

Andi_Kurnia_Bintang_TINITUS_ MEDAN.docx

by Andi Kurnia Bintang

FILE	ANDI_KURNIA_BINTANG_TINITUS_MEDAN.DOCX (865.24K)	WORD COUNT	3304
TIME SUBMITTED	27-JUL-2019 10:33PM (UTC+0700)	CHARACTER COUNT	22818
SUBMISSION ID	1155392320		

2013

SIMPOSIUM



SERTIFIKAT



PIN PERDOSSI
Nyeri, Nyeri Kepala, Vertigo, Neurootologi
2013 - Medan
09 - 12 Mei 2013

DIBERIKAN KEPADA :

dr. Andi Kurnia Bintang Sp.S (K), MARS

SEBAGAI : **Pembicara Simposium**

Tinnitus : A new model of pharmacologic therapy

Dalam PIN (Pertemuan Ilmiah Nasional) PERDOSSI, Tanggal 09 - 12 Mei 2013
Hotel Premiere Santika Dyandra Medan

AKREDITASI IDI NO. 45/SKP 38/PW IDI-SU/III/2013

PESERTA : 10 SKP
PEMBICARA : 8 SKP
MODERATOR : 2 SKP
PANITIA : 1 SKP

Prof. Dr. dr. Moh. Hasan Machfoed, Sp.S(K), MS

KETUA PP PERDOSSI

dr. Yumeldi Anwar, Sp.S (K)

KETUA PANITIA

THEME :

*Better Brain,
Better Life*

“TINNITUS, A NEW MODEL OF PHARMACOLOGIC THERAPY”

ANDI KURNIA BNTANG*

Neurology Department
Faculty of Medicine Hasanuddin University

ABSTRACT

Tinnitus is defined perception of sound in the absence of any external auditory stimuli. It may be classified as objective or subjective tinnitus. Subjective tinnitus is a symptom of a number of pathological processes with different pathophysiological. Causes of subjective tinnitus include the otologic, neurological, infectious, and medicine. Otological cause is the most frequent cause. Tinnitus occurs on the electrical activity in auditory areas that cause feelings of the sound, but the impulse that is not derived from external sound is transformed, but it comes from the source of abnormal impulses in the patient's own body. Abnormal impulses can be caused by a variety of ear disorders.

Pathologies in the ear and the auditory nerve are caused by abnormal input to CNS structures in the form of deprivation of input or generated of novel input. Deprivation of input may cause expression of neuronal plasticity that can take the form of tinnitus and other symptoms. In animal models; hearing loss induced by noise trauma causes tonotopic map reorganization in the primary auditory cortex. Neurons showed increased spontaneous firing rate in the auditory cortical and subcortical structures. And the auditory cortex increased synchronous activity in the region of the ear is damaged.

Neuronal excitability can be modulated by different neurotransmitters, neuromodulators, voltage-gated channel acting compound. Many pharmacological agents have been used off-label to treat individuals with tinnitus, including anticonvulsant, anxiolytic, antidepressant, NMDA antagonists, cholinergic antagonists, antihistamines, vasodilators, antipsychotics. Some drugs have been reported to provide moderate relief symptoms in subset of patients. However most drugs have not proven sufficient effectiveness in randomized controlled clinical trial.

**) Neurologist, Hasanuddin University Makassar*

“TINNITUS, A NEW MODEL OF PHARMACOLOGIC THERAPY” *)

ANDI KURNIA BINTANG**

Neurology Department
Faculty of Medicine Hasanuddin University

PENDAHULUAN

Tinnitus didefinisikan sebagai setiap suara abnormal di kepala.(1) Definisi lainnya yaitu persepsi suara tanpa adanya stimulus auditorius eksternal.(2) Keluhan suara yang di dengar sangat bervariasi, dapat berupa bunyi mendenging, menderu, mendesis, mengaum, atau berbagai macam bunyi lainnya. Suara tersebut dapat bersifat stabil atau berpulsasi. Keluhan tinnitus dapat dirasakan unilateral dan bilateral. (3)

Tinnitus bukan suatu penyakit tetapi suatu gejala dari suatu penyakit atau kondisi patologis. Keluhan ini sering dijumpai dalam praktek sehari-hari. Sekitar 5-15% populasi umum mengalami tinnitus kronik. Sekitar 1-3% mengganggu kualitas hidup yaitu mengganggu tidur, penurunan kerja dan *distress* fisiologi.(4)

Dapat diklasifikasikan sebagai tinnitus objektif atau subjektif, kontinyu atau berpulsasi. Pada tinnitus objektif bunyi yang dikeluarkan dapat didengar oleh pemeriksa sebagaimana pasien. Tinnitus subjektif hanya didengar oleh pasien. Tinnitus objektif jarang namun jenis tinnitus ini dihubungkan dengan kondisi serius dan harus didiagnosis segera.(5)

Strategi terapi kausal tinnitus belum ada. Kurangnya strategi terapi kausal tersebut disebabkan oleh tidak lengkapnya pengetahuan tentang mekanisme yang mendasari.(6)

Sekarang ini pandangan tentang tinnitus menekankan pada peranan auditorius sentral. Studi pada binatang menyatakan peningkatan *firing rate* dan atau *synchronized firing* menjadi mekanisme neurofisiologi penting mendasari tinnitus.(4)

*) Makalah dipresentasikan pada PIN PERDOSSI, NYERI, VERTIGO, NEUROONKOLOGI di Medan tanggal 9 – 12 Mei 2013

**) Staf Dosen Departemen Neurologi FK-Unhas

PENYEBAB

2 Secara garis besar, etiologi tinitus dapat berupa kelainan yang bersifat somatik, kerusakan N. Vestibulokoklearis, kelainan vascular, tinitus karena obat-obatan, dan tinitus yang disebabkan oleh hal lainnya. (7)

Etiologi tinitus dibedakan berdasarkan jenisnya yaitu tinitus objektif dan subjektif. Tinitus objektif yang berpulsasi dapat disebabkan oleh turbulensi intravaskuler, peningkatan aliran darah, atau pergerakan pada tuba eustachi. Bising yang didengar dari turbulensi vaskuler dapat disebabkan oleh arteritis temporalis, aterosklerosis karotis atau vertebralis, stenosis aorta, malformasi arteri-vena leher dan kepala, tumor vaskuler (glomus jugularis, timpani dan vagus). Tinitus *contineous ham* dapat merupakan pelebaran asimetrik sinus sigmoid atau vena jugularis interna. Tinitus objektif tidak berpulsasi dapat sebagai sindroma artikulasio temporomansibularis atau mioklonus platal. Penyebab lainnya yaitu hipertensi, hipertiroidisme, peningkatan tekanan intrakranial, atau aneurisma intrakranial.(1)

Tinitus subjektif merupakan gejala dari sejumlah proses dengan dasar patofisiologis yang berbeda-beda. Penyebab tinnitus subjektif antara lain mencakup otologik, neurologis, infeksi, dan obat-obatan. Penyebab otologik merupakan penyebab paling sering. Yang menyebabkan hal tersebut antara lain gangguan pendengaran akibat bising, presbikusis, otosklerosis, otitis, impaksi serumen, penyakit Meniere, dan *sudden sensorineural hearing loss*.¹⁹⁽⁸⁾

Penyebab neurologis pada tinitus subjektif antara lain cedera kepala, *whiplash*, *sclerosis multiple*, *schwannoma vestibular*, dan *cerebellopontine angel tumor* lainnya. Selain itu tinnitus mungkin timbul sebagai akibat dari sejumlah sumber infeksi seperti otitis media, penyakit Lyme, meningitis, atau sifilis. (9)

Obat-obatan juga merupakan penyebab umum dari tinnitus subjektif. Obat yang paling sering menyebabkan yaitu termasuk golongan salisilat, obat anti-inflamasi non-steroid, antibiotik aminoglycocide, loopdiuretik, dan obat-obatan kemoterapi.¹⁹⁽⁸⁾

Tinitus kebanyakan disebabkan oleh adanya kerusakan pada sistem auditorius. Kelainan dapat di sentral atau perifer. Tinitus simetris bilateral terus-menerus biasanya diebakkan oleh presbiakusis dan kondisi ini tidak berbahaya, juga dapat sebagai signal peringatan dini

kemungkinan terjadinya tinitus setelah terpapar bising nada tinggi yang mengakibatkan cedera koklea, biasanya mengakibatkan pergeseran ambang pendengaran. Papara bising berulang dapat menyebabkan kerusakan koklear permanen dan kehilangan pendengaran permanen. Tinitus unilateral adalah gejala dini neurinoma akustik dan mencerminkan hilangnya pendengaran.(1)

PATOFISIOLOGI

Tinitus objektif menyangkut dengan persepsi bunyi yang dihasilkan oleh tubuh penderita dan dihantarkan ke lianga tengah. Suara yang mencapai liang telinga tengah menyebabkan membran timpani bergetar dengan mekanisme yang sama dengan bunyi alamiah, dan mencapai koklea dengan *ossicular chain*. Jadi tinitus objektif bukan diakibatkan oleh fungsi abnormal sistem auditorius. Namun disebabkan oleh bunyi fisik yang dihasilkan di tubuh penderita dan dipersepsi dengan cara yang sama dengan bunyi normal. Tinitus objektif biasanya biasanya dapat didengar oleh pemeriksa jika digunakan teknik auskultasi yang tepat.(9)

Tinitus subjektif merupakan tipe tinitus yang prevalensinya terbanyak. Tinitus subjektif adalah persepsi bunyi tanpa adanya suatu sumber bunyi fisik. Meskipun kebanyakan kejadian tinitus dihubungkan dengan ketulian, namun dapat terjadi pada pendengaran normal. Tinnitus subjektif adalah sensasi pantom yang disebabkan oleh kondisi patologi telinga atau susunan saraf auditorius. Tinitus tersebut menyerupai sensasi pantom lainnya seperti yang terjadi setelah amputasi anggota gerak, dimana sensasi dapat merujuk pada bagian berbeda anggota gerak yang teramputasi.(9)

Tinitus subjektif mempunyai banyak persamaan dengan gejala gangguan neurologi, seperti parestesia pada system somatosensorius, dan nyeri neuropatik sentral.(9)

Sejumlah studi menunjukkan bahwa kebanyakan bentuk tinitus disebabkan oleh fungsi abnormal susunan saraf.(8) Terdapat opini bahwa tinitus adalah persepsi sebagai konsekwensi perubahan pola aktifitas neuronal intrinsik sepanjang lintasan auditorius sentral disebabkan oleh kerusakan aditorius perifer. Hilangnya input sistem auditorius ke sentral dapat mengawali tinitus, setelah itu mekanisme sistem auditorius sentral berperan penting pada kelanjutan tinitus.(2)

Patologi pada telinga dan nervus auditorius menyebabkan impuls abnormal terhadap CNS dalam bentuk deprivasi input auditorius atau menghasilkan *novel input*. Deprivasi input dapat menyebabkan ekspresi plastisitas neuron yang dapat menyebabkan tinitus dan gejala lainnya. Sama halnya jejas pada nervus auditorius pada schwannoma, atau iritasi pada nervus auditorius karena kontak langsung dengan pembuluh darah, kondisi ini dapat menghasilkan aktifitas abnormal neuron yang juga dapat menyebabkan perubahan fungsi struktur sentral. Dapat disimpulkan bahwa kebanyakan bentuk dari tinitus berat kemungkinan disebabkan rangkaian peristiwa kompleks.(9)

Pada model binatang dibuktikan bahwa ketulian yang diinduksi oleh trauma bising menyebabkan reorganisasi peta fonotopik pada korteks auditorius primer. Neuron memperlihatkan peningkatan *firing rate* spontan pada struktur auditorius kortikal dan subkortikal dan pada korteks auditorius terjadi peningkatan aktifitas sinkron pada regio telinga yang mengalami kerusakan.(4)

Jason et al (2011), melakukan suatu uji invitro untuk mengevaluasi peranan neuron eksitasi dan inhibisi dalam menentukan hubungan dengan neuron pada tinitus. Untuk mengukur besar dan penyebaran *evoked circuit activity*, uji ini menggunakan pencitraan *autofluorescence (FA)*, suatu indikator aktifitas metabolisme neuron. Selanjutnya ia mengukur respon FA setelah stimulasi elektrik akson glutamatergik pada suatu irisan yang berisi nukleus koklearis dorsalis yaitu nukleus auditorius batang otak yang dihipotesakan sebagai triger dan modulator tinitus. Pencitraan FA pada nukleus koklearis dorsalis tersebut yang merupakan irisan dari mice dengan bukti perilaku tinitus menunjukkan adanya peningkatan respon *evoke FA* pada tempat stimulasi dan peningkatan *spasial propagation* FA terhadap sekeliling. Blok pada GABAergik inhibition meningkatkan respon FA, perluasannya menjadi besar pada kontrol dibanding mice tinitus. Blok pada eksitasi menurunkan respon perluasan FA sama pada tinitus dan kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa sirkuit auditorius pada mice dengan bukti perilaku tinnitus memberikan respon terhadap stimulasi lebih sempurna dan distribusi spasial oleh karena penurunan inhibisi GABAergik.(10)

TERAPI

Eksitabilitas neuron dapat dimodulasi dengan berbagai neurotransmitter, neuromodulator, dan *voltage-gate channel acting compounds*.(11) Sejumlah obat supresing tinitus yang potensial telah dievaluasi pada *animal model* dan uji klinik (12,13). Beberapa obat dari berbagai golongan telah disarankan atau dihipotesakan sebagai terapi potensial tinitus.(12)

Zat farmakologi yang banyak digunakan untuk terapi tinnitus antara lain antikonvulsan, anxiolytic, antidepresan, NMDA antagonis, cholinergic antagonis, antihistamin, vasodilator, antipsikotik. (11) beberapa golongan tersebut akan dibahas pada tulisan ini.

1. *Calcium channel antagonist*

Nimodipine adalah *calcium channel antagonist* telah dilaporkan dapat memblok tinitus yang ditimbulkan oleh quinine dalam dosis dependen pada rat. Selanjutnya uji pada manusia mendapatkan bukti bahwa pada sub-grup pasien menunjukkan pengurangan beratnya tinitus dengan terapi nimodipin. Namun pada studi ini hanya sedikit *placebo control*, sehingga perlu penelitian lanjut menentukan apakah terapi nimodipine bermanfaat pada berbagai bentuk tinitus kronik.(12)

2. *Antikonvulsan*

Tiagabine dan gabapentin; *efficacy* tiagabine (agonis GABA yang menghambat *reuptake* GABA) dan gabapentin (antikonvulsan, antihiperalgnesia, antinosiseptif yang mekanisme kerjanya tida diketahui) dievaluasi pada rat tinitus yang ditimbulkan oleh bisung. Tiagabine didapatkan tidak ada efek pada *behavioral manifestation tinnitus*, sedangkan gabapentin sesuai dosis klinik (1 dan 2,5 mg/kg) signifikan mereduksi tinitus.(11) Namun hasil uji klinik efektifitas gabapentin dalam terapi tinitus masih kontradiksi. *Controlled trial* pertama telah menunjukkan perbaikan signifikan gangguan tinitus dan kenyaringan terhadap suatu grup tinitus yang berhubungan dengan trauma akustik.

Studi ke 2 tidak mendeteksi adanya perbaikan pada *tinnitus handicap* tetapi dilaporkan perbaikan signifikan pada gangguan tinitus jika dibandingkan dengan plasebo. Meskipun, trial ke 3 dilaporkan tidak ada manfaat campuran gangguan tinitus atau kenyaringan.

Sehingga meskipun efek gabapentin terbatas, mungkin gabapentin bermanfaat pada sub-populasi pasien yang tinitusnya berhubungan dengan trauma akustik.(13)

Carmamazepine telah lama digunakan, namun studi kontrol tidak menunjukkan adanya manfaat tambahan dibanding dengan plasebo. Grup pasien jarang, yang mendapat manfaat signifikan carbamazepine adalah mereka yang dengan tinitus intermiten yang bunyinya seperti *typewriter, popping corn, atau ear clicking*.(13)

Lamotrigine dan asam valproac; suatu ¹ *double-blind, placebo-controlled, cross-over clinical trial* pada 33 pasien telah menunjukkan tidak ada efek bermanfaat lamotrigine. Selanjutnya asam valproac adalah satu dari peresepan terbanyak obat antiepilepsi, hanya laporan kasus telah dilaporkan pada penggunaannya terhadap tinitus.(13)

Vigabatrin; studi sebelumnya mengemukakan bahwa hilangnya ikatan *GABA-mediated inhibition* dapat mengakibatkan peningkatan eksitabilitas neuron dan tinitus. Untuk menguji hipotesis ini, dilakukan overstimulasi akustik unilateral untuk menimbulkan tinitus pada rat. Selanjutnya diberi terapi vigabatrin dosis tinggi dan rendah (30 atau 81 mg/kg), *tinnitus like behavio* menghilang, namun tinitus muncul lagi selama periode obat dihilangkan. Hasil ini menyatakan bahwa up-regulasi *GABA-mediated inhibition* dapat mensupresi tinitus yang timbul oleh bising. Namun karena hanya data grup yang disajikan, sehingga tidak jelas jika vigabatrin dapat mensupresi tinitus pada semua binatang ataukah hanya pada beberapa saja. Terkait dengan penggunaan klinik vigabatrin yaitu efek samping serius (ataksia, psikosa episodik). Faktor risiko tersebut tidak menguntungkan sehingga mengurangi penggunaan terapi pada tinitus.(12)

3. **Neurotransmitter eksitatorik glutamat**

Neurotransmitter eksitatorik glutamat; telah dihipotesakan bahwa tinitus yang disebabkan oleh salisilat timbul karena salisilat meningkatkan eksitasi neuron dengan meningkatkan reseptor *glutamate-sensitive NMDA (N-Methyl D-Aspartate Acid)* pada koklea. Untuk menguji hipotesis ini rat diberikan salisilat intraperitoneal untuk menimbulkan tinitus. Tinitus yang ditimbulkan oleh salisilat tersupresi ketika diberikan antagonis reseptor NMDA

(MK 801, 7-chlorokynerenate) di sekitar kedua koklea. Namun uji klinik pada manusia baru-baru ini menemukan bahwa antagonis NMDA flupirtine tidak efektif mengobati tinitus.(12)

Uji klinik tentang penggunaan *glutamate receptor antagonists* juga telah dilakukan dengan dasar pemikiran bahwa pada tinitus terjadi ketidak seimbangan neurotransmitter eksitatorik dan inhibitorik pada sejumlah bagian di lintasan auditorius. Selain itu, dengan memblokir transmisi glutamatergik dapat juga sebagai efek neuroprotektan karena diketahui bahwa paparan bising berlebih mengakibatkan suatu jejas eksitotoksik *hair cells*. Oleh karena itu pemberian antagonis glutamat dapat mencegah kerusakan telinga dalam dan kemungkinan timbulnya tinitus pada fase akut. ¹⁴ *Non-selective N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist* *acamprosate* telah diuji pada *double-blind study*. Pasien mendapat plasebo dan **acamprosate** (333 mg, tiga kali sehari) dan nilai kenyaringan dan gangguan tinitusnya sebelum dan setelah terapi serta interval setiap bulan selama terapi. Tidak ada efek bermanfaat *acamprosate* setelah terapi 30 hari, manfaat sederhana pada hari 60 dan signifikan efek pada hari 90. Sekitar 87% subjek pada grup *acamprosate* menunjukkan beberapa perbaikan, termasuk tiga subjek yang tinitusnya menghilang, dibandingkan dengan 44% pada grup plasebo.(13)

Memantine; memantine adalah obat spasmolitik dan NMDA antagonis dengan zat antikolinergik telah disarankan sebagai obat yang memungkinkan untuk terapi tinitus. Dievaluasi kemampuan memantine untuk mensupresi tinitus yang ditimbulkan oleh salisilat dengan menggunakan *SIPAC (scadule induced polydipsia avoidance conditioning)*. Pada penelitian kontrol, diidentifikasi terlebih dulu dosis memantine tersendiri (< 3 mg/kg/hari) yang tidak mengganggu behavior. Kemudian tinitus diinduksi dengan sodium salisilat (SS) sebanyak 200 mg/kg, kemudian diberikan memantine (M) 3mg/kg untuk menilai apakah dapat mensupresi tinitus yang ditimbulkan dengan salisilat. Terapi dengan memantine ini gagal untuk menghilangkan tinitus yang ditimbulkan oleh salisilat.(12)

4. Anti-kolinergik

Scopolamine adalah obat anti-kolinergik telah dibuktikan tidak mensupresi tinitus yang ditimbulkan oleh salisilat.(12)

5. Anxiolityc

Alprazolam dan L838417; jika tinitus diakibatkan oleh hilangnya inhibisi sentral sebagai dampak hilangnya pendengaran perifer kemungkinan bahwa peningkatan inhibisi endogenous dapat mensupresi *abberant signal* tinitus. Untuk menguji hipotesis ini dievaluasi benzodiazepine, alprazolam, dan GABA-A agonis L838417 pada tinitus yang ditimbulkan dengan salisilat dan bising dengan menggunakan ¹⁸ *GPIAS (Gap prepulse inhibition of the acoustic startle)*. **Alprazolam** 0,5 mg/kg, gagal mereduksi tinitus 16-20 kHz pada binatang diberikan salisilat 250 mg/kg. Lagipula alprazolam dosis tinggi (>1 mg/kg) menunjukkan efek sedasi kuat dan melemah secara keseluruhan *startle response amplitudo*. (12)

Pada grup berbeda, binatang coba dipapar dengan 120 dB SPI, trauma bising unilateral dengan ¹ 16-kHz *narrow band noise* (BW=100 Hz), setelah dilakukan trauma bising, diikuti selama 15 hari. Binatang coba menunjukkan bukti bahwa tinitus 16-20 kHz diterapi L838417 10 mg/kg pada hari 2 dan 15 post trauma. L838417 menyerupai efek *anxiolytic* seperti benzodiazepine, atau chlordiazepoxide, tetapi tidak menunjukkan efek sedatif membuat obat tersebut menjadi kandidat ideal terhadap paradigma GPIAS. Hasil awal menunjukkan efek perbaikan parsial tinitus yang ditimbulkan oleh bising pada 48 jam dan tidak ada efek pada tinitus yang ditimbulkan oleh bising pada 15 hari. Hasil tersebut menyatakan bahwa pemberian awal L838417 setelah trauma bising dapat mengurangi timbulnya tinitus sementara atau menghambat berkembangnya tinitus permanen. Namun pemberian setelah 15 hari, obat ini memberi sedikit efek pada tinitus. Menariknya muncul hipotesis baru mengenai perbedaan potensial antara fase akut dan fase kronik, mengenai lokus neuronalnya. Tinitus dini dipercaya mempunyai lebih banyak komponen perifer dan subkortikal. Sementara tinitus kronik lebih kepada perubahan plastisitas sentral.(12)

Beberapa golongan *anxiolityc* telah diuji klinik. Dasar pemikiran bahwa tinitus berat dapat merupakan suatu kondisi sangat stres, sangat mempengaruhi setiap aspek dalam kehidupan pasien. Sehingga *anxiolytic* seperti benzodiazepines telah digunakan secara luas membantu pasien menghadapi tinitusnya. Pada *prospektif, double-blind placebo-controlled*,

alprazolam mereduksi kenyaringan tinitus pada 76% subjek, diukur dengan tinitus *synthesizer* dan *visual analog scale*, dimana hanya 5% menunjukkan reduksi pada tinitus nyaring (nada tinggi) pada grup kontrol. Meskipun efek positif kuat alprazolam memberi harapan, studi ini telah dibahas karena sampelnya kecil, metode dosis obat dan kurangnya penilaian efek emosional. Namun, evaluasi **diazepam** pada *double-blind triple cross-over trial* melibatkan 21 pasien tinitus tidak ada efek pada tinitus nyaring (nada tinggi). Pada studi retrospektif dari rekam medik lebih 3000 pasien tinitus mendapat **clonazepam** (0,5-1 mg/har), 60-180 hari terhadap kelainan **vestibular** dan kokleavestibular, 32% dilaporkan perbaikan pada tinitusnya, meskipun signifikansi temuan ini terbatas dengan sedikitnya grup kontrol. Pada *prospektif, randomized, single-blind clinical trial* melibatkan 10 pasien per grup, **clonazepam** relatif signifikan mereduksi tinitus nada tinggi dan gangguan (visual analog scale) pada grup kontrol. Studi tambahan perlu untuk mengevaluasi efektifitas benzodiazepine pada tinitus.(13)

6. Antidepresan

Sering digunakan pada protokol farmakologi terhadap manajemen tinitus. Alasan penggunaan yaitu adanya ko-morbiditas antara kelainan depresi dan tinitus. Diantara semua golongan antidepresan telah digunakan pada tinitus, interes tertentu ditujukan pada grup trisiklik, utamanya karena efek analgesiknya. Antidepresan ini dapat menarik karena pandangan etiologi yang diajukan kemiripan antara tinitus dan nyeri neuropatik. Diantara antidepresan yang dianalisis (amitriptilin, trimipramine dan nortriptiline), nortriptilin adalah berharga. Pada studi yang melibatkan subjek dengan tinitus berat dan depresi berat atau gejala depresi, nortriptilin signifikan mengurangi skor depresi, skor disabilitas tinitus dan tinitus kenyaringan tinitus (berkurang 6,4 db) relatif terhadap plasebo. Terdapat korelasi bermakna antara pengurangan skor disabilitas tinitus dan skor depresi, menyatakan bahwa nortriptilin efektif mengurangi kenyaringan tinitus dan beratnya pada pasien tinitus depresi berat tetapi kurang bermanfaat pada individu non-depresi.

Grup antidepresan **serotonin reuptake inhibitors**, seperti **paroxetine** dan **setraline**, juga telah diuji. Pada pasien tanpa kehilangan pendengaran tetapi risiko tinggi berkembang menjadi tinitus berat, sertaline signifikan lebih efektif dibanding plasebo dalam mengurangi

kenyaringan tinitus dan beratnya tinitus. Pada studi *double-blind placebo-controlled* yang melibatkan pasien tinitus kronik, sedikit yang mengalami depresi, grup paroxetine menampakkan sedikit perbedaan terhadap plasebo pada tinitus nada tinggi, *handicap questionnaire scores* dan ukuran lainnya; meskipun grup paroxetine menunjukkan perbaikan signifikan pada tinitus memburuk dibanding grup kontrol.(13)

7. Potassium channel

Suatu fungsi *potassium channels* adalah mengatur *resting state* neuron dan depolarisasi *threshold*. Kemunculan *highly selective potassium channel modulators* membawa kemajuan terapi potensial baru terhadap hiperaktifitas sentral. Telah dimulai mengevaluasi *potassium channel modulators* dan efeknya terhadap tinitus yang ditimbulkan oleh salisilat dan bising. *Potassium channel modulator* Maxipost (BMS-204352) mengurangi behavior tinitus yang ditimbulkan dengan salisilat pada pemberian dosis dependen dan mungkin sedikit mengurangi tinitus yang ditimbulkan oleh bising.(12,13)

8. Lidocain

Meskipun lidocain intravena sepertinya efektif pada sejumlah pasien tinitus, efek temporer dan cara pemberian tidak praktis pada kondisi kronik. Beberapa obat antiaritmia lain seperti tocainide, flecainide dan maxiletine telah dilakukan studi pada pasien tinitus. Obat-obat tersebut telah menunjukkan manfaat tertentu.(14)

9. Betahistin

Obat ini tidak bisa digunakan di Amerika tapi obat ini digunakan di Kanada dan Eropa untuk pasien dengan vertigo berat dan penyakit meniere dan pada beberapa penderita tinnitus. Betahistin mempunyai efek seperti histamine pada hewan coba. Dosis awal 4 mg 3x1 dan ditingkatkan menjadi 48 mg/hari. Efek samping termasuk nyeri kepala (biasanya terjadi pada 1-3 hari pengobatan) dan kontraindikasi pada pasien dengan penyakit lambung (ulcer). Beberapa studi menunjukkan efisiensi dalam terapi vertigo dan tinnitus. Martin membandingkan betahistine, pentoksifiline, xantinol nicotinate dalam terapi tinnitus dengan

menggunakan 172 pasien, hasil menunjukkan bahwa betahistin yang signifikan untuk mengurangi tinnitus.(15)

Berikut perusahaan sedang mengembangkan obat tinitus yaitu Ecept, lidocain pada pafe II. Sond Pharmaceuticals, ebselen glutathione peroxidase mimetic and inducer pada fase II. Auris Medical, AM101, suatu NMDA receptor antagonist pada fase II. Ipsen, suatu ginkgo biloba extract pada fase II. Merz, neramexane suatu NMDA antagonist dansuatu alfa 9 alfa 10 nicotinic cholinergic receptor blocker pada fase III. Dan GSK, vestipitant, suatu neurokinin 1 receptor antagonist pada fase III

DAFTAR PUSTAKA

1. Storper J, Roberts K. Dizziness, Vertigo, and Hearing Loss. In: Rowland LP MD, Pepley TA MD, editors Merritts' Neurology, Tokyo: Wilters Kluwer Lippincott William & Wilkins. 2010; 38.
2. Maudux A, Lefebvre P, et al. Auditory Resting-State Network Connectivity in Tinnitus: A Functional MRI Study. PloS ONE. 2012; vol. 7.

3. Lockwood AH MD. Tinnitus. In: Neurologic Clinics. Elsevier Inc. 2005; 893-900.
4. Goudarzi MM, Michels L, et al. ⁵Temporo-insular enhancement of EEG low and high frequencies in patients with chronic tinnitus. QEEG study of chronic tinnitus patients. BMC Neuroscience. 2010; 11, 40.
5. ⁵Heller AJ MD. Classification and epidemiology of tinnitus. In: Otolaryngologic Clinics of North America. Elsevier Science (USA). 2003; 239-248.
6. ⁹Okamoto H, Stracke H, et al. Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity. ¹⁶PNAS. 2010; vol. 107, no. 3, 1207-1210
7. Theresia A. Tinnitus causes and Their treatment. Techau verlag. Germany. 2002.
8. ⁷Chan Yv. Tinnitus: etiology, classification, characteristics, and treatment. Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, University of Toronto Address: Toronto, Ontario, Canada.2010. Available from ⁶[:http://www.discoverymedicine.com/Yvonne-Chan/2009/10/10/tinnitus-etiology-classification-characteristics-and-treatment/](http://www.discoverymedicine.com/Yvonne-Chan/2009/10/10/tinnitus-etiology-classification-characteristics-and-treatment/).
9. Moller AR PhD. Pathophysiology of ¹tinnitus. In: Otolaryngologic Clinics of North America. Elsevier Science (USA). 2003; 249-266.
10. ⁸Middleton JW, Kiritani T, et al. Mice with behavioral evidence of tinnitus exhibit dorsal cochlear nucleus hyperactivity because of decreased GABAergic inhibition. PNAS. 2011; vol. 108, no.18, 7601-7606.
11. ⁶Elgoyhen AB, Rothlin CV. The pharmacologist. In: Moller AR, et al. (eds). Textbook of tinnitus. ¹Springer Science, Business Media, LLC. 2011; 251-257.
12. ⁴Salvi R, Lobarinas E, Sun W. Behavioral animal models of tinnitus, pharmacology and treatment. In: Moller AR, et al. (eds). ¹⁵Textbook of tinnitus. Springer Science, Business Media, LLC. 2011; 133-144.

13. Elgoyhen AB, Langguth B. Pharmacological approaches to the treatment of tinnitus. Elsevier Ltd. 2009; 300-3005.

ORIGINALITY REPORT

% **15**
SIMILARITY INDEX

% **9**
INTERNET SOURCES

% **12**
PUBLICATIONS

% **6**
STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1 "Textbook of Tinnitus", Springer Nature, 2011 **%4**
Publication

2 www.slideshare.net **%2**
Internet Source

3 Aage R Møller. "Pathophysiology of tinnitus",
Otolaryngologic Clinics of North America, 2003 **%1**
Publication

4 www.frontiersin.org **%1**
Internet Source

5 www.biomedcentral.com **%1**
Internet Source

6 Submitted to De Montfort University **%1**
Student Paper

7 Submitted to North East Surrey College of
Technology, Surrey **%1**
Student Paper

8 link.springer.com **%1**
Internet Source

9	nl.wikipedia.org Internet Source	% 1
10	www.thieme-connect.de Internet Source	% 1
11	www.discoverymedicine.com Internet Source	% 1
12	journals.plos.org Internet Source	<% 1
13	www.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	<% 1
14	Ana B. Elgoyhen, Berthold Langguth. "Pharmacological approaches to the treatment of tinnitus", Drug Discovery Today, 2010 Publication	<% 1
15	Submitted to Anglia Ruskin University Student Paper	<% 1
16	Submitted to University College London Student Paper	<% 1
17	"Tinnitus", Springer Nature, 2012 Publication	<% 1
18	papyrus.bib.umontreal.ca Internet Source	<% 1
19	Submitted to University of Western Australia Student Paper	<% 1

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE
BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE MATCHES < 5
WORDS