pada pasien dewasa dan dapat mencapai 40–60% pada pasien anak-anak.² Mekanisme utama dari efek toksik ini berkaitan dengan peningkatan produksi ROS dan stres oksidatif yang mengakibatkan kerusakan pada struktur koklea, termasuk sel rambut luar (*outer hair cells*), spiral ganglion neuron, serta stria vascularis.³ Akumulasi ROS menyebabkan peroksidasi lipid, kerusakan DNA, dan disfungsi mitokondria, yang selanjutnya memicu apoptosis sel rambut koklea dan gangguan transmisi sinyal auditorius. Kondisi ini menyebabkan penurunan fungsi pendengaran sensorineural yang sering kali bersifat permanen. Selain dampak fisiologis, kehilangan pendengaran akibat cisplatin juga membawa konsekuensi sosial dan psikologis yang berat. Pasien dapat mengalami kesulitan berkomunikasi, isolasi sosial, stigma, hingga penurunan kualitas hidup secara menyeluruh, terutama dalam masyarakat yang sangat bergantung pada interaksi verbal seperti di Indonesia.⁴

Ototoksisitas merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan kerusakan fungsi pendengaran akibat paparan obat kemoterapi cisplatin, yang hingga kini menjadi salah satu efek samping paling serius dalam terapi kanker. Cisplatin memicu peningkatan pembentukan ROS di jaringan koklea yang menyebabkan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan aktivasi jalur apoptosis pada sel rambut luar serta spiral ganglion neuron, sehingga menimbulkan gangguan pendengaran sensorineural permanen. Akumulasi ROS juga menurunkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti GSH, SOD, dan GPx, yang semakin memperburuk

kerusakan sel koklea.⁵ Dalam konteks ini, NAC menjadi salah satu antioksidan yang paling banyak diteliti karena perannya sebagai prekursor utama pembentukan GSH yang berfungsi menetralkan ROS dan menjaga keseimbangan redoks intraseluler.⁶ Sejumlah penelitian eksperimental menunjukkan bahwa pemberian NAC mampu meningkatkan kadar GSH di koklea, menurunkan peroksidasi lipid, menekan pelepasan sitokrom C, dan menghambat aktivasi caspase-3, sehingga mencegah kematian sel rambut koklea serta mempertahankan integritas struktur organ Corti.⁷ Selain memiliki profil keamanan yang baik, NAC juga telah terbukti memberikan efek protektif terhadap penurunan fungsi pendengaran pada model hewan yang terpapar cisplatin.⁵ Dengan demikian, NAC berpotensi menjadi terapi adjuvan yang efektif untuk mencegah atau mengurangi gangguan pendengaran akibat ototoksisitas cisplatin melalui mekanisme penurunan stres oksidatif dan peningkatan pertahanan antioksidan endogen.⁸

Kajian sistematis terbaru menunjukkan bahwa suplementasi antioksidan, khususnya NAC, memiliki potensi protektif terhadap gangguan pendengaran akibat paparan obat kemoterapi cisplatin. NAC berfungsi sebagai prekursor GSH, yaitu antioksidan endogen utama yang berperan dalam menetralkan ROS dan menjaga keseimbangan redoks di dalam sel koklea.⁹ Berbagai penelitian preklinik menggunakan model hewan, seperti tikus dan mencit, melaporkan bahwa pemberian NAC sebelum atau bersamaan dengan cisplatin dapat secara signifikan menurunkan kehilangan sel rambut koklea dan mempertahankan fungsi pendengaran, yang diukur melalui pemeriksaan OAE dan ABR.¹⁰ Efek protektif ini dikaitkan dengan kemampuan NAC untuk menghambat pembentukan ROS, meningkatkan kadar GSH, serta mencegah aktivasi jalur apoptosis pada jaringan koklea. Meskipun temuan eksperimental menunjukkan hasil yang konsisten dan menjanjikan, bukti klinis pada manusia masih terbatas dan menunjukkan heterogenitas hasil antar studi, terutama terkait dosis, waktu pemberian, dan populasi pasien. Selain itu, meskipun sodium thiosulfate telah disetujui oleh FDA sebagai agen protektif terhadap ototoksisitas cisplatin pada anak-anak, efektivitas NAC pada populasi dewasa masih memerlukan penelitian lanjutan dengan desain uji klinis acak berskala besar. Dengan demikian, diperlukan kajian sistematis yang

lebih mendalam untuk menilai konsistensi, efektivitas, dan keamanan suplementasi NAC sebagai strategi adjuvan dalam pencegahan gangguan pendengaran sensorineural akibat cisplatin.^{11,12}

Kesenjangan pengetahuan (*knowledge gap*) ini penting untuk diatasi, karena praktik klinis sehari-hari seringkali membutuhkan panduan berbasis bukti untuk rekomendasi yang lebih aman dan efektif. Dari sudut pandang praktis, tenaga kesehatan dan pasien memerlukan panduan yang jelas apakah suplementasi antioksidan layak dipertimbangkan sebagai intervensi pencegahan pendengaran dalam terapi ototoksik. Menggunakan metode *systematic review* kualitatif memungkinkan pemahaman yang lebih kaya dan kontekstual terhadap data kuantitatif yang ada, serta membuka ruang refleksi kritis mengenai penerapan hasil penelitian dalam praktik klinis, terutama di masyarakat dengan kelembagaan kesehatan yang tidak merata.¹³

Urgensi penelitian ini kian diperkuat oleh kebutuhan untuk memperkuat dasar ilmiah intervensi non-farmakologis dalam menghadapi efek samping obat yang merusak pendengaran, sekaligus menjawab tuntutan praktik kesehatan modern yang berorientasi pada keselamatan pasien (*patient safety*), kualitas hidup, dan bukti berbasis klinis.¹⁴ Pendekatan kualitatif *systematic review* tidak hanya meninjau efektivitas intervensi, namun juga menafsirkan makna, konteks, serta relasi kuasa dan sosial yang memengaruhi keputusan klinis dalam bidang medis.¹⁵

Dengan demikian, penelitian ini relevan dan memiliki kontribusi penting baik secara akademik maupun praktis. Judul “Hubungan Suplementasi Antioksidan dengan Gangguan Pendengaran akibat Obat Ototoksik” dengan pendekatan kualitatif *systematic review* menjadi fondasi kuat untuk merumuskan pertanyaan penelitian yang lebih jelas dan bermakna. Penelitian ini berupaya menjawab: Sejauh mana intervensi antioksidan efektif dalam melindungi fungsi pendengaran pasien yang menjalani terapi ototoksik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah hubungan suplementasi antioksidan NAC dengan gangguan pendengaran akibat obat ototoksik Cisplatin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek suplementasi NAC dalam mencegah atau mengurangi gangguan pendengaran akibat penggunaan Cisplatin.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efek suplementasi NAC terhadap penurunan resiko gangguan pendengaran akibat Cisplatin pada model hewan dan manusia.
2. Mengetahui mekanisme NAC yang melindungi fungsi pendengaran, termasuk pengurangan ROS dan kerusakan mitokondria pada sel-sel koklea yang diinduksi Cisplatin.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan ilmu kedokteran, khususnya mengenai efektivitas suplementasi NAC dalam mencegah atau mengurangi gangguan pendengaran akibat penggunaan Cisplatin.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Bagi tenaga medis, hasil penelitian ini dapat menjadi bahan rujukan dalam pertimbangan pemberian suplementasi antioksidan NAC sebagai terapi tambahan pada pasien yang berisiko mengalami ototoksisitas.
2. Bagi masyarakat, penelitian ini dapat menambah wawasan mengenai pentingnya peran antioksidan NAC dalam menjaga kesehatan pendengaran.
3. Bagi peneliti selanjutnya, penelitian ini dapat menjadi dasar dan acuan untuk melakukan penelitian lebih lanjut yang lebih mendalam dan terarah terkait strategi pencegahan ototoksisitas.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gangguan Pendengaran

2.1.1 Definisi gangguan pendengaran

Gangguan pendengaran adalah kondisi penurunan sensitivitas pendengaran yang menyebabkan individu tidak mampu mendengar pada ambang normal, yakni ≤ 20 dB. WHO mendefinisikan kondisi ini sebagai setiap penurunan pendengaran dengan ambang lebih dari 20 dB pada telinga terbaik, mencakup derajat ringan hingga sangat berat.¹⁶ Definisi ini menjadi dasar penting untuk diagnosis klinis, epidemiologi, dan kebijakan kesehatan masyarakat. Dalam praktik klinis, gangguan pendengaran sering diidentifikasi melalui pemeriksaan audiometri nada murni pada frekuensi 0,5–4 kHz. Penurunan kemampuan mendengar dapat terjadi pada satu telinga (unilateral) atau kedua telinga (bilateral), dengan implikasi berbeda terhadap komunikasi pasien. Literatur terbaru menekankan bahwa gangguan pendengaran harus dipahami bukan hanya secara biomedis, tetapi juga dalam konteks fungsional kehidupan sehari-hari.¹³

Gangguan pendengaran juga dapat diklasifikasikan sebagai kongenital atau didapat. Faktor kongenital meliputi kelainan genetik, infeksi prenatal, hipoksia neonatus, dan komplikasi perinatal. Sebaliknya, faktor didapat bisa muncul akibat paparan kebisingan, proses penuaan, penyakit sistemik, atau penggunaan obat ototoksik seperti cisplatin.³ Definisi gangguan pendengaran dalam kerangka sosial juga mencakup hambatan akses komunikasi dan pendidikan yang dialami penyandang disabilitas pendengaran. Oleh karena itu, WHO menekankan pentingnya perspektif inklusif dalam memahami definisi ini, termasuk keterbatasan dalam partisipasi sosial dan ekonomi. Hal ini sejalan dengan paradigma biopsikososial yang kini diadopsi dalam kedokteran modern. Dengan pemahaman yang lebih luas, definisi gangguan pendengaran tidak hanya terikat pada nilai audiometri, tetapi juga pengalaman individu. Dua perspektif ini harus disatukan untuk memberikan gambaran utuh terkait masalah pendengaran.¹⁵

Definisi gangguan pendengaran juga penting dalam kerangka penelitian sistematis. Studi sistematis menggunakan definisi standar untuk membandingkan hasil penelitian antar negara dan populasi.⁸ Standar ini memudahkan komparasi hasil intervensi, termasuk suplementasi antioksidan pada gangguan ototoksik. Literatur kedokteran menegaskan bahwa definisi yang seragam meningkatkan validitas penelitian klinis dan sistematis review.¹³

2.1.2 Klasifikasi gangguan pendengaran

Klasifikasi gangguan pendengaran didasarkan pada lokasi kerusakan. Terdapat tiga jenis utama, yaitu gangguan konduktif, sensorineural, dan campuran. Gangguan konduktif terjadi akibat hambatan pada telinga luar atau tengah, misalnya karena sumbatan serumen, otitis media, atau otosklerosis. Sebaliknya, gangguan sensorineural muncul akibat kerusakan koklea atau saraf auditorius, misalnya akibat presbikusis, trauma akustik, atau obat ototoksik. Gangguan campuran merupakan kombinasi dari kedua mekanisme tersebut. Pemahaman klasifikasi ini penting untuk menentukan strategi intervensi medis. Misalnya, gangguan konduktif dapat diatasi dengan pembedahan, sedangkan sensorineural memerlukan rehabilitasi dengan alat bantu dengar atau implan koklea.¹⁴

Selain tipe dasar, gangguan pendengaran juga diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan. WHO mengelompokkan gangguan menjadi ringan (21–40 dB), sedang (41–60 dB), berat (61–80 dB), dan sangat berat (> 81 dB).¹⁶ Klasifikasi ini penting untuk menilai kebutuhan intervensi klinis dan rehabilitatif. Studi audiologi terkini juga menekankan klasifikasi berdasarkan frekuensi suara, karena beberapa jenis gangguan lebih dominan di frekuensi tinggi (presbikusis) atau rendah (otitis media efusi).¹⁷

Dalam konteks penelitian sistematis, klasifikasi gangguan pendengaran digunakan sebagai kriteria inklusi dan eksklusi studi. Penelitian mengenai suplementasi antioksidan misalnya, lebih sering difokuskan pada gangguan sensorineural akibat ototoksitas. Literatur terbaru menegaskan bahwa klasifikasi ini berpengaruh terhadap heterogenitas hasil penelitian. Dengan demikian, pemahaman jenis gangguan tidak hanya penting dalam aspek klinis tetapi juga riset. Klasifikasi yang tepat juga memengaruhi kebijakan kesehatan, terutama dalam

menentukan populasi target untuk skrining dan intervensi. Selain itu, klasifikasi yang terstandarisasi memungkinkan rekomendasi berbasis bukti lebih kuat. Oleh karena itu, klasifikasi gangguan pendengaran menjadi fondasi esensial dalam ilmu kedokteran dan penelitian kesehatan masyarakat.¹⁸

2.1.3 Dampak gangguan pendengaran terhadap kualitas hidup

Gangguan pendengaran berdampak luas terhadap kualitas hidup individu. Pada aspek komunikasi, kondisi ini menyebabkan kesulitan memahami percakapan, terutama di lingkungan bising. Hal ini meningkatkan risiko isolasi sosial dan depresi pada penderitanya. Studi menunjukkan bahwa penderita gangguan pendengaran memiliki risiko dua kali lipat lebih tinggi mengalami depresi dibanding populasi normal.¹⁹ Selain itu, penurunan interaksi sosial berhubungan erat dengan penurunan kualitas hidup secara keseluruhan. WHO juga menegaskan bahwa dampak sosial ini sering tidak terlihat tetapi berkontribusi besar pada beban disabilitas global.¹⁶

Dampak kualitas hidup juga mencakup aspek kognitif. Penelitian menunjukkan bahwa gangguan pendengaran meningkatkan risiko demensia hingga 1,9 kali lipat pada lansia.²⁰ Penggunaan alat bantu dengar terbukti dapat menurunkan risiko penurunan kognitif pada populasi tersebut. Studi longitudinal menemukan bahwa pasien lansia dengan alat bantu dengar menunjukkan perbaikan skor kognitif dalam periode tiga tahun.²¹ Temuan ini memperlihatkan hubungan erat antara kualitas hidup dan intervensi audiologis. Selain itu, dampak kognitif menjadi argumen penting untuk memperluas akses terhadap alat bantu dengar di negara berkembang. Hal ini memperkuat urgensi penelitian terkait intervensi preventif.²²

Dari perspektif ekonomi, gangguan pendengaran memberikan beban besar. WHO memperkirakan kerugian ekonomi global akibat kondisi ini mencapai hampir US\$ 1 triliun per tahun.¹⁶ Biaya tersebut mencakup pelayanan kesehatan, pendidikan khusus, serta hilangnya produktivitas. Studi *cost-effectiveness* menunjukkan bahwa investasi kecil dalam layanan audiologi dapat menghasilkan return yang tinggi, hingga US\$ 16 per dolar yang diinvestasikan. Beban ekonomi ini menambah lapisan kompleksitas masalah kualitas hidup penderita gangguan pendengaran.²³

2.2 Ototoksisitas

2.2.1 Definisi ototoksisitas

Ototoksisitas didefinisikan sebagai kerusakan fungsi pendengaran atau vestibular akibat paparan obat atau zat kimia tertentu. Kondisi ini ditandai dengan kerusakan pada struktur telinga dalam, khususnya sel rambut koklea, sel pendukung, dan saraf auditorius. WHO menjelaskan bahwa ototoksisitas dapat bersifat sementara maupun permanen, tergantung dosis, durasi, serta kerentanan individu.¹⁶ Dalam praktik klinis, ototoksisitas paling sering muncul sebagai penurunan pendengaran sensorineural simetris bilateral. Literatur kedokteran menekankan bahwa kerusakan ini biasanya tidak reversibel dan dapat berlanjut meskipun obat dihentikan.²⁴

2.2.2 Obat-obatan yang bersifat ototoksik

Beberapa golongan obat diketahui memiliki efek ototoksik, namun di antara semuanya, cisplatin sebagai agen kemoterapi berbasis platinum merupakan penyebab paling signifikan dalam praktik klinis modern.¹ Obat ini banyak digunakan untuk menangani berbagai jenis kanker solid seperti kanker ovarium, testis, kandung kemih, kepala dan leher, serta paru-paru. Meskipun memiliki efektivitas tinggi dalam menghambat proliferasi sel kanker, cisplatin juga menimbulkan efek samping ototoksik yang bersifat permanen dan dosis-dependen. Insidensi gangguan pendengaran akibat cisplatin dilaporkan mencapai 40–60% pada pasien anak-anak dan 20–40% pada pasien dewasa, tergantung pada dosis kumulatif, frekuensi terapi, dan kerentanan individu.²⁵ Mekanisme utama dari ototoksisitas cisplatin berkaitan dengan akumulasi ROS yang menimbulkan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, serta aktivasi jalur apoptosis pada sel rambut koklea dan spiral ganglion neuron. Selain itu, cisplatin mengganggu fungsi stria vascularis, yang berperan penting dalam mempertahankan homeostasis ionik dan potensial listrik koklea, sehingga memperburuk kerusakan pendengaran sensorineural. Berbeda dengan beberapa obat ototoksik lain yang dapat menimbulkan gangguan pendengaran bersifat reversibel, kerusakan akibat cisplatin bersifat irreversibel, sehingga menjadi tantangan besar dalam terapi jangka panjang pasien kanker.

2.2.3 Patofisiologi ototoksisitas

Patofisiologi ototoksisitas secara umum melibatkan mekanisme kompleks yang mencakup pembentukan ROS, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, serta aktivasi jalur apoptosis dan inflamasi yang menyebabkan kerusakan sel-sel sensorik pada koklea. Mekanisme ini berawal dari peningkatan produksi ROS yang berlebihan akibat paparan obat ototoksik seperti cisplatin. ROS yang terbentuk, seperti superoksida dan hidroksil radikal, menyerang struktur penting sel, termasuk lipid membran, protein, dan DNA, sehingga memicu peroksidasi lipid, fragmentasi protein, serta mutasi genetik yang berujung pada kematian sel (apoptosis).³

Pada kasus cisplatin, obat ini memiliki afinitas tinggi terhadap jaringan telinga dalam, khususnya sel rambut luar (*outer hair cells*), sel pendukung, spiral ganglion neuron, dan stria vascularis. Cisplatin menimbulkan gangguan pada rantai transpor elektron mitokondria yang meningkatkan pembentukan ROS dan menurunkan produksi ATP. Akibatnya, terjadi disfungsi mitokondria yang ditandai dengan pelepasan sitokrom C ke sitoplasma dan aktivasi jalur apoptosis intrinsik melalui caspase-9 dan caspase-3. Selain itu, cisplatin juga menurunkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti SOD, GPx, dan catalase, sehingga kapasitas sel dalam menetralkan radikal bebas menjadi sangat berkurang. Proses tersebut diperkuat oleh peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , yang berperan dalam respon inflamasi pada koklea dan mempercepat degenerasi jaringan auditorius.¹⁰

Secara keseluruhan, patofisiologi ototoksisitas bersifat multifaktorial dan saling berhubungan. Cisplatin menimbulkan kerusakan koklea melalui jalur ROS–mitokondria–apoptosis yang kompleks. Stres oksidatif berperan sebagai pemicu utama, sedangkan penurunan pertahanan antioksidan endogen, gangguan metabolisme energi, dan respon inflamasi memperkuat proses degeneratif yang terjadi. Pemahaman mendalam terhadap mekanisme ini menjadi landasan penting dalam pengembangan strategi pencegahan dan terapi, termasuk pemanfaatan agen antioksidan untuk menekan stres oksidatif dan melindungi integritas sel-sel pendengaran dari efek toksik obat ototoksik.¹⁰

2.3 Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang memiliki kemampuan untuk melawan atau menetralkan radikal bebas dalam tubuh, yang merupakan molekul atau atom dengan satu atau lebih elektron tidak berpasangan, sehingga sangat reaktif dan dapat menyebabkan kerusakan pada komponen sel seperti lipid, protein, dan DNA. Radikal bebas terbentuk secara alami dalam tubuh sebagai hasil dari proses metabolisme normal, tetapi juga bisa dipicu oleh faktor eksternal seperti polusi, radiasi, merokok, dan konsumsi makanan yang tidak sehat. Ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas yang terbentuk dan kapasitas sistem pertahanan tubuh untuk menetralkannya dapat menyebabkan kondisi yang dikenal sebagai stres oksidatif.²⁶

Untuk melawan radikal bebas, tubuh memiliki mekanisme perlindungan berupa antioksidan, yang dapat berasal dari dalam tubuh (endogen) maupun dari luar (eksogen). Antioksidan bekerja dengan cara mendonorkan elektron kepada radikal bebas tanpa menjadi radikal baru yang berbahaya, sehingga memutus reaksi berantai kerusakan sel. Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa yang berperan penting sebagai antioksidan, baik melalui mekanisme langsung penangkapan radikal bebas maupun dengan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan tubuh.²⁶ Kajian tentang antioksidan dan radikal bebas telah berkembang pesat. Sebelum 2020, penelitian banyak berfokus pada identifikasi sumber-sumber antioksidan alami dan mekanisme kerjanya. Namun, sejak 2020, arah penelitian bergeser ke pemanfaatan senyawa bioaktif spesifik seperti tanin dan saponin sebagai agen terapeutik. Misalnya, studi pada ekstrak kulit alpukat tahun 2022 menegaskan peran tanin dalam menghambat pembentukan radikal bebas dan potensinya sebagai bahan baku suplemen antioksidan.²⁷ Pada saat yang sama, penelitian terdahulu menemukan bahwa saponin ginseng tidak hanya bersifat antioksidan, tetapi juga meningkatkan regulasi imun, sehingga memberi manfaat ganda untuk kesehatan.²⁸

Penelitian terdahulu memberikan landasan teoritis dan klinis mengenai peran antioksidan dalam menekan stres oksidatif, sekaligus membuka peluang pengembangan terapi berbasis senyawa alami untuk penyakit kronis.²⁶ Dengan

meningkatnya prevalensi penyakit terkait stres oksidatif, tren penelitian saat ini cenderung memadukan studi *in vitro*, *in vivo*, dan uji klinis guna mengevaluasi efektivitas antioksidan dari tanaman secara komprehensif.²⁹

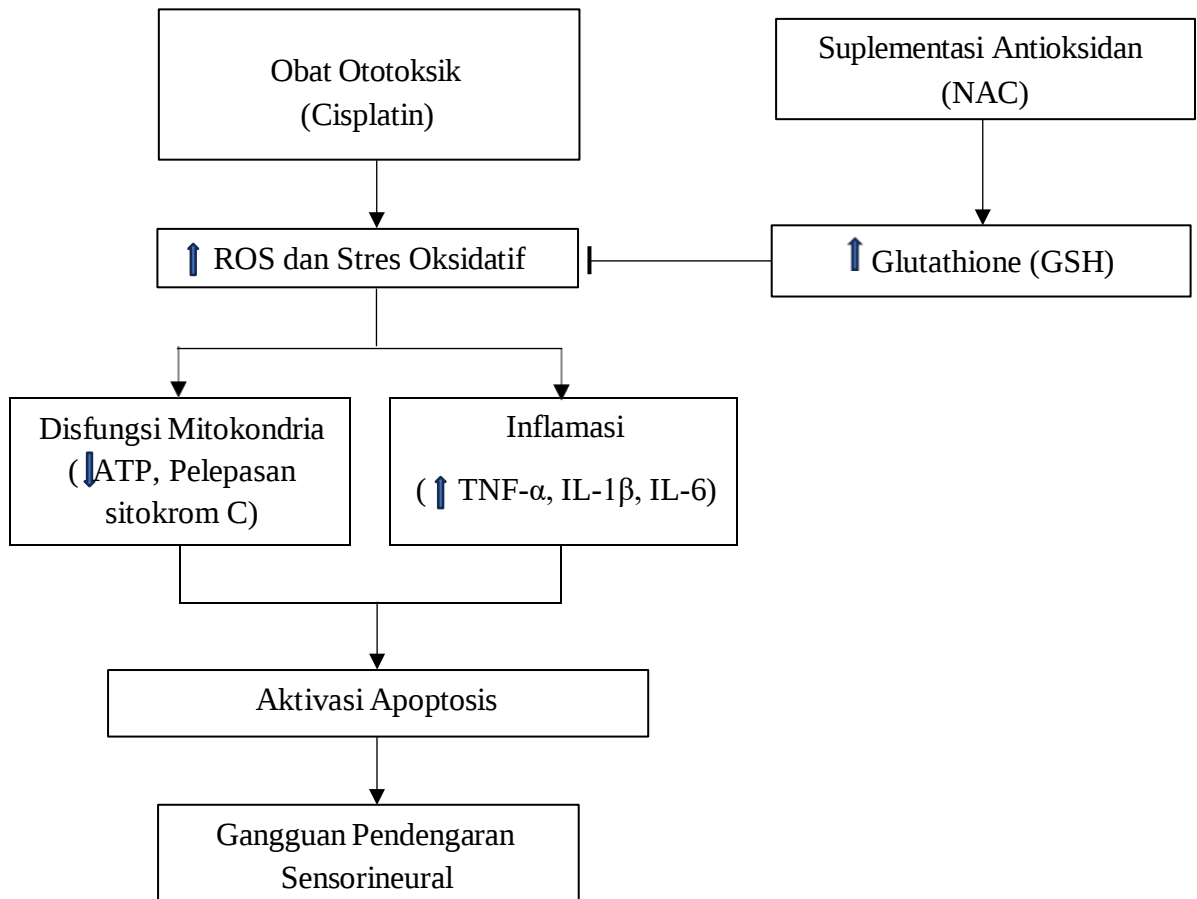
2.4 Efektivitas antioksidan terhadap ototoksisitas

Bukti preklinik mengenai peran NAC dalam mencegah ototoksisitas akibat cisplatin menunjukkan hasil yang konsisten dan menjanjikan melalui mekanisme protektif terhadap stres oksidatif koklea. NAC, sebagai prekursor utama GSH, bekerja dengan meningkatkan kapasitas antioksidan endogen, menetralkan ROS, serta menurunkan tingkat lipid peroksidasi yang diinduksi oleh cisplatin. Sejumlah penelitian *in vitro* pada sel rambut koklea memperlihatkan bahwa pemberian NAC mampu menekan aktivasi jalur apoptosis dengan menghambat pelepasan sitokrom C dari mitokondria dan menurunkan ekspresi caspase-3, sehingga mengurangi kematian sel akibat stres oksidatif. Model hewan pada tikus dan mencit juga menunjukkan bahwa pemberian NAC sebelum atau bersamaan dengan paparan cisplatin dapat mempertahankan fungsi pendengaran, yang diukur melalui pemeriksaan OAE dan ABR, serta mengurangi kehilangan sel rambut koklea terutama pada daerah basal yang paling rentan terhadap kerusakan. Efek protektif ini berkaitan dengan peningkatan kadar GSH di jaringan koklea dan stabilisasi fungsi mitokondria, yang secara langsung menghambat proses degeneratif akibat paparan cisplatin. Meskipun sebagian besar data berasal dari penelitian hewan, konsistensi hasil tersebut memperkuat hipotesis bahwa NAC berpotensi menjadi agen protektif efektif terhadap cisplatin-induced ototoxicity melalui mekanisme antioksidan dan antiapoptosis.^{10,30}

Studi *in vitro* memberikan pemahaman yang lebih jelas mengenai target molekuler dari efek protektif NAC terhadap ototoksisitas yang diinduksi oleh cisplatin. NAC berfungsi sebagai prekursor GSH yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan redoks sel dan melindungi mitokondria dari kerusakan oksidatif. Pada kultur sel koklea, NAC terbukti mampu meningkatkan kapasitas antioksidan intraseluler, menurunkan pelepasan sitokrom C dari mitokondria, serta menghambat aktivasi enzim caspase-3 dan caspase-9, yang merupakan komponen utama jalur apoptosis intrinsik. Mekanisme ini secara langsung menekan kerusakan

DNA dan peroksidasi lipid yang dipicu oleh pembentukan berlebih ROS akibat paparan cisplatin. Selain itu, studi eksperimental menunjukkan bahwa NAC dapat mempertahankan integritas membran sel rambut koklea (*outer hair cells/inner hair cells*) serta menjaga kestabilan produksi ATP pada tingkat mitokondria, sehingga mencegah terjadinya kematian sel akibat stres oksidatif. Evaluasi histologis dan fungsional pada model hewan, seperti penghitungan jumlah sel rambut OHC/IHC dan pengukuran ABR maupun DPOAE, mendukung bukti bahwa mekanisme protektif NAC bersifat nyata dan berhubungan langsung dengan perbaikan fungsi pendengaran. Namun, hasil studi in vitro dan hewan ini perlu ditafsirkan dengan hati-hati, mengingat perbedaan dalam rute pemberian, metabolisme, serta bioavailabilitas NAC antara model eksperimental dan manusia. Oleh karena itu, meskipun bukti molekuler menunjukkan mekanisme protektif yang kuat, konfirmasi melalui penelitian klinis pada manusia masih diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanan NAC dalam mencegah *cisplatin-induced ototoxicity*.^{10,31}

2.5 Kerangka Teori



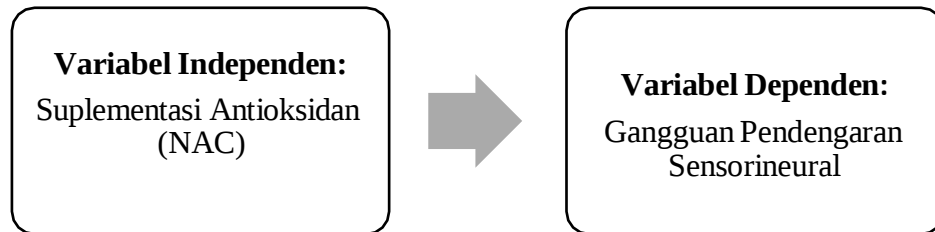
Gambar 2. 1 Kerangka Teori

Keterangan :

↓ : Mempengaruhi

—| : Menghambat

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
1	Suplementasi Antioksidan (NAC)	Pemberian zat antioksidan baik dalam bentuk vitamin, senyawa farmakologis (<i>N-acetylcysteine</i>), maupun kombinasi, yang berfungsi menangkap radikal bebas dan menurunkan stres oksidatif untuk melindungi sel rambut koklea dari kerusakan akibat obat ototoksik.	Artikel penelitian yang melaporkan jenis, dosis, rute, dan lama pemberian antioksidan pada subjek uji (hewan maupun manusia).	Nominal	Jenis antioksidan, dosis, dan durasi pemberian (misal harian, mingguan, selama terapi cisplatin)
2	Obat Ototoksik	Golongan obat yang dapat menimbulkan kerusakan koklea dan struktur pendengaran, seperti cisplatin, yang bekerja melalui peningkatan produksi ROS, stres oksidatif, dan kerusakan sel rambut koklea.	Artikel penelitian yang mencantumkan jenis obat ototoksik seperti cisplatin	Nominal	Jenis obat ototoksik dan dosis terapi yang digunakan yaitu cisplatin
3	Gangguan Pendengaran	Kondisi penurunan kemampuan mendengar yang diukur melalui pemeriksaan audiometri nada murni atau DPOAE, ditandai dengan peningkatan ambang pendengaran ≥ 20 dB, terutama berupa gangguan sensorineural akibat kerusakan sel rambut koklea oleh obat ototoksik.	Artikel penelitian yang melaporkan hasil pemeriksaan pendengaran menggunakan Audiometri, ABR (<i>Auditory Brainstem Response</i>), atau DPOAE (<i>Distortion Product Otoacoustic Emission</i>).	Rasio	Nilai perubahan ambang dengar (dB), penurunan amplitudo DPOAE, atau peningkatan ambang ABR.

3.2 Jenis Penelitian

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menelusuri artikel dari database Scopus, PubMed, dan Google Scholar yang relevan dengan topik penelitian, yaitu suplementasi antioksidan dan gangguan pendengaran akibat obat ototoksik. Penelitian akan dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara pada bulan November hingga Desember 2025.

3.3.2 Waktu Penelitian

Tabel 3. 2 Waktu Penelitian

No	Kegiatan	Bulan (2025-2026)				
		Sept	Okt	Nov	Des	Jan
1	Studi Literatur, Bimbingan, dan Penyusunan Proposal					
2	Seminar Proposal					
3	Pengurusan Izin Etik Penelitian					
4	Penelitian					
5	Pengelolaan dan Analisis Data					
6	Seminar Hasil					

3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dan sampel pada penelitian ini adalah sejumlah artikel yang tersedia di *database*, PubMed, dan Google Scholar yang relevan dengan topik penelitian, yaitu suplementasi antioksidan dan gangguan pendengaran akibat obat ototoksik. Strategi pencarian artikel menggunakan formula PICO yang terdiri dari:

1. **P (Population/problem):** pasien yang menerima terapi dengan obat ototoksik (Cisplatin).
2. **I (Intervention):** suplementasi antioksidan (N-acetylcysteine).
3. **C (Comparative):** pasien yang tidak mendapat suplementasi antioksidan atau mendapat plasebo.
4. **O (Outcome):** gangguan pendengaran sensorineural.

Pencarian artikel pada *database* Scopus, PubMed, dan Google Scholar menggunakan keyword berdasarkan PICO, yaitu: “antioxidant supplementation AND N-Acetylsysteine AND ototoxic drugs AND Cisplatin AND hearing loss” *Medical Subject Headings*.

Tujuan pencarian ini adalah memperoleh artikel yang relevan dan spesifik sehingga dapat dijadikan dasar dalam menyusun *systematic review* mengenai

hubungan efektivitas suplementasi antioksidan NAC terhadap gangguan pendengaran akibat Cisplatin. Sampel yang dipilih adalah artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Studi yang dilakukan dalam 5 tahun terakhir (2020–2025)
2. Artikel *full access*
3. Artikel berbahasa Inggris atau Indonesia
4. Artikel yang membahas suplementasi antioksidan (*N-acetylcysteine*) terhadap gangguan pendengaran akibat obat ototoksik cisplatin pada model *in vitro*, *in vivo*, atau studi klinis
5. Jenis jurnal (Jurnal Internasional dan Jurnal Nasional)
6. *Review article*

3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Artikel yang hanya berupa abstrak tanpa full text (*case report, cross-sectional, case-control, systematic literature review*)
2. Artikel duplikasi

3.4.3 Cara Penentuan Sampel

Cara penentuan sampel dalam penelitian ini menggunakan metode *purposive sampling*. *Database* yang digunakan untuk pencarian artikel adalah Scopus, PubMed, dan Google Scholar. Pemilihan sampel pada penelitian ini ditentukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

Pencarian artikel dimulai dengan memasukkan *keyword* di masing-masing database berdasarkan formula PICO, yaitu:

“Antioxidant supplementation AND N-Acetylsiteine AND Ototoxic drugs AND Cisplatin AND Hearing loss”.

Setelah diperoleh total jumlah artikel dari ketiga database, artikel tersebut diidentifikasi dan dieliminasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dari jumlah total artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi tersebut, kemudian dilakukan penyaringan lebih lanjut berdasarkan kesesuaian dengan pertanyaan penelitian.

Artikel yang membahas topik yang tidak relevan dengan suplementasi antioksidan NAC dan gangguan pendengaran akibat Cisplatin tidak dimasukkan sebagai sampel.

Sampel yang dipilih untuk dianalisis adalah artikel yang telah diseleksi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, artikel yang relevan dengan pertanyaan penelitian, serta artikel yang membahas topik hubungan efektivitas suplementasi antioksidan NAC dalam mencegah atau mengurangi gangguan pendengaran akibat Cisplatin.

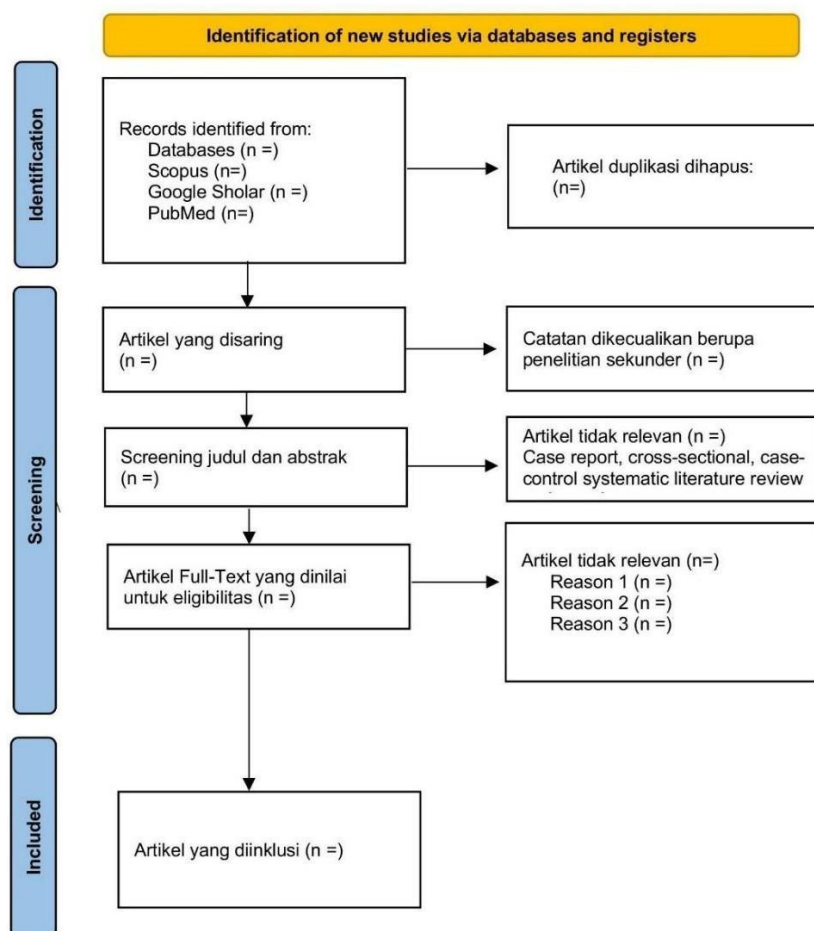
3.5 Teknik Pengumpulan Data

Pengumpulan data dalam penelitian ini menggunakan data sekunder, yaitu penelitian-penelitian terdahulu yang membahas suplementasi antioksidan N-acetylcysteine (NAC) dan gangguan pendengaran akibat cisplatin. Pencarian data dilakukan secara sistematis melalui beberapa basis data nasional dan internasional, yaitu Scopus, PubMed, dan Google Scholar, dengan menggunakan istilah MeSH sebagai berikut: (“*antioxidant supplementati*”[MeSH] OR “suplementasi antioksidan”) AND (“*N-Acetylsisteine*”)[MeSH] OR “N-Asetilsistein”) AND (“*ototoxic drugs*”[MeSH] OR “obat ototoksik”) AND (“Cisplatin”[MeSH]) AND (“*hearing loss*”[MeSH] OR “Tuli”). Strategi pencarian dibatasi pada rentang tahun 2020–2025 untuk memperoleh data yang terbaru dan relevan.

Dari hasil pencarian tersebut, diperoleh jumlah total artikel dari seluruh database, kemudian dikumpulkan referensinya, dan selanjutnya dilakukan identifikasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Tahapan pengumpulan data:

1. Menggunakan diagram PRISMA 2020

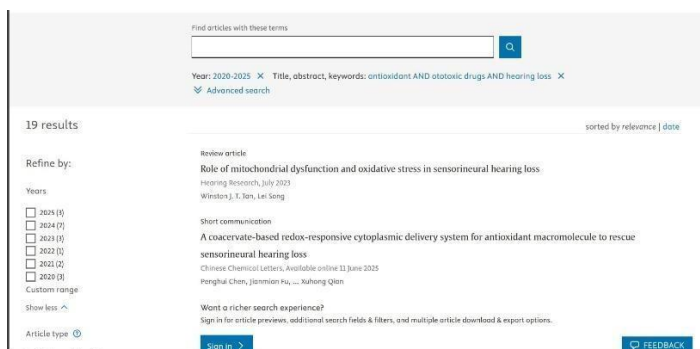


Gambar 3. 1 Diagram Prisma

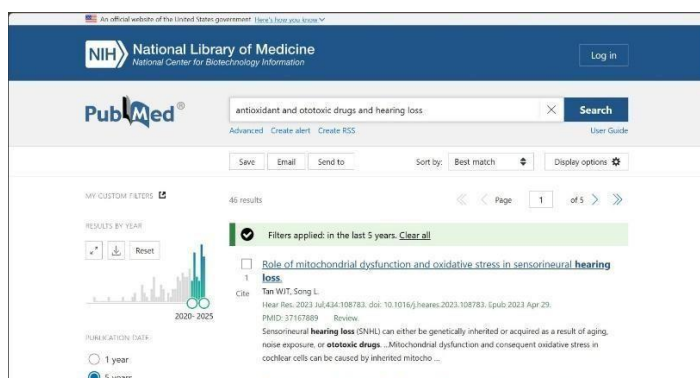
Untuk memastikan transparansi dalam proses kajian literatur, penelitian ini menggunakan kerangka kerja PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Prosedur PRISMA meliputi: *Identification*, *Screening*, *Eligibility*, dan *Included*.

Dalam penelitian ini, PRISMA digunakan untuk menjaga transparansi informasi mulai dari pengumpulan data hingga penyaringan artikel sesuai dengan pertanyaan penelitian.

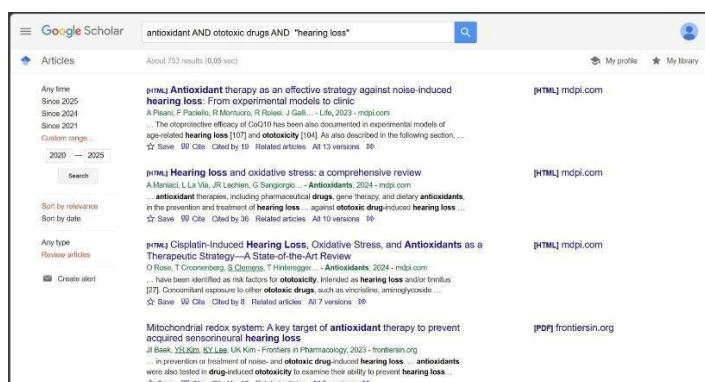
2. Kemudian pada tahap identifikasi awal, dilakukan pencarian artikel pada *database Scopus, PubMed dan Google Scholar* menggunakan kata kunci “*antioxidant supplementation OR suplementasi antioksidan OR N-Acetylsisteine OR ototoxic drugs OR obat ototoksik OR Cisplatin OR hearing loss OR Tuli*”.



Gambar 3. 2 Penelusuran Artikel pada Scopus

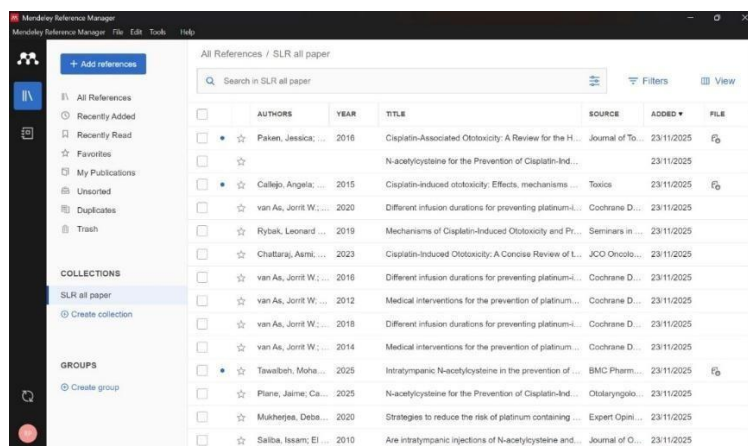


Gambar 3. 3 Penelusuran Artikel pada PubMed



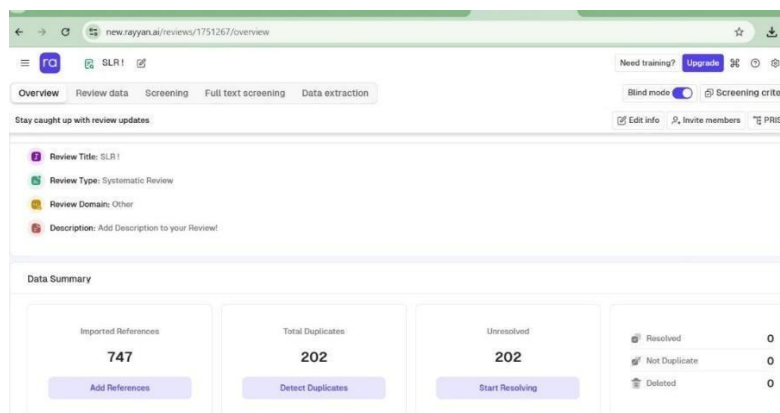
Gambar 3. 4 Penelusuran Artikel pada Google Scholar

- Artikel yang telah diperoleh kemudian disimpan menggunakan perangkat lunak Mendeley untuk memudahkan pengelolaan referensi dan mendeteksi artikel duplikasi secara otomatis.



Gambar 3. 5 Penyaringan artikel duplikasi menggunakan aplikasi Mendeley

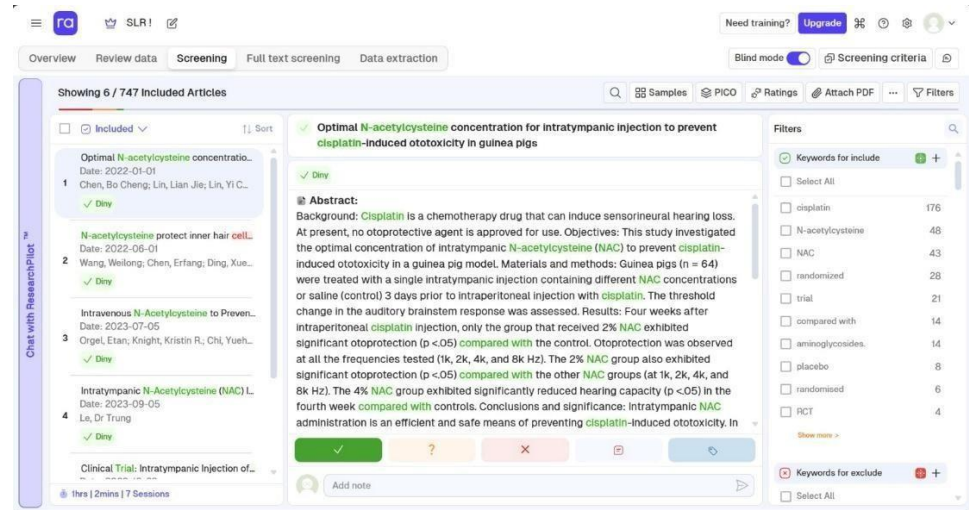
- Selanjutnya, artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Proses screening terhadap judul dan abstrak dilakukan menggunakan aplikasi Rayyan. Screening dilakukan dengan membaca abstrak serta mengidentifikasi kesesuaian artikel berdasarkan aspek pendahuluan, metodologi, dan hasil penelitian yang tercantum dalam abstrak tersebut.



Gambar 3. 6 Screening judul dan abstrak menggunakan aplikasi Rayyan

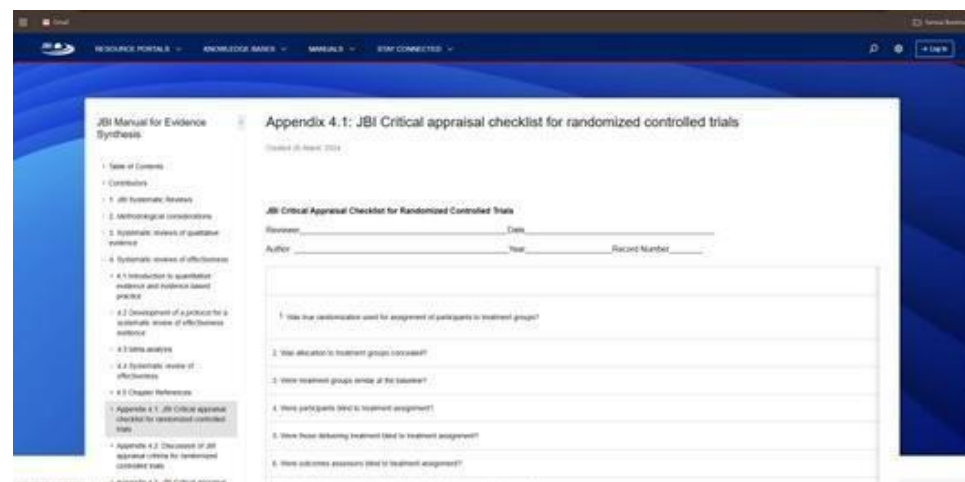
- Setelah proses screening judul dan abstrak, dilakukan analisis lanjutan untuk memilih artikel yang paling relevan dengan rumusan masalah dan tujuan penelitian. Artikel terpilih kemudian diidentifikasi dengan membaca

keseluruhan isi artikel secara menyeluruh, mulai dari judul hingga kesimpulan.



Gambar 3. 7 Penyaringan artikel berdasarkan rumusan masalah dan tujuan penelitian.

6. Penilaian kualitas metodologi penelitian dilakukan menggunakan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist* untuk mengidentifikasi potensi bias serta memastikan bahwa hanya bukti yang valid dan terpercaya yang digunakan dalam *systematic review*.



Gambar 3. 8 Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist

3.6 Pengolahan dan Analisis Data

3.6.1 Pengolahan Data

A. Pengumpulan Data

Pada tahap awal, dilakukan pengumpulan data berupa artikel dari *database* Scopus, Scholar dan PubMed dengan menggunakan *keyword* yang sesuai dengan topik penelitian mengenai suplementasi antioksidan NAC dan gangguan pendengaran akibat Cisplatin.

B. Seleksi Data

Pada tahap seleksi, digunakan diagram alur PRISMA sebagai panduan dalam proses penyaringan artikel. Artikel yang diperoleh dari hasil pencarian kemudian dieliminasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan sebelumnya.

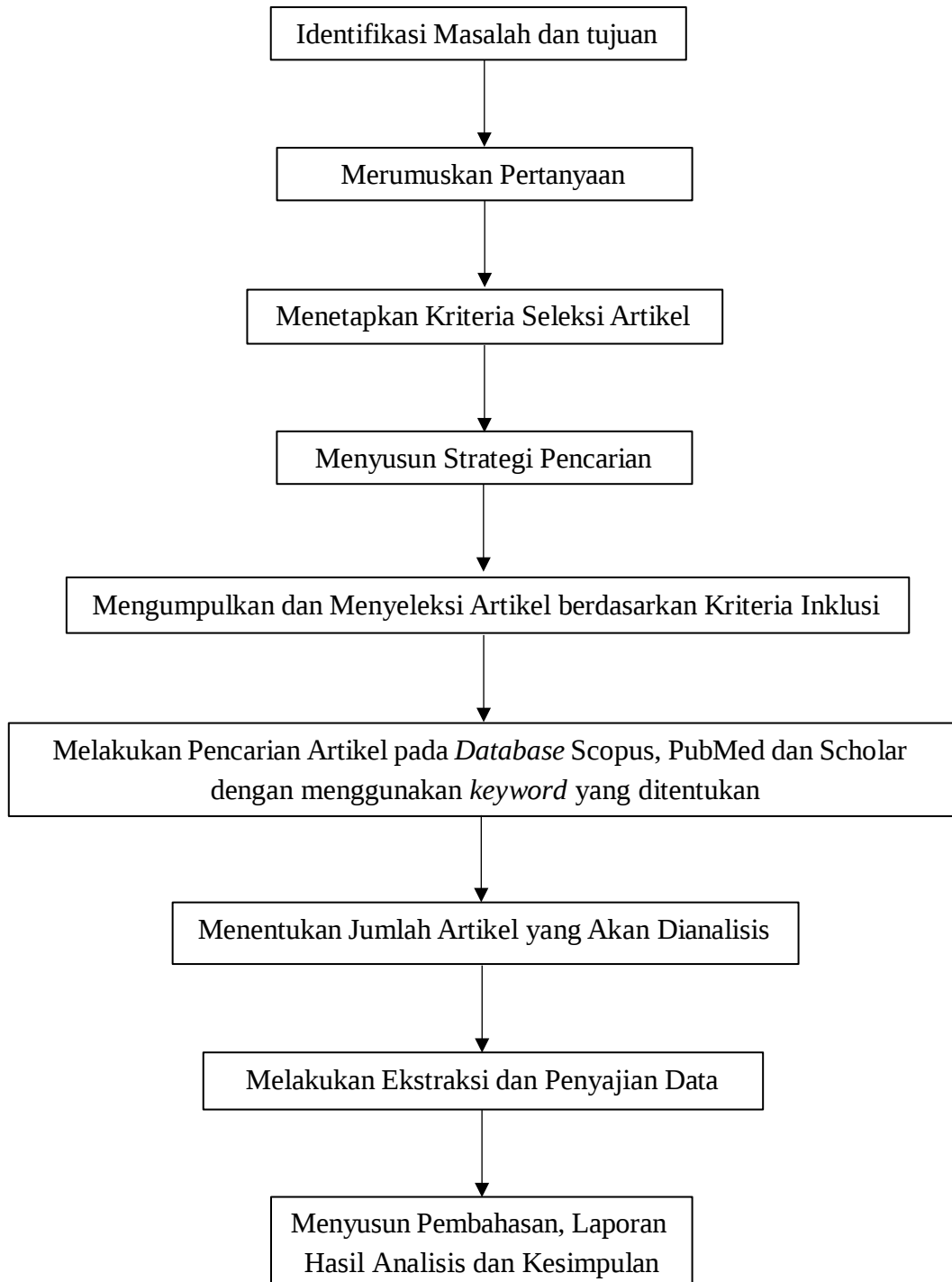
C. Ekstraksi Data

Data diekstraksi dari artikel yang telah dipilih sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Informasi yang dikumpulkan meliputi: Peneliti, tahun, negara, judul penelitian, jenis populasi yang diteliti, jenis obat ototoksik yang digunakan, jenis antioksidan yang diberikan, dosis, durasi suplementasi, metode penilaian fungsi pendengaran, serta hasil utama yang dilaporkan dalam studi sebelumnya.

3.6.2 Pengujian

Seluruh data yang telah diekstraksi kemudian disajikan secara deskriptif serta sistematis untuk mengevaluasi hubungan efektivitas suplementasi antioksidan NAC dalam mencegah atau mengurangi gangguan pendengaran akibat Cisplatin. Hasil analisis penelitian ini akan dipaparkan dalam bentuk narasi, tabel, dan gambar agar memudahkan pemahaman dan interpretasi.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 3. 9 Alur Penelitian

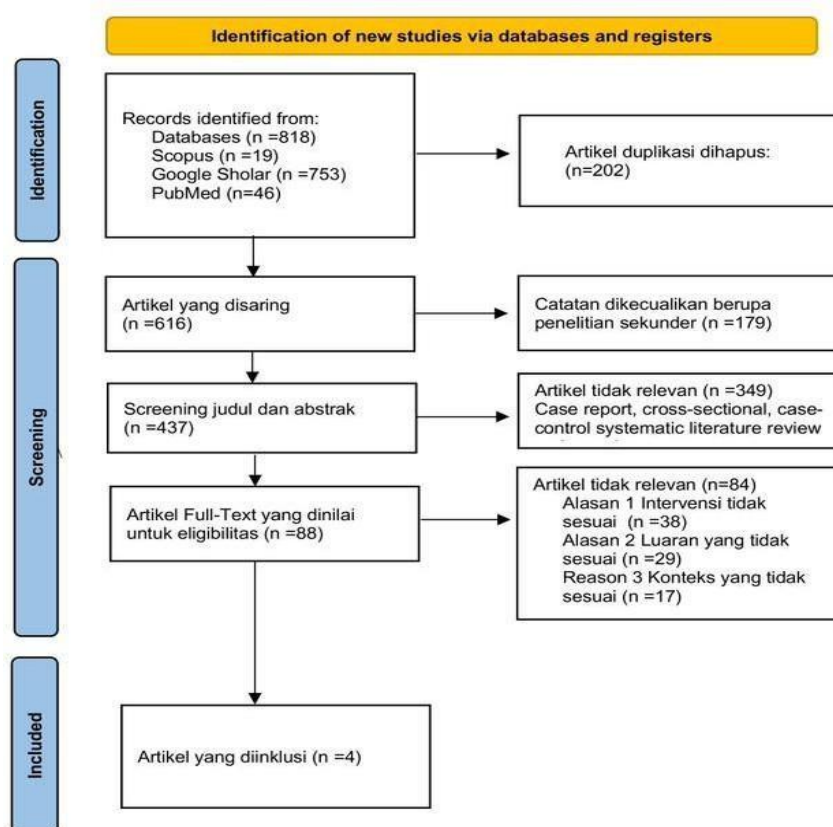
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Identifikasi dan seleksi artikel

Dalam proses penelitian ini, pencarian artikel dilakukan menggunakan database utama yaitu *Scopus*, *PubMed* dan *Scholar*. Pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang telah ditentukan sebelumnya, yaitu “*Antioxidant supplementation AND N-Acetylsiteine AND Ototoxic drugs AND Cisplatin AND Hearing loss*”. Pencarian artikel yang diperoleh kemudian disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, sehingga hanya artikel yang sesuai dengan topik penelitian yang dianalisis lebih lanjut. Proses seleksi artikel ini divisualisasikan dalam diagram PRISMA untuk menunjukkan alur identifikasi, penyaringan, seleksi akhir, serta jumlah artikel yang diikutsertakan dalam tinjauan sistematis ini secara transparan dan sistematis.



Gambar 4. 1 Alur seleksi artikel dengan metode PRISMA

Berdasarkan alur seleksi artikel metode PRISMA pada Gambar 4.1, pencarian awal dilakukan pada tiga *database*, yaitu *Scopus*, *PubMed*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci yang telah ditentukan, sehingga diperoleh total 818 artikel (19 artikel dari *Scopus*, 753 artikel dari *Google Scholar*, dan 46 artikel dari *PubMed*). Selanjutnya dilakukan proses eliminasi artikel duplikasi menggunakan perangkat lunak *Mendeley* dan ditemukan sebanyak 202 artikel yang terduplikasi, sehingga tersisa 616 artikel untuk proses seleksi berikutnya. Artikel-artikel tersebut kemudian disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi awal, termasuk kesesuaian desain penelitian, jenis intervensi, serta keselarasan topik dengan fokus penelitian, dan pada tahap ini sebanyak 179 artikel dieliminasi. Sebanyak 437 artikel yang memenuhi kriteria awal kemudian dilanjutkan ke tahap *screening* judul dan abstrak menggunakan aplikasi *Rayyan*, dan dari proses tersebut teridentifikasi 349 artikel yang tidak relevan sehingga dieliminasi. Artikel yang tersisa kemudian diseleksi lebih lanjut berdasarkan rumusan masalah dan tujuan penelitian, menghasilkan 84 artikel tambahan yang dieliminasi pada tahap akhir. Dengan demikian, hanya 4 artikel yang memenuhi seluruh kriteria dan diinklusi untuk dianalisis dalam penulisan skripsi ini.

4.1.2 Penilaian risiko bias artikel

Study	Orgel et al., 2023	Penilaian
D1	Is it clear in the study what is the "cause" and what is the "effect"?	
D2	Was there a control group?	
D3	Were participants included in any comparisons similar?	
D4	Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	
D5	Were there multiple measurements of the outcome, both pre and post the intervention/exposure?	
D6	Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	
D7	Were outcomes measured in a reliable way?	
D8	Was follow-up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow-up adequately described and analyzed?	
D9	Was appropriate statistical analysis used?	
Overall		

Gambar 4. 2 Penilaian Risiko Bias Studi Quasi-Experimental

Studies Joanna Briggs Institute (JBI).

Studi/Penulis	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	Overall
Chen, B. C, et al. 2024														
Somdaş, M.A, et al. 2020														
D1	Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?													
D2	Was allocation to treatment groups concealed?													
D3	Were treatment groups similar at the baseline?													
D4	Were participants blind to treatment assignment?													
D5	Were those delivering the treatment blind to treatment assignment?													
D6	Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?													
D7	Were outcome assessors blind to treatment assignment?													
D8	Were outcomes measured in the same way for treatment groups?													
D9	Were outcomes measured in a reliable way													
D10	Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described													
D11	Were participants analysed in the groups to which they were randomized?													
D12	Was appropriate statistical analysis used?													
D13	Was the trial design appropriate and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel													

Gambar 4. 3 Penilaian Risiko Bias Textual Evidence: Narrative Studies Joanna Briggs Institute (JBI).

Study	Zavala-Valencia, A. C., et al.	Penilaian
D1	Is it clear in the study what is the "cause" and what is the "effect"?	
D2	Was there a control group?	
D3	Were participants included in any comparisons similar?	
D4	Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	
D5	Were there multiple measurements of the outcome, both pre and post the intervention/exposure?	
D6	Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	
Overall		

Gambar 4. 4 Penilaian Risiko Bias Studi RCT Studies Joanna Briggs Institute (JBI).

Simbol dan Arti Penilaian (Penilaian/Judgement)

(Hijau) Ya/ Low Risk: Kriteria terpenuhi atau risiko rendah .

(Kuning) Tidak Jelas/Unclear Risk: Tidak ada informasi yang cukup untuk menilai

 (Merah) Tidak/High Risk: Kriteria tidak terpenuhi, atau risiko biasanya tinggi

 (Abu abu) : tidak relevan

Simbol dan Arti *Overall* (risiko bias dari studi)

 Risiko bias rendah

 risiko bias sedang

 risiko bias tinggi

Secara keseluruhan, artikel yang direview memiliki risiko bias sedang menuju rendah.

4.1.3 Temuan hasil

Tabel 4. 1 Tabel Sintesis Temuan Artikel

No	Judul Artikel	Desain Penelitian	Peran NAC terhadap ototoksisitas Cisplatin	Mekanisme	Dampak	Referensi
1	Optimal N-acetylcysteine Concentration for Intratympanic Injection	In vivo (guinea pig)	NAC Intratympanic (IT) menurunkan kerusakan pendengaran akibat cisplatin	NAC menekan Stres Oksidatif (ROS) dan Apoptosis sel rambut	Positif: dosis intratympanic 2% paling protektif	32
2	Protective Effect of NAC Against Cisplatin-Induced Ototoxicity in Rats	In vivo (rat)	NAC Sistemik (300mg/kg IP) diberikan 2 jam sebelum cisplatin	Meningkatkan Glutathione (GSH) dan menurunkan MDA (penanda stres oksidatif) di koklea	Positif: Melindungi ambang pendengaran (ABR) dan integritas sel rambut koklea	33
3	Intravenous N-acetylcysteine to Prevent Cisplatin-Induced Hearing Loss	Uji klinis (manusia)	NAC Intravena (IV) diberikan 4 jam setelah cisplatin	Mempotensiasi sintesis Glutathione (GSH) di dalam sel	Positif: Mengurangi kemungkinan Kehilangan Pendengaran (CIHL) secara signifikan (OR, 0.13)	34

Sambungan Tabel 4.1

No	Judul Artikel	Desain Penelitian	Peran NAC Terhadap Ototoksisitas Cisplatin	Mekanisme	Dampak	Referensi
4	NAC Protects Inner Hair Cells From Cisplatin	In vitro + in vivo	NAC (20 mM) co-treatment memberikan perlindungan penuh sel rambut	Mengurangi Reactive Oxygen Species (ROS) Mitokondria dan menghambat Apoptosis sel	Positif: Mencegah 100% kematian sel rambut koklea	35

Berdasarkan sintesis artikel pada Tabel 4.1, empat studi primer menunjukkan bahwa NAC secara konsisten berperan protektif terhadap patogenesis ototoksisitas akibat cisplatin. Sebanyak 4 artikel dengan hasil lengkap menunjukkan dampak positif, yang berarti NAC berfungsi efektif sebagai mekanisme pertahanan untuk mencegah kerusakan struktur koklea dan penurunan fungsi pendengaran pada berbagai model uji.

Pada studi eksperimental *in vivo* dan *in vitro* yang menunjukkan dampak positif, NAC membantu melawan ototoksisitas melalui intervensi pada jalur stres oksidatif. Di fase pencegahan kerusakan seluler, NAC terbukti menurunkan kadar *Malondialdehyde* (MDA) dan secara signifikan meningkatkan cadangan *Glutathione* (GSH) di dalam koklea tikus, yang berkorelasi langsung dengan pelestarian ambang dengar yang lebih baik. Kemudian di tingkat organel sel, studi *in vitro* memperlihatkan bahwa NAC dosis 20 mM mampu menekan intensitas ROS pada mitokondria dan sepenuhnya mencegah kematian sel rambut (*apoptosis*) dengan menghambat aktivasi Caspase-3 dan menghilangkan sel positif TUNEL. Temuan ini diperkuat oleh studi pada marmot, di mana injeksi NAC 2% secara intratimpani memberikan perlindungan signifikan pada seluruh frekuensi suara yang diuji 2.^{32,36}

Di sisi klinis pada manusia, NAC juga menunjukkan efikasi yang kuat dalam mendukung pertahanan tubuh terhadap efek samping kemoterapi. Pada studi fase 1 yang melibatkan anak-anak, pemberian NAC secara intravena terbukti menstimulasi produksi GSH sistemik dan secara signifikan mengurangi

kemungkinan terjadinya gangguan pendengaran berat ($Grade \geq 2$) di akhir terapi dengan rasio peluang (*Odds Ratio*) sebesar 0,13. Namun, terdapat batasan dosis yang perlu diperhatikan; studi hewan menunjukkan bahwa konsentrasi NAC intratimpani yang terlalu tinggi (4%) justru dapat menghilangkan efek otoproteksi dan memicu peradangan, sebuah temuan penting yang menjadi pertimbangan bagi protokol uji klinis manusia yang saat ini sedang berlangsung untuk menentukan dosis optimal.^{32,34}

Dari hasil ini, dapat dilihat bahwa dampak positif NAC sebagai agen otoprotektan sangat dominan dibandingkan risiko toksisitasnya, asalkan diberikan pada dosis yang tepat. Hal ini menggambarkan kemampuan NAC dalam memanipulasi keseimbangan redoks seluler untuk mempertahankan kelangsungan hidup sel rambut koklea di tengah paparan Cisplatin. Secara keseluruhan, NAC memiliki peran krusial sebagai mekanisme pertahanan eksternal, terutama melalui kemampuannya meningkatkan sintesis GSH dan meredam ROS mitokondria yang menjadi pemicu utama kematian sel akibat obat ototoksik Cisplatin.^{32,34}

4.2 Pembahasan

4.2.1 Efek suplementasi antioksidan NAC dalam mencegah dan mengurangi gangguan pendengaran pada model hewan dan manusia

Berdasarkan sintesis data dari studi primer, suplementasi antioksidan NAC terbukti memiliki efek protektif yang signifikan dalam mencegah gangguan pendengaran akibat Cisplatin, baik pada model hewan maupun uji klinis manusia. Pada model hewan pengerat, efektivitas NAC terlihat konsisten dalam mempertahankan fungsi fisiologis pendengaran. Studi pada tikus (*rats*) menunjukkan bahwa pemberian NAC sistemik dosis 300 mg/kg melalui jalur intraperitoneal dua jam sebelum paparan Cisplatin mampu mencegah peningkatan ambang dengar secara bermakna pada seluruh frekuensi yang diuji (4k hingga 32k Hz)¹. Temuan ini diperkuat oleh studi pada marmot (*guinea pigs*), di mana pemberian NAC secara lokal (intratimpani) dengan konsentrasi 2% terbukti memberikan otoproteksi yang signifikan pada frekuensi 1k, 2k, 4k, dan 8k Hz dibandingkan kelompok kontrol². Efek ini menunjukkan bahwa NAC mampu

memitigasi kerusakan sensorineural yang biasanya bersifat permanen dan progresif akibat kemoterapi berbasis platinum.^{32,33,37}

Pada manusia, efek protektif ini telah berhasil ditranslasikan ke dalam uji klinis fase awal dengan hasil yang menjanjikan. Sebuah uji klinis *non-randomized* terkontrol pada populasi pediatrik (anak-anak) menunjukkan bahwa pemberian NAC intravena dengan dosis 450 mg/kg empat jam pasca-Cisplatin secara drastis menurunkan risiko terjadinya ototoksisitas derajat berat. Analisis multivariat mengungkapkan bahwa pasien yang menerima NAC memiliki penurunan risiko gangguan pendengaran yang signifikan di akhir terapi dengan *Odds Ratio* (OR) sebesar 0,13 ($p=0.033$). Lebih jauh lagi, intervensi ini berdampak nyata pada kualitas hidup jangka panjang, ditandai dengan penurunan kebutuhan intervensi alat bantu dengar sebesar 92% (OR 0,082) dibandingkan kelompok yang tidak menerima NAC.³⁴

4.2.2 Efek suplementasi antioksidan NAC terhadap penurunan risiko gangguan pendengaran akibat obat ototoksik Cisplatin

Interaksi antara antioksidan NAC dan obat ototoksik Cisplatin menghasilkan dampak yang secara dominan positif bagi kelangsungan hidup seluler koklea dan fungsi pendengaran. Pada tingkat seluler *in vitro*, dampak positif ini terlihat absolut, di mana ko-treatment NAC 20 mM pada kultur koklea tikus dan model *zebrafish* mampu meniadakan kematian sel rambut (*hair cell loss*) yang diinduksi oleh Cisplatin dosis tinggi (50 μ M). Ketiadaan sel yang mengalami *apoptosis* pada kelompok perlakuan ini mengindikasikan bahwa interaksi NAC mampu memblokir kaskade kematian sel sebelum kerusakan menjadi *irreversible*.

Dampak positif ini juga terkonfirmasi pada subjek manusia, di mana profil keamanan NAC terbukti baik tanpa adanya kejadian buruk serius (*severe adverse events*) yang terkait langsung dengan obat, meskipun reaksi infus ringan seperti mual atau *flushing* masih dilaporkan. Pentingnya temuan ini adalah bahwa NAC tidak mengganggu efikasi kemoterapi Cisplatin dalam membunuh sel kanker, sebuah prasyarat mutlak bagi terapi adjuvan otoprotektif. Data menunjukkan tingkat kelangsungan hidup bebas progresivitas (*progression-free survival*) yang setara antara pasien yang menerima NAC dan kontrol, menegaskan bahwa dampak

protektif NAC bersifat selektif hanya pada jaringan sehat (koklea) dan tidak melindungi tumor.³⁴

Meskipun demikian, dampak negatif potensial tetap menjadi perhatian, khususnya terkait metode aplikasi lokal. Temuan pada hewan mengenai efek merugikan dari konsentrasi tinggi NAC intratimpani menunjukkan bahwa "lebih banyak tidak selalu lebih baik". Kelebihan dosis lokal dapat memicu respons inflamasi di telinga tengah yang justru dapat memperparah kondisi ototoksisitas atau menyebabkan komplikasi aural lainnya. Oleh karena itu, dampak klinis NAC sangat bergantung pada presisi dosis untuk mencapai keseimbangan antara menetralkan racun Cisplatin dan menjaga homeostasis lingkungan mikro telinga dalam.³²

4.2.3 Mekanisme antioksidan NAC dalam melindungi fungsi pendengaran melalui pengurangan ROS dan kerusakan mitokondria sel koklea

Mekanisme pertahanan antioksidan NAC terhadap kerusakan yang diinduksi Cisplatin bekerja melalui jalur biokimia yang kompleks, berpusat pada pemulihan homeostasis redoks dan perlindungan integritas mitokondria. Cisplatin diketahui memicu ototoksisitas dengan cara menipiskan cadangan antioksidan alami dan memicu lonjakan ROS, yang menyebabkan stres oksidatif masif di dalam sel rambut koklea. NAC bertindak sebagai mekanisme pertahanan ganda: pertama sebagai penangkap radikal bebas langsung (*scavenger*), dan kedua, yang lebih krusial, sebagai *prodrug* atau prekursor sistein yang menstimulasi biosintesis GSH intraseluler.³⁴

Studi klinis dan praklinis mengonfirmasi mekanisme ini, di mana pemberian NAC terbukti meningkatkan konsentrasi GSH serum secara signifikan pasca-infus, mengembalikan kapasitas sel untuk menetralkan racun. Peningkatan GSH ini berkorelasi dengan penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA), penanda kerusakan oksidatif pada lipid membran sel koklea, sehingga mencegah disintegrasi struktur seluler. Selain itu, analisis genetik menunjukkan bahwa varian pada gen GSTP1, yang mengatur metabolisme GSH, mempengaruhi kerentanan terhadap

ototoksisitas, semakin memperkuat bukti bahwa jalur *Glutathione* adalah target utama mekanisme proteksi NAC.^{33,34}

Paparan Cisplatin menyebabkan akumulasi ROS di mitokondria, yang memicu pembukaan pori transisi permeabilitas dan pelepasan faktor *pro-apoptosis*. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa NAC secara efektif menurunkan intensitas fluoresensi ROS mitokondria pada sel yang terpapar Cisplatin. Di tingkat organel, NAC memainkan peran vital dalam memutus rantai kematian sel yang dimediasi mitokondria. Dengan meredam stres oksidatif mitokondria ini, NAC mencegah aktivasi enzim eksekutor kematian sel, yaitu *Caspase-3*, dan mencegah fragmentasi DNA (yang ditandai dengan negatifnya pewarnaan TUNEL), sehingga sel rambut koklea tetap bertahan hidup dan berfungsi.^{32,35,37}

Dalam analisis literatur yang telah dilakukan, Keterbatasan dalam penelitian ini berkaitan dengan variasi karakteristik penelitian yang dianalisis, meliputi perbedaan jenis subjek penelitian, rute pemberian N-asetilsistein (NAC), dosis, serta waktu pemberian intervensi. Variasi tersebut menyebabkan hasil antarpemeriksaan tidak dapat dibandingkan secara langsung dalam satu kerangka analisis yang seragam, sehingga pembahasan dalam penelitian ini difokuskan pada sintesis naratif berdasarkan temuan masing-masing studi.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan sintesis data dari studi primer mengenai suplementasi NAC dan ototoksisitas Cisplatin, kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pada model hewan, pemberian NAC, baik secara sistemik maupun intratimpani, terbukti secara signifikan mampu melindungi ambang pendengaran yang diukur melalui ABR serta mencegah terjadinya kehilangan maupun kerusakan sel rambut koklea. Sementara itu, pada manusia, NAC yang diberikan secara intravena (IV) menunjukkan efektivitas yang signifikan dalam menurunkan risiko terjadinya ototoksisitas berat ($Grade \geq 2$) pada akhir terapi, dengan nilai *odds ratio* (OR) sebesar 0,13. Temuan ini mendukung potensi NAC sebagai agen otoprotektan yang efektif dan relevan untuk digunakan dalam praktik klinis.
2. Mekanisme utama NAC adalah melalui perannya sebagai prekursor GSH, yang memulihkan dan meningkatkan kapasitas antioksidan endogen seluler. Peningkatan GSH ini secara langsung menurunkan kadar penanda stres oksidatif (MDA) di koklea. Selain itu, NAC melindungi fungsi pendengaran dengan secara langsung mengurangi akumulasi ROS di mitokondria dan menghambat aktivasi jalur *apoptosis* (kematian sel terprogram) pada sel rambut koklea yang diinduksi Cisplatin.
3. Hubungan antara suplementasi antioksidan NAC dengan gangguan pendengaran akibat obat ototoksik (Cisplatin) adalah protektif. NAC secara konsisten menunjukkan efikasi dalam mencegah atau mengurangi kerusakan seluler dan fungsional pada koklea, baik pada model praklinis maupun klinis.

5.2 Saran

Berdasarkan keterbatasan dan temuan dalam penelitian ini, saran yang dapat diberikan adalah:

Kajian mekanistik yang lebih mendalam diperlukan untuk menggambarkan peran NAC secara komprehensif, tidak terbatas pada jalur stres oksidatif, tetapi juga

mencakup jalur inflamasi, *necroptosis*, serta mekanisme perbaikan DNA pada sel koklea. Di sisi lain, penelitian klinis selanjutnya perlu memprioritaskan penetapan dosis yang aman dan efektif untuk rute pemberian lokal secara intratimpani, mengingat adanya laporan toksisitas pada konsentrasi tinggi dalam studi praklinis, sehingga standarisasi batas dosis menjadi prasyarat penting sebelum penerapan klinis yang lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rose O, Croonenberg T, Clemens. Cisplatin-Induced Hearing Loss, Oxidative Stress, and Antioxidants as a Therapeutic Strategy—A State-of-the-Art Review. Vol 13.; 2024. doi:10.3390/antiox13121578
2. Han S, Sun J, Li W. Studies on the mechanism of ototoxic action of cisplatin and the antagonistic effect of polyphenolic compounds. *Front Pharmacol.* 2025;16:1586243. doi:10.3389/fphar.2025.1586243
3. Salah RS, Mahmoud AA, El-Shiekh RA, El-Dessouki AM, Hassan AGAE, Khalaf SS. A comprehensive review of the impact of natural products in preventing drug-induced ototoxicity. *Inflammopharmacology.* 2025;(0123456789). doi:10.1007/s10787-025-01766-2
4. Ghosn B, Azadbakht L, Esmaeilpour MRM, Esmaillzadeh A. The association between dietary total antioxidant capacity and hearing loss: results from the Tehran employees Cohort Study. *BMC Public Health.* 2024;24(1):818. doi:10.1186/s12889-024-18108-6
5. Hodge SE, Lopez IA, Ishiyama G, Ishiyama A. Cisplatin ototoxicity histopathology. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021;6(4):852-856. doi:10.1002/lio2.608
6. Maniaci A, La Via L, Lechien JR. Hearing Loss and Oxidative Stress: A Comprehensive Review. *Antioxidants.* 2024;13(7):842. doi:10.3390/antiox13070842
7. Li Y, Yu H, Zhou X. Multiple Sevoflurane Exposures During the Neonatal Period Cause Hearing Impairment and Loss of Hair Cell Ribbon Synapses in Adult Mice. *Front Neurosci.* 2022;16:945277. doi:10.3389/fnins.2022.945277
8. Wang L, Wei Y, Sun Z. Effectiveness and mechanisms of combined use of antioxidant nutrients in protecting against oxidative stress-induced neuronal loss and related neurological deficits. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(7):e14886. doi:10.1111/cns.14886
9. Lu W, Tang R, Jiahui X. Protective effects of dietary nutrients on hearing loss: a systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2025;12:1528771. doi:10.3389/fnut.2025.1528771
10. Teraoka M, Hato N, Inufusa H, You F. Role of Oxidative Stress in Sensorineural Hearing Loss. *Int J Mol Sci.* 2024;25(8):1-17. doi:10.3390/ijms25084146

11. Manickam V, Zallocchi M. Paving the way for better ototoxicity assessments in cisplatin therapy using more reliable animal models. *Front Cell Neurosci.* 2025;19:1552051. doi:10.3389/fncel.2025.1552051
12. World report on hearing. Accessed November 5, 2025. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020481>
13. Didczuneit-Sandhop B, Jóźwiak K, Jolie M, Holdys J, Hauptmann M. Hearing loss among elderly people and access to hearing aids: a cross-sectional study from a rural area in Germany. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(12):5093-5098. doi:10.1007/s00405-021-06799-1
14. Type, Degree, and Configuration of Hearing Loss. Published online 2023.
15. Ali Y, Wright N, Charnock D, Henshaw H, Morris H, Hoare DJ. Applications of Grounded Theory Methodology to Investigate Hearing Loss: A Methodological Qualitative Systematic Review With Developed Guidelines. *Ear Hear.* 2024;45(3):550-562. doi:10.1097/AUD.0000000000001459
16. WHO. World Report On Hearing.; 2021.
17. Jiang CY, Han K, Yang F. Global, regional, and national prevalence of hearing loss from 1990 to 2019: A trend and health inequality analyses based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Ageing Res Rev.* 2023;92:102124. doi:10.1016/j.arr.2023.102124
18. Salah RS, Mahmoud AA, El-Shiekh RA, El-Dessouki AM, Hassan AGAE, Khalaf SS. A comprehensive review of the impact of natural products in preventing drug-induced ototoxicity. *Inflammopharmacology.* Published online May 8, 2025. doi:10.1007/s10787-025-01766-2
19. Tsimpida D, Kontopantelis E, Ashcroft DM, Panagioti M. The dynamic relationship between hearing loss, quality of life, socioeconomic position and depression and the impact of hearing aids: answers from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2022;57(2):353-362. doi:10.1007/s00127-021-02155-0
20. Huang AR, Morales EG, Arnold ML. A Hearing Intervention and Health-Related Quality of Life in Older Adults: A Secondary Analysis of the ACHIEVE Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(11):e2446591-e2446591.doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.46591

21. Cuda D, Manrique M, Ramos. Improving quality of life in the elderly: hearing loss treatment with cochlear implants. *BMC Geriatr.* 2024;24(1):1-10. doi:10.1186/s12877-023-04642-2
22. Didczuneit-Sandhop B, Jóźwiak K, Jolie M, Holdys J, Hauptmann M. Hearing loss among elderly people and access to hearing aids: a cross-sectional study from a rural area in Germany. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(12):5093-5098. doi:10.1007/s00405-021-06799-1
23. Henderson N, Hodgson S, Mulhern B, Page K, Sampson C. A qualitative systematic review of the impact of hearing on quality of life. *Qual Life Res.* 2025;34(4):879-892. doi:10.1007/s11136-024-03851-5
24. Gutierrez-Beltran E, Strader L, Bozhkov P V. Focus on biomolecular condensates. *Plant Cell.* 2023;35(9):3155-3157. doi:10.1093/plcell/koad182
25. Ding D, Liu H, Qi W. Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics. *J Otol.* 2016;11(4):145-156. doi:10.1016/j.joto.2016.10.001
26. Tumilaar, S.G.; Hardianto, A.; Dohi, H.; Dikdik K. A Comprehensive Review of Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants: Overview, Clinical Applications, Global Perspectives, Future Directions, and Mechanisms of Antioxidant Activity of Flavonoid Compounds. *Univers J Pharm Res.* 2024;9(4):1-17. doi:10.22270/ujpr.v9i4.1312
27. Isromarina R, Rusli D, Ulan Sari D. Antioxidant activity, total flavonoid, and total tannin content of ethanol extract of avocado peel (*Persea americana* Mill.) Aktivitas antioksidan, kandungan flavonoid total, dan tanin total ekstrak etanol kulit buah alpukat (*Persea americana* Mill.). *J Ilm Farm Sci J Pharm Spec Ed.* 2022;2022:169-174.
28. Zhang P, Zhang D, Ma C, Wang R, Wang W. Free Radical Scavenging Effect and Immunomodulatory Activity of Total Saponins Extract of Ginseng Fibrous Roots. *Mol Basel Switz.* 2024;29(12). doi:10.3390/molecules29122770
29. Smith-Cortinez N, Yadak R, Hendriksen FGJ, et al. LGR5-Positive Supporting Cells Survive Ototoxic Trauma in the Adult Mouse Cochlea. *Front Mol Neurosci.* 2021;14:729625. doi:10.3389/fnmol.2021.729625
30. Longo V, Catino A, Montrone M. What Are the Biomarkers for Immunotherapy in SCLC? *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11123. doi:10.3390/ijms222011123

31. Tan WJT, Vljakovic SM. Molecular Characteristics of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Therapeutic Interventions. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16545. doi:10.3390/ijms242216545
32. Chen BC, Lin LJ, Lin YC, Lee CF, Hsu WC. Optimal N-acetylcysteine concentration for intratympanic injection to prevent cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2022;142(2):127-131. doi:10.1080/00016489.2022.2038796
33. Somdaş MA, Güntürk İ, Balcıoğlu E, Avcı D, Yazıcı C, Özdamar S. Protective effect of N-acetylcysteine against cisplatin ototoxicity in rats: a study with hearing tests and scanning electron microscopy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(1):30-37. doi:10.1016/j.bjorl.2018.08.002
34. Orgel E, Knight KR, Chi YY. Intravenous N-Acetylcysteine to Prevent Cisplatin-Induced Hearing Loss in Children: A Nonrandomized Controlled Phase I Trial. *Clin Cancer Res*. 2023;29(13):2410-2418. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-0252
35. Wang W, Chen E, Ding X. N-acetylcysteine protect inner hair cells from cisplatin by alleviated cellular oxidative stress and apoptosis. *Toxicol In Vitro*. 2022;81:105354. doi:10.1016/j.tiv.2022.105354
36. Zavala-Valencia AC, Velasco-Hidalgo L, Martínez-Avalos A, Castillejos-López M, Torres-Espíndola LM. Effect of N-Acetylcysteine on Cisplatin Toxicity: A Review of the Literature. *Biol Targets Ther*. 2024;18:7-19. doi:10.2147/BTT.S438150
37. Rose O, Croonenberg T, Clemens S. Cisplatin-Induced Hearing Loss, Oxidative Stress, and Antioxidants as a Therapeutic Strategy—A State-of-the-Art Review. *Antioxidants*. 2024;13(12):1578. doi:10.3390/antiox13121578

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran.1 Keterangan Lolos Kaji Etik



UMSU
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 36/KEPKFK/UMSU/2025

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Diny Angreani
Principal in investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution : Faculty of Medicine and Health Sciences University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

**"HUBUNGAN SUPLEMENTASI ANTIOKSIDAN DAN DENGAN GANGGUAN PENDENGARAN AKIBAT OBAT OTOTOKSIK
 : SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS"**

**"THE RELATIONSHIP OF ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION WITH DRUG-INDUCED HEARING LOSS
 : IS A SYSTEMATIC REVIEW"**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016 Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator
 setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable
 Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016
 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 04 Desember 2025 sampai dengan tanggal 04 Desember 2026
The declaration of ethics applies during the periode December 04, 2025 until December 04, 2026



Desember 2025

Asas Prof. Dr. dr. Nurfady, MKT

Lampiran 2. Joanna Bright Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist cohort



Study	Orgel et al., 2023	Penilaian
D1	Is it clear in the study what is the "cause" and what is the "effect"?	
D2	Was there a control group?	
D3	Were participants included in any comparisons similar?	
D4	Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	
D5	Were there multiple measurements of the outcome, both pre and post the intervention/exposure?	
D6	Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	
D7	Were outcomes measured in a reliable way?	
D8	Was follow-up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow-up adequately described and analyzed?	
D9	Was appropriate statistical analysis used?	
Overall		

Studi/Penulis	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	Overall
Chen, B. C., et al. 2024														
Somdaş, M.A., et al. 2020														
D1	Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?													
D2	Was allocation to treatment groups concealed?													
D3	Were treatment groups similar at the baseline?													
D4	Were participants blind to treatment assignment?													
D5	Were those delivering the treatment blind to treatment assignment?													
D6	Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?													
D7	Were outcome assessors blind to treatment assignment?													
D8	Were outcomes measured in the same way for treatment groups?													
D9	Were outcomes measured in a reliable way?													
D10	Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described?													
D11	Were participants analysed in the groups to which they were randomized?													
D12	Was appropriate statistical analysis used?													
D13	Was the trial design appropriate and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel													

Study	Zavala-Valencia, A. C., et al	Penilaian
D1	Is it clear in the study what is the “cause” and what is the “effect”?	
D2	Was there a control group?	
D3	Were participants included in any comparisons similar?	
D4	Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	
D5	Were there multiple measurements of the outcome, both pre and post the intervention/exposure?	
D6	Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	
Overall		

Lampiran 3. PRISMA 2020 Abstrak Checklist

 PRISMA 2020 for Abstracts Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
BACKGROUND			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	
RESULTS			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	
DISCUSSION			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	
OTHER			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	
Registration	12	Provide the register name and registration number.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Bougges J, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Lampiran 4. PRISMA 2020 Artikel Checklist

 PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods			
	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesise results and provide a rationale for the choice(s), if meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	

 **PRISMA 2020 Checklist**

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Lampiran 5. Registrasi Systematic Literature Review pada PROSPERO



Record dashboard

The Relationship Between N-ACETYLSYSTEINE Supplementation and CISPLATIN-Induced Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review.

Editing status	Registration status	This version
Stable	Registered View published record	Version 1.0 (Template: Animal v1)

Lampiran 6. Database Scopus, PubMed, dan Google Scholar

Find articles with these terms

Year: 2020-2025 X Title, abstract, keywords: antioxidant AND ototoxic drugs AND hearing loss X

Advanced search

19 results sorted by relevance | date

Refine by:

Years

☐ 2025 (0)

☐ 2024 (7)

☐ 2023 (0)

☐ 2022 (0)

☐ 2021 (2)

☐ 2020 (0)

Custom range

Show less

Article type

Review article

Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in sensorineural hearing loss

Hearing Research, July 2023

Winston J, T. Tan, Lei Song

Short communication

A coacervate-based redox-responsive cytoplasmic delivery system for antioxidant macromolecule to rescue sensorineural hearing loss

Chinese Chemical Letters, Available online 11 June 2025

Penghui Chen, Jianmian Fu, ... Xuhang Qian

Want a richer search experience?

Sign in for article previews, additional search fields & filters, and multiple article download & export options:

[Sign in](#)

[FEEDBACK](#)

An official website of the United States government [Help](#) [How you know](#)

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sort by: Best match Display options

MY CUSTOM FILTERS 46 results Page 1 of 5

RESULTS BY YEAR

Filters applied: in the last 5 years. [Clear all](#)

☐ Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in sensorineural hearing loss

Cite
San WJ, Song L.
Hear Res. 2023 Jul;434:108783. doi: 10.1016/j.heares.2023.108783. Epub 2023 Apr 29.
PMID: 37167889 Review.
Sensorineural hearing loss (SNHL) can either be genetically inherited or acquired as a result of aging, noise exposure, or **ototoxic drugs**. Mitochondrial dysfunction and consequent oxidative stress in cochlear cells can be caused by inherited mitocho...

PUBLICATION DATE

☐ 1 year
☒ 5 years

Google Scholar

Articles About 753 results (0.05 sec) My profile My library

Any time
Since 2025
Since 2024
Since 2021
Custom range...
2020 — 2025
Search

Sort by relevance
Sort by date

Any type
Review articles
Create alert

Antioxidant therapy as an effective strategy against noise-induced hearing loss: From experimental models to clinic [HTML] mdpi.com
A Pisani, P Pissarello, R Moriconi, R Rossi, J Galka, ... Life, 2023 - mdpi.com
The otoprotective efficacy of CoQ10 has been also documented in experimental models of age-related **hearing loss** [107] and **ototoxicity** [104]. As also described in the following section,...

Hearing loss and oxidative stress: a comprehensive review [HTML] mdpi.com
A Mariani, L Li, Y Liu, JF Lechien, C Sangorgio, ... Antioxidants, 2024 - mdpi.com
Antioxidant therapies, including pharmaceutical **drugs**, gene therapy, and dietary **antioxidants**, in the prevention and treatment of **hearing loss** ... against **ototoxic drug-induced hearing loss** ...

Cisplatin-Induced Hearing Loss, Oxidative Stress, and Antioxidants as a Therapeutic Strategy—A State-of-the-Art Review [HTML] mdpi.com
O Rowe, T Croonenberg, S Clatworthy, T Hestermann, ... Antioxidants, 2024 - mdpi.com
... have been identified as risk factors for **ototoxicity**, intended as **hearing loss** and/or tinnitus [27]. Concomitant exposure to other **ototoxic drugs**, such as vincristine, aminoglycoside ...

Mitochondrial redox system: A key target of antioxidant therapy to prevent acquired sensorineural hearing loss [PDF] frontiersin.org
JL Baek, YR Kim, KY Lee, UK Kim - Frontiers in Pharmacology, 2023 - frontiersin.org
... in prevention or treatment of noise- and **ototoxic drug-induced hearing loss** ... **antioxidants** were also tested in **drug-induced ototoxicity** to examine their ability to prevent **hearing loss** ...

Lampiran 7. Artikel Ilmiah

HUBUNGAN SUPLEMENTASI *N-ACETYLSYSTEINE* DENGAN GANGGUAN PENDENGARAN AKIBAT *CISPLATIN*: SEBUAH TIJAUAN SISTEMATIS

Diny Angreani¹, Muhammad Edy Syahputra Nasution^{2*}, Siti Masliana Siregar²,
Ratih Anindita², Cut Mourisa³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

² Bagian Ilmu Penyakit Telinga Hidung dan Tenggorokan Universitas
Muhammadiyah Sumatera Utara,

³ Bagian Farmakologi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
mhd.edysyahputra@umsu.ac.id^{2*}

ABSTRAK

Pendahuluan: Cisplatin merupakan agen kemoterapi yang efektif namun sering menimbulkan efek samping berupa gangguan pendengaran sensorineural permanen akibat stres oksidatif dan kerusakan sel rambut koklea. N-acetylcysteine (NAC), sebagai prekursor glutathione, berpotensi memberikan efek protektif melalui mekanisme antioksidan. **Tujuan:** Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas suplementasi N-acetylcysteine (NAC) dalam mencegah atau mengurangi gangguan pendengaran akibat cisplatin. **Metode:** Tinjauan sistematis ini disusun dan dilaporkan sesuai pedoman PRISMA 2020, dengan protokol yang telah didaftarkan pada PROSPERO. Pencarian literatur dilakukan pada database PubMed, Scopus, dan Google Scholar terhadap artikel teks lengkap yang diterbitkan pada periode 2020–2025, dengan pencarian terakhir pada Desember 2025. Studi yang diinklusi merupakan studi primer dengan desain in vitro, in vivo, atau uji klinis manusia yang menilai efek NAC terhadap ototoksisitas cisplatin. Sintesis data dilakukan secara deskriptif-naratif, dan penilaian risiko bias menggunakan Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools. **Hasil:** Sebanyak empat studi memenuhi kriteria inklusi, terdiri dari dua studi in vivo, satu studi kombinasi in vitro dan in vivo, serta satu uji klinis non-randomized pada manusia. Seluruh studi menunjukkan bahwa NAC memberikan efek protektif terhadap gangguan pendengaran akibat cisplatin melalui penurunan stres oksidatif, peningkatan cadangan glutathione, dan perlindungan terhadap sel rambut koklea. Efektivitas NAC bervariasi tergantung dosis, waktu, dan rute pemberian. **Kesimpulan:** Berdasarkan bukti yang tersedia, N-acetylcysteine berpotensi sebagai agen otoprotektif terhadap ototoksisitas akibat cisplatin. Namun, diperlukan uji klinis terkontrol dengan desain terstandar untuk menentukan dosis optimal, waktu pemberian yang paling efektif, serta keamanan jangka panjang NAC. **Kata Kunci:** Antioksidan, Cisplatin, Gangguan pendengaran sensorineural, N-Asetilsistein, Ototoksik.

ABSTRACT

Introduction: Cisplatin is an effective chemotherapeutic agent but is frequently associated with permanent sensorineural hearing loss due to oxidative stress and damage to cochlear hair cells. N-acetylcysteine (NAC), a precursor of glutathione, has been proposed as a potential otoprotective agent through its antioxidant properties. **Objective:** This systematic review aimed to evaluate the effectiveness of N-acetylcysteine (NAC) supplementation in preventing or reducing cisplatin-induced hearing loss. **Methods:** This systematic review was conducted and reported in accordance with the PRISMA 2020 guidelines, with the protocol registered in PROSPERO. A literature search was performed in the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases for full-text articles published between 2020 and 2025, with the last search conducted in December 2025. Eligible studies were primary studies using in vitro, in vivo, or human clinical trial designs that assessed the effects of NAC on cisplatin-induced ototoxicity. Data were synthesized using a descriptive-narrative approach, and risk of bias was assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools. **Results:** A total of four studies met the inclusion criteria, comprising two in vivo studies, one combined in vitro and in vivo study, and one non-randomized clinical trial in humans. All included studies demonstrated that NAC exerted protective effects against cisplatin-induced hearing loss by reducing oxidative stress, increasing glutathione levels, and preserving cochlear hair cells. The effectiveness of NAC varied depending on the dose, timing, and route of administration. **Conclusion:** Based on the available evidence, N-acetylcysteine shows potential as an otoprotective agent against cisplatin-induced ototoxicity. However, further well-designed and standardized clinical trials are required to determine the optimal dosage, timing of administration, and long-term safety of NAC.

Keywords: Antioxidant, Cisplatin, N-Acetylsysteine, Ototoxicity, Sensorineural hearing loss.

.

PENDAHULUAN

Gangguan pendengaran yang disebabkan oleh penggunaan obat kemoterapi cisplatin adalah salah satu masalah klinis yang sering dibahas dalam dunia onkologi saat ini. Cisplatin adalah salah satu obat kemoterapi yang umum digunakan sebagai terapi utama untuk sejumlah jenis kanker, seperti kanker ovarium, testis, kandung kemih, kepala dan leher, serta paru-paru.¹ Meskipun obat ini sangat efektif dalam mengobati tumor, salah satu efek samping yang paling serius dan bisa bersifat permanen adalah kerusakan pada telinga. Kasus gangguan pendengaran tipe sensorineural karena cisplatin dilaporkan mencapai sekitar 36% di kalangan pasien dewasa dan bahkan meningkat menjadi 40–60% pada anak-anak, sehingga memberikan dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup dan fungsi jangka panjang pasien.^{2,3}

Secara patofisiologis, kerusakan pada telinga akibat cisplatin terutama terjadi karena peningkatan produksi *Spesies Oksigen Reaktif* (ROS) yang berlebihan dan munculnya stres oksidatif di dalam koklea. Cisplatin diketahui mengumpul secara selektif di jaringan koklea, terutama pada sel rambut luar, neuron ganglion spiral, dan stria vaskularis.⁴ Peningkatan kadar ROS mengakibatkan peroksidasi lipid, kerusakan DNA, serta gangguan fungsi mitokondria, yang pada akhirnya memicu jalur apoptosis intrinsik dan menyebabkan kehilangan sel rambut sensorik secara permanen. Selain itu, cisplatin juga mengganggu sistem pertahanan antioksidan tubuh dengan menurunkan aktivitas enzim penting seperti *glutathione* (GSH),

superoxide dismutase (SOD), dan *glutathione peroxidase* (GPx), sehingga meningkatkan tingkat kerusakan di koklea.⁵

Organisasi Kesehatan Dunia / *World Health Organization* (WHO) telah mengakui gangguan pendengaran sebagai masalah kesehatan global, dan menekankan pentingnya upaya pencegahan yang efektif, khususnya pada pasien yang menjalani terapi dengan obat-obatan ototoksik.⁴

Mengingat betapa pentingnya stres oksidatif dalam perkembangan ototoksisitas yang disebabkan oleh cisplatin, suplementasi NAC mendapat perhatian khusus karena memiliki dua cara kerja. NAC berfungsi tidak hanya sebagai penangkap radikal bebas secara langsung tetapi juga sebagai prekursor utama dalam pembentukan GSH di dalam sel, sehingga membantu mengembalikan keseimbangan redoks dan melindungi integritas mitokondria. Berbagai penelitian eksperimental menunjukkan bahwa penggunaan NAC dapat mengurangi peroksidasi lipid, mencegah pelepasan sitokrom c, menekan aktivasi kaspase-3, serta menjaga viabilitas sel rambut koklea pada model hewan yang terpapar cisplatin.⁷

Berdasarkan peranan penting stres oksidatif dalam patogenesis ototoksisitas yang disebabkan oleh cisplatin, dibutuhkan pengumpulan bukti ilmiah yang terstruktur untuk menilai sejauh mana intervensi antioksidan efektif dalam mencegah masalah pendengaran. Oleh karena itu, tujuan dari artikel ini adalah untuk meneliti dampak suplementasi NAC dalam mencegah atau mengurangi

gangguan pendengaran sensorineural pada individu yang terpapar cisplatin, dibandingkan dengan kelompok yang tidak menerima suplementasi NAC, melalui tinjauan sistematis terhadap studi *in vitro*, model hewan, dan penelitian klinis pada manusia.

METODE

Tinjauan ini merupakan *systematic review* yang dilaporkan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020. (Gambar.1)

Protokol dan Registrasi

Protokol *systematic review* ini telah didaftarkan pada International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) dengan nomor registrasi CRD420261300457.

Kriteria Eligibilitas

Studi yang termasuk dalam ulasan sistematis ini adalah artikel penelitian asli yang diterbitkan antara tahun 2020 hingga 2025, yang dapat diakses dalam bentuk teks penuh, serta ditulis dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia. Penelitian yang dipertimbangkan harus menilai dampak NAC terhadap gangguan pendengaran atau efek ototoksik yang disebabkan oleh cisplatin, dengan menerapkan desain studi *in vitro*, *in vivo* (model hewan), atau uji klinis pada manusia.

Sebaliknya, penelitian yang tidak termasuk dalam tinjauan ini jika merupakan artikel yang sama dengan yang sudah ada, seperti publikasi yang bukan penelitian utama seperti editorial, surat untuk editor, atau tinjauan naratif, serta artikel yang

hanya dapat diakses dalam bentuk ringkasan tanpa akses kepada teks lengkapnya.

Sumber Informasi dan Strategi Pencarian

Pencarian referensi dilakukan dengan cara yang terstruktur di dalam database *PubMed*, *Scopus*, dan *Google Scholar*. Semua database diperiksa untuk menemukan penelitian yang diterbitkan antara Januari 2020 hingga Desember 2025, dengan pencarian terakhir dilaksanakan pada bulan Desember 2025. Metode pencarian disesuaikan dengan masing-masing database menggunakan gabungan kata kunci dan *Medical Subject Headings* (MeSH) beserta operator Boolean, antara lain:

“*N-acetylcysteine*” AND “*cisplatin*”, “*ototoxicity*” AND “*hearing loss*”, AND “*antioxidant supplementation*”. Daftar pustaka dari artikel yang relevan juga ditelusuri secara manual untuk mengidentifikasi studi tambahan yang berpotensi memenuhi kriteria inklusi.

Proses Ekstraksi Data

Data dari penelitian yang diinklusi diekstraksi secara sistematis meliputi: nama penulis dan tahun publikasi, negara asal studi, desain penelitian, jenis subjek atau model penelitian, dosis dan rute pemberian NAC, metode penilaian fungsi pendengaran, mekanisme proteksi yang dilaporkan, serta hasil utama terkait efek NAC terhadap ototoksisitas cisplatin.

Penilaian Risiko Bias

Penilaian risiko bias dilakukan menggunakan Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools yang

disesuaikan dengan desain masing-masing studi. Hasil penilaian risiko bias digunakan untuk mendukung interpretasi temuan secara naratif dan tidak digunakan sebagai dasar untuk mengeksklusi studi.

Sintesis Data

Sintesis data dilakukan secara deskriptif-naratif tanpa meta-analisis, mengingat adanya heterogenitas yang tinggi antar studi terkait desain penelitian, jenis subjek, dosis, serta rute pemberian NAC. Hasil sintesis disajikan dalam bentuk narasi dan tabel untuk memudahkan interpretasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pencarian dan Seleksi Studi

Pencarian literatur awal pada tiga database (*Scopus*, *PubMed*, dan *Google Scholar*) menghasilkan total 818 artikel, terdiri dari 19 artikel dari *Scopus*, 46 artikel dari *PubMed*, dan 753 artikel dari *Google Scholar*.

Setelah dilakukan penghapusan duplikasi menggunakan perangkat lunak Mendeley, sebanyak 202 artikel dieliminasi, sehingga tersisa 616 artikel untuk proses seleksi selanjutnya. Pada tahap skrining awal berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, sebanyak 179 artikel dieliminasi. Selanjutnya, skrining judul dan abstrak menggunakan aplikasi Rayyan mengidentifikasi 349 artikel yang tidak relevan, sehingga dieliminasi dari analisis. Penilaian kelayakan melalui pembacaan teks lengkap menyebabkan 84 artikel tambahan dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria eligibilitas.

Dengan demikian, sebanyak 4 artikel memenuhi seluruh kriteria dan

diinklusi dalam tinjauan sistematis ini. Proses seleksi studi disajikan dalam diagram alur PRISMA. (Gambar.1).

Kemudian 4 artikel tersebut dilakukan penilaian risiko bias menggunakan *JBICritical Appraisal Tools*. Sebagian besar studi menunjukkan risiko bias rendah hingga sedang, terutama pada domain blinding dan alokasi. (Gambar.2

Study	Orgel et al., 2023	Penilaian
D1	Is it clear in the study what is the "cause" and what is the "effect"?	+
D2	Was there a control group?	+
D3	Were participants included in any comparisons similar?	+
D4	Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	+
D5	Were there multiple measurements of the outcome, both pre and post the intervention/exposure?	+
D6	Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	+
D7	Were outcomes measured in a reliable way?	+
D8	Was follow-up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow-up adequately described and analyzed?	+
D9	Was appropriate statistical analysis used?	+
Overall		+

Study/Primal	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	Overall
Chen, H. C., et al. 2024	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Somda, M.A., et al. 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
D1	Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?													
D2	Was allocation to treatment groups concealed?													
D3	Were treatment groups similar at the baseline?													
D4	Were participants blind to treatment assignment?													
D5	Were those delivering the treatment blind to treatment assignment?													
D6	Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?													
D7	Were outcome assessors blind to treatment assignment?													
D8	Were outcomes measured in the same way for treatment groups?													
D9	Were outcomes measured in a reliable way?													
D10	Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described?													
D11	Were participants analysed in the groups to which they were randomised?													
D12	Was appropriate statistical analysis used?													
D13	Was the trial design appropriate and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel)													

Study	Zavala-Valencia, A. C., et al.	Penilaian
D1	Is it clear in the study what is the "cause" and what is the "effect"?	+
D2	Was there a control group?	+
D3	Were participants included in any comparisons similar?	+
D4	Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	+
D5	Were there multiple measurements of the outcome, both pre and post the intervention/exposure?	+
D6	Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	+
Overall		+

Gambar.2 Joanna Briggs Institute (*JBICritical Appraisal Tools*).

Tabel 1. Tabel Sintesis Temuan Artikel

No	Judul Artikel	Desain Penelitian	Peran NAC terhadap ototoksitas Cisplatin	Mekanisme	Dampak	Referensi
1	Optimal N-acetylcysteine Concentration for Intratympanic Injection	In vivo (guinea pig)	NAC Intratympanic (IT) menurunkan kerusakan pendengaran akibat cisplatin	NAC menekan Stres Oksidatif (ROS) dan Apoptosis sel rambut	Positif: dosis intratympanic 2% paling protektif	10
2	Protective Effect of NAC Against Cisplatin-Induced Ototoxicity in Rats	In vivo (rat)	NAC Sistemik (300mg/kg IP) diberikan 2 jam sebelum cisplatin	Meningkatkan Glutathione (GSH) dan menurunkan MDA (penanda stres oksidatif) di koklea	Positif: Melindungi ambang pendengaran (ABR) dan integritas sel rambut koklea	11
3	Intravenous N-acetylcysteine to Prevent Cisplatin-Induced Hearing Loss		NAC Intravena (IV) diberikan 4 jam setelah cisplatin	Mempotensi sintesis Glutathione (GSH) di dalam sel	Positif: Mengurangi kemungkinan Kehilangan Pendengaran (CIHL) secara signifikan (OR, 0.13)	12
4	NAC Protects Inner Hair Cells From Cisplatin	In vitro + in vivo	NAC (20 mM) co-treatment memberikan perlindungan penuh sel rambut	Mengurangi Reactive Oxygen Species (ROS) Mitokondria dan menghambat Apoptosis sel	Positif: Mencegah 100% kematian sel rambut koklea	13

Dari hasil analisis 4 artikel (Tabel 4.1), dengan hasil lengkap menunjukkan dampak positif bahwa NAC berfungsi efektif sebagai mekanisme pertahanan untuk mencegah kerusakan struktur koklea dan penurunan fungsi pendengaran pada berbagai model uji. NAC secara konsisten memegang peran protektif yang signifikan terhadap patogenesis ototoksitas yang diinduksi oleh Cisplatin.

Karakteristik Studi yang Diinklusi

Keempat studi yang diinklusi terdiri dari dua penelitian in vivo (model hewan), satu penelitian kombinasi in vitro dan in vivo, serta satu uji klinis non-randomized pada manusia. Rute pemberian NAC bervariasi, meliputi pemberian sistemik intraperitoneal, intravena, dan aplikasi lokal intratimpani. Dosis dan waktu pemberian NAC juga menunjukkan variasi antar studi.

Sintesis Temuan Utama

Seluruh penelitian yang dimasukkan menunjukkan bahwa NAC memiliki manfaat perlindungan terhadap gangguan pendengaran yang disebabkan oleh cisplatin. Mekanisme utama yang diidentifikasi mencakup aktivitas antioksidan, peningkatan cadangan GSH, pengurangan stres oksidatif, serta perlindungan untuk sel-sel rambut di koklea.

Pada penelitian in vivo, administrasi NAC secara sistemik terbukti efektif dalam mengurangi peningkatan ambang pendengaran dan menjaga keutuhan sel rambut koklea, yang berhubungan dengan penurunan kadar penanda stres oksidatif seperti malondialdehid (MDA) serta peningkatan kadar GSH. Penelitian dengan metode intratimpani menunjukkan bahwa konsentrasi NAC 2% memberikan efek otoprotektif yang paling optimal,

sementara konsentrasi yang lebih tinggi berisiko menurunkan efek perlindungan.

Penelitian gabungan *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa pemberian NAC dapat mengurangi produksi ROS di mitokondria dan menghambat jalur apoptosis, sehingga memperlihatkan pencegahan yang signifikan terhadap kematian sel rambut koklea. Dalam uji klinis pada manusia, pemberian NAC secara intravena beberapa jam setelah pemberian cisplatin secara signifikan mengurangi kemungkinan terjadinya gangguan pendengaran berat, tanpa mengganggu efektivitas pengobatan antitumor cisplatin

PEMBAHASAN

Efek suplementasi antioksidan NAC dalam mencegah dan mengurangi gangguan pendengaran pada model hewan dan manusia

Hasil tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa N-acetylcysteine (NAC) secara konsisten memberikan efek protektif terhadap gangguan pendengaran akibat cisplatin pada berbagai model penelitian, termasuk studi *in vitro*, *in vivo*, dan uji klinis pada manusia.^{10,13,15} Temuan ini memperkuat hipotesis bahwa stres oksidatif merupakan mekanisme sentral dalam patogenesis ototoksisitas cisplatin, serta menempatkan NAC sebagai kandidat agen otoprotektif yang menjanjikan.^{10,11}

Efektivitas NAC terlihat baik pada model hewan maupun manusia, ditandai dengan pemeliharaan ambang dengar, perlindungan struktur sel rambut koklea, serta

penurunan marker kerusakan oksidatif. Meskipun demikian, besarnya efek proteksi bervariasi antar studi, yang kemungkinan dipengaruhi oleh perbedaan dosis, waktu pemberian, dan rute administrasi NAC. Variasi ini menegaskan bahwa efek NAC tidak bersifat universal, melainkan bergantung pada konteks biologis dan protokol intervensi yang digunakan.

Mekanisme antioksidan NAC dalam melindungi fungsi pendengaran melalui pengurangan ROS dan kerusakan mitokondria sel koklea

Hasil analisis sistematis ini mengungkapkan bahwa NAC konsisten menunjukkan dampak pelindung terhadap kerusakan pendengaran yang disebabkan oleh cisplatin dalam berbagai pendekatan penelitian, termasuk eksperimen di laboratorium, studi pada hewan, dan percobaan klinis pada manusia.^{10,13,15} Hasil penelitian ini mendukung teori bahwa stres oksidatif menjadi mekanisme utama dalam perkembangan ototoksisitas akibat cisplatin, sekaligus menjadikan NAC sebagai calon agen pelindung yang potensial.^{10,11}

Studi praklinis yang diinklusi dalam tinjauan ini menunjukkan bahwa suplementasi NAC mampu meningkatkan kadar GSH dan menurunkan kadar malondialdehide (MDA), suatu penanda peroksidasi lipid. Penurunan stres oksidatif ini berkontribusi pada stabilisasi membran sel, perlindungan fungsi mitokondria, serta penghambatan aktivasi caspase-3 dan fragmentasi DNA. Dengan demikian, NAC tidak hanya bekerja sebagai penangkap

radikal bebas secara langsung, tetapi juga memperkuat sistem pertahanan antioksidan endogen koklea. Selain itu, temuan dari studi *in vitro* memperlihatkan bahwa NAC dapat menekan produksi ROS mitokondria dan mencegah apoptosis sel rambut bagian dalam, yang berperan penting dalam transmisi sinyal pendengaran. Perlindungan pada tingkat seluler ini menjelaskan mengapa NAC mampu mempertahankan fungsi pendengaran secara fungsional pada model hewan dan manusia yang terpapar cisplatin.^{10,14,15}

Dampak suplementasi antioksidan NAC terhadap penurunan risiko gangguan pendengaran akibat Cisplatin

Salah satu hasil utama dalam tinjauan ini adalah bahwa efektivitas NAC sangat dipengaruhi oleh jumlah dan cara pemberiannya. Dalam studi pada hewan, baik pemberian NAC secara sistematis maupun lokal (intratimpani) menunjukkan perlindungan yang signifikan di dosis tertentu. Namun, peningkatan konsentrasi NAC intratimpani melebihi batas optimal justru berhubungan dengan kehilangan efek perlindungan serta kemungkinan timbulnya iritasi atau peradangan pada area tersebut. Fenomena ini menandakan bahwa hubungan antara dosis NAC dan efek perlindungan tidak bersifat linear. Prinsip "lebih banyak tidak selalu lebih baik" harus menjadi pertimbangan penting dalam penyusunan protokol klinis. Maka, penentuan dosis terapeutik yang tepat adalah elemen vital untuk memaksimalkan manfaat NAC tanpa menyebabkan efek samping yang merugikan.^{11,12}

Relevansi klinis dan implikasi terapeutik

Pada tingkat klinis, hasil uji klinis setelah kemoterapi cisplatin dapat menurunkan risiko gangguan pendengaran berat secara signifikan, tanpa mengganggu efektivitas antitumor yang diinklusi menunjukkan bahwa pemberian NAC secara intravena cisplatin. Temuan ini memiliki implikasi klinis yang penting, mengingat salah satu kekhawatiran utama dalam penggunaan agen otoprotektif adalah potensi perlindungan terhadap sel kanker.^{10,12}

Profil keamanan NAC yang relatif baik serta sifat selektifnya dalam melindungi jaringan normal menjadikan NAC sebagai kandidat yang layak untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai terapi adjuvan. Jika dikonfirmasi melalui uji klinis terkontrol berskala besar, NAC berpotensi meningkatkan kualitas hidup pasien, terutama pada populasi pediatrik dan pasien dengan risiko tinggi mengalami ototoksitas.¹²

Kekuatan dan Keterbatasan Tinjauan Sistematis

Tinjauan sistematis ini memiliki beberapa kekuatan metodologis. Pertama, artikel ini disusun dan dilaporkan sesuai dengan pedoman PRISMA 2020, dengan protokol yang telah didaftarkan sebelumnya pada PROSPERO, sehingga meningkatkan transparansi dan mengurangi potensi bias pelaporan. Kedua, pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada beberapa basis data utama, serta dilengkapi dengan penelusuran daftar pustaka secara manual. Selain itu, tinjauan ini mencakup berbagai desain penelitian, mulai dari studi *in*

vitro, *in vivo*, hingga uji klinis pada manusia, sehingga memberikan gambaran komprehensif mengenai efek NAC terhadap ototoksisitas akibat cisplatin. Penilaian kualitas metodologis studi juga dilakukan menggunakan JBI *Critical Appraisal Tools*, yang memperkuat interpretasi temuan secara kritis.

Namun demikian, tinjauan sistematis ini juga memiliki beberapa keterbatasan. Jumlah studi yang memenuhi kriteria inklusi relatif terbatas, sehingga kekuatan kesimpulan yang dapat ditarik menjadi terbatas. Selain itu, terdapat heterogenitas antar studi terkait desain penelitian, jenis subjek, dosis, waktu, serta rute pemberian NAC, yang menyebabkan sintesis data hanya dapat dilakukan secara deskriptif-naratif tanpa meta-analisis. Sebagian besar bukti yang tersedia juga masih berasal dari studi praklinis, sehingga generalisasi temuan ke praktik klinis pada manusia perlu dilakukan dengan kehati-hatian. Beberapa studi juga menunjukkan risiko bias sedang, khususnya pada aspek blinding dan alokasi, yang berpotensi memengaruhi validitas internal hasil penelitian.

KESIMPULAN

Berdasarkan sintesis bukti yang tersedia, NAC menunjukkan potensi yang konsisten sebagai agen otoprotektif terhadap gangguan pendengaran yang diinduksi oleh cisplatin. Efek protektif NAC terutama dimediasi melalui penurunan stres oksidatif, peningkatan cadangan glutathione, perlindungan terhadap fungsi

mitokondria, serta pencegahan kerusakan dan apoptosis sel rambut koklea. Namun, besarnya efek proteksi NAC bervariasi antar studi, yang dipengaruhi oleh perbedaan desain penelitian, dosis, waktu pemberian, serta rute administrasi. Selain itu, sebagian besar bukti yang tersedia masih berasal dari studi eksperimental, sehingga generalisasi temuan ke praktik klinis perlu dilakukan secara hati-hati. Oleh karena itu, diperlukan uji klinis terkontrol dengan desain yang terstandar untuk menentukan dosis optimal, waktu pemberian yang paling efektif, serta keamanan jangka panjang NAC sebagai terapi adjuvan pada pasien yang menerima cisplatin. Meskipun demikian, temuan dalam tinjauan sistematis ini memberikan dasar ilmiah yang kuat bagi pengembangan strategi pencegahan ototoksisitas berbasis antioksidan di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rose O, Croonenberg T, Clemens. Cisplatin-Induced Hearing Loss, Oxidative Stress, and Antioxidants as a Therapeutic Strategy—A State-of-the-ArT Review. Vol 13.; 2024.doi:10.3390/antiox13121578
2. Han S, Sun J, Li W. Studies on the mechanism of ototoxic action of cisplatin and the antagonistic effect of polyphenolic compounds. *Front Pharmacol.* 2025; 16:1586243. doi:10.3389/fphar.2025.158624
3. Ghosn B, Azadbakht L, Esmaeilpour MRM, Esmaillzadeh A. The association between dietary total antioxidant capacity and hearing loss: results from the Tehran employees Cohort Study.

- BMC Public Health. 2024;24(1):818. doi:10.1186/s12889-024-18108-6.
4. Salah RS, Mahmoud AA, El-Shiekh RA, El-Dessouki AM, Hassan AGAE, Khalaf SS. A comprehensive review of the impact of natural products in preventing drug - induced ototoxicity. *Inflammopharmacology*. 2025; (0123456789). Doi: 10.1007/s10787-025-01766-2.
 5. Hodge SE, Lopez IA, Ishiyama G, Ishiyama A. Cisplatin ototoxicity histopathology. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2021 ;6 (4):852-856. doi:10.1002/lto.2.608
 6. Maniaci A, La Via L, Lechien JR. Hearing Loss and Oxidative Stress: A Comprehensive Review. *Antioxidants*. 2024;13(7):842. doi: 10.3390/antiox13070842
 7. Li Y, Yu H, Zhou X. Multiple Sevoflurane Exposures During the Neonatal Period Cause Hearing Impairment and Loss of Hair Cell Ribbon Synapses in Adult Mice. *Front Neurosci*. 2022;16:945277. doi:10.3389/fnins.2022.945277
 8. Manickam V, Zallocchi M. Paving the way for better ototoxicity assessments in cisplatin therapy using more reliable animal models. *Front Cell Neurosci*. 2025;19: 1552051. doi:10.3389/fncel.2025.1552051
 9. World report on hearing. Accessed November 5, 2025. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020481>
 10. Chen BC, Lin LJ, Lin YC, Lee CF, Hsu WC. Optimal N-acetylcysteine concentration for intratympanic injection to prevent cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2022;142(2):127-131. doi:10.1080/00016489.2022.2038796
 11. Somdaş MA, Güntürk İ, Balcıoğlu E, Avcı D, Yazıcı C, Özdamar S. Protective effect of N-acetylcysteine against cisplatin ototoxicity in rats: a study with hearing tests and scanning electron microscopy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(1):303 7. doi:10.1016/j.bjorl.2018.08.002
 12. Orgel E, Knight KR, Chi YY. Intravenous N-Acetylcysteine to Prevent Cisplatin-Induced Hearing Loss in Children : A Nonrandomized Controlled Phase I Trial. *Clin Cancer Res*. 2023;29 (13):2410-2418. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0252
 13. Wang W, Chen E, Ding X. N-acetylcysteine protect inner hair cells from cisplatin by alleviated cellular oxidative stress and apoptosis. *Toxicol In Vitro*. 2022;81:105354. doi:10.1016/j.tiv.2022.105354
 14. Zavala-Valencia AC, Velasco-Hidalgo L, Martínez-Avalos A, Castillejos-López M, Torres-Espíndola LM. Effect of N-Acetylcysteine on Cisplatin Toxicity: A Review of the Literature. *Biol Targets Ther*. 2024; 18:7-19. doi:10.2147/BTT.S438150
 15. Rose O, Croonenberg T, Clemens S. Cisplatin-Induced Hearing Loss, Oxidative Stress, and Antioxidants as a Therapeutic Strategy—A State-of-the-Art Review. *Antioxidants*. 2024; 13(12):1578. doi:10.3390/antiox13121578

