

Obat Ototoksik Ototoxic Medications

Shafira Nurul Rifha Meutia¹, Rabiatal Adawiyah², Densy Tette^{1,3}, Asrawati Sofyan^{1,4}

¹Medical Profession Program, Faculty Of Medicine, Tadulako University – Palu, Indonesia

²Department Of Biochemistry, Faculty Of Medicine, Tadulako University – Palu, Indonesia

³Department Of ORL - HNS, Faculty Of Medicine, Tadulako University – Palu, Indonesia

⁴Department Of Pharmacology , Faculty Of Medicine, Tadulako University – Palu, Indonesia

*Correspondent Author : ch.lapadji@gmail.com

ABSTRACT

Introduction : Hearing loss causes a person to have difficulty hearing, speech resulting in communication disorders which can have a negative impact. Ototoxicity is the cellular degeneration of the cochlea and/or vestibular tissue, leading to its functional decline, due to the use of certain therapeutic agents. Drugs that have the potential to cause a toxic reaction to the structures of the inner ear, including the cochlea, vestibule, circular canal, and otoliths are said to be ototoxic. Damage to these structures due to the influence of drugs causes hearing loss, tinnitus, disequilibrium.

Aim : To increase knowledge about ototoxic medications that have a negative impact on hearing.

Methods : This study uses a literature review using the keywords "ototoxic medications", "ear disorders" from the EBSCO and Scopus databases that meet the inclusion criteria in the 2019-2022 range.

Result : Based on data obtained from analysis of journals and other sources, it shows that ototoxic medications can be found in antibiotics, diuretic drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antimalarial drugs, and anti-tumor drugs. Toxicity can cause temporary or permanent loss of hearing, balance, or both. The mechanism of hearing loss due to ototoxic medications is still unclear. The pathology includes loss of the more apical outer hair cells, followed by the inner hair cells. This initially causes high-frequency hearing loss that can progress to low-frequency hearing loss.

Conclusion : Ototoxicity can cause hearing loss if the drug is taken for a long time and until now the mechanism of interference due to ototoxic medications is still unclear.

Keywords: Ototoxic medications, Hearing loss.

ABSTRAK

Pendahuluan : Gangguan pendengaran mengakibatkan seseorang kesulitan mendengar pembicaraan sehingga terjadi gangguan komunikasi yang dapat berdampak negatif. Ototoksisitas adalah degenerasi seluler koklea dan/atau jaringan vestibular yang menyebabkan penurunan fungsionalnya, karena penggunaan agen terapeutik tertentu. 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, disekulibrium.

Tujuan : Untuk menambah pengetahuan mengenai obat ototoksik yang berdampak buruk pada pendengaran.

Metode : Penelitian ini menggunakan kajian pustaka dengan menggunakan *keyword* “*obat ototoksik*”, “*gangguan telinga*” dari database *EBSCO* dan *Scopus* yang memenuhi kriteria inklusi pada rentang tahun 2019-2022.

Hasil : Berdasarkan data yang diperoleh dari analisis jurnal dan sumber lainnya menunjukkan bahwa obat ototoksik dapat ditemukan pada antibiotik, obat diuretic, obat anti inflamasi non steroid, obat anti malaria, dan obat anti tumor. Otoksisitas dapat menyebabkan gangguan pendengaran, keseimbangan, atau keduanya baik untuk sementara waktu atau permanen. Mekanisme gangguan pendengaran akibat obat ototoksik masih belum begitu jelas. Patologinya meliputi hilangnya sel rambut luar yang lebih apikal, yang diikuti oleh sel rambut dalam. Hal ini permulaannya menyebabkan gangguan pendengaran frekuensi tinggi yang dapat berlanjut berlanjut ke frekuensi rendah.

Kesimpulan : Ototoksisitas dapat menyebabkan gangguan pendengaran bila obat dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama dan sampai saat ini mekanisme gangguan akibat obat ototoksik masih belum begitu jelas.

Kata Kunci : *Obat Ototoksik, Gangguan pendengaran.*

I. PENDAHULUAN

Telinga manusia adalah organ pendengaran dan keseimbangan. Ini mendeteksi dan menganalisis suara dengan mekanisme transduksi, yang merupakan proses mengubah gelombang suara menjadi impuls elektrokimia.⁽¹⁾ Gangguan pendengaran mengakibatkan seseorang kesulitan mendengar pembicaraan sehingga terjadi gangguan komunikasi yang dapat berdampak negatif terhadap pekerjaan, pendidikan dan hubungan sosial, hal tersebut dapat menimbulkan depresi. Gangguan pendengaran pada anak yang didapatkan sejak lahir akan menjadi penderita tuli dan bisu.⁽²⁾

Ototoksisitas adalah degenerasi seluler koklea dan/atau jaringan vestibular yang menyebabkan penurunan fungsionalnya, karena penggunaan agen terapeutik tertentu. Obat ototoksik dapat bekerja pada koklea, sistem vestibular atau keduanya.⁽³⁾ 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, disekulibrium atau dizziness. Berbagai jenis obat-obatan yang menyebabkan ototoksisitas telah diketahui sebanyak hampir 100 jenis obat-obatan.⁽⁴⁾

Kasus ototoksisitas menjadi perhatian utama dengan penemuan streptomisin di tahun 1944. Streptomisin bermanfaat dalam terapi tuberkulosis, namun beberapa pasien kemudian ditemukan mengalami disfungsi koklear dan vestibular yang *irreversible*. Saat ini agen farmakologis dengan efek samping ototoksisitas telah banyak diketahui dan terdiri dari golongan aminoglikosida dan antibiotik golongan lainnya, agen antineoplastik berbasis platinum, salisilat, kuinin, dan *loop diuretics*.⁽⁴⁾

Meskipun gangguan pendengaran yang disebabkan oleh obat bukanlah kondisi yang mengancam jiwa, hal itu dapat berdampak negatif pada komunikasi dan kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan, dengan konsekuensi kejuruan, pendidikan dan sosial yang signifikan. Paparan awal obat ototoksik biasanya memengaruhi daerah basal koklea. Paparan lanjutan menyebabkan penyebaran kerusakan ke arah apeks. Seiring meningkatnya tingkat kerusakan pada sel rambut luar, perubahan degeneratif ikut terlibat dan dapat memengaruhi sel rambut dalam. Berbagai derajat atrofi pada stria vaskularis dapat terlihat berhubungan dengan perubahan sel rambut.⁽⁴⁾

II. METODE (cantumkan sumber literature dr mana saja beserta rentang tahun)

Penelitian ini menggunakan kajian pustaka dengan menggunakan *keyword* “*obat*

ototoksik”, “*gangguan telinga*” dari database

Obat	Cochleotoxicity	
	Reversible	Irreversible
Furosemide	√	-
Bumetadine	√	-
Torsemide	√	-
Acetazolamid	√	-
Dorzolamid	-	-
Amiloride	-	-
Spirolacton	-	-

EBSCO dan *Scopus* yang memenuhi kriteria inklusi pada rentang tahun 2019-2022.

III. HASIL

Pada pembahasan dilakukan analisis dari jurnal/sumber yang diakses dari EBSCO dan Scopus dari tahun 2019-2022. Pokok bahasan yang didapatkan dari kajian pustaka ini adalah keterkaitan obat ototoksik dan gangguan telinga sehingga diharapkan dapat membantu penggunaannya bagi yang membutuhkan.

Tabel 1. Obat ototoksik antibiotik

Obat	Cochleotoxicity	
	Reversible	Irreversible
Amikacin	-	√
Gentamicin	-	-
Streptomycin	-	√
Netilmicin	-	√
Neomycin	-	√
Tobramycin	-	√
Erythromycin	√	-

Obat	Cochleotoxicity	
	Reversible	Irreversible
Cisplatin	-	√
Carboplatin	-	√
Oxaloplatin	-	√
Vincristine	-	√
Vinblastin	-	√
Capecitabine	-	-
Methorex	-	-
Cytarabine	-	-
Etoposide	-	-
Hydroxyurea	-	-
Procarbazine	-	-
Docetaxel	-	-
Azithromycin	√	-
Clarithromycin	√	-
Vancomycin	-	√
Ciprofloxacin	-	-

Obat	Cochleotoxicity	
	Reversible	Irreversible
Chloroquine	√	-
Mefloquine	√	-
Quinine	√	-
Arthemether	-	-
Lumefantrine	-	-
Levofloxacin	-	-
Ofloxacin	-	-
Norfloxacin	-	-
Amoxicillin	-	-
Piperacillin	-	-

(sumber: Ramma, 2019)

Tabel 2. Obat ototoksik diuretik

(sumber: Ramma, 2019)

Tabel 3. Obat ototoksik anti inflamasi non steroid

(Sumber: Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014)

Tabel 4. Obat ototoksik anti malaria

(sumber: Ramma, 2019)

Tabel 5. Obat ototoksik anti tumor

(Sumber: Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014)

IV. PEMBAHASAN

Obat ototoksik di definisikan sebagai obat yang memiliki potensi menimbulkan reaksi

Obat	Cochleotoxicity	
	Reversible	Irreversible
Aspirin	√	-
Indomethacin	√	-
Ibuprofen	√	-
Diclofenac	√	-
Sulindac	√	-
Naproxen	√	-
Celecoxib	√	-
Asam Mefenamat	√	-

toksik pada struktur di telinga dalam seperti koklea, vestibulum, kanalis semi sirkularis, dan otolit. Kerusakan pada struktur ini dapat memberikan gejala berupa gangguan pendengaran, tinitus dan juga gangguan keseimbangan. Kerusakan pada telinga dalam yang di sebabkan oleh obat ototoksik seringkali di temukan di dalam praktik kedokteran sehari-hari.⁽⁷⁾

Ototoksik sudah lama dikenal sebagai efek samping pengobatan kedokteran, dan dengan bertambahnya obat-obatan yang lebih poten daftar obat-obatan ototoksik makin bertambah. Pada abad ke 19 Kina, Salisilat dan Oleum chenopodum telah diketahui dapat menimbulkan tinitus, kurang pendengaran dan gangguan vestibuler.⁽⁸⁾

Pada tahun 1990 Worner melakukan tinjauan pustaka yang terdahulu dan menerangkan efek ototoksik dari berbagai macam zat termasuk arson, etil dan metil alkohol, nikotin, toksin bakteri dan senyawa-senyawa logam berat. Dengan ditemukannya antibiotika streptomisin, kemoterapi pertama yang efektif terhadap kuman tuberkulosis, menjadi kenyataan juga terjadinya penyebab gangguan pendengaran dan vestibuler.⁽⁹⁾

Setiap obat atau zat kimia yang menimbulkan efek toksik terhadap ginjal dapat dan biasanya juga bersifat ototoksik. Masing-masing obat dapat menimbulkan gejala vestibular dan pendengaran. Umumnya efek yang ditimbulkan ireversibel, kendatipun bila dideteksi cukup dini, sebagian ketulian dapat dipulihkan. Obat-obatan dengan efek ototoksik yang terutama reversibel termasuk salisilat.⁽¹⁰⁾

Keracunan salisilat menyebabkan ketulian datar 30 hingga 40-dB yang reversibel bilamana obat dihentikan. Eritromisin hanya menyebabkan ketulian bila diberikan secara intravena dengan dosis yang relatif tinggi. Bila obat ini dibentkan, ketulian akan dapat pulih.

Obat-obatan seperti dihidro streptomisin telah dilarang karena efek jangka panjangnya terhadap sistem pendengaran.⁽¹⁰⁾

Aminoglikosida sangat efektif dan relatif murah, diketahui dapat terakumulasi di telinga bagian dalam dan sulit untuk dimetabolisme, menyebabkan gangguan pendengaran permanen. Obat aminoglikosida yang paling umum adalah streptomisin, gentamisin, neomisin, penggunaan jangka panjang akan menyebabkan tinnitus neurologis, tuli saraf, dan bahkan kehilangan memori, gangguan pendengaran, pusing dan kondisi lainnya.⁽¹¹⁾

Secara klinis, obat aminoglikosida terutama masuk ke telinga bagian dalam melalui jalur sistemik dan topikal. Pada jalur sistemik, obat melewati sawar labirin darah (BLB) dan masuk ke telinga bagian dalam melalui stria vaskularis. Dalam pemberian topikal, obat dapat melewati BLB ke telinga tengah dan kemudian melalui jendela bundar ke telinga bagian dalam. Obat diserap baik oleh endositosis pada permukaan apikal atau melalui saluran transduksi.⁽⁴⁾

Ethacrynic acid, *furosemide* dan *bumetanide* adalah diuretik yang kuat yang disebut loop diuretik karena dapat menghambat reabsorpsi elektrolit-elektrolit dan air pada cabang naik dari lengkung Henle. Walaupun diuretik tersebut hanya memberikan sedikit efek samping tetapi menunjukkan derajat potensi ototoksitas, terutama bila diberikan kepada pasien dengan insufisiensi ginjal secara

intravena. Biasanya gangguan pendengaran yang terjadi ringan, tetapi pada kasus-kasus tertentu dapat menyebabkan tuli permanen.⁽⁶⁾

Efek ototoksik *loop diuretic* muncul terutama di kokhlea, meskipun beberapa kasus vertigo dilaporkan. Sekitar 6% pasien yang diterapi dengan *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.⁽⁴⁾

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) merupakan obat yang paling sering digunakan untuk mengatasi nyeri khususnya nyeri reumatik, namun obat ini bukanlah obat yang tanpa efek samping sehingga diperlukan pemahaman yang baik dalam pemanfaatannya sehingga akan memberikan hasil yang memuaskan.⁽⁶⁾ Salisilat termasuk aspirin dapat mengakibatkan tuli sensorineural berfrekuensi tinggi dan tinitus. Tetapi bila pengobatan dihentikan pendengaran akan pulih dan tinitus akan hilang.⁽⁹⁾

Kina dan Idoнокuin adalah obat anti malaria yang biasa digunakan efek ototoksisitasnya berupa gangguan pendengaran dan tinitus. Tetapi bila pengobatan dihentikan biasanya pendengaran akan pulih dan tinitusnya hilang. Perlu dicatat bahwa kina dan klorokuin dapat melalui plasenta. Pernah ada laporan

kasus tentang tuli kongenital dan hipoplasia koklea karena pengobatan malaria waktu ibu yang sedang hamil.⁽⁵⁾

Gejala yang ditimbulkan cisplatin sebagai ototoksisitas adalah menyebabkan tinitus dan otalgia, tetapi dapat juga disertai dengan gangguan keseimbangan. Tuli biasanya bilateral dimulai dengan frekuensi antara 6 KHz dan 8 KHz, kemudian terkena frekuensi yang lebih rendah. Kurang pendengaran biasanya mengakibatkan menurunnya hasil *speech discrimination acora*. Tinitus biasanya samar-samar. Bila itu ringan pada penghentian pengobatan pendengaran akan pulih, tetapi bila tulinya berat biasanya bersifat menetap.⁽⁶⁾

Akibat penggunaan obat-obat yang bersifat ototoksik akan dapat menimbulkan terjadinya gangguan fungsional pada telinga dalam yang sebabkan telah terjadi perubahan struktur anatomi pada organ telinga dalam. Kerusakan yang ditimbulkan oleh preparat ototoksik tersebut antara lain adalah: Degenerasi stria vaskularis (kelainan patologi ini terjadi pada penggunaan semua jenis obat ototoksik); Degenerasi sel epitel sensori (kelainan patologi ini terjadi pada organ corti dan labirin vestibular, akibat penggunaan antibiotika aminoglikosida sel rambut luar lebih terpengaruh daripada sel rambut dalam, dan perubahan degeneratif ini terjadi dimulai dari basal koklea dan berlanjut terus hingga akhirnya sampai ke bagian apeks); Degenerasi sel ganglion (kelainan ini terjadi sekunder

akibat adanya degenerasi dari sel epitel sensor).⁽⁹⁾

Pada anamnesis didapatkan suara berdenging yang dapat terjadi hilang timbul pada saat terapi atau bahkan menjadi intens dan persisten pada saat terapi dihentikan. Penurunan pendengaran mungkin terjadi asimtomatik dan selanjutnya disadari setelah mengganggu frekuensi percakapan. Hal ini semakin berat bila obat diteruskan. Pada pemakaian topikal telinga yang mengandung aminoglikosida, penurunan pendengaran unilateral lebih mungkin terjadi dan gejala ini tidak seberat pada manifestasi ototoksisitas vestibuler pada telinga tersebut. Obat yang memengaruhi fungsi keseimbangan akan menyebabkan gangguan keseimbangan dengan gejala kepala terasa ringan dan bila melihat obyek jauh terlihat berlompatan pada saat kepala digerakkan.⁽¹²⁾

Saat ini tidak terdapat terapi untuk dapat menyembuhkan kerusakan akibat obat-obatan ototoksik, akan tetapi peneliti dan juga klinisi mencoba untuk menemukan metode baru untuk meminimalisir cedera ototoksik, salah satunya menggunakan monitoring audiologi. Monitoring audiologi pada ototoksisitas memiliki dua tujuan utama, yaitu deteksi dini gangguan pendengaran serta intervensi audiologi jika sudah timbul gangguan pendengaran. Apabila tujuan utama monitoring audiologi sudah tercapai maka dapat dilakukan tujuan berikutnya, yaitu penatalaksanaan gangguan dengar yang tidak dapat diobati

secara medikamentosa seperti konseling, strategi komunikasi, dan amplifikasi atau alat bantu dengar.⁽⁷⁾

Tujuan pemantauan efek samping ototoksik adalah untuk mencegah kalainan yang berat dan menetap. Bila ototoksik ditemukan sudah berupa kelainan berat maka pemantauan bertujuan untuk membantu fungsi komunikasi.⁽¹³⁾ Penilaian ototoksik tidak hanya dilakukan pada subjek dengan pendengaran normal namun juga dilakukan pada subjek yang telah terjadi gangguan pendengaran pada awal pengobatan. Ototoksik ditentukan bila terjadi penurunan ambang dengar sesuai kriteria ASHA 1994. Ototoksik dapat terjadi meskipun tanpa disertai penurunan derajat ambang pendengaran.⁽¹⁴⁾

REFERENSI

1. de Nava, Arturo S.L, Savita L. Physiology Ear. Stat Pearls [Internet]. 2020.
2. Nugroho P.S,Wiyai, H.M.S. Anatomi dan Fisiologi Pendengaran Perifer. Jurnal THT-KL. 2019; 2(2).
3. Ganesan, Purushothaman, et al. Ototoxicity: a challenge in diagnosis and treatment. Journal of audiology & otology. 2018; 22(2): 59.
4. Setiani P, Widyastuti K, Witari N.I. Drug Induced Vestibulotoksik dan Ototoksik. Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf.

- Universitas Udayana: Fakultas Kedokteran. 2017.
5. Ramma., dkk. Prevention of Treatment Induced Ototoxicity : An Update For Clinicians. SAMJ. 2019; 109(3).
 6. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2014.
 7. Rakhmawati L, Agustian R.A., Wijana. Peluang Kejadian Ototoksisitas pada Penggunaan Kanamisin Dalam Pengobatan Tuberculosis Resisten Obat Ganda Selama Satu Bulan. MKB. 2018; 27(4).
 8. Putra, I,M,C,D, Tirtayasa, K. Tajam Dengar Pada Pekerja Klub Malam Full Musik. 2014;
 9. Soepardi E.A, Iskandar N, dkk. Buku Ajar Ilmu Kesehatan: Telinga Hidung Tenggorok Kepala & Leher. Edisi 6. Jakarta: FKUI. 2007.
 10. Adams, Boines, Higler. Boines: Buku Ajar Penyakit THT. Edisi 6. Jakarta : EGC. 1997.
 11. Purmasari C, Manggau M.A, Kasim, H. Studi Pengaruh Dosis dan Lama Penggunaan Terapi Aminoglikosida Terhadap Fungsi Ginjal. Majalah Farmasi dan Farmakologi. 2018; 22(3).
 12. Fransiska. Ototoksisitas Aminoglikosida. Jurnal Kesehatan dan Kedokteran. 2019; 1(1).
 13. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Jurnal Respirologi Indonesia. 2019; 39(3).
 14. FK UNHAS. Buku Penuntun Kerja Keterampilan Klinik Pemeriksaan Fisis Telinga Hidung Dan Tenggorok. Makassar: FK UNHAS. 2015.