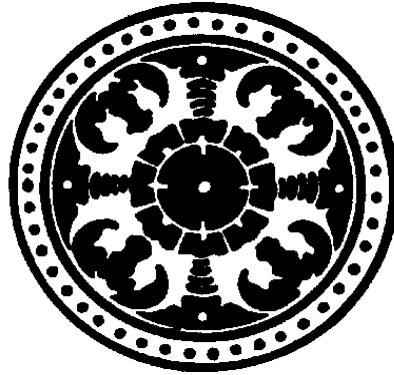


DRUG INDUCED VESTIBULOTOKSIK DAN OTOTOKSIK



Oleh :

dr. Putu Setiani

dr. Ketut Widyastuti, Sp.S

dr. Ni Putu Witari, Sp.S

**BAGIAN/SMF ILMU PENYAKIT SARAF
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA**

2017

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
DAFTAR ISI	ii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II KAJIAN PUSTAKA	2
2.1 Definisi.....	2
2.2 Epidemiologi	3
2.3 Obat-obatan Vestibulotoksik dan Ototoksik	3
1. Aminoglikosida	3
2. Golongan Antibiotika lainnya (Makrolid).....	5
3. Loop Diuretic	10
4. Salisilat	11
5. Kuinin dan Kuinidin.....	13
6. Anti Neoplastik	13
7. Obat-obatan Lainnya	16
2.4 Manajemen	20
2.5 Prognosis.....	22
BAB III Kesimpulan.....	25
DAFTAR PUSTAKA.....	26

BAB I

PENDAHULUAN

Obat-obatan yang berpotensi menyebabkan reaksi toksisitas terhadap struktur telinga dalam, termasuk kokhlea, vestibular, kanalis sirkularis, dan otolit disebut bersifat ototoksik. Kerusakan terhadap struktur tersebut karena pengaruh obat-obatan menyebabkan gangguan pendegaran, tinnitus, disequilibrium atau dizziness. Berbagai jenis obat-obatan yang menyebabkan ototoksitas telah diketahui sebanyak hampir 100 jenis obat-obatan.

Kasus ototoksitas menjadi perhatian utama dengan penemuan streptomisin di tahun 1944. Streptomisin bermanfaat dalam terapi tuberculosis, namun beberapa pasien kemudian ditemukan mengalami disfungsi koklear dan vestibular yang irreversible. Saat ini agen farmakologis dengan efek samping ototoksitas telah banyak diketahui dan terdiri dari golongan aminoglikosida dan antibiotik golongan lainnya, agen antineoplastic berbasis platinum, salisilat, kuinin, dan loop diuretics.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Berdasarkan Pedoman Tatalaksana vertigo (2012), gangguan keseimbangan iatrogenic merupakan gangguan keseimbangan akibat dari suatu tindakan operasi atau pemberian obat-obatan tertentu. Biasa pula diistilahkan *iatrogenic dizziness*, *iatrogenic benign paroxysmal positional vertigo* atau pusing iatrogenic.

Beberapa literature menyebutkan obat-obatan yang berpotensi menyebabkan reaksi toksisitas terhadap struktur telinga dalam, termasuk kokhlea, vestibular, kanalis sirkularis, dan otolit disebut bersifat ototoksik. Sedangkan beberapa literature lainnya menyebutkan gangguan system auditorik sebagai ototoksik dan gen yang menyebabkan gangguan di system vestibular sebagai vestibulotoksik.

Definisi dan kriteria untuk ototoksitas telah ditetapkan oleh American Speech Language Hearing Association (ASHA), the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), dan Brock.ASHA mendefinisikan ototoksitas sebagai: (a) penurunan ambang batas pendengaran nada murni pada frekuensi 20db atau lebih, (b) penurunan pada 2 frekuensi berturut-turut 10db atau lebih, atau (c) hilangnya respon pada tes 3 frekuensi yang berurutan.

CTCAE dan Brock telah menentukan derajat ototoksitas sebagai berikut:

CTCAE ototoksitas derajat 1-4

1. Derajat 1 - pergeseran ambang batas atau kehilangan pendengaran pada frekuensi 15-25 dB dibandingkan nilai dasar, pada pemeriksaan 2 frekuensi yang berurutan, setidaknya pada satu telinga.
2. Derajat 2 - pergeseran ambang batas atau kehilangan pendengaran pada frekuensi > 25-90 dB, pada pemeriksaan 2 frekuensi yang berurutan, setidaknya pada satu telinga
3. Derajat 3 – kehilangan fungsi pendengaran yang memerlukan intervensi terapeutik, termasuk alat bantu (misalnya, tuli frekuensi > 20 dB bilateral; tuli frekuensi > 30 dB unilateral)
4. Derajat 4 - indikasi untuk implan koklea

Derajat Tuli Brock

1. Derajat 0 - ambang batas pendengaran kurang dari 40 dB pada semua frekuensi
2. Derajat 1 - ambang batas pendengaran 40 dB atau lebih pada frekuensi 8.000 Hz
3. Derajat 2 - ambang batas pendengaran 40 dB atau lebih pada frekuensi 4.000-8.000 Hz
4. Derajat 3 - ambang batas pendengaran 40 dB atau lebih pada frekuensi 2.000-8.000 Hz
5. Derajat 4 - ambang batas pendengaran 40 dB atau lebih pada frekuensi 1.000-8.000 Hz

Knight et al menyatakan bahwa bahwa CTCAE kurang melaporkan kejadian ototoksisitas pada anak-anak yang diterapi dengan kemoterapi berbasis platinum.

Vestibulotoksisitas

Kriteria vestibulotoksisitas hingga kini belum ditegakkan secara pasti. Pengujian fungsi vestibular standar berupates kalori, VEMP dan VNG yang berguna untuk mendokumentasikan vestibulopati. Oscillopsia merupakan gejala utama.

Pasien dengan vestibulotoksisitas memiliki defisit bilateral dan jarang muncul keluhan nistagmus atau vertigo. Uji klinis seperti pengujian dinamis ketajaman visual, head thrust test bed-side, tes visus, dan head-impulse test telah digunakan untuk memeriksa defisit refleks vestibulo-okular (VOR) pada pasien dengan vestibulopathy bilateral yang disebabkan oleh obat-obatan vestibulotoksik.

2.2 Epidemiologi

Kasus ototoksik dan vestibulotoksik akibat penggunaan obat-obatan tertentu muncul seiring dengan meningkatnya derajat kesehatan masyarakat sehingga mempengaruhi pilihan masyarakat untuk berobat ke pusat pelayanan kesehatan terdekat. Masalah besar lainnya juga muncul seiring dengan pengobatan polifarmasi atau adanya advanced disease, yang menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan oleh suatu dosis standar akibat adanya perubahan farmakokinetik, dosis berlebih, atau akibat interaksi obat. Toksisitas vestibular akibat aminoglikosida terjadi pada 4% pasien dewasa.

2.3 Obat-Obatan Ototoksik dan Vestibulotoksik

1. Aminoglikosida

Sejak diperkenalkan pada tahun 1944, beberapa preparat aminoglikosida telah tersedia, termasuk streptomisin, dihidrostreptomisin, kanamisin, gentamisin, neomisin, tobramisin, netilmisin, dan amikasin.

Aminoglikosida adalah antibiotic bakterisidal yang mengikat ribosom 30S dan menghambat sintesis protein bakteri, hanya terhadap bakteri basil aerobik gram negative dan stafilokokus. Isolasi awal streptomisin dari *Streptomyces griseus* memberikan terapi jangka panjang untuk kasus tuberculosis dan antibiotic yang efektif melawan bakteri gram negative. Pada tahun-tahun berikutnya, AG lainnya telah diisolasi dari *Streptomyces* spp., umumnya dihubungkan dengan akhiran “misin” pada nomenklaturanya.

Saat ini sembilan AG (streptomisin, neomisin, tobramisin, kanamisin, paromomisin, spketinomisin, gentamisin, netilmisin, dan amikasin) telah disetujui oleh FDA dan masih digunakan secara luas. Aminoglikosida juga seringkali dikombinasikan dengan penisilin pada kasus endocarditis *Staphylococcus*, *Streptococcus*, dan terutama *Enterococcus*. Kombinasi aminoglikosida dengan antibiotic beta lactam digunakan pada infeksi *Pseudomonas aeruginosa* yang serius.

Selain dari potensial efikasi antimikroba, semua AG dapat menyebabkan efek samping toksik pada ginjal dan telinga dalam. Golongan aminoglikosida lebih banyak bersifat vestibulotoksik, meskipun ada variasi efek terhadap system vestibular dan kokhlea sesuai dengan agennya. Kanamisin, amikasin, neomisin, dan dihidrostreptomisin lebih bersifat kokhleotoksik. Gentamisin mempengaruhi system koklear dan vestibular sama kuatnya, namun beberapa pustaka menyebutkan gentamisin lebih bersifat vestibulotoksik dibandingkan kokhleotoksik. Streptomisin, gentamisin, dan tobramisin merupakan agen primer menyebabkan toksisitas vestibular.

Streptomisin

Streptomisin adalah golongan aminoglikosida pertama yang digunakan terhadap bakteri gram negatif. Streptomisin khususnya mempengaruhi sistem vestibular daripada sistem pendengaran. Kerusakan vestibular akibat streptomisin umumnya terjadi pada pasien dengan penggunaan jangka panjang dan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Karena efek toksiknya, agen ini jarang digunakan, terbatas hanya kasus untuk pengobatan tuberculosis.

Gentamisin

Sama halnya dengan streptomisin, gentamisin memiliki kecenderungan mengganggu sistem vestibular. Kadar serum terapeutik puncak 10-12 mcg/ml umumnya dianggap aman tetapi masih mungkin beracun pada beberapa pasien. Hati-hati menyesuaikan dosis pada pasien dengan penyakit ginjal.

Neomycin

Agen ini adalah salah satu aminoglikosida yang bersifat kokhleotoksik bila diberikan dalam dosis tinggi; oleh karena itu, penggunaan sistemik umumnya tidak dianjurkan. Neomycin adalah golongan aminoglikosida yang paling lambat dibersihkan dari perilimfe. Hal ini mengakibatkan efek toksik yang tertunda (1-2 minggu) dapat terjadi setelah penghentian terapi. Neomycin terutama diberikan sebagai ototopical yang efektif. Meskipun neomycin umumnya dianggap aman bila digunakan secara topikal di saluran telinga atau di lesi kulit kecil, saat ini sudah tersedia agen alternative yang bersifat lebih aman.

Kanamycin

Meskipun kurang beracun dibandingkan neomycin, kanamycin termasuk golongan ototoksik. Kanamycin memiliki kecenderungan untuk menyebabkan kerusakan sel rambut koklea dalam, ditandai dengan tuli frekuensi tinggi. Efek merusak terutama ke koklea, sementara sistem vestibular biasanya terselamatkan dari kerusakan. Kanamycin memiliki manfaat terapi klinis terbatas klinis digunakan hari ini. Seperti halnya dengan neomycin, administrasi parenteral umumnya tidak dianjurkan.

Amikacin

Amikacin adalah turunan dari kanamycin dan memiliki sangat sedikit efek toksik vestibular. Efek yang merugikan terutama melibatkan sistem pendengaran, namun lebih ringan dibandingkan gentamisin. Dalam pengobatan infeksi berat, amikacin terutama diindikasikan berdasarkan hasil tes kerentanan dan respon pasien.

Tobramycin

Ototoksisitas tobramycin sama dengan amikacin, yaitu menyebabkan tuli frekuensi tinggi. Seperti kanamycin, toksisitas vestibular kurang umum. Tobramycin yang sering digunakan dalam bentuk topikal dan umumnya dianggap aman.

2. Antibiotik lain (makrolid)

Golongan antibiotic terbaru seperti sisomisin, dibekasin, dan netilmisin kurang bersifat ototoksisitas dibandingkan golongan aminoglikosida lawas. Meskipun kadar obat di darah dan durasi lama pengobatan menentukan munculnya gejala, beberapa pasien rentan mengalami gejala toksisitas setelah pemberian dosis rendah. Mayoritas pasien dengan vestibulotoksisitas karena gentamisin, sebelumnya mendapatkan gentamisin dalam kisaran dosis yang aman dan level gentamisin dalam darah tidak berkorelasi dengan perkembangan vestibulotoksisitas. Kasus toksisitas kokhlea dan vestibular seringkali ditemukan pada penggunaan obat tetes telinga aminoglikosida.

Eritromisin

Eritromisin diperkenalkan pada tahun 1952 dan digunakan luas. Umumnya, Eritromisin dianggap obat aman. Eritromisin telah dianggap pengganti pilihan dalam terapi infeksi grup A streptokokus dan pneumokokus untuk individu penisilin-sensitif. Eritromisin tetap merupakan antibiotik pilihan untuk *Legionella* pneumonia dan pneumonia atipikal lainnya. Laporan pertama dari ototoksisitas tidak diperhatikan hingga tahun 1973. Sejak itu, kasus hanya sporadis dari ototoksisitas telah dilaporkan, dan mereka umumnya telah reversibel. Pasien ini cenderung memiliki faktor risiko lain, termasuk gagal ginjal, kelainan fungsi hati pada dosis lebih dari 4 g/hari dan pemberian cairan intravena. Gangguan pendengaran yang signifikan juga dilaporkan pada pasien allografts ginjal dengan Eritromisin intravena. Onset yang umumnya dalam 3 hari onset pengobatan. Efek toksis terkait dengan dosis yang lebih tinggi. Efek biasanya reversibel.

Azithromycin dan Clarithromycin

Azithromycin dan clarithromycin merupakan golongan antibiotic makrolid terbaru. Antibiotik ini telah digunakan klinis secara luas karena mereka memiliki lebih sedikit efek samping gastrointestinal dan antimikroba spektrum yang lebih luas daripada Eritromisin. Namun, baru-baru ini, beberapa laporan telah muncul mengenai efek ototoksik. Laporan saat ini masih memerlukan penyelidikan lebih lanjut.

Agen	Vestibular	auditori
Streptomisin	+++	+
Gentamisin	+++	+

Tobramisin	++	++
Kanamisin	+	+++
Amikasin	+	+++
Dibekasin	+	+
Netilmisin	+	+
Sisomisin	+	+

Vankomisin

Vankomisin adalah antibiotik glycopeptide yang diperkenalkan pada tahun 1950-an. Ini adalah agen yang sering digunakan dalam kasus infeksi Methycillin resistance Streptococcus aureus (MRSA). Beberapa laporan efek toksisitas, biasanya berupa tinnitus telah dipresentasikan pada pasien dengan konsentrasi tinggi serum yang dikaitkan dengan gagal ginjal atau pada pasien-pasien yang sering menerima terapi aminoglycoside. Tidak ada studi menunjukkan bukti konklusif ototoksik dengan administrasi Vankomisin tunggal dan masih dalam dosis terapi. Tidak ada rekomendasi yang telah dibuat mengenai penggunaannya; Namun, para peneliti menyarankan hati-hati dengan pemberian secara bersamaan Vankomisin dan agen ototoksik lain.

Epidemiologi

Pada beberapa negara, antibiotic dapat diresepkan secara bebas bahkan tersedia tanpa perlu resep dokter. Pada area ini, aminoglikosida dapat menyebabkan kasus 66% tuli-bisu. Ditemukan 33% kasus pasien dewasa dengan perubahan audiometri pada pemberian aminoglikosida tergantung dosis dan lama terapi. Toksisitas vestibular dilaporkan pada 4% kasus. Insiden pasien yang mengalami toksisitas karena aminoglikosida dilaporkan mengalami penurunan seiring dengan peningkatan kesadaran dan monitoring selama pemberian terapi.

Faktor resiko

Beberapa factor resiko yang meningkatkan resiko ototoksitas berkaitan dengan dosis tinggi, kadar obat dalam darah, dan jangka waktu terapi. Factor resiko lainnya berkaitan dengan usia pasien, fungsi ginjal, gangguan pendegaran, riwayat keluarga ototoksik, loop diuretic, atau obat-obatan yang bersifat ototoksik lainnya.

Predisposisi genetic adalah adanya mutase gen RNA 1555A>G yang ditemukan seringkali berkaitan dengan gangguan pendengaran terkait aminoglikosida. Mutase ini

menyebabkan perubahan pada sintesis protein mitokondria. Pada pasien ras Asia dengan mutase ini gejala ototoksik aminoglikosida lebih cepat bergejala. Evaluasi detil pada riwayat keluarga sangat penting dan dapat bermanfaat pada upaya preventif. Kasus mutase gen ini juga banyak ditemukan pada pasien dengan cystic fibrosis dan system disfungsi lainnya.

Patofisiologi

Target toksisitas aminoglikosida adalah system renal dan kokhleovestibular. Sejauh ini belum ada penelitian adanya korelasi derajat nefrotoksik dengan ototoksik. Toksisitas kokhlear menyebabkan kehilangan pendengaran frekuensi tinggi karena destruksi irreversible sel rambut kuar pada organon Corti, terutama di basis kokhlea. Pada apparatus vestibular, sel rambut tipe I lebih sensitif dibandingkan sel rambut tipe II.

Karakteristik farmakologi dan biokimia hampir serupa pada obat-obatan golongan aminoglikosida. Golongan ini diekskresikan hampir seluruhnya di ginjal dan tidak dimetabolisme. Pasien dengan gangguan ginjal tidak bisa mengekskreskan obat sehingga aminoglikosida akan terakumulasi dalam darah dan jaringan telinga dalam. Ototoksisitas aminoglikosida merusak telinga bagian dalam. Tidak seperti antibiotic golongan penisilin dan antibiotic umum lainnya, aminoglikosida terkonsentrasi di perilymfe dan endolimfe.

Efek paling awal agen vestibulotoksisitas, seperti streptomisin dan gentamisin, adalah kerusakan selektif sel rambut tipe I di krista ampularis. Selanjutnya sel rambut tipe 2 juga akan mengalami kerusakan, namun sel pendukung masih tetap normal. Pada agen kokhleotoksik, kanamisin dan amikasin, terjadi kerusakan selektif pertama kali pada sel rambut terluar di lengkungbasal kokhlea, diikuti dengan hilangnya sel rambut total seiring peningkatan dosis dan durasi pengobatan. Konsisten dengan temuan patologis ini, tuli sensorineural diakibatkan oleh aminoglikosida umumnya mulai pada frekuensi tinggi dengan nada 60-70 dB dan berlanjut ke frekuensi lainnya. Degenerasi neuron dapat terjadi tahunan setelah hilangnya sel rambut luar ataupun dalam karena efek aminoglikosida. Bahkan setelah terapi dihentikanpun, beberapa obat golongan aminoglikosida (dihidrostreptomisin, gentamisin, dan tobramisin khususnya) masih bisa menimbulkan kerusakan struktur sensoris di Organon Corti.

Mekanisme kerusakan akibat aminoglikosida terhadap sel rambut baru dipahami sebagian. Beberapa studi menyatakan bahwa aminoglikosida dapat mengganggu metabolisme energy mitokondria dan meningkatkan permeabilitas membrane. Aminoglikosida juga memblok kanal calcium-sensitive-potassium channels secara reversible, meningkatkan pembentukan radikal bebas, dan mempunyai efek eksitotoksik pada resptor N-methyl-d-

aspartate (NMDA). Penemuan tentang meningkatnya sensitivitas terhadap ototoksisitas pada keluarga dengan mutasi pada gen mitokondria 12S ribosomal ribonucleic acid (Rrna), menimbulkan dugaan bahwa Rrna mitokondria pada manusia normal juga bisa terpengaruh oleh aminoglikosida. Menariknya, daerah pada 12S rRna yang termutasi pada keluarga rentan kasus ototoksisitas secara morfologi serupa dengan area rRna pada bakteri yang merupakan target kerja daripada aminoglikosa.

Konsentrasi aminoglikosa dalam perilimfe dan endolimfe dapat merusak sel rambut sensoris. Mekanisme ototoksisitas aminoglikosida dimediasi oleh gangguan sintesis protein mitokondria dan pembentukan oksigen radikal bebas. Dasar selular bentuk kehilangan pendengaran akibat aminoglikosida adalah penghancuran sel-sel rambut kokhlea, khususnya sel rambut luar. Agen aminoglikosida harus masuk ke dalam sel rambut untuk menginduksi kematian selular. Setelah masuk ke dalam sel rambut maka mekanisme selular akan dimulai yaitu disrupsi sintesis protein mitokondria, pembentukan radikal bebas, aktivasi c-Jun N-terminal kinase (JNK), dan aktivasi caspase dan nuclease. Aminoglikosida mempunyai efek secara langsung pada potensial membrane selular melalui interaksi dengan kanal potassium. Aminoglikosida menghasilkan radikal bebas di telinga dalam dengan mengaktifkan induksi nitrat oksida sintetase dan kemudian meningkatkan konsentrasi nitrat oksida. Radikal bebas kemudian bereaksi dengan nitrat oksida untuk membentuk radikal peroksinitrit destruktif, yang secara langsung dapat menstimulasi kematian sel. Apoptosis adalah mekanisme utama dari kematian sel dan dimediasi oleh mekanisme utama kaskade intrinsic mitokondria. Tampaknya reaksi aminoglikosida dengan logam seperti besi dan tembaga mempotensiasi pembentukan radikal bebas. Pada akhirnya kaskade ini menyebabkan kerusakan permanen pada sel-sel rambut luar kokhlea sehingga terjadi gangguan pendengaran permanen.

Mekanisme ini belum dapat menjelaskan mengenai tentang gangguan vestibular yang disebabkan oleh gentamisin dan streptomisin, oleh karena pasien dan keluarganya yang memiliki riwayat mutasi 12S rRNA dapat terganggu fungsi pendengarannya namun fungsi vestibular masih normal. Selanjutnya, belum ditemukan mutasi yang dapat dikonfirmasi pathogenitasnya pada kasus 66 pasien vestibulotoksistas akibat aminoglikosida atau pada 15 pasien dengan vestibulopati bilateral idiopatik.

Risiko toksisitas berhubungan dengan dosis obat, konsentrasi plasma, durasi terapi, kondisi seperti gagal ginjal yang mengganggu klirens obat, disfungsi vestibular atau kokhlear yang telah ada dan pemberian bersama dengan zat ototoksik lainnya.

Gejala dan Keluhan

Symptom vestibulotoksisitas akibat toksik aminoglikosida jarang bergejala. Keluhan umumnya berupa vertigo (diduga karena keterlibatan asimetris system vestibular), gangguan gaya berjalan, terutama di malam hari atau ruang gelap. *Oscillopsia* terinduksi gerakan kepala juga sering dikeluhkan. *Head thrust test* dapat digunakan saat pemeriksaan *bed-side* untuk mengidentifikasi adanya gangguan vestibular. Pemeriksaan tes kalorik secara serial dapat menunjukkan perkembangan gangguan vestibular yang dialami. Karena efek selektif terhadap organ vestibular, streptomisin dan gentamisin digunakan sebagai vestibulektomi mekanis pada pasien dengan vertigo episodic akibat sindrom Meniere.

Gejala-gejala tinnitus, vertigo, mual, muntah dan ataksia bermula secara akut, ditandari dengan adanya nystagmus dan tanda Romberg positif. Ketidakseimbangan ini lebih buruk dalam situasi gelap atau di dalam tempat pijakan yang tidakmantaop (benda lunak). Gejala-gejala visual yaitu oscilopsia hanya muncul bila ada pergerakan kepala. Gerakan kepala dari kepala yang berhubungan dengan penglihatan kabur bersifat sementara. Hal ini dapat menyebabkan kesulitan melihat mengemudi ataupun mengenali wajah orang-orang saat berjalan. Fase akut secara khas berlangsung 1-2 minggu dan diikuti dengan suatu perbaikan gradual. Terapi aminoglikosida yang lama atau berulang mungkin dapat dihubungkan dengan gejala kronik progresif dari disfungsi vestibular.

Ototoksisitas aminoglikosida merupakan proses multifaktor dan membutuhkan investigasi lebih lanjut. Beberapa studi meneliti peranan iron chelators dan antioksidan sebagai agen yang memungkinkan dalam terapi preventif tuli selama pemberian aminoglikosida dan lainnya meneliti tentang kemungkinan terapi genetic sebagai pilihan pengobatan di masa mendatang. Untuk saat ini, upaya preventif adalah pilihan yang dapat dikerjakan.

3. Loop Diuretik

Diuretik loop memberikan efek terapi di loop of Henle. Agen yang termasuk dalam kelas ini adalah golongan sulfonamid, derivat asam phenoxyacetic dan senyawa heterosiklik. Obat ini digunakan untuk mengobati jantung kongestif, gagal ginjal, sirosis, dan hipertensi. Diuretik sering digunakan dan terbukti efektif (misalnya, ethacrynic asam, furosemid, bumetanide), namun dapat menyebabkan ototoksik. Beberapa loop diuretik yang jarang digunakan juga dilaporkan dapat menyebabkan ototoksisitas. Kelompok ini mencakup torsemide, azosemide, ozolinone, indacrinone, dan piretanide.

Dua obat diuretic utama yang menyebabkan ototoksik, furosemide dan asam etakrinik, bekerja secara aktif menghambat resorpsi klorida di Lengkung Henle, sehingga

mencegah penyerapan natrium secara pasief yang mengikuti klorida. Mekanisme ototoksik belum diketahui secara lengkap, meksipun oba ini telah diketahui mempengaruhi kanal ion di ginjal dan saluran di kokhlea. Loop diuretic menghambat kotransporter Na-K-2Cl pada sel marginal dan sel gelap (dark cell) stria vaskularis, sehingga mereduksi konsentrasi kalium di endolimfe. Efek ototoksik loop diuretic muncul terutama di kokhlea, meskipun beberapa kasus vertigo dilaporkan. Sekitar 6% pasien yang diterapi degan furosemide menjadi tuli temporer yang bersifat reversible. Obat golongan diuretic terbaru, bumetanide dan piretanide, tampaknya memiliki efek kokhleotoksis lebih rendah pada percobaan manusia dan hewan. Penggunaan loop diuretic yang dikombinasi dengan aminoglikosida dapat meningkatkan efek ototoksisitas.

Epidemiologi

Ototoksisitas diperkirakan terjadi dalam 6-7% pasien mengkonsumsi loop diuretik. Terjadinya ototoksisitas loop diuretik tergantung pada beberapa faktor, termasuk dosis, infus, riwayat gagal ginjal, dan administrasi bersama agen ototoksik lainnya.

Patofisiologi

Efek ototoksikpada pemberian loop diuretik tampaknya dikaitkan dengan stria vascularis, yang dipengaruhi oleh perubahan dalam gradien ionik antara perilymph dan endolymph. Perubahan ini menyebabkan edema epitel stria vascularis. Bukti juga menunjukkan bahwa potensi endolymphatic menjadi berkurang, namun hal ini biasanya tergantung dosis dan bersifat reversibel.

Ototoksik disebabkan oleh asam ethacrynic tampaknya berkembang lebih secara bertahap dan waktu lebih lama daripada yang disebabkan oleh furosemid atau bumetanide. Secara keseluruhan, ototoksisitas yang dikaitkan ke grup ini biasanya terbatas dan reversibel pada pasien dewasa, meskipun gangguan fungsi pendengaran irreversible telah dilaporkan pada pasien neonatus.

Tanda dan gejala

Tergantung pada agen loop diuretik loop tertentu, pasien biasanya mengeluhkan gangguan pendengaran segera setelah mengkonsumsi loop diuretik. Pasien juga mungkin mengeluh tinnitus dan disekuilibrium, namun gejala-gejala ini kurang umum terjadi dibandingkan kehilangan pendengaran. Beberapa pasien mungkin mengalami kehilangan pendengaran permanen, terutama mereka dengan kondisi gagal ginjal, dosis tinggi, atau mereka yang menerima aminoglycoside antibiotik secara bersamaan.

Pencegahan

Pencegahan ototoksisitas disebabkan oleh loop diuretik terdiri dari penggunaan dosis serendah mungkin untuk mencapai efek yang diinginkan dan menghindari infus tetesan cepat. Selain itu, faktor risiko yang terkait dengan administrasi obat ini harus rutin dinilai, termasuk administrasi bersamaan dengan obat lain yang potensi ototoksik dan sejarah gagal ginjal. Pemberian bersamaan aminoglikosida dan loop diuretic tidak dianjurkan.

4. Salisilat

Asam asetilsalisilat asam, lebih dikenal sebagai aspirin, digunakan secara luas untuk sifat anti-inflamasi, antipiretik dan analgesik. Aspirin merupakan penghambat Agregasi trombosit dan digunakan untuk mengobati pasien dengan riwayat transient ischemic serangan, stroke, tidak stabil angina, atau infark miokard. Asam asetilsalisilat diserap dengan cepat setelah pemberian oral dan dihidrolisis dalam hati untuk bentuk aktif, asam salisilat. Tingkat terapeutik berkisar dari 25-50 mcg/mL untuk efek analgesik dan antipiretik untuk 150-300 mcg/mL untuk pengobatan akut demam rematik.

Efek samping utama ototoksik bersifat reversible, ringan-sedang dengan tuli frekuensi tinggi dan dengan tinnitus nada tinggi. Namun, tinnitus dapat terjadi pada kadar serum serendah 200 mcg/mL. Terdapat hubungan linear antara konsentrasi salisilat yang tidak terikat serum dengan munculnya gejala ototoksik, meskipun ambang batas munculnya symptom ini bervariasi dari pasien ke pasien. Salisilat menyebabkan disfungsi sementara pada sel rambut luar yang dibuktikan pada pemeriksaan elektrofisiologis. Belum ada bukti pengaruh pada system vestibular. Semua gejala dan keluhan akan cepat membaik secara reversible setelah penghentian salisilat (biasanya dalam 24 jam).

Epidemiologi

Insiden ototoksisitas setinggi 1% dan paling sering diamati pada pasien usia lanjut, bahkan pada dosis rendah.

Patofisiologi

Asam salisilat dengan cepat memasuki koklea, dan perilymph tingkat kadar serum paralel. Semakin tingginya tingkat menghasilkan tinnitus dan, pada umumnya, pendengaran sensorineural datar reversibel. Mekanisme ini bisa disebabkan berbagai faktor tetapi tampaknya menyebabkan metabolisme daripada morphologic perubahan dalam koklea.

Faktor risiko

Faktor-faktor risiko yang terkait dengan ototoksisitas salisilat termasuk dosis tinggi, usia tua, dan dehidrasi.

Tanda dan gejala

Tinnitus adalah efek samping yang paling umum salisilat toksisitas. Efek samping lainnya termasuk gangguan pendengaran, mual, muntah, sakit kepala, kebingungan, takikardia, dan takipnea. Gangguan pendengaran secara bilateral simetrik dan biasanya ringan sampai sedang. Pemulihan biasanya terjadi 24-72 jam setelah penghentian dari obat.

Terjadinya tinnitus telah digunakan di masa lalu sebagai tanda awal dari ototoksisitas. Kemudian studi menemukan bahwa terjadinya tinnitus tidak boleh digunakan sebagai prediktor kadar serum salisilat karena efek ototoxic gangguan dapat hadir pada tingkat darah rendah.

Pengobatan

Toksisitas salisilat dapat dipantau dari kadar elektrolit serum dan administrasi cairan, dengan penambahan alkali diuresis, jika diperlukan. Administrasi oksigen dan ventilasi mekanis juga mungkin diperlukan dalam kasus yang parah.

5. Kuinidin dan kuinin

Berasal dari kulit pohon cinchona, kina secara historis digunakan untuk mengobati malaria dan untuk efek antipiretik. Penggunaan dewasa ini dibatasi oleh ketersediaan alternative yang kurang toksik. Kina kadang-kadang digunakan untuk mengobati kram kaki nokturnal dan sebagai tambahan terhadap terapi obat. Kina terutama mengalami metabolisme hati.

Tanda dan gejala

Kina terutama mengalami metabolisme hepatic. Toksikitas kina dapat menghasilkan tinnitus, gangguan pendegaran, vertigo, sakit kepala, mual, dan gangguan penglihatan. Kuinin dan kuinidin keduanya dapat menyebabkan sindrom cinchonism, yang menyerupai intoksikasi salisilat. Manifestasi utama yaitu tinnitus, kerusakan pendengaran, vertigo,deficit penglihatan (gangguan penglihatan warna), mual, muntah, nyeri abdomen, kulit merah, danberkeringat. Demam, koma, ensefalopati, dan kematian dapat terjadipada kasus berat. Gejala-gejala ini dapat disebabkan oleh overdosis atau idiosinkrasi (biasa ringan) dari kuinin.Kehilangan

pendengaran ini biasanya sensorineural dan reversibel. Karakteristik tuli sensorineural sering hadir pada frekuensi 4000 Hz dan bersifat irreversible.

Pengobatan

Pengobatan untuk ototoksisitas kina terutama terdiri dari penghentian terapi

6. Cis-platinum dan carboplatin

Agen antineoplastik yang paling sering dikaitkan dengan ototoksisitas adalah agen berbasis platinum senyawa cisplatin dan untuk tingkat yang lebih rendah, carboplatin. Agen ini secara luas digunakan dalam kasus neoplasma di bidang ginekologi, paru-paru, sistem saraf pusat, kepala dan leher.

Epidemiologi

Agen anti neoplastic bekerja dalam siklus sel spesifik alkylating agen yang memasukkan ke dalam DNA beruntai dan bekerja dengan mengganggu replikasi. Keduanya menimbulkan toksisitas pada system auditorik, meskipun cisplatin kurang toksik dibandingkan cis-platinum. Sebagai perbandingan, insiden ototoksisitas akibat aminoglikosida sekitar 10%, sedangkan insiden ototoksisitas pada cis-platinum berkisar 50%.

Insiden dan keparahan ototoksisitas tergantung pada dosis, tetesan infus, dan jumlah siklus, status ginjal dan administrasi bersama agen ototoksik lain. Insiden dan keparahan ini juga lebih tinggi pada populasi pediatrik dan pada pasien yang mendapat terapi radiasi untuk kepala dan leher. Beberapa studi menggambarkan hilangnya fungsi pendengaran pada 61% anak-anak menerima kemoterapi berbasis platinum.

Faktor risiko

Faktor-faktor risiko berikut telah diidentifikasi untuk pengembangan dan potensiasi platinum-induced ototoksisitas: tinggi dosis dan meningkatnya jumlah siklus, umur ekstrem, dehidrasi, pemberian Co agen lain ototoxic gangguan dan gagal ginjal

Tanda dan gejala

Pasien dengan platinum-induced ototoksisitas mengeluh tinnitus dan pengalaman subjektif hilangnya fungsi pendengaran. Pada kasus terkait dengan toksisitas cisplatin, gangguan pendengaran biasanya bersifat bilateral, sensorineural, progresif dan irreversible.

Hilangnya fungsi pendengaran frekuensi nada tinggi biasanya yang pertama dipengaruhi, namun gejala ini terkadang baru muncul beberapa hari hingga bulan setelah dosis terakhir. Sebaliknya kasus dengan tuli derajat berat pernah ditemukan setelah dosis tunggal.

Tinnitus merupakan salah satu gejala ototoksik. Tipe tinnitusnya adalah transien, berlangsung beberapa jam hingga seminggu setelah terapi. Tuli umumnya dikeluhkan terjadi bilateral, dimulai dari frekuensi tinggi dan berlanjut ke semua frekuensi, yang baru muncul setelah beberapa hari terapi. Ketulian dapat bersifat reversible tergantung kecuali pada kasus tuli derajat berat dan semua frekuensi. Efekdosis ototoksik kumulatif cis-platinum kritis yang pernah dilaporkan berkisar 3-4 mg/kg/BB.

Efek ototoksik dapat dikurangi dengan menggunakan tetesan pelan dan pembagian dosis terapi cisplatin dalam beberapa dosis. System vestibular relative aman dari efek agen kemoterapi. Studi morfologi pada hewan menunjukkan pemberian cis-patinum mengakibatkan kerusakan sel rambut yang serupa dengan pemberian aminoglikosida. Pembentukan radikal bebas di ginjal dan telinga telah dibuktikan pada agen kemoterapi.

Cisplatin didistribusikan secara luas, tetapi dengan konsentrasi tertinggi ginjal, hati, dan prostat. Cisplatin secara ireversibel mengikat protein plasma dan dapat dideteksi sampai 6 bulan setelah terapi komplit. Carboplatin tidak terikat protein dan lebih mudah dibersihkan oleh ginjal. Dosis dan khasiat cisplatin dan carboplatin dibatasi oleh efek samping. Paling menonjol adalah efek nefrotoksik dan ototoksik pada agen ini seiring dengan peningkatan dosis.

Patofisiologi

Mekanisme ototoksisitas agen neoplasik berbasis senyawa platinum diperantarai oleh kematian selular dan sel radikal bebas. Senyawa platinum merusak stria vascularis di scala media dan menyebabkan sel rambut luar mengalami fase kematian awal pada pergantian basal koklea. Radikal bebas yang diproduksi oleh NADPH oksidase di dalam sel-sel rambut setelah terekspos cisplatin. NADPH oksidase adalah enzim yang mengkatalise pembentukan superoksida radikal. Bentuk tertentu NADPH oksidase, NOX3, bersifat selektif, diproduksi di telinga bagian dalam dan merupakan sumber penting generasi radikal bebas dalam koklea, yang mungkin memberikan kontribusi dalam hilangnya pendengaran. Radikal bebas yang dihasilkan oleh mekanisme ini kemudian menyebabkan kematian sel bersifat apoptosis yang dimediasi oleh mitokondria dan caspase, dengan akibat akhirnya adalah hilangnya pendengaran permanen.

Pencegahan

Hasil audiometri dasar dan periodik selama terapi dapat dikerjakan pada semua pasien menerima agen ini. Tes ini dilakukan sebelum memulai siklus obat sebelumnya untuk menentukan efek maksimal siklus sebelumnya. Terakhir, pasien harus terus menjalani pengujian Audiometri karena efek obat lama yang lama bertahan meskipun setelah penyelesaian terapi. Juga disarankan pasien untuk menghindari paparan kebisingan untuk hingga 6 bulan.

Penelitian terbaru telah mengeksplorasi agen seperti a-tokoferol (turunan vitamin E), D-metionin (asam amino), salisilat, besi chelators, N-asetil-cysteine (antioksidan), caspase atau calpain inhibitor, dan bahkan terapi gen sebagai preventif jika digunakan dalam kombinasi dengan khemoterapi berbasis platinum. Studi ini telah menunjukkan manfaat yang signifikan dalam hewan model tetapi harus direplikasi di model manusia sambil menjaga efek antineoplastik sebagai contoh cisplatin. Cis-Diamino-dikloroplatinum (cisplatin) merupakan zat antineoplasma yang mengandung platinum, yang poten dengan efek samping nefrotoksik dan ototoksik pada hamper 50%. Pada percobaan hewan, cisplatin seperti pada kanamisin menghasilkan perubahan yang lebih besar pada kokhlea (stria vestibularis) daripada labirin (Kohn dkk, 1988). Pada pasien yang menerima lebih dari 1-3 mg/kbBB atau dosis total 200mg, tinnitus dan ketulian sesaat transien umumnya terjadi. Ototoksitas vestibular cisplatin pertama kali ditulis oleh Schaefer dkk (1981) pada dosiskumulatif 620 mg. seperti pada disfungsi auditorik, disfungsi vestibular yang diinduksi oleh cisplatin juga tergantung dosis kumulatif 3-4 mg/kg dapat reversible bilaobatnya dihentikan. Ketulian dapat berat dan permanen terjadilangsung setelah dosis pertama. Tuli sensorineural dapat terjadi bilateral dan memburuk secara progresif.

7. Obat-obatan Lainnya

Obat-obatan yang terutama menyebabkan vestibulotoksik adalah golongan antikonvulsan, sedative, antihistamin, peningkat mood, dan antidepresan. Penggunaan antikonvulsan yang lazim digunakan seperti fenitoin, karbamazepin, dan fenobarbital dosis tinggi dapat mengganggu system vestibular. Gejala yang dijumpai dapat berupa nishtagmus, vertigo, ataksia. Sedangkan untuk sedative, antihistamin, peningkat mood, dan antidepresan, belum diketahui secara pasti mekasnime yang menimbulkan gangguan vestibular sebagai efek sampingnya,.

Senyawa logam berat dan penggunaan larutan tertentu dapat menimbulkan gangguan vestibular. Intoksikasi timbal dan raksa diketahui dapat menimbulkan gejala

auditorik dan vestibular, namun mekanisme patologis untuk keluhan ini belum diketahui secara pasti.

Pada pasien dewasa, keracunan timbal akut menyebabkan neuropati motoric, sedangkan kasus ensefalopati lebih menonjol pada usia anak. Absorpsi timbal kronis dapat mengakibatkan gejala yang lebih samar, seperti dizziness nonspesifik, ketidakseimbangan, dan deficit kognitif. Hewan tikus percobaan yang terpapar konsentrasi timbal asetat kronis pada air minumnya menunjukkan abnormalitas nystagmus postrotatorik tanpa adanya tanda intoksikasi lainnya. Demyelinisasi segmental dan degenerasi aksonal pada nervus vestibulokoklear diidentifikasi pada babi guinea yang diberikan injeksi larutan timbal asetat 1% selama pemberian mingguan dalam 7 minggu berturut-turut. Sel ganglion dan organ dalam menunjukkan tidak ada perubahan morfologis yang kasat mata. Namun pada hewan monyet yang diracuni timbal secara kronis menunjukkan perubahan minimal pada system auditorik dan vestibularnya, baik dari pemeriksaan klinis maupun histologis. Perbedaan temuan ini dikarenakan penurunan kerentanan toksikitas system saraf pada umur dewasa. Tuli dan vertigo jarang dilaporkan.

Keracunan raksa (merkuri) pada 2 kelompok besar populasi menimbulkan perhatian besar di Jepang. Mizukoshi dkk mempelajari 144 pasien dengan keracunan merkuri organik setelah konsumsi ikan yang terkontaminasi di sungai Nigata. Gangguan pendengaran ditemukan pada 50% pasien dan 67% mengeluh dizziness dan gaya berjalan tidak seimbang. Serangan vertigo dilaporkan pada 10% kasus. Pemeriksaan audiometri menunjukkan tuli sensorineural konsisten dengan kerusakan berasal dari koklea. Nystagmus vestibular spontan terjadi pada 27%, 17% dengan nystagmus paretic, dan 65% dengan nystagmus posisional. Hasil tes kalori dilaporkan abnormal pada 46% kasus. Temuan serupa juga dilaporkan pasien keracunan merkuri akibat konsumsi makanan laut yang ditangkap di teluk Minamata.

Letak disfungsi vestibular dan auditorik pada pasien keracunan merkuri masih belum jelas. Pemberian oral metilmerkuri pada tikus secara cepat menyebabkan akumulasi merkuri di dalam batang otak, terutama di nucleus koklearis ventral dan nucleus vestibularis superior. Keracunan merkuri pada babi guinea menimbulkan perubahan pada labirin dan serebrum. Studi post mortem sejauh ini belum pernah dilakukan pada tulang temporal maupun nervus vestibulokoklearis pada korban keracunan merkuri. Pemeriksaan otak pada kasus ini menunjukkan sensitivitas spesifik

pada lapisan sel granula di neocerebellum, namun kasus demyelinasi subkortikal dan substansia alba batang otak serta saraf perifer juga dilaporkan.

Keracunan akut larutan organik menimbulkan tanda ensefalopati toksik yang mudah dikenali seperti gejala lebingunagn, dizziness dan imbalance, nausea, dan kelemahan umum. Beberapa pekerja dengan paparan jangka lama akibat pekerjaan dengan larutan organik menjadi tidak toleran terhadap kondisi udara yang rendah sehingga tidak mampu bekerja lagi. Studi hewan percobaan menunjukkan efek langsung larutan organik pada reflex vestibulookular dan kemampuan fiksasi. Tes fungsi auditorik dan vestibular pada pekerja didapatkan hasil nonspesifik, bila dibandingkan dengan control, sebagian besar konsisten dengan disfungsi dalam jaras auditorik dan vestibular.

Gejala dan keluhan auditorik dan vestibular karena neurotoksin lebih bersifat sindromensefalopati umum, dengan beberapa tanda spesifik yang berbeda-beda tergantung neurotoksinnya. Keracunan logam berat menimbulkan keterlibatan multisystem dengan klinis neurologis yang nyata. Pada paparan akut, level darah terkait dengan tingkat paparan dan keparahan gejala dan keluhan. Namun pada kasus paparan kronis, logam berat yang berikatan dengan tulang dan jaringan padat lainnya sehingga kadar darah tidak mencerminkan kadar dalam tubuh. Paparan sebelumnya dapat diperiksa dari sampel kuku dan rambut atau urin 24 jam.

Langkah awal penanganan paparan terhadap neurotoksin adalah singkirkan paparan. Pada kasus keracunan akut logam berat, gejala residu sering dijumpai, bahkan setelah diterapi secara agresif. Chelating agents bisa digunakan untuk menurunkan kadar logam berat dalam tubuh namun kerusakan neurologis acapkali irreversibel. Chelating agen harus digunakan hati-hati karena dapat menarik logam berat dari jaringan padat ke dalam darah, yang akan memperparah kerusakan neurologis.

Perhatian utama adalah untuk mempertahankan kemampuan alat komunikasi pada pasien selama apa umumnya adalah penyakit yang serius. Konsultasi untuk melakukan penilai audiologi dasar. Selain itu, sangat penting untuk edukasi pasien dan orang tua mengenai risiko gangguan ototoksik dan menekankan pentingnya pelaporan gejala tinnitus, pendengaran, oscillopsia dan disequilibrium sesegera mungkin.

Suara berfrekuensi tinggi memberikan kontribusi besar terhadap kemampuan bicara yang bisa dimengerti pidato dimengerti sehingga memiliki efek yang signifikan pada komunikasi dan kemampuan mendengarkan. Ketika kehilangan pendengaran terjadi, rujuk

pasien untuk mendapatkan amplifikasi untuk mencegah gangguan komunikasi, sosial dan pendidikan.

Sistem vestibular mampu mengkompensasi bila terjadi lesi unilateral. Bila lesi bersifat bilateral, rehabilitasi vestibular akan membantu pasien dalam menggunakan mekanisme lain untuk meningkatkan keseimbangan dan fungsi.

8. Preparat topikal Telinga

Obat-obatan berpotensi ototoxic seringkali merupakan obat yang umum digunakan di telinga untuk pengobatan otitis media akut (AOM) dan otitis media suppurative kronik (CSOM). Obat ototopikal yang paling umum digunakan adalah kombinasi dari neomycin-polymyxin. Obat-obatan baru, tersedia ototopikal adalah kelas fluoroquinolones, termasuk siprofloksasin dan deksametason (Ciprodex) dan ofloxacin.

Rekomendasi berikut telah dibuat oleh panel konsensus antibiotik ototopikal (Diperbarui 2004) :

- a. Bila mungkin, preferensi obat antibiotik topikal bebas dari potensi ototoksisitas bila digunakan pada kasus cedera telinga tengah atau mastoid terbuka. (obat tetes telinga dengan kandungan aminoglikosida tidak disetujui FDA untuk digunakan di telinga tengah).
- b. Jika digunakan, obat tersebut harus hanya digunakan pada telinga yang terinfeksi. Penggunaan harus dihentikan setelah infeksi sembuh. Permeabilitas round window berkontribusi terhadap efek ototoxic. Data hewan percobaan menunjukkan bahwa mukosa telinga tengah yang menebal dan edema, dapat melindungi dari efek ototoksisitas.
- c. Jika tetes antibiotik yang berpotensi ototoxic gangguan diresepkan untuk digunakan di telinga tengah atau mastoid, pasien/orangtua harus memperingatkan terhadap risiko ototoksisitas. Harus diinstruksikan untuk menghubungi dokter bila ada keluhan pusing, vertigo, menurunnya pendengaran, atau tinnitus. Panel konsensus tidak merasa pendengaran rutin atau pemantauan vestibular adalah dijamin.
- d. Jika tengah telinga dan mastoid yang utuh dan tertutup, maka penggunaan obat yang berpotensi ototoxic tidak akan menimbulkan risiko cedera.

Secara keseluruhan, meskipun bukti menunjukkan bahwa kasus cedera otologi cedera akibataminoglikosida jarang, aminoglikosida juga tidak menawarkan keunggulan

dibandingkan agen nontoksik. Oleh karena itu tidak disarankan penggunaan rutin preparat ototopikal neomycin untuk AOE dan CSOM dan merekomendasikan preparat ototopikal fluoroquinolone, seperti tetes ofloxacin dan Ciprodex, terutama pada orang dengan telinga tengah terbuka atau tuba telinga terbuka.

Kajian pustaka oleh Harris et al menunjukkan bahwa quinolones, bila digunakan dalam profilaksis postmyringotomy, efek terapeutik sama atau lebih baik daripada aminoglikosida terhadap otitis media suppuratif kronik. Empat studi menunjukkan bahwa hasil klinis untuk dua jenis obat-obatan tidak berbeda signifikan, sementara dua percobaan menunjukkan tingkat klinis obat kuinolon lebih baik daripada aminoglikosida (93% vs 71%).
[23]

Obat-obatan ototopical lainnya, termasuk antiseptik seperti Vosol dan Gentian violet, terbukti menyebabkan ototoksisitas. Dalam persiapan untuk intervensi bedah, povidone-yodium telah terbukti aman untuk pembedahan telinga tengah, sedangkan chlorhexidine beracun jika mencapai telinga bagian dalam dan tidak boleh digunakan.
[24]

Selama dekade terakhir, gentamisin intratympanic telah menjadi modalitas pengobatan utama untuk kasus penyakit Ménière. Meskipun pada tahap awal vestibular ablasi digunakan Streptomisin, gentamisin saat ini lebih disukai karena lebih vestibulotoxic daripada cochleotoxic sehingga lebih menyebabkan ablasi fungsi vestibular sambil menjaga fungsi pendengaran. Idenya adalah bahwa kerugian vestibular sepihak memungkinkan kompensasi dari sistem vestibular kontralateral, memungkinkan untuk meningkatkan keseluruhan fungsi.

Terapi gentamisin dapat diberikan dengan dosis awal 30-40 mg mingguan sampai tanda-tanda kehilangan fungsi vestibular unilateral terlihat. Kaplan et al menunjukkan bahwa dengan rejimen ini kebanyakan pasien mengalami ototoksisitas pada hari ke12. Pada studi meta-analisis yang termasuk 15 eksperimen dan 627 pasien. Pasien keluhan vertigo terkontrol dengan terapi gentamisin intratimpanik mencapai 74.7%.

2.4 Manajemen

Kunci manajemen ototoksisitas adalah pencegahan. Fungsi ginjal harus selalu diukur sebelum memulai terapi obat berpotensi ototoksik. Pasien dengan grup berisiko tinggi harus selalu dimonitor dengan audiotorik berkala dan tes fungsi vestibular. Semua pasien harus ditanya secara rutin untuk mencari tahu gejala awal gangguan fungsi auditorik dan vestibular. Pada tahap awal ototoksisitas, penggunaan obat ototoksik harus langsung dihentikan dan diganti dengan obat alternative yang kurang toksik.

Tabel 2.2 Faktor Resiko Ototoksik Obat-obatan

Table 17–2 Major Risk Factors for Drug Ototoxicity

Impaired renal function
High serum levels
Prior use of ototoxic drugs
Course > 14 days
Preexisting sensorineural hearing loss
Age > 65 years

Terdapat hipotesis ototoksisitas aminoglikosida yang berasal dari iron chelation dan pembentukan radikal bebas. Oleh karena adanya dugaan efek ototoksik pada aminoglikosida diakibatkan efek eksitotoksik terhadap aktivasi reseptor NMDA kokhlea, Segal dkk membuktikan bahwa pemberian NMDA antagonis pada hewan percobaan melindungi hewan dari efek ototoksik aminoglikosida. Antioksidan dapat mencegah pembentukan radikal bebas dan efek eksitotoksik reseptor NMDA. Studi double-blind placebo-kontrol di Cina menemukan bahwa pemberian aspirin (antioksidan) yang dikombinasikan dengan gentamisin dalam mencegah ketulian. Pada 5-7 minggu setelah pengobatan terapi gentamisin intravena untuk infeksi akut, 3% (3 dari 89 pasien) yang diberikan 3 gram aspirin per hari, mengalami kejadian ototoksik (kehilangan pendengaran > 15dB dari nilai standar pada frekuensi 6 dan 8 kHz), dibandingkan dengan kelompok grup 13% 914 dari 106 pasien). Pada studi control lainnya yaitu N-asetilsistein (NAC) secara bermakna menurunkan insiden tuli pada pasien hemodialysis yang diberikan terapi gentamisin untuk kasus bakterimia terkait kateter dialysis (dialysis catheter-related bacteremia). Pada studi 6 minggu post terapi gentamisin, 25% (5 dari 20 pasien) diterapi dengan NAC mengalami ototoksik dibandingkan 60% (12 dari 20 pasien) control. Kedua studi tidak didapatkan gangguan keseimbangan ataupun vestibular sebagai luaran klinisnya, meskipun secara fakta bahwa gentamisin lebih toksik terhadap system vestibular dibandingkan system auditorik.

Layaknya gangguan vestibular lainnya, manajemen pasien dengan kerusakan vestibular bilateral karena toksik harus melatih system saraf agar menggunakan sensoris lainnya sebagai pengganti fungsi sensoris vestibular. Saran praktis untuk menghindari gerakan kepala yang menginduksi oscillopsia (berhenti dan menahan kepala saat berusaha membaca petunjuk arah) dan ketidakstabilan gaya berjalan/ gait unsteadiness (pergunakan senter saat berjalan dalam kegelapan) dapat bermanfaat, selama dilakukan secara aktif. Pada pasien usia muda aktivitas vestibular dapat pulih normal seperti sedia kala dalam kurun

waktu tahunan, namun pasien usia lanjut jarang bisa terkompensasi kembali ke status vestibular normal.

Pencegahan ototoksisitas aminoglikosida adalah memonitor secara hati-hati level obat dalam serum, fungsiginjal serta evaluasi pendengaran sebelum, selama dan setelah terapi dengan mengidentifikasifaktor resiko dan memilih obat antibiotic yang sesuai. Factor resiko antara lain adlah pemberiandosis tinggi, level dalam darah tinggi, pengobatan lama, usia ua, insufisiensi renal, terdapat masalah pendengaran, riwayat keluarga, terapi diuretic atau obat-obatan ototoksik lainnya.

Pasien dianjurkan menghindari lingkungan gaduh selama 6 bulan paska terapi karena kokhlea rentan terhadap kerusakan diinduksi suara keraa akibat efek aminoglikosida yang menetap lama di kokhlea setelah pengobatan dihentikan.

Penelitian terbaru pada hewan percobaan telah menyertakan pemberian anti radikal bebas, iron chelators, dan penghambat cell death pathways sebagai mekanisme yang mungkin dapat menghambat ototoksisitas. Beberapa bahan yang menjanjikan, termasuk vitamin E, asam lipoik alfa, ebselen, dan ginkgo biloba, telah ditemukan sebagai otoprotektif dan efektif pada beberapa hewan. Namun uji klinis lanjutan dibutuhkan untuk menentukan apakah mekanisme protektif yang ditunjukkan pada penelitian hewan dapat diterapkan pada manusia dengan mempertahankan dosis therapeutic dari aminoglikosida.

Studi oleh Kocyigit dkk menyarankan pemberian N-asetil-sistein dapat melindungi melawan toksisitas amikasin. Studi melibatkan 46 pasien yang mendapatkan terapi amikasin untukdialisis peritoneal karena peritonitis, dengan pemberian N-asetilsistein pada setengah pasien dan sisanya diberikan placebo. Hasil pengukuran fungsi pendengaran didapatkan bahwa N-asetil-sistein melindungi fungsi kokhlea terutama pada frekuensi tinggi. Literatur oleh Kranzer dkk juga mendapatkan bahwa N-asetil-sistein mempunyai efek otoprotektif pada pemberian aminoglikosida. Hasil review pada 146 pasien dengan gagal ginjal fase terminal menunjukkan gejala ototoksik menurun setelah pemberian N-asetil-sistein saat terapi aminoglikosida.

Pada toksisitas cisplatin, penelitian terbaru telah mencoba zat seperti alfa-tokoferol (derivate vitain E), D-metionin (asam amino), salisilat, iron chelators, N-asetil-sistein (antioksidan), caspase atau penghambat calpain dan bahkan terapi gen untuk preventif jika digunakan pada kombinasi dengan zat kemoterapi yang berbasis platinum. Studi ini menunjukkan keuntungan yang signifikan pada model hewan.

Pada penggunaan antikonvulsan, gangguan vestibular dapat berkurang atau mereda bila dosis dikurangi. Toksisitas salisilat diobati degan monitoring elektrolit dan

pemberian cairan dengan tambahan diuretic alkalin jika dibutuhkan. Pemberian oksigen dan ventilasi mekanik juga dibutuhkan pada kasus berat. Terapi untuk ototoksitas kuinin utamanya termasuk penghentian terapi.

2.5 Prognosis

Prognosis tergantung pada kausa. Beberapa pasien dapat mengalami perbaikan setelah penghentian penggunaan obat. Penghentian penggunaan obat menyebabkan hilangnya gejala dalam beberapa hari, meskipun kerusakan vestibular dan koklear yang berkaitan dengan aminoglikosida, IV diuretic kuat, IV erotromisin, IV cisplatin dan IV vankomisin dapat menghasilkan ataksia ataupun tuli permanen.

Metode Pemantauan Audiologik

Hasil audiologi dasar harus diperoleh sebelum memulai kemoterapi, terutama cisplatin dan carboplatin. Pada pasien-pasien dengan terapi aminoglikosida, audiologi dasar harus diperoleh dalam 72 jam setelah memulai pengobatan. Seleksi pasien, riwayat medis, tingkat kesadaran, dan usia memainkan peran dalam memilih metode untuk deteksi dini.

Dasar pengujian diusahakan selengkap mungkin. Pada tuli bilateral, ambang minimum murni-nada udara-konduksi pada audiometri standar frekuensi dari 0,25 untuk 8 kHz harus diperoleh. Jika peralatan memungkinkan frekuensi ambang batas sekitar 8 kHz juga harus diukur. Perlu ditelusuri untuk riwayat medis dan riwayat keluarga, pemeriksaan otoscopic, immittance atau pengujian konduksi tulang dan ambang batas penerimaan suara.

Untuk pasien mampu bekerjasama atau mentolerir tujuan pengujian standar pengujian dengan emisi otoacoustic (OAE), EchochG, dan/atau batang otak auditori respon (ABR) pengujian harus diperoleh untuk dokumentasi dan monitoring. OAE merupakan pengujian khusus yang sensitif terhadap status sel-sel rambut luar di koklea dan tes objektif yang relatif efisien untuk menilai kokhleotoksisitas. EChochG adalah tes transtympanic lebih invasif dan memakan waktu untuk mengevaluasi respon koklea dan saraf. ABR merupakan sebuah tes memakan waktu dan selain itu terbatas pada respon rangsangan frekuensi antara 1 dan 4 kHz.

Pemantauan secara berkala dilakukan selama terapi. Dengan tanda-tanda ototoksisitas, langkah-langkah harus diambil untuk mengurangi kemungkinan toksisitas. Untuk golongan antibiotik aminoglikosida, pemantauan minggu-dua minggu disarankan.

Untuk obat kemoterapi, pemantauan rutin tiap minggu dianjurkan. Pemantauan harus terus untuk setidaknya 3-6 bulan setelah penghentian obat berpotensi menimbulkan ototoksik

Pada pasien dengan sakit berat atau harus bedridden lama dan memiliki gangguan renal, pemeriksaan audiometri sangat penting. Bedside audiometri tersedia di ebberaparumah sakit, dimana pasien yang berbaring bisa diperiksa dengan stimulus auditorik buatan. Meskipun prosedur pemeriksaan ini kurang memuaskan dibandingkan dengan pemeriksaan audiometri konvensional di ruang kedap suara, penggunaan penutup telinga (earphones) dapat mengurangi gangguan suara bising. Oleh karena tuli akibat obat ototoksik biasanya terjadi pada kisaran frekuensi tinggi, hasil skrining tuli frekuensi tinggi dapat memberikan gambaran kejadian tuli di frekuensi rendah yang mungkin terjadi.

Sebaliknya, tes vestibular kuantitatif *bedside* (misalnya tes kalori dan tes rotasional) tidak tersedia di beberapa rumah sakit sehingga pemeriksaan klinis diperlukan untuk identifikasi hilangnya fungsi vestibular tahap awal. Tes head-thrust dapat dilakukan meskipun pada pasien sakit parah dan secara konsisten merupakan tes yang sensitive pada kasus vestibulotoksitas. Bila memungkinkan dapat dilakukan tes Romberg dan tes jalan tandem untuk menilai fungsi keseimbangan. Pasien rawat jalan juga dapat dilakukan pemeriksaan kalorik dan rotasional. Tes rotasional idealnya cocok untuk mengidentifikasi efek vestibulotoksik karena variasi respon normal lebih sedikit dibandingkan tes kalorik. Perubahan paling awal adalah memendeknya waktu secara konstan dan menurunnya puncaknada frekuensi tinggi dan rendah.

BAB III

KESIMPULAN

Kasus ototoksisitas dan vestibulotoksisitas akibat penggunaan obat-obatan menjadi perhatian luas sehubungan dengan penggunaan obat-obatan yang beredar luas di masyarakat. Beberapa golongan seperti antibiotika aminoglikosida dan makrolid mudah ditemukan dan diperoleh oleh pasien tanpa memerlukan resep dokter. Penggunaan antibiotika baik secara oral maupun tetes telinga memiliki resiko yang sama menimbulkan gangguan auditorik dan vestibular.

Pengobatan terhadap efek ototoksik dan vestibulotoksik tidak memiliki manfaat berarti bila kerusakan irreversible. Upaya yang rasional dan dapat dilakukan adalah dengan melakukan upaya preventif berupa pemilihan obat alternative yang lebih aman, kurang toksik, dan skiring fungsi pendengaran maupun fungsi vestibular terlebih dahulu sebelum memulai terapi.

DAFTAR PUSTAKA

Brandt T et al, 2003. Vertigo and Dizziness; Common Complaints. London.Springer ; pp. 127

Brandt T et al, 2005. Vertigo: It's Multisensory Syndromes. 2nd edition. London.Springer ; pp. 355-358

Baloh RW, Kerber KA, 2011. Clinical Neurophysiology of he Neurovestibular System. 4th edition. Oxford Press: pp.374-382

PERDOSSI, 2012.Pedoman Tatalaksana Vertigo. pp. 185-195