

Article Review

Ototoksisitas Aminoglikosida

Fransiska^{1*}

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya, Raya Kalirungkut, Surabaya-Indonesia 60293

*corresponding author: fransiskahutahaean@staff.ubaya.ac.id

Abstract—Aminoglycoside are categorized as cochleotoxic and vestibulotoxic drugs that can cause patients to experience hearing loss or vertigo, depends on what type of aminoglycoside consumed. This paper discuss type, pharmaceutical preparation, pharmacokinetics, work mechanism and clinical use of aminoglycoside. How to diagnose, treatment, and also how to prevent aminoglycoside ototoxicity are also explained further in this paper.

Keywords: ototoxicity, aminoglycoside, hearing loss, oscilopsia test, Hamalgy test, Head thrust test

Abstrak—Golongan obat aminoglikosida mampu menyebabkan kokleotoksik, maupun vestibulotoksik sehingga penderita mengalami penurunan pendengaran atau vertigo. Hal tersebut tergantung dari jenis aminoglikosida yang dikonsumsi. Tulisan ini membahas berbagai jenis aminoglikosida, sediaan, farmakokinetik, mekanisme kerja, dan penggunaannya secara klinis. Diagnosis yang meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang, terapi, dan pencegahan ototoksisitas yang disebabkan oleh aminoglikosida turut dipaparkan lengkap.

Kata kunci: ototoksisitas, aminoglikosida, penurunan pendengaran, tes oscilopsia, tes Hamalgy, Head thrust test

PENDAHULUAN

Klinisi perlu menyadari terdapat sejumlah obat yang dapat menyebabkan kerusakan seluler telinga bagian dalam. Penurunan pendengaran yang disebabkan ototoksisitas membuat ketidakmampuan dan memengaruhi kualitas hidup penderita. Pengaruh ototoksik pada sistem vestibular dapat menghasilkan gangguan keseimbangan yang mengganggu aktivitas dalam kehidupan sehari-hari. Pengenalan terhadap tanda dini ototoksisitas akan menghentikan pemakaian obat penyebab dan pada akhirnya meminimalkan penurunan pendengaran permanen dan gangguan keseimbangan [1].

Aminoglikosida termasuk salah satu kelas antimikroba yang konvensional. *Therapeutic window* yang sempit, sifat nefrotoksik, ototoksik dan kehadiran antibiotika spektrum luas seperti sefalosporin, karbapenem, dan fluoroquinolon membuat penggunaan aminoglikosida dibatasi dalam dua dekade terakhir ini. Keunggulan melawan patogen gram negatif yang resisten terhadap banyak obat seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter spp*, harga yang murah, dan resistensi yang rendah merupakan alasan obat ini tetap dipakai. Aktivitas sinergis ditunjukkan aminoglikosida bila dikombinasikan dengan antibiotik β laktam tertentu [2] [3].

Toksisitas aminoglikosida meliputi nefrotoksik dan ototoksik. Nefrotoksisitas terjadi pada 5%-25% penderita yang menerima aminoglikosida dalam dosis terbagi. Insiden ototoksisitas aminoglikosida masih merupakan kontroversi, peneliti menyebut angka 3%-41% untuk gangguan pendengaran, sedangkan gangguan vestibuler terjadi 1%-11% [1][3][4].

Referat ini bertujuan membahas ototoksisitas yang disebabkan aminoglikosida, sehingga diperoleh pemahaman yang lebih baik dan usaha deteksi dini maupun diagnosis ototoksisitas aminoglikosida dapat dilakukan.

Aminoglikosida

Jenis Aminoglikosida

Aminoglikosida memiliki kecenderungan ke arah kokleotoksik atau vestibulotoksik. Kokleotoksik berkaitan dengan jumlah grup amino bebas ($-NH_2$), sedangkan vestibulotoksik sesuai dengan jumlah grup metilamin yang bebas ($-NHCH_3$) [5]. Aminoglikosida adalah produk fermentasi atau turunan semisintetik dari spesies *Streptomyces* atau *Micromonospora*. Aminoglikosida dengan akhiran "mycin" (streptomycin, neomycin, kanamycin, paromomycin,

spectinomycin dan tobramycin) berasal dari *Streptomyces*, sedangkan yang berakhiran “micin” (gentamicin, netilmicin dan amikacin) berasal dari *Micromonospora* [1][3]. Seluruh kelas aminoglikosida memiliki karakteristik umum yang sama dalam struktur kimia dan aktivitas biologi, tetapi berbeda dalam potensi toksisitas. Obat yang termasuk dalam kelas aminoglikosida mampu mempengaruhi fungsi koklea dan vestibuler secara bersamaan, tetapi tiap obat memiliki efek dominan di salah satu fungsi telinga bagian dalam [6].

Streptomysin dan gentamisin lebih mengganggu fungsi vestibuler, sedangkan amikasin, neomysin dan kanamysin lebih merusak koklea. Tobramysin mengganggu fungsi vestibuler dan koklea sama besar, walaupun literatur lain mengatakan obat ini lebih dominan ke vestibulotoksik. Sisomisin dan isпамisin tidak tersedia di Indonesia sehingga tidak dibahas di referat ini [4][6]. Ototoksisitas dari gentamisin, tobramysin dan amikasin hampir sama besarnya, tetapi netilmisin lebih ringan toksisitasnya dibanding ketiga obat yang disebut sebelumnya [7]. Tabel 1 di bawah ini menunjukkan efek dominan, asal, dan tahun penemuan preparat aminoglikosida. Tabel ini diolah dari beberapa sumber.

Tabel 1

Obat Golongan Aminoglikosida, Efek Dominan, Asal dan Tahun Ditemukan [3][6][8]

Nama Obat	Kokleotoksik	Vestibulotoksik	Asal & Tahun Penemuan
Streptomysin	+	+++	<i>S. griseus</i> , 1944
Tobramysin	+	+++	<i>S. tenebrarius</i> , 1968
Gentamisin	+	+++	<i>M. purpurea</i> dan <i>M. echinospora</i> , 1963
Dehidrostreptomysin	+++	+	<i>S. griseus</i>
Neomysin	+++	+	<i>S. fradiae</i> , 1949
Kanamysin	+++	+	<i>S. kanamyceticus</i> , 1957
Amikasin	+++	+	<i>S. kanamyceticus</i> , 1972
Spectinomycin			<i>S. spectabilis</i> , 1962
Paromomycin			<i>S. fradiae</i> , 1959
Netilmisin			<i>M. inyoensis</i> , 1975

Penggunaan Klinis

Secara umum, aminoglikosida dipakai sebagai terapi febris karena neutropenia, infeksi berat di ICU, sepsis atau syok sepsis, tuberkulosis, profilaksis bedah, pencegahan terhadap infeksi sekunder pada kondisi kronis seperti *cystic fibrosis*, endokarditis bakterial, osteomielitis dan komplikasi infeksi abdomen yang disebabkan bakteri gram negative [2][7]. Infeksi pada kepala dan leher yang menggunakan kelas obat ini adalah sinusitis akut dan kronik, otitis media akut, abses leher dalam dan kolesteatoma yang terinfeksi [9].

Streptomysin dan kanamysin sangat toksik baik terhadap koklea maupun vestibulum, tetapi kedua antibiotik ini tetap digunakan untuk terapi tuberkulosis dan ototoksisitas terjadi pada sekitar 20% penderita tuberkulosis yang menerima terapi dengan obat tersebut [7]. Gentamisin, tobramysin, dan amikasin merupakan aminoglikosida antipseudomonas. Gentamisin sering dipakai sebagai antibiotik profilaksis sebelum pembedahan. Hal ini tidak memberikan risiko ototoksik. Neomysin adalah aminoglikosida yang paling kokleotoksik dari semua obat di kelasnya, karena itu obat ini hanya untuk pemakaian topikal saja [9].

Aminoglikosida mempunyai kemampuan yang sangat baik menghadapi *Eschericia coli*, *Klebsiella pneumonia* dan *Enterobacter spp* dan angka resistensi aminoglikosida terhadap patogen tersebut sangat rendah di berbagai bagian dunia. Aminoglikosida (terutama amikasin) bersama dengan karbapenem dan polimiksin memiliki aktivitas yang sangat baik dalam melawan organisme yang resisten terhadap banyak obat seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter spp* [2][7][9]. Tabel 2 memberikan ilustrasi tiap jenis obat golongan

aminoglikosida yang efektif terhadap jenis kuman dan penyakit juga sediaan yang ada di Indonesia.

Tabel 2

Nama Obat, Sensitivitas Terhadap Kuman, Penyakit dan Sediaan [9]

Nama Obat	Jenis Kuman	Penyakit	Sediaan
Streptomysin	<ul style="list-style-type: none"> • <i>M. tuberculosis</i>, • <i>H. influenzae</i> • <i>E. coli</i> • <i>P. vulgaris</i> • <i>K. pneumonia</i> • <i>A. aeruginosa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberkulosis • Bakterial endokarditis 	Injeksi
Tobramysin	<ul style="list-style-type: none"> • Hampir sama dengan streptomysin, • <i>P. aeruginosa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cystic fibrosis</i> dengan infeksi sekunder yang disebabkan <i>Pseudomonas aeruginosa</i>¹⁰ • Sepsis • Infeksi GIT, kulit, tulang dan jaringan lunak 	Injeksi Topikal
Gentamisin	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella spp</i> • <i>Proteus spp</i> • <i>E. coli</i> • <i>P. aeruginosa</i> • <i>Enterobacter spp</i> • <i>Serratia spp</i> • Mayoritas infeksi <i>Staphylococcus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis • Profilaksis bedah • ISK, infeksi kulit dan jaringan lunak • Meningitis 	Topikal Injeksi
Neomysin	<ul style="list-style-type: none"> • Gram negatif dan positif 	<ul style="list-style-type: none"> • Otitis externa 	Topikal
Kanamysin	<ul style="list-style-type: none"> • <i>M. tuberculosis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis • Sterilisasi usus • Tuberkulosis 	Injeksi Oral
Amikasin	Gram negatif, terutama yang resisten terhadap gentamisin dan tobramysin	<ul style="list-style-type: none"> • Luka bakar • Antibiotika setelah operasi 	Injeksi

Farmakokinetik

Aminoglikosida memasuki telinga bagian dalam dengan cepat setelah pemberian melalui suntikan. Obat ditemukan di telinga bagian dalam beberapa menit setelah injeksi dan mencapai *plateau* 30 menit sampai 3 jam setelah pemberian. $T_{1/2}$ aminoglikosida di pembuluh darah dicapai sekitar 3–5 jam kemudian, tetapi di cairan telinga bagian dalam tetap ditemukan berbulan-bulan setelah terapi dihentikan [11]. Aminoglikosida tidak mudah diabsorpsi dalam pemberian oral, sangat larut dalam air dan sulit menembus lapisan lipid pada membran sel.

Keadaan basa meningkatkan aktivitas antibakteri, sebaliknya lingkungan asam (misalnya di lambung) menurunkan aktivitasnya [1][3].

Aminoglikosida diekskresi melalui ginjal sehingga pada penurunan fungsi ginjal dosis harus dikurangi atau sebaiknya dihentikan. Golongan obat ini tidak menembus sawar otak. Aminoglikosida memiliki daya bunuh tergantung konsentrasi dimana obat membunuh bakteri lebih cepat dan efisien bila diberikan dengan konsentrasi tinggi. Hal ini dapat dicapai dengan 1 kali dosis dibanding 2 kali atau 3 kali pemberian dalam sehari [5].

Interaksi aminoglikosida dengan *loop diuretic* mampu meningkatkan potensi ototoksisitas dari golongan obat tersebut karena meningkatkan permeabilitas dari pembuluh darah striae sehingga konsentrasi obat di dalam skala media meningkat. Dosis tunggal asam etakrinik atau manitol yang diberikan bersamaan dengan pemberian kanamycin dapat menghasilkan penurunan pendengaran permanen yang berat [7]. Toksisitas pada ginjal umumnya *reversible* karena sel tubular ginjal dapat berproliferasi dan mengganti sel yang rusak karena aminoglikosida, tetapi ototoksisitas umumnya terjadi permanen karena sel rambut telinga bagian dalam tidak mempunyai kemampuan yang sama dengan sel tubular ginjal [2]. Sifat nefrotoksik dan ototoksik membuat antibiotik yang termasuk dalam kelas aminoglikosida tidak dianjurkan untuk diberikan kepada ibu hamil [12].

Cara kerja

Aminoglikosida merupakan bakterisidal yang bekerja di beberapa bagian sel bakteri. Pertama, pada bagian kation antibiotik ini berikatan dengan anion di bagian luar membran organisme gram negatif sehingga mengganggu integritas dinding sel bakteri dan menyebabkan fungsi permeabilitas dari dinding sel bakteri menjadi terganggu. Kedua, aminoglikosida menghambat sintesis protein bakteri dengan cara mengikat subunit ribosom 30S, selanjutnya terjadi kesalahan pembacaan dari kode genetik dan penghambatan translokasi. Pemanjangan rantai asam amino gagal terbentuk sehingga bakteri mati [3][12]. Kemampuan antibakteri ini tergantung dari kemampuan aminoglikosida mengganggu sintesis protein di sel bakteri. Gangguan sintesis protein mempengaruhi *turnover* protein dan akhirnya membuat bakteri mati [13].

Ototoksisitas Aminoglikosida

Ototoksisitas aminoglikosida adalah suatu kecenderungan aminoglikosida, baik pemberian secara sistemik maupun topikal, yang menyebabkan penurunan fungsi dan kerusakan seluler di telinga bagian dalam, yaitu koklea, vestibulum atau nervus vestibulokoklearis [5][6][14]. Pengaruh ototoksisitas umumnya terjadi simetris, kecuali pada pemakaian topikal tetes telinga aminoglikosida ke dalam kavum timpani dimana ototoksisitas yang terjadi unilateral [15]. Sejumlah faktor yang mempengaruhi ototoksisitas adalah penurunan fungsi ginjal, dosis tinggi, penggunaan jangka panjang (lebih dari 10 atau 14 hari), pemberian bersamaan dengan obat ototoksik lainnya, peningkatan serum aminoglikosida, penderita berumur lebih dari 60 tahun, tuli sensorineural sebelumnya dan riwayat ototoksisitas sebelumnya [6][8][9][14][16][17]. Hal ini lebih jelas terlihat di Tabel 3 di bawah ini yang diolah dari beberapa sumber.

Tabel 3

Faktor Risiko Ototoksisitas Aminoglikosida [6][8][9][14][16][17]

Faktor Risiko	
Berhubungan dengan obat	<ul style="list-style-type: none">• Pemakaian aminoglikosida > 10 hari
Berhubungan dengan pasien	<ul style="list-style-type: none">• Umur > 60 tahun• Penurunan fungsi ginjal• Genetik• Tuli sensorineural sebelumnya• Riwayat ototoksisitas sebelumnya
Berhubungan dengan dokter	<ul style="list-style-type: none">• Pemakaian bersamaan dengan diuretik atau ototoksik yang lain• Gagal mendeteksi tanda awal ototoksik

Penelitian pada binatang menunjukkan bahwa pemberian asam etakrinik bersamaan dengan kanamysin menyebabkan penurunan pendengaran dengan cepat, sesuai dengan kerusakan ireversibel dari sel rambut di koklea tikus [18].

Individu dengan defek atau mutasi pada gen di mitokondria 12S rRNA yaitu di A1555G memiliki kerentanan terhadap ototoksisitas aminoglikosida. Ahli genetika menemukan bahwa hal ini diturunkan secara eksklusif oleh wanita [5][7][8][13][14][19]. Aminoglikosida menyebabkan disfungsi dari mitokondria penderita yang memiliki kerentanan sehingga terjadi inhibisi pada translasi, selanjutnya sintesis protein mitokondria terganggu. Hal ini menyebabkan pengurangan produksi ATP intraseluler dan penumpukan ion kalsium dan kalium di sitoplasma yang berakhir dengan kematian sel di koklea [14]. Mutasi ini banyak dilaporkan terjadi pada keturunan Asia, Arab – Israel, tetapi belum ditemukan pada keturunan Amerika dan Swiss [7][13][19].

Patofisiologi ototoksisitas aminoglikosida

Mekanisme ototoksisitas.

Ototoksisitas yang terjadi pada koklea, vestibuler dan Nervus Auditorius dapat terjadi karena pemakaian sistemik dan topical [13][14]. Aminoglikosida membentuk kompleks dengan logam transisi seperti besi dan tembaga, kompleks ini merupakan aktif redoks yang bila bereaksi dengan donor elektron seperti asam arakidonat akan membentuk *reactive oxygen species (ROS)* atau radikal bebas seperti superoksida, radikal hidroksi dan hidrogen peroksida. *Reactive oxygen species* bertanggung jawab terhadap kerusakan sel yang disebabkan oleh aminoglikosida [11][20].

Reactive oxygen species menyebabkan pertahanan antioksidan melemah dan mengubah keseimbangan glutation. *Reactive oxygen species* akan mengaktifkan c Jun N terminal kinase (JNK). C Jun N terminal kinase mempengaruhi transkripsi gen pada nukleus dan mengaktifkan apoptosis dan nekrosis dari sel rambut koklea. Sel rambut luar dari koklea lebih sensitif terhadap radikal bebas dibandingkan sel rambut dalam dan sel penyangga. Sel rambut luar di bagian basal lebih sensitif bila dibandingkan bagian apex [11][21].

Mekanisme yang terjadi di vestibuler kurang dieksplorasi oleh peneliti, tetapi diasumsikan mekanisme yang sama terjadi di kedua organ telinga bagian dalam kurang lebih sama [11]. Tetes telinga yang mengandung aminoglikosida lebih sering dilaporkan menyebabkan toksisitas vestibuler [22]. Tetes telinga mencapai telinga bagian dalam melalui beberapa cara, yaitu melewati membran foramen rotundum, ligamen anular dari stapes, mikrofraktur kongenital atau didapat, lubang pada kapsul otik dan yang terakhir kemungkinan berasal dari pengambilan sistemik oleh mukosa telinga tengah [14][23]. Tetes telinga topical

yang mengandung neomysin dan gentamisin pada keadaan membran timpani yang perforasi akan membuat obat tersebut melewati membran foramen rotundum, yang merupakan *point* potensial antara telinga tengah dan telinga dalam dan akhirnya mencapai labirin membranosa [1][6].

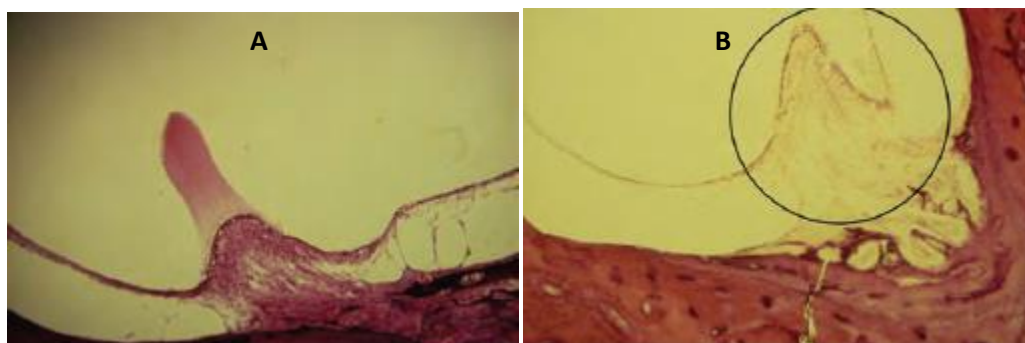
Terapi topikal kulit dapat menyebabkan penurunan pendengaran bila bagian yang diterapi sangat luas karena memungkinkan terjadinya absorpsi sistemik yang tinggi, misalnya pada luka bakar yang luas dan irigasi luka peritoneal [9].

Patologi.

Penelitian dengan mikroskop membuktikan bahwa kerusakan yang diakibatkan oleh aminoglikosida terjadi pada sel sensoris organ Corti, krista ampularis dan makula dari sakulus dan utrikulus. Mikroskop elektron memperlihatkan bahwa kerusakan terjadi pada barisan pertama dari sel rambut, terutama bagian basal dari koklea dan neuron ganglion spiral [5]. Sel rambut luar merupakan bagian yang paling rentan terkena ototoksisitas, tetapi sel rambut dalam dapat terkena dampak bila pemberian aminoglikosida dalam dosis tinggi dan pemberian dalam jangka panjang. Kelompok obat ini terkonsentrasi secara selektif di sel rambut bila berada di ruang perilimfatik [13].

Sel rambut luar organ Corti umumnya yang pertama kali menunjukkan tanda intoksikasi. Kerusakan bervariasi mulai dari stereosilia yang rusak di permukaan sel rambut sampai kehilangan seluruh sel rambut, sehingga yang tertinggal hanya sedikit sel penunjang. Kerusakan parah ditandai dengan menghilangnya sel rambut bagian dalam dan sel spiral ganglion. Kehilangan sel rambut koklea akan berakibat degenerasi pada Nervus Auditorius [7]. Neomysin, kanamysin, amikasin, sisomysin dan dihidrostreptomysin merusak koklea dengan cara merusak sel rambut luar dimulai dari bagian basal dan berlanjut ke arah apeks koklea [8][14].

Proses ototoksisitas vestibuler dimulai dari kerusakan sel rambut di bagian apeks krista ampularis. Bila berlanjut maka kehilangan sel rambut menuju reseptor vestibuler perifer, membran otokonia dan permukaan otolit tidak luput dari kerusakan [23]. Streptomysin, gentamisin dan tobramysin secara selektif merusak sel rambut di krista ampularis, tetapi bila diberi dalam dosis tinggi juga memungkinkan terjadinya kerusakan pada koklea. Sel rambut tipe I di vestibulum lebih rentan daripada tipe II, krista ampularis lebih sensitif terhadap toksisitas dibandingkan makula utrikulus dan sakulus [7].



Gambar 1. A. Normal kupula. B. Kupula, sel rambut tipe I dan II menghilang akibat ototoksisitas gentamisin pada ampula [14].

Diagnosis

Anamnesis

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 memberat 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 [5][6][7][13].

Pemeriksaan

Bila aminoglikosida direncanakan untuk diberikan maka fungsi koklea penderita harus diperiksa. Pemeriksaan yang dilakukan meliputi audiometri nada murni, *otoacoustic emission*, tes fungsi vestibuler dan *brainstem evoked response audiometry* (BERA) [15]. Pemeriksaan dilakukan terutama pada penderita dengan risiko tinggi dan penderita yang pekerjaannya sangat terganggu bila terjadi penurunan fungsi telinga bagian dalam [5][7]. Usaha dalam mendeteksi ototoksisitas aminoglikosida secara dini sangat penting sehingga kerusakan lebih lanjut dapat dicegah untuk kebaikan penderita [7].

Audiometri nada murni.

Aminoglikosida mengganggu pendengaran pada frekuensi tinggi di awal pengobatan, sehingga sebaiknya dilakukan pemeriksaan audiometri nada murni sebagai *baseline* pada frekuensi 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, 6 kHz dan 8 kHz sebelum memulai pengobatan sampai 2 minggu pertama terapi dijalankan. Monitoring gangguan pendengaran dilakukan selama terapi, yaitu setiap minggu sampai 6 bulan setelah terapi dihentikan [5][6][13]. Audiometri nada murni dasar sangat dibutuhkan sebelum pemberian aminoglikosida, terutama pada penderita manula yang kemungkinan sudah menderita kondisi penurunan pendengaran frekuensi tinggi sebelumnya [1].

Gangguan pendengaran yang terjadi adalah sensorineural, yakni deteksi dini ototoksisitas aminoglikosida akan menghasilkan peningkatan ambang dengar 15 dB atau lebih pada 6 kHz dan 8 kHz dibandingkan audiometri nada murni sebelumnya, baik unilateral atau bilateral. Hal ini dapat terjadi 5-7 minggu sejak permulaan terapi dengan aminoglikosida [6]. Audiometri nada murni frekuensi tinggi diatas 8 kHz terbukti dapat mendeteksi ototoksisitas aminoglikosida lebih dini, tetapi alat ini membutuhkan kalibrasi frekuensi yang teratur dan *earphone* yang khusus sehingga tidak banyak rumah sakit yang memiliki fasilitas ini [1][7].

Kriteria yang dipakai oleh *American Speech Language Hearing Association (ASHA)* dalam menentukan kecurigaan ototoksisitas pada penggunaan aminoglikosida ada tiga, pertama bila terjadi peningkatan ambang dengar sebesar 20 dB pada satu frekuensi, kedua peningkatan ambang dengar sebesar 10 dB pada dua frekuensi berdekatan dan terakhir adalah kehilangan respon pada tiga frekuensi [24].

Otoacoustic emission.

Otoacoustic emission (OAE) merupakan produk akustik dari gerakan sel rambut luar koklea. *Otoacoustic emission* lebih sensitif dalam mendeteksi disfungsi auditori daripada audiometri nada murni frekuensi tinggi selama terapi. Ada dua macam OAE yaitu *transient evoked otoacoustic emission* (TEOAE) dan *distortion product otoacoustic emission* (DPOAE). *Distortion product otoacoustic emission* lebih sensitif daripada TEOAE, karena DPOAE dapat mendeteksi lesi kecil di sepanjang organ Corti atau mendeteksi perubahan aktivitas sel rambut luar sebelum lesi cukup besar untuk dideteksi dengan audiometric [7][13][24]. Tes ini relatif terjangkau, cepat, objektif, praktis dan tidak membutuhkan ruang kedap suara, sehingga menjadikan tes ini sangat berguna, bahkan dalam mendeteksi ototoksisitas pada pasien yang tidak dapat memberikan respon subjektif yang dapat dipercaya [13].

Tes fungsi vestibuler.

Input sensoris dari organ terminal vestibuler, sistem visual, somatosensoris dan sistem proprioseptif terintegrasi di batang otak, serebelum dan kadangkala dipengaruhi oleh korteks serebral. Neuron di nukleus vestibuler membentuk traktus vestibulospinal dan traktus vestibuloserebular. Hubungan antara vestibuler dan nukleus di okulomotor merupakan bagian fasikulus longitudinal medialis, membentuk dasar anatomi dari refleks vestibulo-okuler [17].

Berbagai tes fungsi vestibuler yang dapat dilakukan secara langsung (*bedside*) selama pemberian obat adalah tes oscilopsia (perubahan lapangan pandang dinamik selama pergerakan aktif kepala), tes *head shake* dan tes *Halmagyi (head thrust)* [14]. Tes oscilopsia (*dynamic visual aquity testing*) dilakukan dengan cara penderita diminta untuk membaca baris terbawah dari papan *Snellen* yang diletakkan sejauh 20 kaki pada waktu istirahat, selanjutnya kepala penderita digerakkan dan kembali penderita diminta membaca baris terbawah dari papan *Snellen*. Bila terdapat penurunan kemampuan visual lebih dari 2 baris mengindikasikan gangguan vestibuler bilateral yang signifikan dan hal ini khas pada ototoksitas [13][14][17].

Pemeriksaan *head shake* merupakan tes yang sensitif terhadap lesi vestibuler unilateral. *Head shake nystagmus* merupakan respon involunter yang berguna untuk membedakan *dizziness* psikogenik dengan disfungsi vestibuler perifer. Kepala penderita digerakkan secara horizontal dengan cepat, setelah itu diamati apakah terjadi nistagmus atau tidak. Fase lambat terjadi ke arah lesi sedangkan fase cepat terjadi menjauhi lesi [13].

Manuver *head thrust* dilakukan dengan menundukkan kepala penderita 30 derajat kemudian penderita menoleh ke lateral 15-30 derajat, tetapi mata tetap fokus ke target pusat (misal ke hidung pemeriksa). Kepala penderita digerakkan kembali ke pusat, mata tetap fokus ke target pusat. Perhatikan apakah ada gerakan sakadik pada mata pasien akibat kurangnya fiksasi visual pada saat pemeriksaan. Berkurangnya fiksasi visual berhubungan dengan menurunnya fungsi kanalis semisirkularis ipsilateral (sisi lesi) [5][24][25].



Gambar 2. Pemeriksaan *head thrust*. A. Kepala penderita ditundukkan 30°. B. Kepala penderita ditolehkan ke lateral kurang dari 30° secara cepat dengan mata penderita fokus ke hidung pemeriksa. C. Kepala penderita digerakkan ke tengah kembali. D. Tindakan pada B diulangi ke arah kontralateral dengan cepat. E. Perhatikan gerakan sakadik yang terjadi [25].

Pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk evaluasi sistem keseimbangan secara objektif di antaranya adalah elektronystagmografi (ENG), kursi berputar (*rotational chair*), tes sakulokolik, *vestibular evoked potentials* dan *computerized dynamic posturography (CDP)*. Pemeriksaan tersebut dilakukan untuk mengukur kemampuan secara kuantitatif dan objektif, tetapi pemeriksaan di atas membutuhkan ruangan khusus sehingga tidak praktis dilakukan dan tidak banyak institusi yang memiliki alat tersebut [14][17].

Pemeriksaan BERA.

Beberapa kasus ditemukan bahwa toksisitas memengaruhi komponen saraf auditori tanpa merusak sel rambut koklea. Hal ini dikenal dengan neuropati auditori. Perubahan yang terjadi adalah perubahan yang signifikan pada audiometri nada murni dengan hasil OAE yang normal atau *pass*. Pemeriksaan terbaik dalam memonitor efek toksik pada Nervus Auditorius adalah dengan BERA. Kerusakan yang terjadi pada Nervus Auditorius atau brainstem ditunjukkan melalui peningkatan waktu laten. Pemeriksaan ini perlu dilakukan bila ada indikasi [13].

Pemeriksaan tambahan

Pada keadaan ketika penderita mengalami penurunan fungsi ginjal dan aminoglikosida diberikan, maka perlu dimonitor kadar serum aminoglikosida untuk penyesuaian dosis. Kadar puncak serum aminoglikosida diperiksa dengan cara mengambil darah 60 menit setelah infus intravena atau setelah suntikan intramuskuler aminoglikosida. Kadar serum pertengahan diperiksa 30 menit sebelum dosis berikutnya. Jadwal pemeriksaan kadar serum aminoglikosida tergantung fungsi ginjal, semakin tidak stabil fungsi ginjal, maka pemeriksaan menjadi lebih sering [9].

Terapi

Penurunan pendengaran sensorineural yang permanen dapat diatasi dengan alat bantu dengar atau implan koklea. Monitoring fungsi pendengaran selayaknya dilakukan selama terapi sampai beberapa bulan setelah terkena efek ototoksik dari aminoglikosida. Toksisitas vestibular diterapi dengan rehabilitasi vestibuler yang mempercepat kompensasi vestibuler. Fungsi vestibuler dapat kembali sampai 12 bulan setelah vestibulotoksisitas terjadi [7].

Pencegahan

Pencegahan dapat dilakukan dengan beberapa hal berikut ini.

- a. Substitusi aminoglikosida dengan antibiotik jenis lain begitu didapatkan gejala dini ototoksisitas.
- b. Antioksidan
Mekanisme meminimalisasi kematian sel dengan pemberian antioksidan ini diawali dengan proses pencegahan aminoglikosida menjadi sebuah *cytotoxin* yang menyebabkan disfungsi mitokondria dan menurunkan level ROS sehingga pada akhirnya mampu meminimalisasi kematian sel [1]. Contoh antioksidan antara lain:
 - *Iron chelators* yaitu desferoxamin dan 2,3-dihidroksibenzoat.
 - Vitamin E
 - Asam askorbat
 - Glutation [5][7]
 - N-asetil-sistin
 - Natrium thiosulfat [20]
- c. Aspirin
- d. Penyesuaian dosis bagi penderita gangguan ginjal. Pada penderita dengan gangguan ginjal, dosis pemeliharaan dari aminoglikosida adalah setengah dari dosis normal [6][9].
- e. Pada penggunaan tetes telinga yang mengandung aminoglikosida perlu diingat hal berikut, yaitu penggunaan tetes telinga diusahakan jangka pendek (kurang dari 7 hari) atau dihentikan begitu otore berhenti, monitoring fungsi pendengaran dan fungsi vestibuler secara teratur dan pemilihan obat topikal didahulukan yang tidak menyebabkan ototoksisitas misalnya fluoroquinolon [14].

KESIMPULAN

Ototoksisitas aminoglikosida adalah penurunan fungsi dan kerusakan seluler di telinga bagian dalam, dalam hal ini koklea, vestibulum atau nervus vestibulokoklearis, yang disebabkan oleh penggunaan aminoglikosida baik sistemik maupun topikal.

Gejala ototoksisitas koklea meliputi tinitus dan penurunan pendengaran sensorineural pada kedua telinga atau satu telinga. Penurunan pendengaran akan mengenai frekuensi tinggi terlebih dahulu sebelum mengenai frekuensi percakapan. Gejala ototoksisitas pada vestibuler ditandai dengan gangguan keseimbangan atau oscilopsia.

Deteksi dini pada ototoksisitas meliputi anamnesis dan pemeriksaan, baik audiometri nada murni, *otoacoustic emission* dan tes fungsi vestibuler. Deteksi dini ototoksisitas dapat menemukan peningkatan ambang dengar 15 dB atau lebih pada 6 kHz dan 8 kHz, baik unilateral atau bilateral, umumnya terjadi 5-7 minggu sejak permulaan terapi dengan aminoglikosida. Deteksi dini sangat penting dalam ototoksisitas aminoglikosida sehingga kerusakan lebih lanjut pada telinga bagian dalam dapat dicegah. Terapi ototoksisitas aminoglikosida meliputi alat bantu dengar atau implan koklea dan rehabilitasi vestibuler.

PUSTAKA ACUAN

1. Chang KW. Ototoxicity. In: Johnson JT, Rosen CA, Newlands S, Amin M, Branstetter B, Casselbrant M, et al, eds. *Bailey's head and neck surgery—otolaryngology*. 5th ed. Vol 2. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2014. p. 2542-8.
2. Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, Ammari C, Falagas ME. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs* 2011; 71 (17):2277-94.
3. Blakley BW. Intratympanic gentamicin in the treatment of meniere's disease. In: Roland PS, Rutka JA, eds. *Ototoxicity*. 1st ed. London: BC Decker Inc; 2004. p. 191-5.
4. Ghodsian NF. Genetic factors in aminoglycoside ototoxicity. In: Roland PS, Rutka JA, eds. *Ototoxicity*. 1st ed. London: BC Decker Inc; 2004. p. 144-9.
5. Roland NJ, Mcrae RDR, Mccombe AW. Ototoxicity. In: Roland NJ, Mcrae RDR, Mccombe AW, eds. *Key topics in otolaryngology and head and neck surgery*. 2nd ed. Oxford: Bios scientific publishers Ltd; 2001. p. 229-30.
6. Iurato S. Ototoxicity. In: *European manual of medicine in otorhinolaryngology-head and neck surgery*. 1st ed. Berlin: Springer; 2010. p. 129-30.
7. Roland PS, Pawlowski KS. Ototoxicity. In: Wackym PA, Snow JBS, eds. *Ballenger's otorhinolaryngology head and neck surgery*. 17th ed. Connecticut: BC decker Inc; 2009. p. 273-6.
8. Tange RA. Ototoxicity. In: Dhingra PL, ed. *Disease of ear, nose and throat*. 4th ed. India: Elsevier; 2007. p. 34-5.
9. Fairbanks DNF. Ototoxicity, prevention and monitoring. In: Fairbanks DNF, ed. *Pocket guide to antimicrobial therapy in otolaryngology – head and neck surgery*. 13th ed. Alexandria: American Academy of Otolaryngology-Neck Surgery Foundation; 2007. p. 73-6.
10. Al-Malky G, Suri R, Dawson SJ, Sirimanna T, Kemp D. Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis (cf) patients: a study using extended high-frequency audiometry and distortion product otoacoustic emissions. *International Journal of Audiology* 2011; 50:112-22.
11. Schacht J. Mechanisms for aminoglycoside ototoxicity: basic science research. In: Roland PS, Rutka JA, eds. *Ototoxicity*. 1st ed. London: BC Decker Inc; 2004. p. 93-8.
12. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Archieve Gynecology Obstetric* 2011; 287:7-18.
13. O'leary S. Ototoxicity. In: Gleeson M, Browning G, Burha MJ, Clarke R, Hibbert J, Jones NS, et al, eds. *Scott-brown's otorhinolaryngology head & neck surgery*. 7th ed. London: Edward Arnold Ltd; 2008. p. 3567-73.

14. Zarandy MM, Rutka J. Ototoxicity. In: Zarandy MM, Rutka J, eds. Diseases of the inner ear: a clinical, radiologic & pathologic atlas. 1st ed. Berlin: Springer; 2010. p. 85-8.
15. Probst R. Inner ear and retrocochlear disorder. In: Probst R, Grevers G, Iro H, eds. Basic otorhinolaryngology, a step-by-step learning guide. New York: Thieme; 2006. p. 263-4.
16. Shin JJ, Lin MY, Rauch SD. Otological neomycin: impact on post-treatment hearing. In: Shin JJ, Hartnick CJ, Randolph GW, eds. Evidence-based otolaryngology. 1st ed. New York: Springer; 2008. p. 259-61.
17. Kisilevsky VE, Tomlinson RD, Ranalli PJ, Prepageran N. Monitoring vestibular toxicity. In: Roland PS, Rutka JA, eds. Ototoxicity. 1st ed. London: BC Decker Inc; 2004. p. 161-8.
18. Liu H, Ding D, Jiang H, Wu X, Salvi R, Sun H. Ototoxic destruction by co-administration of kanamycin and ethacrynic acid in rats. *Journal of Zhejiang University-Science B (biomedicine & biotechnology)* 2011; 12(10):853-61.
19. Shen Z, Zheng J, Peng G, Zhang T, Gong S, Zhu Y, et al. Frequency and spectrum of mitochondrial 12S rRNA variants in 440 Han Chinese hearing impaired pediatric subjects from two otology clinics. *Journal of Translational Medicine* 2011; 9:15-21.
20. Van de water TR, Rybak LP. Ototoxic damage to hearing: otoprotective therapies. In: Roland PS, Rutka JA, eds. Ototoxicity. 1st ed. London: BC Decker Inc; 2004. p. 170-8.
21. Wang Q, Steyger PS. Trafficking of systemic fluorescent gentamicin into the cochlea and hair cells. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 2009; 10:205-19.
22. Roland PS, Wright CG. Topical aminoglycoside cochlear ototoxicity. In: Roland PS, Rutka JA, eds. Ototoxicity. 1st ed. London: BC Decker Inc; 2004. p. 114-9.
23. Prepageran N, Kisilevsky V, Rutka JA. Topical aminoglycoside vestibular toxicity. In: Roland PS, Rutka JA, eds. Ototoxicity. 1st ed. London: BC Decker Inc; 2004. p. 121-6.
24. Campbell KCM. Audiologic monitoring for ototoxicity. In: Roland PS, Rutka JA, eds. Ototoxicity. 1st ed. London: BC Decker Inc; 2004. p. 153-7.
25. Dhillon RS, East CA. Disorders of balance. In: Marks S, ed. Ear, nose and throat and head and neck surgery. 2nd edition. United Kingdom: Churchill Livingstone; 2000. p. 20-2.