

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Meniere merupakan kelainan pada telinga dalam yang ditandai dengan vertigo, *Unilateral Fluctuating Sensorineural Hearing Loss* (SNHL), telinga berdenging, rasa penuh dan tertekan pada telinga, serta penurunan fungsi audiovestibular secara progresif. (Cruz, 2014; Lopez, 2015; Nakashima, 2016; Bernaerts, 2019). Selain itu, fluktuasi pendengaran dan fungsi vestibular pada Meniere berkaitan dengan kegagalan mekanisme regulasi endolimfe dan perilimfe pada telinga dalam, penghantaran sinyal saraf aferen dan eferen, penghantaran intrasel, metabolisme, dan aliran darah (Rauch, 2016). Meniere dapat menyerang salah satu telinga (unilateral), namun 30% kasus Meniere terjadi pada kedua telinga (bilateral). Serangan Meniere ditandai dengan vertigo selama 20 menit hingga beberapa jam (Harcourt *et al.*, 2014).

Prevalensi meniere secara umum bergantung pada kriteria diagnosis, perbedaan metodologi, dan populasi survei. Meniere terjadi pada 17 sampai 513 kasus dalam 100.000 populasi di Inggris (Nakashima, 2016) dan 190 kasus dalam 100.000 populasi di Amerika (Harcourt *et al.*, 2014). Berdasarkan pada jenis kelamin pasien, meniere didominasi oleh wanita dengan perbandingan 1,3:1. Pasien meniere pada umumnya terdiagnosis pada usia 40 sampai 60 tahun karena gejala yang muncul pada fase awal penyakit tidak terlalu terlihat. Prevalensi meningkat sebanding dengan peningkatan usia, puncak insiden terjadi pada kelompok usia 60-69 tahun dan jarang terjadi pada kelompok usia kurang dari 20 tahun (Teixeira dan Cavalcante, 2017). Hal ini berakibat pada tingkat keparahan penyakit dan

kesulitan untuk menentukan jumlah insiden atau prevalensi penyakit di suatu populasi (Harcourt *et al.*, 2014; Teixeira dan Cavalcante, 2017).

Meniere terjadi karena ketidakseimbangan homeostasis pada kompleks telinga dalam yang disebabkan oleh beberapa kondisi patologis, diantaranya produksi endolimfe berlebih, pembuangan endolimfe yang terhambat, ketidakseimbangan elektrolit, gangguan autoimun, respon alergi, infeksi virus, dan gangguan pembuluh darah (Cruz, 2014; Dhingra, 2017). Produksi endolimfe berlebih dan atau hambatan pada proses pembuangan maupun resorpsi endolimfe dapat menyebabkan hidrop endolimfe (Harcourt *et al.*, 2014). Saluran koklear, sakula, utrikula, dan ampula terisi dengan endolimfe. Peningkatan volume endolimfe pada struktur ini dapat menyebabkan timbulnya vertigo dan gangguan pendengaran sensorineural akut dengan telinga berdenging, dan rasa penuh pada telinga (Salt, 2010; Harcourt *et al.*, 2014).

Mekanisme terjadinya hidrop endolimfe belum diketahui secara pasti, namun dapat diperkirakan terjadi karena peningkatan produksi cairan, penurunan absorpsi cairan, atau adanya hambatan mekanis. Hidrop endolimfe dapat muncul pada kondisi selain meniere seperti SNHL (Bernaerts, 2019) sehingga hidrop endolimfe bukan merupakan gejala utama pada meniere (Okazaki *et al.*, 2017). Hidrop endolimfe dapat terjadi tanpa menimbulkan gejala. Suatu studi oleh Foster dan Breeze, 2013, menyatakan bahwa untuk dapat menimbulkan gejala pada meniere, hidrop endolimfe harus disertai dengan faktor pendukung lain (Foster dan Breeze, 2013). Faktor pendukung potensial pada meniere adalah gangguan kronik pada serebrovaskular, penurunan aliran darah, dan atau aktivasi proses inflamasi pada telinga dalam (Cass *et al.*, 2019). Oleh karena itu, untuk dapat menghasilkan terapi yang maksimal diperlukan diagnosis yang tepat. Kriteria diagnosis meniere didasarkan pada gejala yang dialami pasien dan hasil pemeriksaan klinik, serta tes fungsional (Bernaerts, 2019).

Tujuan utama dari terapi meniere adalah untuk mengurangi frekuensi serangan dan keparahan vertigo, menjaga fungsi pendengaran dan vestibular, serta mencegah progresifitas penyakit (Babette *et al.*, 2016; Nevoux *et al.*, 2017). Meniere memiliki pola terapi yang berbeda-beda antara satu pasien dengan pasien yang lainnya disesuaikan dengan penyebab dan gejala yang dialami. Berbagai jenis terapi seperti pengaturan diet dan gaya hidup, operasi, penggunaan alat bantu dengar, serta terapi farmakologi dengan obat diuretika, betahistin, benzodiazepin, dan injeksi intratimpani telah digunakan pada kasus meniere (Sharon *et al.*, 2015). Terapi meniere merupakan terapi simptomatik dan harus didasarkan pada gejala yang dialami pasien (Sharon *et al.*, 2015). Gejala yang dominan selama serangan akut adalah vertigo yang diikuti dengan mual, muntah, berkeringat, dan diare pada beberapa kasus. Terapi pada serangan akut umumnya menggunakan supresan vestibular yang meliputi antihistamin, antikolinergik, dan benzodiazepin (Cass *et al.*, 2019). Antihistamin bekerja mengurangi keparahan vertigo dengan mekanisme penghambatan rangsangan vestibular dan penurunan fungsi koklear melalui efek antikolinergik sentral (Nakashima *et al.*, 2016). Antihistamin yang umum digunakan untuk mengatasi serangan vertigo pada meniere adalah meklizin 25-50 mg setiap 4-6 jam dan dimenhidrinat 50 mg setiap 4-6 jam (Cass *et al.*, 2019). Benzodiazepin merupakan agonis reseptor *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA) yang secara signifikan menurunkan aktivitas kelistrikan saraf pada inti vestibula medial melalui kerja beberapa jenis saraf presinap dan postsinap sehingga menurunkan terjadinya gangguan keseimbangan (Soto dan Vega, 2010). Diazepam 2-4 mg sehari dua kali, lorazepam 0,5-1 mg sehari dua kali, dan klonazepam 0,5 mg sehari dua kali dari golongan benzodiazepin memiliki mula kerja cepat sehingga banyak digunakan untuk mengatasi serangan vertigo pada meniere (Cass *et al.*, 2019). Namun, karena benzodiazepin bekerja pada sistem saraf pusat

melalui hambatan modulasi GABA menimbulkan efek sedasi dan dapat menyebabkan toleransi hingga ketergantungan obat, maka penggunaan harus diperhatikan (Soto dan Vega, 2010; Nakashima *et al.*, 2016; Cass *et al.*, 2019).

Selain supresan vestibular, pada kasus meniere juga diberikan terapi dengan obat-obatan jenis diuretika sebagai lini pertama (Cruz, 2014). Diuretika bertujuan untuk menurunkan cairan ekstrasel dalam tubuh melalui proses diuresis, sehingga berdampak pada penurunan jumlah hidrop dan tekanan endolimfe (Nevoux *et al.*, 2017). Kombinasi antara pengaturan diet dan gaya hidup dengan terapi diuretika dapat membantu kontrol gradien konsentrasi ion pada telinga dalam atau menurunkan serangan vertigo hingga 90% (Rauch, 2010). Jenis diuretika yang umum digunakan adalah furosemid 40 mg perhari dengan kombinasi suplemen kalium untuk mencegah serangan vertigo berulang serta tiazid 12,5 mg per hari (Khan *et al.*, 2011; Cruz, 2014). Meskipun diuretika digunakan secara luas untuk terapi Meniere namun berdasarkan *Cochrane Systematic Review* dengan enam *randomised controlled trial* menyatakan bahwa tidak terdapat cukup bukti yang kuat dalam penggunaan diuretika untuk mengatasi gejala pada meniere (Burgess dan Kundu, 2006; Crowson *et al.*, 2016).

Selain diuretika, pemberian betahistin pada terapi meniere sangat populer di Eropa, Jepang, dan Australia. Betahistin merupakan antagonis reseptor H₃ dan secara parsial mempunyai efek agonis lemah pada reseptor H₁ dan H₂ (Soto dan Vega, 2010). Mekanisme kerja betahistin pada meniere meliputi peningkatan sirkulasi pada sistem vestibular dan koklea serta penghambatan aktivitas inti vestibula yang berdampak pada penurunan tekanan endolimfe (Cass *et al.*, 2019). Hambatan pada inti vestibula mempengaruhi masukan sensori saraf aferen dan pelepasan neurotransmiter sehingga berdampak pada keseimbangan aktivitas saraf aferen (Soto dan Vega, 2010). Variasi dosis betahistin didasarkan pada frekuensi dan tingkat

keparahan serangan vertigo pada pasien. Dosis awal betahistin untuk dapat memberikan efek adalah 48 mg per hari dan dapat ditingkatkan hingga 480 mg per hari untuk pasien dengan meniere berat dan tidak memberikan respon pada dosis rendah (Lezius *et al.*, 2011). Pada penelitian mengenai efikasi dan keamanan penggunaan betahistin pada terapi meniere menggunakan *BEMED trial* menunjukkan bahwa betahistin pada dosis rendah (2x24 mg per hari) dan dosis tinggi (3x48 mg per hari) dapat mengatasi gejala pada meniere (Adrion *et al.*, 2016). Selain itu, efektivitas betahistin dibandingkan dengan cinarizin menunjukkan bahwa betahistin memberikan efek yang lebih baik dalam mengurangi gejala pada meniere (Djelivolic *et al.*, 2012).

Sebagai pilihan terapi lini kedua pada pasien meniere adalah kortikosteroid. Kortikosteroid selain mempunyai efek imunomodulator (mempengaruhi sistem imun tubuh) untuk mengatasi SNHL juga dapat mempengaruhi homeostasis cairan pada telinga dalam hingga efek stabilisasi endotel pembuluh darah (Kim dan Marcus, 2011; Kitahara *et al.*, 2013). Berdasarkan hasil uji klinis dapat diketahui bahwa deksametason dapat mengurangi serangan vertigo pada pasien meniere tanpa merusak fungsi vestibular (Casani *et al.*, 2011; Shea *et al.*, 2011). Terapi kortikosteroid yang umum digunakan adalah injeksi deksametason intratimpani 4 mg/mL perhari selama 5 hari untuk pasien dengan riwayat *sudden drop in hearing loss* atau 2 kali injeksi metilprednisolon intratimpani 62,5 mg/mL yang diberikan dengan jarak 2 minggu (Cruz, 2014; Nevoux *et al.*, 2017).

Di samping kortikosteroid, terapi intratimpani dapat digunakan untuk mengurangi insiden serangan vertigo pada meniere (Sajjadi dan Paparella, 2008). Rute penggunaan intratimpani merupakan pemberian obat melalui injeksi pada ruang telinga tengah, kemudian obat berdifusi menuju koklea (Liu *et al.*, 2018). Obat akan diabsorpsi menuju perilimfe pada telinga

dalam melalui membran semipermeabel atau melalui *Round Window Membrane* (RWM) dan *small mesh lacunar* (Phillips dan Westerberg, 2011). Difusi obat dikendalikan oleh gradien konsentrasi antara telinga tengah dan saluran timpani, serta dipengaruhi oleh beberapa faktor: berat molekul, gradien konsentrasi, lipofilisitas, muatan elektronik, dan ketebalan RWM (Meyer, 2013).

Obat dengan rute penggunaan intratimpani di antaranya gentamisin. Injeksi gentamisin intratimpani dapat menurunkan frekuensi dan keparahan Meniere (Pullens dan van Bethem, 2011) serta menunjukkan kontrol terhadap gejala vertigo 80,7% hingga 89,5% (Rah *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2016). Gentamisin memiliki efek vestibulotoksik. Pemberian sediaan ini secara langsung pada lapisan epitel telinga tengah dapat menyebabkan kerusakan komponen sel (Salt dan Plontke, 2018), neuroepitel vestibular, dan penurunan sensitifitas vestibula (Demarco *et al.*, 2010). Penggunaan dosis rendah dapat menimbulkan efek vestibulotoksik sebagai respon toksik langsung pada sel rambut. Gentamisin dapat menurunkan fungsi vestibular dengan cara merusak sel pada stria vaskularis koklea dan *planum semilunatum* pada *cristae ampullares* dari kanal semisirkular. Sel ini berperan dalam pengaturan ion dan produksi endolimfe sehingga kerusakan pada sel dapat menurunkan produksi endolimfe dan mengurangi gejala vertigo pada meniere. Penggunaan gentamisin dosis tinggi dapat merusak sel rambut dan menyebabkan gangguan pendengaran, sehingga pemberian dosis pada pasien harus selalu disesuaikan untuk memaksimalkan efek vestibular dan meminimalkan kerusakan koklea (Chia *et al.*, 2004). Gentamisin memiliki kelarutan yang tinggi dalam air dan tersedia dalam dosis 40 mg/mL untuk penggunaan intravena (IV) dan intratimpani (Salt dan Plonte, 2018). Selain itu, injeksi gentamisin intratimpani memiliki kemampuan menembus RWM yang baik sehingga, konsentrasi obat pada telinga dalam lebih besar. Namun, terapi ini memiliki efek ototoksik berupa

defisit vestibular permanen dan sejumlah 20% pasien mengalami hilang pendengaran. Injeksi kortikosteroid lebih disarankan bagi pasien karena memiliki efek samping kecil dan tidak menimbulkan hilang pendengaran atau kerusakan vestibular (Rauch, 2016), serta dapat digunakan untuk kerusakan telinga bilateral (Atrache *et al.*, 2016).

Dua *Cochrane systematic reviews* oleh Phillips dan Westerberg, 2011, serta Pullens dan Benthem, 2011, menunjukkan hasil bahwa penggunaan gentamisin atau steroid injeksi intratimpani memberikan hasil yang efektif dalam terapi meniere. Studi mengenai terapi meniere dengan injeksi intratimpani dengan menggunakan plasebo sebagai pembanding menunjukkan bahwa gentamisin (antibiotik golongan aminoglikosida dengan dosis 40 mg/mL), metilprednisolon (steroid dosis 62,5 mg/mL), latanoprost (agonis prostaglandin F2 alfa), deksametason (dosis 4 mg/mL), dan gansiklovir (dosis 50 mg/mL) menunjukkan hasil yang lebih efektif. Gentamisin memberikan efektivitas paling besar dan diikuti dengan metilprednisolon. Namun, karena efek samping gangguan pendengaran dari gentamisin memerlukan perhatian khusus maka metilprednisolon menjadi rekomendasi utama untuk terapi meniere melalui injeksi intratimpani (Naples *et al.*, 2018; Cao *et al.*, 2019). Latanoprost merupakan agonis PGF2 (Prostaglandin F2) (Winkler dan Fautsch, 2014). Latanoprost dapat menurunkan tekanan pada ruang endolimfe melalui peningkatan aliran dan pembuangan cairan pada saluran atau kantung endolimfe, serta menstimulasi reseptor FP pada sel rambut, *stria vascularis*, dan spiral ganglion (Stjernerchantz *et al.*, 2004).

Selain terapi obat, sebagai strategi pencegahan meniere menurut Cruz, 2014, dapat dilakukan dengan pemberian edukasi terkait Meniere pada pasien, perubahan gaya hidup, dan dorongan dari masyarakat untuk memperoleh informasi terkait meniere sebagai sarana peningkatan kualitas hidup pasien (Cruz, 2014). Namun, meniere merupakan gangguan yang

bersifat multifaktorial, dengan berbagai kofaktor penyebab timbulnya gejala pada meniere. Berdasarkan pada tujuan pemberian terapi terdapat beberapa mekanisme yang dapat memperbaiki kondisi patologis pasien meniere, sehingga penggunaan obat pada terapi meniere juga bergantung pada kondisi patologis tersebut. Selain itu, informasi terkait pengobatan meniere terutama di Indonesia masih terbatas. Hal ini, menjadi salah satu dasar dilakukannya penelitian ini yang bertujuan untuk mengkaji profil penggunaan obat pada pasien meniere khususnya di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah profil penggunaan obat pada pasien meniere di RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji profil penggunaan obat pada pasien meniere di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengkaji jenis, dosis, rute pemberian, dan frekuensi pemberian obat yang digunakan pada pasien meniere dikaitkan dengan data klinik pasien
2. Mengidentifikasi permasalahan obat meliputi efek samping potensial obat

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap pengembangan ilmu

Memberikan informasi dan gambaran mengenai profil penggunaan obat pada pasien meniere

1.4.2 Manfaat terhadap pelayanan kesehatan

Memberikan informasi dan masukan bagi klinisi dan farmasis mengenai profil penggunaan obat pada pasien meniere sebagai upaya peningkatan kualitas pelayanan kesehatan pasien.