

WAKTU TIMBUL OTOTOKSISITAS PADA PASIEN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT YANG MENDAPAT KANAMISIN: PERSPEKTIF KLINIS DAN FARMAKOGENETIK

Achdi Kurnia¹, Mohamad Riza El Anshory^{2*}

¹Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta Timur

²Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta Timur

Corresponding Email : : *achdikurnia@uhamka.ac.id

Abstrak

Kanamisin merupakan salah satu aminoglikosida yang digunakan dalam terapi tuberkulosis resisten obat (TB-RO) dan diketahui memiliki efek samping ototoksisitas yang dapat bersifat permanen. Penelitian ini bertujuan mengetahui profil waktu timbul ototoksisitas pada pasien TB-RO yang mendapat terapi kanamisin. Penelitian menggunakan desain kohort retrospektif berdasarkan data rekam medis pasien TB-RO di RS Islam Cempaka Putih Jakarta periode Mei 2016–November 2018. Sebanyak 72 pasien memenuhi kriteria penelitian. Kejadian ototoksisitas ditemukan pada 23 pasien (31,9%) dan sebagian besar muncul dalam enam bulan pertama terapi yaitu sebanyak 21 pasien (91,3%). Kejadian terbanyak ditemukan pada bulan ketiga terapi. Kesimpulan penelitian ini adalah sebagian besar kejadian ototoksisitas akibat kanamisin muncul dalam enam bulan pertama terapi sehingga monitoring fungsi pendengaran perlu dilakukan sejak awal terapi.

Kata kunci: Kanamisan, ototoksisitas, TB-RO

Pendahuluan

Tuberkulosis resisten obat (TB-RO) masih menjadi tantangan besar dalam pengendalian tuberkulosis global. World Health Organization (WHO) melaporkan peningkatan kasus rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) dan multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) setiap tahun terutama di negara berkembang.

Pengobatan TB-RO memerlukan penggunaan obat anti tuberkulosis lini kedua dengan durasi terapi panjang dan efek samping yang lebih berat dibandingkan lini pertama. Kanamisin merupakan aminoglikosida yang digunakan dalam regimen terapi TB-RO dan bekerja dengan menghambat sintesis protein bakteri melalui ikatan pada subunit ribosom 30S.

Ototoksisitas aminoglikosida dapat berupa tinitus, gangguan pendengaran frekuensi tinggi, gangguan vestibular, hingga tuli sensorineural permanen. Kerusakan tersebut berkaitan dengan

akumulasi aminoglikosida di telinga dalam, pembentukan reactive oxygen species, gangguan fungsi mitokondria, dan apoptosis sel rambut koklea.

Selain faktor klinis, faktor farmakogenetik juga diduga mempengaruhi kerentanan terhadap ototoksisitas aminoglikosida. Mutasi gen mitokondria terutama MT-RNR1 diketahui meningkatkan sensitivitas terhadap aminoglikosida sehingga pasien dapat mengalami gangguan pendengaran meskipun dengan dosis terapeutik.

Pendekatan farmakogenetik mulai dikembangkan untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi ototoksisitas akibat aminoglikosida. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengetahui waktu timbul ototoksisitas pada pasien TB-RO yang mendapat terapi kanamisin.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain kohort retrospektif menggunakan data rekam medis pasien TB-RO di RS Islam Cempaka Putih Jakarta periode Mei 2016 sampai November 2018. Populasi penelitian adalah seluruh pasien TB-RO yang mendapat terapi kanamisin. Sampel diambil secara total sampling sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Ototoksisitas ditentukan berdasarkan diagnosis klinis berupa tinitus atau gangguan pendengaran selama terapi kanamisin. Data dianalisis secara deskriptif menggunakan SPSS versi 20 dan disajikan dalam bentuk tabel serta grafik distribusi frekuensi. Penelitian telah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor protokol 18-12-1386.

Hasil dan Pembahasan

Sebanyak 72 pasien TB-RO memenuhi kriteria penelitian. Karakteristik subjek penelitian disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n (%)
Total pasien	72 (100)
Laki-laki	38 (52,8)
Perempuan	34 (47,2)
Diabetes melitus	16 (22,2)
Non diabetes melitus	56 (77,8)

Usia >45 tahun	24 (33,3)
Riwayat streptomisin	8 (11,1)

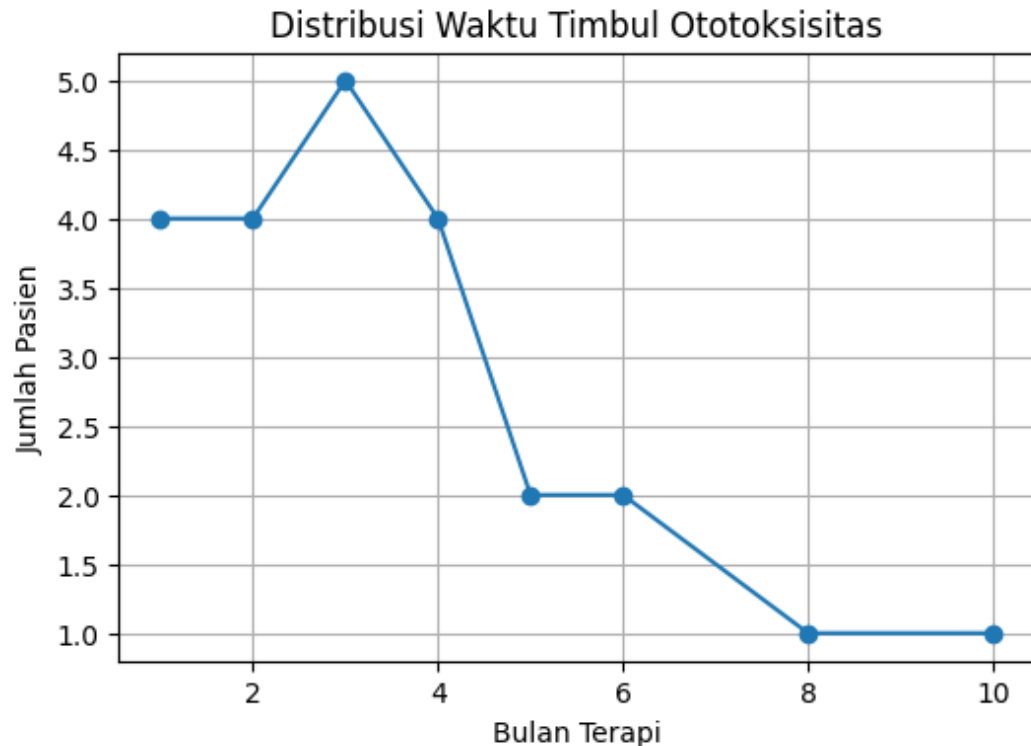
Tabel 1 menunjukkan bahwa sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki dan tidak memiliki diabetes melitus.

Distribusi waktu timbul ototoksisitas pada pasien TB-RO yang mendapat kanamisin disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Waktu Timbul Ototoksisitas

Waktu Timbul	Frekuensi	Persentase (%)
Bulan 1	4	5,5
Bulan 2	4	5,5
Bulan 3	5	6,9
Bulan 4	4	5,5
Bulan 5	2	2,7
Bulan 6	2	2,7
Bulan 8	1	1,4
Bulan 10	1	1,4

Sebagian besar kejadian ototoksisitas muncul dalam enam bulan pertama terapi yaitu sebanyak 21 dari 23 pasien (91,3%). Kejadian terbanyak ditemukan pada bulan ketiga terapi.



Gambar 1. Distribusi Waktu Timbul Ototoksisitas pada Pasien TB-RO

Kurva menunjukkan bahwa kejadian ototoksisitas meningkat pada bulan-bulan awal terapi dan mencapai puncak pada bulan ketiga sebelum menurun setelah bulan keenam.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian ototoksisitas pada pasien TB-RO yang mendapat terapi kanamisin masih cukup tinggi yaitu sebesar 31,9%. Sebagian besar kejadian muncul dalam enam bulan pertama terapi. Temuan ini sesuai dengan penelitian Ratnawati dkk yang menunjukkan bahwa sebagian besar efek samping aminoglikosida muncul pada awal terapi MDR-TB. Kejadian ototoksisitas yang paling cepat muncul pada minggu pertama terapi kemungkinan dipengaruhi oleh sensitivitas individu atau riwayat paparan aminoglikosida sebelumnya.

Secara farmakologis, aminoglikosida dapat terakumulasi di perilimfe dan endolimfe telinga dalam sehingga memicu pembentukan reactive oxygen species, disfungsi mitokondria, dan apoptosis sel rambut koklea.

Selain faktor klinis, faktor farmakogenetik juga diduga mempengaruhi kejadian ototoksisitas aminoglikosida. Mutasi gen mitokondria seperti MT-RNR1 dilaporkan meningkatkan kerentanan terhadap gangguan pendengaran akibat aminoglikosida.

Mutasi m.1555A>G menyebabkan struktur ribosom mitokondria menyerupai ribosom bakteri sehingga aminoglikosida memiliki afinitas lebih tinggi terhadap ribosom mitokondria. Kondisi tersebut menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan apoptosis sel rambut koklea. Pendekatan farmakogenetik membuka peluang penerapan precision medicine pada terapi TB-RO. Pemeriksaan genetik sebelum pemberian aminoglikosida berpotensi membantu identifikasi pasien dengan risiko tinggi ototoksisitas sehingga pemilihan regimen terapi dapat disesuaikan lebih awal. WHO saat ini telah merekomendasikan regimen all-oral untuk mengurangi penggunaan aminoglikosida dan menurunkan risiko ototoksisitas.

Keterbatasan penelitian ini adalah penggunaan data sekunder dari rekam medis sehingga tidak semua faktor risiko dan data audiometri serial dapat dianalisis secara lengkap. Selain itu, pemeriksaan farmakogenetik tidak dilakukan sehingga hubungan faktor genetik dengan kejadian ototoksisitas belum dapat dipastikan.

Kesimpulan

Sebagian besar kejadian ototoksisitas akibat kanamisin pada pasien TB-RO muncul dalam enam bulan pertama terapi terutama pada bulan ketiga. Monitoring fungsi pendengaran perlu dilakukan sejak awal terapi. Faktor farmakogenetik seperti mutasi gen MT-RNR1 diduga turut mempengaruhi kerentanan individu terhadap ototoksisitas aminoglikosida.

Daftar Pustaka

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: WHO; 2023.
- WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2022.
- Duggal P, Sarkar M. Audiologic monitoring of multidrug-resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment. Lung India. 2017;34(6):527-532.
- Bitner-Glindzicz M, Rahman S. Ototoxicity caused by aminoglycosides. BMJ. 2007;335(7624):784-785.

Ratnawati M, dkk. Pengaruh faktor risiko terhadap waktu timbulnya efek samping kanamisin pada tuberkulosis resisten obat. Maj Kedokt Bandung. 2018.

Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. Int J Otolaryngol. 2011;2011:937861.

Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and nonsyndromic deafness. Nat Genet. 1993;4(3):289-294.

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Clinical guideline for MT-RNR1 and aminoglycoside-induced hearing loss. Clin Pharmacol Ther. 2022.