

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tinnitus merupakan salah satu gangguan pendengaran berupa sensasi suara tanpa adanya rangsangan dari luar. Ciri – ciri dari tinnitus adalah suara yang muncul berasal dari dalam telinga pasien. Seringkali, tinnitus terjadi di salah satu telinga (unilateral), namun bisa juga terjadi pada kedua telinga (bilateral). Kenyaringan dan kekerasan dari suara yang timbul dapat bervariasi, seperti suara berdenging, berdengung, berderu, desisan, kibasan, desiran, dan suara klik (Dhingra, 2018). Tinnitus dapat disebabkan oleh beberapa hal menurut klasifikasinya, yaitu tinnitus subjektif/sensorineural dan tinnitus objektif/somatik. Tinnitus objektif mengacu pada suara somatik yang dapat dihasilkan oleh gangguan muskuloskeletal atau vaskular. Tinnitus objektif dapat didengar oleh orang lain melalui stetoskop dan mudah dibedakan dari tinnitus sensorineural melalui tipikal denyut, suara berulang atau tanpa sinkronisasi dengan denyut jantung. Tinnitus objektif disebabkan oleh pengaruh vaskular, meliputi suara denyut nadi, denyut vena, dan malformasi intravena. Selain itu, tinnitus dapat dihubungkan dengan disfungsi sendi temporomandibular (Bernhardt, 2004). Sebagian besar pasien mengalami tinnitus sensorineural diduga disebabkan oleh kerusakan pada bagian koklea atau perubahan jalur pendengaran pusat.

Tinnitus subjektif hanya dapat didengar oleh orang yang menderitanya. Penyebab tinnitus subjektif yang paling sering adalah gangguan pendengaran yang disebabkan oleh kebisingan, sehingga merusak sel – sel rambut di telinga bagian dalam (Chung, 2016). Tinnitus subjektif juga dapat disebabkan oleh kondisi otologis, meliputi tuli (*hearing loss*), *Meniere's disease*, kondisi toksikologis, meliputi penggunaan obat serta senyawa lain,

pengaruh somatik meliputi disfungsi sendi temporomandibula, cedera kepala atau leher, akibat tindakan traumatis, meliputi pembuangan serumen, kondisi neurologis, meliputi multiple sklerosis, hipotensi intrakranial mendadak, hipertensi intrakranial idiopatik, migrain vestibular, kondisi infeksius (akibat virus, bakteri dan fungi), pengaruh metabolis (hiperlipidemia, diabetes melitus dan kekurangan vitamin B₁₂ (Folmer, 2004; Schievink, 2006; Jindal, 2009; Neff, 2012).

Prevalensi tinnitus dilaporkan menunjukkan variasi yang besar pada beberapa studi epidemiologi (Axelsson, 1989; Demeester, 2007). Sebuah studi menunjukkan bahwa sekitar 80% orang dewasa pernah mengalami tinnitus dalam berbagai manifestasi klinik. Namun, prevalensi tinnitus kronis yang parah lebih sedikit, yaitu 4,1 - 15,1% (Park, 2014). Berdasarkan data *World Health Organizations* (WHO) sekitar 15% dari total populasi dunia mengalami tinnitus (Onishi *et al.*, 2017). Prevalensi tinnitus di beberapa negara, seperti Amerika Serikat adalah sekitar 45 juta orang dan di Eropa terdapat sekitar 70 juta orang yang mengalami tinnitus (*American Tinnitus Association*, 2018; Haider *et al.*, 2018). Beberapa variasi tinnitus disebabkan oleh etiologi dan perbedaan manifestasi klinik dalam tinnitus. Beberapa studi menyatakan bahwa prevalensi tinnitus meningkat dengan penambahan usia dan risiko terjadinya tinnitus pada pria lebih besar dibandingkan wanita (Moller, 2016).

Etiologi tinnitus bervariasi disebabkan oleh berbagai faktor, terutama penyakit yang mendasari, diantaranya adalah disfungsi saluran Eustasius, penyakit telinga tengah dan paparan bising. Namun, dalam sebagian besar kasus, tinnitus merupakan sebuah respon sistem saraf pusat terhadap masukan suara yang tidak normal ke dalam telinga (Moller, 2007). Seseorang dengan pendengaran normal dapat mengalami tinnitus saat mereka berada di tempat yang sepi (Tucker, 2005). Hal ini dapat berpengaruh terhadap sistem pendengaran (Yew, 2014). Sehingga, diagnosa

terhadap tinnitus dilakukan untuk menyatakan aspek fisiologis yang menjadi penyebab tinnitus.

Terapi tinnitus bertujuan untuk mengurangi keparahan gejala tinnitus serta meningkatkan kualitas hidup dari pasien (Wang, 2019). Terapi yang dapat diberikan kepada pasien tinnitus meliputi terapi farmakologis dan non farmakologis. Terapi farmakologis diberikan kepada pasien berdasarkan kondisi patofisiologis pasien. Kondisi patofisiologis yang menjadi penyebab munculnya tinnitus bervariasi, sehingga terapi untuk tinnitus juga bermacam – macam bergantung pada patofisiologisnya. Salah satu penyebab mayor terjadinya tinnitus adalah otitis media. Otitis media merupakan kondisi patologis pada telinga tengah yang disebabkan adanya infeksi oleh bakteri. Kerusakan epitel di timpani dan disfungsi tuba Eustasius mengganggu kondisi fisiologis penyerapan udara dan menyebabkan stagnasi sekresi, sehingga terjadi perubahan fungsi telinga tengah yang disertai oleh demam, rasa nyeri di telinga, dan tuli konduktif (Ramakrishnan, 2007). Penyakit ini dapat berkembang menjadi perforasi gendang telinga hingga telinga tengah. Terapi obat yang diberikan untuk otitis media ini adalah analgesik dan antibiotik oral maupun topikal. Analgesik yang diberikan adalah asetaminofen yang dapat juga dikombinasikan dengan ibuprofen sebagai terapi lini pertama untuk mengatasi rasa nyeri di telinga (AAP *guidelines*, 2013). Pemberian analgesik ini dapat dilakukan hingga tujuh hari untuk mengatasi otalgia (Dickson, 2014). Selain analgesik, pasien juga diberikan antibiotik untuk mengatasi infeksi bakteri di telinga tengah. Antibiotika yang terpilih memiliki kemampuan penetrasi hingga ke telinga tengah yang mempunyai *evidence* paling banyak adalah amoksisilin dan asam klavulanat sebagai kombinasi dengan amoksisilin (NHG *guidelines*, 2011; Beldfield *et al.*, 2015).

Selain itu, *Meniere's disease* juga menjadi salah satu penyakit yang dapat menyebabkan timbulnya gejala tinnitus. Serangan Meniere diawali

dengan gejala koklear berupa hilang pendengaran, bising di dalam telinga, rasa penuh pada telinga, dan diikuti dengan vertigo selama 20 menit hingga beberapa jam (Jonny Harcourt *et al.*, 2014). *Meniere's disease* disebabkan oleh fluktuasi pendengaran dan gangguan fungsi vestibular yang berkaitan dengan kegagalan mekanisme regulasi endolimfe dan perilimfe pada telinga dalam, penghantaran sinyal saraf eferen dan aferen, penghantaran sinyal intrasel, metabolisme, dan aliran darah (Rauch, 2016). Oleh karena itu pada *Meniere's disease*, terapi diberikan untuk mengurangi gejala vertigo dan memicu vasodilatasi pada pembuluh darah telinga dengan pemberian betahistin. Dosis awal betahistin yang diberikan adalah 48 mg/hari. Dosis dapat ditingkatkan hingga 480 mg/hari untuk pasien dengan kategori *Meniere's disease* berat atau apabila terapi tidak berhasil pada dosis rendah (Franziska *et al.*, 2011).

Gejala tinnitus yang dialami oleh seseorang dapat berdampak terhadap kualitas hidupnya. Hal ini dapat dilihat dari munculnya suara bising pada pendengaran yang dapat mempengaruhi kondisi mental, emosional, dan fisik dalam waktu yang lama pada tinnitus kronis, meskipun penderita masih dapat melakukan kegiatan sehari – hari (de Lacerda, 2016). Oleh karena itu, pasien tinnitus dengan gangguan psikiatri diberikan terapi farmakologi meliputi penggunaan obat – obatan, seperti obat golongan benzodiazepin, antagonis N-metil-D-aspartat reseptor (NMDAR), antagonis Dopamin D₂ (Park, 2016), antidepresan, antikonvulsan (Tunkel, 2014). Terapi obat tersebut bertujuan untuk mengatasi dampak tinnitus terhadap kondisi mental dan emosional pasien.

Terapi farmakologis tinnitus dengan gangguan psikiatri dapat diberikan dengan obat sedatif golongan benzodiazepin yang merupakan modulator positif alosterik reseptor *Gamma-Aminobutyric Acid* (GABA), sehingga dapat menstimulasi hambatan neurotransmisi dan meredakan gejala tinnitus dengan mengurangi sifat hiperaktivitasnya. Selain itu, benzodiazepin

mempunyai efek terhadap komorbid yang muncul pada pasien tinnitus, yaitu kecemasan dan insomnia yang umum menyerang pasien tinnitus. Obat dari golongan benzodiazepin yang mempunyai bukti terbanyak untuk mendukung penggunaannya adalah klonazepam (Lechtenberg, 1984; Bahmad, 2006; Han, 2012).

Obat lain yang dapat digunakan untuk terapi tinnitus dengan gangguan psikiatri adalah golongan antidepresan sering digunakan untuk manajemen tinnitus karena salah satu komorbid tinnitus adalah depresi. Terdapat hipotesis bahwa beberapa obat diduga memiliki efek langsung pada tinnitus karena banyak reseptor tempat obat bekerja juga terdapat dalam jalur pendengaran pusat (Baldo, 2012). Penggunaan antidepresan pada pasien tinnitus dengan depresi dan kecemasan sangat direkomendasikan karena kelompok pasien ini diuntungkan dari terapi antidepresan. Antidepresan yang mempunyai efek positif dalam mengurangi keparahan tinnitus adalah amitriptilin dan nortriptilin.

Selain itu, obat antikonvulsan juga dapat digunakan untuk pengobatan tinnitus dengan asumsi bahwa tinnitus berhubungan dengan hiperaktivitas sistem auditori sentral (Langguth, 2012). Antikonvulsan mengurangi hipereksitabilitas neuron melalui tiga mekanisme kerja farmakologis utama, yaitu menghentikan depolarisasi dengan menghalangi *voltage-gated sodium channel*, memperbesar aksi GABA, dan mengurangi transmisi glutamat (Hoekstra, 2011). Obat golongan antikonvulsan, yaitu lamotrigin dan karbamazepin menekan hipereaktivitas pusat pendengaran yang berhubungan dengan tinnitus (Chari *et al.*, 2018).

Obat lain yang juga dapat digunakan sebagai terapi tinnitus adalah golongan antagonis N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptor, yaitu acamprosate, antagonis NMDAR non-selektif dan agonis GABA, yang disetujui untuk pengobatan ketergantungan alkohol, menghasilkan peningkatan kondisi pemulihan yang signifikan dari tinnitus. Reseptor

NMDA (NMDAR) adalah jenis spesifik dari reseptor ionotropik glutamat, diberi nama demikian karena molekul agonis N-metil-D-aspartat yang mengikat secara selektif pada NMDAR. Acamprosate efektif dalam mengobati keparahan tinnitus tanpa menimbulkan banyak efek samping (Azevedo, 2007; Sharma, 2012).

Terapi lain untuk mengurangi keparahan tinnitus adalah dengan memodulasi jalur dopamin menggunakan obat antagonis dopaminergik. Jalur dopaminergik yang meliputi area prefrontal, area temporal primer, area asosiatif temporo-parietal, dan sistem limbik telah dinyatakan sebagai struktur yang mendukung model neurofisiologis persepsi tinnitus. Daerah serebral di mana tinnitus dirasakan adalah daerah identik tempat dopamin terlokalisasi (Lopez, 2005). Peningkatan aktivitas dalam jalur dopaminergik auditolimbik yang diduga berpotensi terlibat dalam aspek emosional tinnitus dan dapat menyebabkan tekanan pada penderita tinnitus. Teori ini menyediakan sarana untuk memodulasi tindakan dopamin menggunakan obat antagonis dopaminergik. Sulpiride, antagonis dopamin D₂ dan obat antipsikotik atipikal, secara signifikan mengurangi persepsi tinnitus, memodulasi jalur dopaminergik auditolimbik.

Terapi lain yang dapat diberikan untuk pasien tinnitus adalah injeksi intratimpani kombinasi lidokain dengan kortikosteroid menggunakan deksametason. Penggunaan steroid secara sistemik untuk penyakit telinga bagian dalam telah dilakukan sejak lama, tetapi karena efek samping sistemik potensial yang terjadi, metode terapi steroid sistemik bukanlah metode yang diunggulkan, terlebih ketika pengobatan diperlukan untuk jangka waktu lama. Penemuan reseptor steroid di telinga bagian dalam dan pengetahuan akan efek samping steroid bila diberikan secara sistematis menghasilkan metode penghantaran steroid ke telinga bagian dalam melalui telinga tengah dengan penyerapan melalui membran tingkap bundar. Obat-obatan dapat dihantarkan ke telinga bagian dalam dengan berbagai metode,

salah satunya adalah injeksi intratimpani. Injeksi intratimpani adalah teknik penghantaran obat yang termudah dan non invasif ke telinga bagian dalam (Sayoo, 2017). Terapi injeksi intratimpani kombinasi lidokain dan deksametason terbukti efektif untuk mengurangi keparahan tinnitus, terutama pada pasien yang gagal menggunakan terapi obat sistemik. Dosis yang digunakan adalah lidokain 2% dan deksametason 8 mg/2mL dengan rasio 1:1. Terapi dilakukan empat kali dalam satu minggu (Elzayat, 2016). Deksametason tanpa lidokain juga efektif untuk terapi tinnitus pada *Meniere's disease* dengan injeksi intratimpani dosis 0,4 – 0,5 mL (4 mg/mL) sekali dalam 1 minggu selama 3 minggu berturut – turut (Memari, 2014). Mekanisme perfusi intratimpani steroid dan lidokain untuk tinnitus masih belum jelas. Steroid diduga menunjukkan efeknya dengan melintasi membran tingkap bundar dan berikatan dengan reseptor steroid yang terdapat di telinga bagian dalam, sedangkan lidokain memiliki efek anestesi pada labirin. Mekanisme yang mendasari aksi steroid dalam mengobati tinnitus diduga menekan iritabilitas atau hipersensitivitas sel sensorik di telinga bagian dalam, pengurangan peradangan yang disebabkan oleh disfungsi autoimun yang dimediasi kekebalan, dan / atau efek langsung pada neuroepithelium telinga bagian dalam (Rarey, 1996).

Tinnitus merupakan gejala yang muncul akibat dari berbagai faktor. Kebiasaan dalam mendengarkan suara yang kencang, penggunaan obat yang bersifat ototoksik, dan adanya penyakit atau gangguan pada telinga, seperti penyakit Meniere, otitis media dan tuli sensorineural. Tinnitus akut dan kronis juga dapat menyebabkan munculnya komorbid, seperti gangguan emosional, insomnia, dan depresi. Maka dari itu, pengobatan tinnitus seringkali didasarkan pada penyakit yang menyertai atau komorbidnya. Sampai saat ini, tatalaksana terapi tinnitus berbeda – beda di setiap negara. Oleh karena itu studi ini menarik untuk dipelajari mengingat insiden dan prevalensi di dunia cukup tinggi, sehingga perlu diketahui obat – obat yang

efektif digunakan pada pasien tinnitus melalui penelitian profil penggunaan obat.

1.2 Rumusan Masalah

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

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

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

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengkaji jenis, dosis, rute pemberian dan frekuensi pemberian obat yang digunakan pada pasien tinnitus.
2. Mengidentifikasi permasalahan obat meliputi efek samping potensial.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan masukan bagi klinisi dan farmasis mengenai profil penggunaan obat pada pasien tinnitus sebagai upaya peningkatan kualitas pelayanan kesehatan pasien.