

**Laporan Penelitian****Peran Ginkgo biloba terhadap pencegahan gangguan dengar sensorineural pada terapi sisplatin penderita tumor ganas**

**Raden Mohamad Krisna Barata, Muhammad Thaufiq Siddiq Boesoirie,  
Ratna Anggraeni Soepardi Poerwana**

Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala Leher  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin  
Bandung

**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Kemoterapi sisplatin adalah terapi yang sering diberikan untuk penderita tumor ganas yang mempunyai efek samping ototoksik dengan terbentuknya radikal bebas yang menyebabkan kematian sel rambut luar koklea sehingga terjadi gangguan dengar. Ginkgo biloba adalah antioksidan yang terbukti memiliki efek otoprotektif terhadap ototoksisitas akibat sisplatin dengan menghambat pembentukan radikal bebas. **Tujuan:** Mengetahui peran Ginkgo biloba terhadap pencegahan gangguan dengar sensorineural pada penderita tumor ganas dengan sisplatin. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis acak dengan sampel adalah semua penderita tumor ganas yang mendapat kemoterapi sisplatin di Rumah Sakit Hasan Sadikin pada bulan Oktober 2013 sampai Januari 2014. Sampel dibagi dua, kelompok perlakuan menjalani pengobatan kemoterapi sisplatin dengan tambahan ekstrak Ginkgo biloba (Egb 761) peroral 80 mg perhari sejak 1 hari sebelum kemoterapi selama 30 hari. Kelompok kontrol menjalani pengobatan kemoterapi sisplatin saja. Pemeriksaan fungsi pendengaran dilakukan dengan timpanometri, audiometri, dan *Distortion Product Otoacoustic Emission* (DPOAE) sebelum dan setelah kemoterapi sisplatin siklus pertama dan kedua. **Hasil:** Didapatkan total 40 data dari 20 pasien yang dibagi dalam dua kelompok. Kejadian gangguan dengar sensorineural setelah siklus pertama dengan pemeriksaan DPOAE didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0,027$ ). **Kesimpulan:** Pemberian terapi ekstrak Ginkgo biloba 80 mg peroral dapat mencegah gangguan dengar sensorineural akibat kemoterapi sisplatin pada penderita tumor ganas.

**Kata kunci:** Sisplatin, Ginkgo biloba, ototoksik, gangguan dengar sensorineural, tumor ganas.

**ABSTRACT**

**Background:** Chemotherapy with cisplatin is a treatment which often given to patients with malignant tumors with side effects of ototoxicity due to the formation of free radicals that caused cochlea outer hair cells death, causing hearing impairment. Ginkgo biloba is an antioxidant with otoprotective effect to cisplatin induced ototoxicity by inhibiting the formation of free radicals. **Purpose:** To find out the role of Ginkgo biloba against sensorineural hearing loss in patients with malignant tumors treated with cisplatin. **Methods:** This is a quasiexperimental clinical trial. The subject were all patients with malignant tumors who received cisplatin chemotherapy in Hasan Sadikin Hospital from October 2013 until January 2014. Sample was divided into 2 groups, the first group (treatment) are those who undergoing cisplatin chemotherapy treatment with additional Ginkgo biloba extract (EGb 761) 80 mg per day orally, started from 1 day prior chemotherapy for 30 days. The second group (control) is those who underwnet only cisplatin chemotherapy. Auditory function were assesed by tympanometry, audiometry and *Distortion Product Otoacoustic Emission* (DPOAE) examination before and after the first and second cycles cisplatin chemotherapy. **Result:** The data from right and left ear were analyzed separately, giving total 40 data from 20 patients divided in 2 groups. The incidence of sensorineural hearing loss after first cycle of chemotherapy with the DPOAE results showed significant differencess ( $p=0,027$ ). **Conclusion:** Ginkgo biloba extract 80 mg perday orally could prevent cisplatin-induced ototoxicity in patients with malignancy.

**Keywords:** Cisplatin, Ginkgo biloba, ototoxic, sensorineural hearing loss, malignant tumors.

**Alamat korespondensi:** Raden Mohamad Krisna, E-mail: krisna\_fkup@yahoo.com, **Hp:** 081340066326

## PENDAHULUAN

Tumor ganas menempati peringkat sepuluh besar dari penyebab kematian sehingga memerlukan perhatian khusus dalam pencegahan, diagnosis, terapi, dan perbaikan kualitas hidup penderitanya. Data dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan tumor ganas sebagai penyebab kematian terbesar kedua di dunia setelah penyakit jantung. Di Indonesia, tumor ganas adalah penyebab kematian terbesar keenam bersamaan dengan diabetes melitus dengan urutan teratas adalah stroke, tuberkulosis, hipertensi, cedera, dan perinatal. Di Jawa Barat, kejadian tumor ganas berada di posisi ke-6.<sup>1-3</sup>

Data dari Poliklinik Hemato-Onkologi Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung, selama Tahun 2007 didapatkan 369 penderita tumor ganas yang mendapat kemoterapi sebagai pengobatannya dan sisplatin digunakan pada 36% kasus. Pada bulan November 2012 sampai dengan Agustus 2013 didapatkan 388 penderita tumor ganas yang mendapat kemoterapi sebagai pengobatannya dan sisplatin digunakan pada 24% kasus.<sup>4</sup>

Pengobatan tumor ganas dengan kemoterapi sisplatin mempunyai efek samping berupa gangguan fungsi ginjal (nefrotoksik), gangguan fungsi hati (hepatotoksik), gangguan pada sistem saraf (neurotoksik), gangguan fungsi pendengaran (ototoksik), dan lain-lain.<sup>4</sup>

Sisplatin dipilih pada penelitian ini karena merupakan obat kemoterapi yang sering digunakan pada tumor ganas di daerah kepala dan leher, paru, testis, ovarium, dan kandung kemih. Selain itu, sisplatin juga diketahui memiliki efek samping berupa gangguan dengar sensorineural yang bersifat bilateral, progresif, dan permanen.<sup>5-7</sup>

Gangguan dengar yang terjadi akibat obat ototoksik bersifat sensorineural, bilateral, progresif, dan permanen. Gangguan

dengar dapat muncul setelah pemberian dosis yang pertama atau beberapa hari, bahkan beberapa bulan setelah pemberian dosis terakhir.<sup>8-11</sup>

Angka kejadian dan derajat beratnya ototoksisitas akibat sisplatin tergantung pada usia, dosis, jumlah siklus terapi, keadaan ginjal, dan pemberian obat ototoksik lainnya secara bersamaan. Kejadian ototoksik akibat sisplatin menurut Rybak<sup>6</sup> terjadi pada 75-100% pasien. Angka kejadian yang hampir sama dilaporkan oleh Kristianti<sup>4</sup> sebesar 70%.<sup>4,9,10</sup>

Tumbuhan Ginkgo biloba termasuk dalam famili Ginkgoaceae adalah tumbuhan tertua dan bahkan disebut sebagai *living fossil*. Ekstrak daun Ginkgo mengandung flavonoid dan terpenoid, dua senyawa kimiawi penting yang banyak berperan dalam mencegah gangguan dengar sensorineural pada penderita tumor ganas dengan terapi sisplatin. Ginkgo biloba juga mempunyai peran otoprotektif terhadap efek ototoksik akibat sisplatin pada hewan.<sup>12,13</sup>

Ginkgo biloba juga mempunyai peran otoprotektif terhadap efek ototoksik akibat sisplatin pada hewan.<sup>14,15</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan suatu cara/terapi tambahan dalam mencegah atau mengurangi efek ototoksik berupa gangguan dengar tanpa mengurangi efektifitas sisplatin agar penderita yang berhasil menyelesaikan pengobatan kemoterapi dengan sisplatin masih dapat menjalani sisa hidup yang berkualitas dengan pendengaran yang berfungsi baik.

## METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis *quasi experimental* dengan subjek penelitian adalah penderita yang menggunakan ekstrak Ginkgo biloba 80 mg/hari selama 1 bulan dan sisplatin sebagai kelompok perlakuan dan penderita yang menerima pengobatan

sisplatin tetapi tidak menerima ekstrak Ginkgo biloba sebagai kontrol. Pemeriksaan audiometri nada murni, timpanometri, dan *distortion product otoacoustic emission* (DPOAE) dilakukan pada seluruh subjek penelitian sebelum kemoterapi. Audiometri dan DPOAE diulang 3 hari setelah pemberian siklus pertama dan kedua. Kriteria inklusi antara lain penderita tumor ganas yang mendapat kemoterapi sisplatin tunggal atau kombinasi dengan obat kemoterapi lainnya yang tidak bersifat ototoksik, laki-laki dan perempuan, berusia 18–59 tahun, dan belum pernah mendapat terapi Ginkgo biloba.

Kriteria eksklusinya adalah penderita yang sedang menjalani pengobatan dengan obat ototoksik lainnya, penderita dengan perforasi membran timpani, penderita dengan riwayat kemoterapi dan radio-terapi sebelumnya, penderita dengan gangguan pendengaran sensorineural sebelumnya, penderita dengan infeksi telinga

tengah sebelumnya, dan penderita tidak melanjutkan pengobatan. Pengambilan sampel secara acak dengan *double-blind*.

## HASIL

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi ada 22 orang. Namun, selama penelitian berlangsung 2 orang pasien *drop out* karena mengalami perburukan kondisi umum sehingga tidak dapat melanjutkan kemoterapi. Jadi, pasien yang berhasil diperiksa dalam penelitian ini sejumlah 20 orang yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan dan kontrol. Adapun kejadian ototoksik dianalisis masing-masing telinga secara terpisah, sehingga didapatkan 40 data telinga dari 20 pasien. Karakteristik umum penderita tumor ganas yang menjadi subjek penelitian meliputi usia, jenis kelamin, dan diagnosis.

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin dan usia**

Karakteristik	Kelompok perlakuan	Kelompok kontrol	Kemaknaan
Jenis kelamin			p = 1,000*)
Laki-laki	6	5	
Perempuan	4	5	
Usia (tahun)			p = 0,265**)
< 30	0	3	
30 – 39	1	2	
40 – 49	4	4	
50 – 59	5	1	
<b>N</b>	10	10	
<b>Mean</b>	45,6 (2,428)	40,8 (3,392)	
<b>Rentang</b>	30 – 54	27 – 59	

Keterangan: \*) dihitung berdasarkan *fisher exact*

\*\*\*) dihitung berdasarkan *independent sample t-test*

Tabel 1 memperlihatkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan pada kedua kelompok. Kemudian dilakukan uji *fisher exact* dengan hasil  $p=1,000$  ( $p>0,05$ ) yang artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kedua variabel tersebut yang berarti subjek

adalah homogen. Pada tabel 1 juga tampak usia terbanyak adalah pada kelompok 40–49 tahun. Dilakukan perhitungan statistik dengan uji *Shapiro-wilk* untuk mengetahui normalitas distribusi data dan hasilnya  $p>0,05$  yang berarti distribusi data normal sehingga digunakan *mean* dan simpang baku

sebagai ukuran penyebaran data, kemudian dilakukan uji statistik dengan *independent sample t-test* untuk mengetahui apakah ada perbedaan rerata usia pada kedua kelompok

tersebut yang hasilnya  $p=0,265$  ( $p>0,05$ ) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang bermakna, yang berarti subjek adalah homogen.

**Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan diagnosis**

Diagnosis	Kelompok perlakuan	Kelompok kontrol	Jumlah total
Karsinoma nasofaring	6	3	9 (45%)
Karsinoma serviks	2	3	5 (25%)
Karsinoma kelenjar getah bening	1	2	3 (15%)
Karsinoma laring	0	1	1 (5%)
Karsinoma basis lidah	1	0	1 (5%)
Karsinoma paru	0	1	1 (5%)
N	10	10	20 (100%)

Uji *chi-square*  $p=0,600$

Pada tabel 2 tampak bahwa diagnosis tumor ganas terbanyak yang menjalani

kemoterapi sisplatin adalah karsinoma nasofaring.

**Tabel 3. Hasil audiometri**

Diagnosis	Kelompok perlakuan	Kelompok kontrol	Jumlah total
<b>Setelah kemoterapi sisplatin siklus pertama</b>			
Dalam batas normal	13	7	$p = 0,058^*)$
SNHL derajat ringan	7	13	
N	20	20	
<b>Setelah kemoterapi sisplatin siklus kedua</b>			
Dalam batas normal	12	3	$p = 0,007^*)$
SNHL derajat ringan	6	7	
SNHL derajat sedang	2	4	
SNHL derajat berat	0	6	
N	20	20	

Keterangan : \*) dihitung berdasarkan uji *chi-square*  
SNHL = *sensorineural hearing loss*

Tabel 3 menunjukkan bahwa audiometri setelah kemoterapi sisplatin pertama ketika dilakukan uji *chi-square* menunjukkan hasil  $p=0,058$  ( $p>0,05$ ) yang berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Pemeriksaan

audiometri setelah kemoterapi sisplatin kedua ketika dilakukan analisa dengan uji *chi-square* menunjukkan hasil  $p=0,007$  ( $p<0,05$ ), yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna.

**Tabel 4. Hasil DPOAE**

	Kelompok perlakuan	Kelompok kontrol	Kemaknaan
<b>Setelah kemoterapi sisplatin siklus pertama</b>			
PASS	13	6	p = 0,027*)
REFER 4-6 kHz	0	0	
REFER>6-8 kHz	1	4	
REFER>8-10 kHz	6	10	
N	20	20	
<b>Setelah kemoterapi sisplatin siklus kedua</b>			
PASS	11	3	p = 0,008*)
REFER 4-6 kHz	0	4	
REFER>6-8 kHz	2	7	
REFER>8-10 kHz	7	6	
N	20	20	

Keterangan : \*) dihitung berdasarkan uji *chi-square*

Pada tabel 4 tampak bahwa data dari pemeriksaan DPOAE setelah kemoterapi siklus pertama sebagian besar PASS pada kelompok perlakuan dan sebagian besar REFER pada kelompok kontrol terutama pada frekuensi 8-10 kHz. Dilakukan analisa statistik dengan uji *chi-square* menunjukkan hasil  $p=0,027$  ( $p<0,05$ ) yang

berarti terdapat perbedaan yang bermakna. Pemeriksaan DPOAE setelah kemoterapi siklus kedua sebagian besar PASS pada kelompok perlakuan dan sebagian besar REFER pada kelompok kontrol. Dilakukan analisa statistik dengan uji *chi-square* menunjukkan hasil  $p=0,008$  ( $p<0,05$ ) yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna.

**Tabel 5. Derajat ototoksik**

	Kelompok perlakuan	Kelompok kontrol	Kemaknaan
<b>Setelah kemoterapi sisplatin siklus pertama</b>			
Derajat 0	13	8	p = 0,113*)
Derajat 1	7	12	
N	20	20	
<b>Setelah kemoterapi sisplatin siklus kedua</b>			
Derajat 0	12	4	p = 0,009*)
Derajat 1	6	6	
Derajat 2	2	10	
N	20	20	

Keterangan : \*) dihitung berdasarkan uji *chi-square*

Tabel 5 menunjukkan derajat ototoksik setelah kemoterapi sisplatin siklus pertama dilakukan uji *chi-square* menunjukkan hasil  $p=0,113$  ( $p>0,05$ ) yang berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Derajat ototoksik

setelah kemoterapi sisplatin siklus kedua dilakukan uji *chi-square* menunjukkan hasil  $p=0,009$  ( $p<0,05$ ) yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna.



## DISKUSI

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita tumor ganas yang mendapatkan kemoterapi sisplatin dosis tinggi terbanyak pada usia 40–49 tahun. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Kristianti<sup>4</sup> dimana usia terbanyak terjadi pada >40 tahun. Angka kejadian tumor ganas meningkat tajam (mencapai 7 orang per 1000 penduduk) setelah seseorang berusia 35 tahun keatas. Dapat diasumsikan terjadinya tumor ganas memerlukan waktu yang cukup lama sejak adanya kontak pertama dengan karsinogen seperti alkohol, asap rokok, dan faktor penyebab lain.<sup>2</sup>

Berdasarkan jenis kelamin, penderita tumor ganas lebih banyak laki-laki dibandingkan perempuan dan ini hampir sama dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh beberapa peneliti yang lain. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Kristianti<sup>4</sup> dan Santosa.<sup>7</sup> Tingginya persentase laki-laki dibandingkan perempuan kemungkinan disebabkan oleh faktor kebiasaan dari laki-laki yang berbeda dengan perempuan. Laki-laki lebih berisiko untuk mendapat paparan dari berbagai bahan-bahan karsinogen, baik akibat dari pekerjaan maupun lingkungan yang didapatinya.

Diagnosis terbanyak pada penelitian ini adalah karsinoma nasofaring. Di Indonesia, Karsinoma nasofaring adalah jenis karsinoma yang terbanyak di daerah kepala dan leher (60%), kemudian diikuti tumor ganas hidung dan sinus paranasal (18%), laring (16%), dan tumor ganas rongga mulut, tonsil, hipofaring dalam prosentase rendah. Hal ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Santosa<sup>7</sup> dan Kristianti<sup>4</sup> di Indonesia.

Pada pemeriksaan audiometri setelah kemoterapi siklus pertama didapatkan sebagian besar pada kelompok perlakuan (65%) ambang pendengaran dalam batas normal dan setelah kemoterapi siklus kedua (60%) ambang pendengaran dalam batas normal,

30% mengalami gangguan deng-ar sensorineural derajat ringan, dan 10% mengalami gangguan dengar sensorineural derajat sedang. Dibandingkan pemeriksaan audiometri pada kelompok kontrol setelah kemoterapi sisplatin pertama didapatkan pemeriksaan audiometri yaitu 35% ambang pendengaran dalam batas normal dan 65% mengalami gangguan dengar sensorineural derajat ringan. Pemeriksaan audiometri setelah kemoterapi sisplatin siklus kedua didapatkan 15% ambang pendengaran dalam batas normal, 35% mengalami gangguan deng-ar sensorineural derajat ringan, dan sisanya 20% mengalami gangguan dengar sensorineural derajat sedang dan 30% mengalami gangguan dengar sensorineural derajat berat. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan yang mendapat Ginkgo biloba dapat mencegah penurunan derajat gangguan dengar sensorineural.<sup>12,13</sup>

Dari hasil penelitian ini tampak bahwa pemberian Ginkgo biloba dengan dosis 80 mg sekali sehari sejak sebelum kemoterapi hingga setelah kemoterapi siklus pertama dengan pemeriksaan audiometri nada murni didapatkan secara statistik tidak bermakna. Namun, dengan pemeriksaan DPOAE didapatkan bermakna secara statistik setelah kemoterapi siklus pertama. Hal ini dikarenakan audiometri nada murni hanya dapat mendeteksi gangguan dengar sensorineural hanya sampai frekuensi 8000 Hz berbeda dengan pemeriksaan DPOAE yang dapat mendeteksi gangguan dengar sensorineural hingga diatas 8000 Hz.<sup>8,9,12</sup>

Dari hasil penelitian setelah siklus kemoterapi sisplatin siklus kedua didapatkan bermakna secara statistik pada pemeriksaan audiometri nada murni dan pemeriksaan DPOAE. Hal ini oleh karena setelah kemoterapi siklus kedua sudah terjadi gangguan dengar sensorineural mulai dari derajat ringan sampai derajat berat pada kelompok kontrol dan dari DPOAE didapatkan hasil *REFER* mulai dari frekuensi 4-10 kHz pada

kelompok kontrol.

Derajat ototoksik pada kelompok perlakuan yang menerima Ginkgo biloba setelah kemoterapi sisplatin siklus pertama didapatkan derajat 0 (tidak ada penurunan ambang dengar) sebanyak 65% dan derajat 1 (penurunan ambang dengar >40 dB pada frekuensi 8000 Hz) sebanyak 35%. Dibandingkan pada kelompok kontrol yang tidak mendapatkan Ginkgo biloba didapatkan derajat 0 sebanyak 40% dan derajat 1 sebanyak 60%. Didapatkan derajat ototoksik lebih rendah pada kelompok perlakuan, tetapi tidak bermakna secara statistik setelah kemoterapi siklus pertama. Setelah kemoterapi sisplatin siklus kedua didapatkan pada kelompok perlakuan yaitu derajat 0 sebanyak 60%, derajat 1 sebanyak 30% dan derajat 2 (penurunan >40 dB pada frekuensi 4000-8000 Hz) sebanyak 10%. Dibandingkan dengan kelompok kontrol sebanyak 20% derajat 0, 30% derajat 1 dan 50% telah terjadi derajat 2 yaitu terjadi penurunan ambang dengar >40 dB pada frekuensi 4000-8000 Hz.

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah sampel yang sedikit dan hanya dilakukan pada dua siklus kemoterapi sisplatin karena apabila dilakukan sampai siklus ke-enam memerlukan waktu penelitian yang lebih lama.

Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa terapi Ginkgo biloba 80 mg peroral dapat mencegah gangguan dengar sensorineural akibat sisplatin pada penderita tumor ganas. Oleh karena itu, perlu diberikan terapi tambahan berupa Ginkgo biloba dengan dosis 80 mg/hari peroral pada penderita tumor ganas yang akan menjalani kemoterapi dengan sisplatin dan dilakukan pemeriksaan pendengaran (audiometri nada murni dan DPOAE) secara berkala sejak sebelum hingga setelah mendapatkan kemoterapi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. The World Health Organization's fight against cancer: strategies that prevent, cure and care. WHO Press, 2007. p.1-28
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Indonesia 2008. Katalog dalam Terbitan, 2009. p.1-345
3. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Barat. Tabel profil kesehatan Provinsi Jawa Barat tahun 2007, 2008. p.1-123
4. Kristianti A. Pengaruh sisplatin dosis tinggi terhadap penurunan fungsi sel rambut luar koklea penderita tumor ganas dengan menggunakan DPOAE. Tesis. Bandung: Bagian THT-KL FK UNPAD-RSHS dan Program Pendidikan Magister; 2008.
5. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int* 2007; 72(8):931-5.
6. Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Sisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp Med* 2009; 219:177-86.
7. Santosa YI. Pengaruh alfa tokoferol untuk mencegah efek ototoksik akibat sisplatin pada penderita tumor ganas. Tesis. Bandung: Bagian THT-KL FK UNPAD-RSHS; 2012.
8. Zuur CL, Simis YJ, Lansdaal PE, Rasch CR, Tange RA, Balm AJ, et al. Audiometric patterns in ototoxicity of intra-arterial Cisplatin chemoradiation in Patients with locally advanced head and neck cancer. *Audiol Neurootol* 2006; 11(5):318-30.
9. Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Vet Comp Oncol* 2008; 6(1):1-18.
10. Dhooge I, Dhooge C, Geukens S, Clerck BD, Vel ED, Vinck BM. Distortion product otoacoustic emissions: an objective technique for the screening of hearing loss in children treated with platin derivatives. *Int J Audiol* 2006; 45(6):337-43.
11. Kristin RK, Dale FK, Christiane W, Edward AN. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic

- emissions. *J Clin Oncol* 2007; 25(10):1190-5.
12. Chan PC, Xia Q, Fu PP. Ginkgo biloba leave extract: biological, medicinal, and toxicological effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2007; 25(3):211-44.
  13. Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci* 2008; 73(1):14-9.
  14. Huang X, Whitworth CA, Rybak LP. Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects against cisplatin-induced ototoxicity in rats. *J Otol Neurotol* 2007; 28(6):828-33.
  15. Cakil B, Basar FS, Atmaca S, Cengel SK, Tekat A, Tanyeri Y. The protective effect of Ginkgo biloba extract against experimental cisplatin ototoxicity: animal research using distortion product otoacoustic emissions. *J Laryngo Otol* 2012; 126(11):1097-101.