

RELATIONSHIP BETWEEN KANAMYCIN INJECTION TREATMENT AND EVALUATION OF HEARING LOSS IN MDR-TB PATIENTS IN Dr. MOEWARDI HOSPITAL

Magdalena Sutanto, dr*, Harsini, dr, Sp.P, DR. Reviono, dr, Sp.P(K), Jatu Aphridasari, dr, Sp.P
Vicky Eko, dr, Sp.THT-KL

[magdalena.sutanto.dr@gmail.com](mailto:magdalenasutanto.dr@gmail.com) (082328045566)

Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine Sebelas Maret University Surakarta
Department of ENT – Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine Sebelas Maret University Surakarta

ABSTRACT

Introduction: Multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) is still become a serious problem in the world. Kanamycin is a second line antituberculosis drugs that used for the treatment of MDR-TB patients in early phase and it has an adverse effect such as hearing loss. There are many factors that affecting hearing loss in addition to the side effects of the kanamycin itself.

Method: A cohort study was used to evaluate audiometric of MDR-TB patients before and after the use of kanamycin in 81 patients (45 women and 36 men) who received treatment for MDR-TB from January 2011 – April 2013 in Dr. Moewardi Hospital. Data were collected in and analyzed using the chi square and multivariate analysis with SPSS 13.

Result: A total 81 subjek enrolled the study, 36 (44.4%) men and 45 (55.6%) women. Age and a history of previous use of streptomycin had no significant effect on hearing loss $p = 0.855$ and $p = 0.377$. Dose (OR = 3.438, $p = 0.008$) and duration of injection (OR = 2.870, $p = 0.023$) significantly associated with hearing loss. Multivariate logistic regression analysis showed a significant dose-related over with hearing loss ($p = 0.019$). Duration of injection are independent risk factors with $p = 0.052$ and RR = 0.171.

Conclusion: The kanamycin dose is associated with decreasing or worsening hearing loss on MDR TB patients in Dr. Moewardi hospital.

Keywords: Hearing loss, kanamycin, multidrug resisten, tuberculosis

Pendahuluan

Tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan dunia. Sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi kuman tuberkulosis dan menurut regional *World Health Organization* (WHO) jumlah kasus TB di Asia yaitu sebanyak 55% dari seluruh kasus TB di dunia. Indonesia menduduki peringkat ke-5 dengan prevalensi tertinggi di dunia setelah Cina, India, Afrika Selatan dan Nigeria.¹ *World Health Organization* memperkirakan 5,3% dari seluruh kasus tuberkulosis adalah multidrug Iresistant tuberculosi (MDR-TB) dan jumlah ini terus meningkat tiap tahun.²

TB-MDR merupakan penyakit yang disebabkan oleh strain *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap pengobatan isoniazid dan rifampicin dengan atau tanpa resisten obat lainnya. Resistensi terhadap OAT memerlukan pengobatan setidaknya 18 bulan. Penggunaan obat lini kedua yang lebih toksik menimbulkan berbagai macam efek samping.³ Salah satu obat lini kedua yang digunakan adalah injeksi antimikroba golongan aminoglikosid. Pedoman pemberian injeksi atau fase intensif yang direkomendasikan berdasarkan kultur konversi, sekurang-kurangnya 6 bulan dan minimal 4 bulan setelah hasil sputum atau kultur yang pertama menjadi negatif.⁴

Pedoman WHO menyarankan penggunaan injeksi kanamisin atau amikasin pada awal pengobatan, dan pada kasus yang resisten dapat diberikan injeksi kapreomisin. Ototoksik dan nefrotoksik keduanya merupakan efek samping terbesar pada pemberian injeksi. Ototoksik berupa gangguan pendengaran atau gejala vestibular. Penurunan pendengaran dapat terjadi ireversibel, bilateral dan frekuensi tinggi, perburukan pada frekuensi rendah pada beberapa pasien sering disertai dengan tinnitus, dan dapat terjadi tuli total.^{2,5}

Monitoring penurunan pendengaran sangat penting dilakukan. Deteksi awal penurunan pendengaran memungkinkan untuk mengubah regimen atau menghentikan atau menurunkan dosis obat, dan mencegah perburukan penurunan pendengaran dimana akan mengganggu komunikasi. Apabila sudah terjadi penurunan pendengaran yang signifikan dan sudah terdeteksi, intervensi dapat dilakukan untuk membantu komunikasi, dengan memakai alat bantu pendengaran, *implant cochlear*, atau alat bantu pendengaran yang lain, maupun melakukan rehabilitasi wicara.⁶

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan injeksi kanamisin dengan penurunan pendengaran pada pasien MDR-TB di RS. Dr. Moewardi Surakarta.

Bahan dan Metodologi Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kohort, dilaksanakan di poli PMDT RS. Dr. Moewardi Surakarta. Populasi penelitian adalah pasien MDR-TB yang menjalani pengobatan OAT lini kedua di poli PMDT RS. Dr. Moewardi Surakarta mulai dari bulan Januari 2011 sampai dengan bulan April 2013.

Kriteria inklusi yang ditetapkan adalah semua pasien MDR-TB dan telah menyelesaikan pengobatan fase awal yang menjalani pengobatan OAT lini kedua di poli PMDT RS Dr Moewardi Surakarta mulai bulan Januari 2011 sampai bulan April 2013. Kriteriaekslusi adalah pasien MDR-TB yang tidak menyelesaikan fase awal, data audiometri tidak lengkap, dan pasien yang sejak awal sudah tuli total. Variabel bebas pada penelitian ini meliputi umur, jenis kelamin, dosis, lama suntik, riwayat OAT lini satu. Variabel terikat adalah penurunan pendengaran. Definisi operasional variabel pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Jenis kelamin : laki-laki dan perempuan
2. Umur : umur biologis dalam tahun.
3. Berat Badan : berat badan pasien dinyatakan dalam kilogram
4. Lama suntik : lama pemberian fase awal
5. Riwayat OAT : non injeksi streptomisin dan injeksi streptomisin

Data yang diperoleh dari penelitian akan ditabulasi dan dianalisis menggunakan *Statistical Programme for Social Science* (SPSS) for windows versi 13.00. Hubungan antara karakteristik demografi pasien MDR-TB dengan penurunan pendengaran dianalisis dengan uji chi square dan dilanjutkan dengan analisa multivariat model regresi logistik.

Hasil Penelitian

Dalam penelitian ini didapatkan variasi umur pasien MDR-TB paling banyak usia kurang dari 50 tahun sebanyak 65 pasien (80,2%), usia lebih dari 50 tahun 16 pasien (19,8%). Jenis kelamin didapatkan laki-laki 36 pasien (44,4 %) dan wanita 45 pasien (55,6%). Dosis injeksi kanamisin yang digunakan adalah ≤ 750 mg pada 36 pasien (44,4%) dan mg pada 45 pasien (55,6%). Injeksi kanamisin yang digunakan selama 6 bulan sebanyak 38 pasien (46,9%), lama suntik lebih dari 6 bulan sebanyak 43 pasien (53,1%). Riwayat OAT kategori 1 didapatkan 21 pasien (25,9%), kategori 2 sebanyak 60 pasien (74,1%). Seperti terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Deskripsi per Variabel untuk Keseluruhan Sampel

Variabel	F (N = 81)	%
Umur		
< 50 th	65	80,2
> 50 th	16	19,8
Jenis Kelamin		
Laki-laki	36	44,4
Perempuan	45	55,6
Riwayat OAT		
Non Injeksi streptomisin	21	25,9
Injeksi streptomisin	60	74,1
Dosis		
< 750 mg	36	44,4
≥ 750 mg	45	55,6
Lama Suntik		
6 bulan	38	46,9
> 6 bulan	43	53,1

Perubahan audiometri yang dinilai dari awal sebelum memulai terapi sebagai baseline dan setelah selesai terapi injeksi kanamisin, dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Perubahan Audiometri

Audiometri	Baseline	Akhir
1. Normal	48 (59,3%)	20 (24,7%)
2. SNHL ringan	20 (24,7%)	21 (25,9%)
3. SNHL sedang	13 (16,0%)	29 (35,8%)
4. SNHL berat	–	6 (7,4%)
5. Tuli total	–	5 (6,2%)

Dilakukan analisa berdasarkan karakteristik pasien terhadap penurunan pendengaran. Hubungan antara umur dengan penurunan pendengaran dianalisa tampak pada tabel 3.

Tabel 3. Hubungan umur dengan penurunan pendengaran

Umur	Tanpa Penurunan Pendengaran (n = 32)	Penurunan Pendengaran (n = 49)	P	OR
< 50 tahun	26 (81,3%)	39 (79,6%)	0,855	1,111
> 50 tahun	6 (18,8%)	10 (20,4%)		

Didapatkan pasien tanpa penurunan pendengaran yang berumur < 50 tahun sebanyak 26 orang (81,3%) dan > 50 tahun didapatkan pada 6 orang (18,8%), sedangkan kelompok pasien dengan penurunan pendengaran yang berumur < 50 tahun ada 6 orang (18,8%) dan > 50 tahun ada 10 orang (20,4%). Umur > 50 tahun akan meningkatkan resiko penurunan pendengaran dengan OR=1,111 dibandingkan umur < 50 tahun, tetapi tidak didapatkan hubungan yang bermakna dengan nilai p 0,855.

Dilakukan analisa yang menghubungkan riwayat OAT tidak pernah menggunakan injeksi streptomisin dengan yang pernah menggunakan injeksi streptomisin dengan penurunan pendengaran, dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hubungan riwayat OAT dengan penurunan pendengaran

Riwayat OAT	Tanpa Penurunan Pendengaran (n = 32)	Penurunan Pendengaran (n = 49)	P	OR
Non injeksi streptomisin	10 (31,3%)	11 (22,4%)	0,377	1,570
Injeksi streptomisin	22 (68,8%)	38 (77,6%)		

Pada kelompok pasien tanpa penurunan pendengaran yang non injeksi streptomisin sebanyak 10 orang (31,3%) dan yang menggunakan injeksi streptomisin ada 22 orang (68,8%) dan kelompok pasien dengan penurunan pendengaran yang menggunakan OAT non injeksi streptomisin ada 11 orang (22,4%) dan menggunakan injeksi streptomisin terdapat pada 38 orang (77,6%). Riwayat OAT menggunakan injeksi streptomisin akan meningkatkan resiko penurunan pendengaran dengan OR=1,570 dibandingkan dengan yang tidak menggunakan injeksi streptomisin, tetapi tidak bermakna signifikan dengan nilai p 0,377.

Analisa hubungan juga dilakukan antara dosis injeksi kanamisin yang diberikan dengan penurunan pendengaran, dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hubungan dosis injeksi kanamisin dengan penurunan pendengaran

Dosis Injeksi Kanamisin	Tanpa Penurunan Pendengaran (n = 32)	Penurunan Pendengaran (n = 49)	p	OR
< 750 mg	20 (62,5%)	16 (32,7%)	0,008*	3,438
≥ 750 mg	12 (37,5%)	33 (67,3%)		

Kelompok pasien tanpa penurunan pendengaran yang mendapatkan injeksi kanamisin dengan dosis < 70 mg ada 20 orang (62,5%), dan menggunakan dosis ≥ 750 mg ada 33 orang (67,3%).

Kelompok pasien dengan penurunan pendengaran yang mendapat dosis < 750 mg ada 12 orang (37,5%) dan yang menggunakan dosis \geq 750 mg sebanyak 33 orang (67,3%). Dosis injeksi \geq 750 mg meningkatkan resiko penurunan pendengaran dengan OR=3,438 dibandingkan dosis < 750 mg, dan bermakna signifikan secara statistik dengan nilai p 0,008.

Dilakukan analisa hubungan antara lama suntik dengan penurunan pendengaran, yang dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Hubungan lama injeksi dengan penurunan pendengaran

Lama Suntik	Tanpa Penurunan Pendengaran (n = 32)	Penurunan Pendengaran (n = 49)	P	OR
6 bulan	20 (62,5%)	18 (36,7%)	0,023*	2,870
> 6 bulan	12 (37,5%)	31 (63,3%)		

Didapatkan pada kelompok tanpa penurunan pendengaran yang memakai injeksi kanamisin 6 bulan sebanyak 20 orang (62,5%) dan yang menggunakan > 6 bulan sebanyak 12 orang (37,5 %), sedangkan pada kelompok penurunan pendengaran yang memakai injeksi kanamisin 6 bulan ada 18 orang (36,7%) dan > 6 bulan ada 31 orang (63,3%). Penggunaan injeksi kanamisin lebih dari 6 bulan meningkatkan resiko penurunan pendengaran dengan OR=2,870 dibandingkan dengan yang lama suntik < 6 bulan, dan bermakna signifikan dengan nilai p 0,023.

Pengujian dilanjutkan untuk menilai faktor yang paling dominan, dengan menyingkirkan faktor perancu menggunakan analisis multivariat dengan model regresi logistik, seperti terlihat pada tabel 7.

Tabel 7. Analisa multivariat dengan model regresi logistic

Variabel	Koefisien		
	B	P	R ²
Dosis	1,147	0,019*	0,171
Lama Suntik	0,950	0,052	

Dengan mempertimbangkan faktor perancu yang ada, didapatkan bahwa dosis lebih bermakna dalam mempengaruhi penurunan pendengaran dibandingkan dengan lama suntik dengan nilai p 0,019. Lama suntik tidak berpengaruh signifikan terhadap penurunan pendengaran dibanding dosis p = 0,052. Lama suntik merupakan faktor risiko independen yang meningkatkan penurunan pendengaran sebesar dengan RR=0,171 apabila bersamaan dengan faktor risiko langsung.

Diskusi

Terapi aminoglikosida pada MDR-TB beresiko untuk terjadinya gangguan fungsi renal, fungsi telinga, dan sistem keseimbangan tubuh. Gangguan fungsi renal bersifat reversibel akan tetapi gangguan pendengaran dan sistem keseimbangan tubuh bersifat ireversibel/ permanen. Ototoksitas merupakan toksisitas mayor antibiotik golongan aminoglikosida yang ireversibel. Kerusakan pada koklea dapat menimbulkan penurunan pendengaran permanen, sedangkan kerusakan pada organ keseimbangan menyebabkan dizziness, ataksia, dan atau nistagmus.⁵

Mekanisme awal aminoglikosida dalam merusak pendengaran adalah penghancuran sel-sel rambut coclea, khususnya sel-sel rambut luar. Aminoglikosida muncul untuk menghasilkan radikal bebas di dalam telinga bagian dalam dengan mengaktifkan nitric oksida sintetase (NOS) yang dapat meningkatkan konsentrasi oksida nitrat. Radikal oksigen bebas (ROS) kemudian bereaksi dengan oksida nitrat membentuk radikal peroxynitrite destruktif, yang dapat secara langsung merangsang kematian sel. Apoptosis adalah mekanisme utama kematian sel dan terutama diperantarai oleh kaskade mitokondria intrinsik. Fenomena ini menyebabkan kerusakan permanen pada sel-sel rambut luar koklea, yang mengakibatkan kehilangan pendengaran permanen.⁷

Komponen utama penurunan pendengaran dilihat dari frekuensi, amplitude, letak kelainan yang terjadi unilateral atau bilateral, dan jenis kelainannya berupa sensorineural, konduktif, dan kombinasi keduanya.^{6,7} Pada penelitian ini dibagi 2 kelompok yaitu pasien yang tidak mengalami penurunan pendengaran, dimana terdiri dari pasien yang audiometri awalnya normal dan audiometri akhir fase intensif tetap normal, ataupun pasien yang awalnya sudah ada gangguan dan audiometri akhir hasilnya menetap. Kelompok yang kedua adalah kelompok dengan penurunan pendengaran, dimana terdiri dari pasien yang audiometri awalnya normal namun hasil audiometri akhirnya terdapat penurunan pendengaran dan pasien yang awalnya sudah terdapat gangguan pendengaran dan hasil audiometri akhirnya mengalami perburukan

. Pemeriksaan audiometri dilakukan setiap bulan pada masing-masing pasien sampai terapi selesai, karena efek ototoksik dari aminoglikosid dapat progresif setelah pengobatan berhenti. Pada follow up jangka panjang yang dilakukan di India membuktikan bahwa penurunan pendengaran karena aminoglikosid ini permanen dan irreversible.⁵

Distribusi pasien MDR-TB berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini terdiri dari laki-laki 36 orang (44,4%) dan perempuan 45 orang (55,6%). Penderita MDR-TB pada penelitian ini sebagian besar berumur kurang dari 50 tahun dengan jumlah 65 orang (80,2%). Penelitian Munir dkk^{dikutip dari 9} menunjukkan bahwa pasien TB-MDR banyak pada umur produktif yaitu antara umur 25 tahun sampai 34 tahun. Umur produktif sangat berbahaya terhadap tingkat penularan karena pasien mudah berinteraksi dengan orang lain, mobilitas yang tinggi dan memungkinkan untuk menular ke orang lain serta lingkungan sekitar tempat tinggal. Pembatasan usia pada penelitian ini dipakai melihat prevalensi gangguan pendengaran pada orang tua 50% dimulai dari usia 50 tahun,

ini merupakan awal penurunan pendengaran neurosensorik yang berhubungan dengan proses penuaan.^{11,12}

Riwayat OAT pada pasien yang pernah mendapat injeksi streptomisin pada lini pertama pengobatan OAT, tidak didapatkan hubungan dengan penurunan pendengaran. Hal ini sesuai dengan penelitian Wida dkk¹⁵ dikutip dari¹⁵ bahwa tidak ada hubungan penurunan pendengaran pada riwayat pengobatan streptomisin.

Dosis pemberian obat pada pasien MDR-TB ditetapkan oleh Tim Ahli Klinis (TAK) yang berdasarkan berat badan pasien dan hasil kultur sensitivitas kuman. Dosis kanamisin seperti yang tertulis pada tabel 8 dibawah ini.¹³

Tabel 8. Dosis pemberian obat kanamisin

Obat	Klasifikasi Dosis obat sesuai berat badan			
	Dosis rata-rata	33-50 kg	51-70 kg	>70 kg
	Harian			(dosis maksimal)
Kanamisin (Km)	15-20 mg/kg/hari	500-750 mg	1000 mg	1000 mg

Dikutip dari (13)

Dalam penelitian ini dosis terbanyak yang digunakan ≥ 750 mg secara intramuskuler seminggu 5 kali pada 45 pasien (55,6%). Terdapat perbedaan yang bermakna antara dosis dengan penurunan pendengaran. Pasien dengan pemberian injeksi kurang dari 6 bulan ada 38 pasien (46,9%), dan yang menerima injeksi > 6 bulan ada 43 pasien (53,1%). Lama injeksi kanamycin meningkatkan risiko penurunan secara signifikan. Penelitian Javadi et al mendapatkan bahwa dosis, lama terapi berperan dalam penurunan pendengaran. Penelitian peloquin et al menyatakan bahwa total dosis kumulatif berhubungan dengan penurunan pendengaran, sehingga disarankan penggunaan dosis yang optimal dengan durasi terpendek yang memungkinkan.

Pada pengujian lanjutan untuk menilai faktor yang paling bermakna terhadap penurunan pendengaran didapatkan adalah dosis. Lama pemberian injeksi mempengaruhi 17,1% dan merupakan faktor risiko independen penurunan pendengaran, sehingga hal ini menyatakan masih banyak faktor lain yang berpengaruh terhadap penurunan pendengaran. Menjadi saran bagi penelitian lanjutan untuk menilai faktor-faktor lain yang lebih luas yang dapat mempengaruhi penurunan pendengaran seperti faktor tempat tinggal maupun genetik.

Simpulan

Didapatkan hubungan yang bermakna antara dosis dan lama injeksi kanamisin dengan penurunan pendengaran. Dosis lebih signifikan dalam mempengaruhi penurunan pendengaran. Penurunan pendengaran akan mempengaruhi kemampuan dalam berkomunikasi pasien, sehingga

membatasi kemampuan pasien dalam berinteraksi sosial dan dalam hal mata pencaharian. Monitoring audiometri penting dilakukan dengan tertib untuk membantu mendeteksi terjadinya penurunan pendengaran, ataupun mencegah gangguan pendengaran ini menjadi permanen. Tim ahli klinis pada penatalaksanaan MDR-TB berperan penting dalam penanganan yang berhubungan dengan morbiditas.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Geneve. 2012.
2. Sturdy A, Goodman A, Jose J.R, Loyse A, O'Donoghue M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment in UK: a study of injectable use and toxicity in practice. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1815-1820.
3. Ormerod LP. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment. *Br Med Bull* 2005. 73-74 (1): 17-24.
4. Isbaniyah F, Thabarani Z, Soepandi P.Z, Burhan E, Reviono, dkk. Tuberkulosis. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2011
5. Duggal P, Sarkar M. Audiologic monitoring of multi-drug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow-up. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2007;7(5):1-7.
6. Seddon J.A, Fausset P.G, Jacobs K, Ebrahim A, Anneke C, et al. Hearing loss in patients on treatment for drug resistant tuberculosis. *Eur respir J*. 2012; 40: 1277-86.
7. Tupper G, Ahmad N, Seidman M, 2005 Mechanisme of Ototoxicity, in *Hearing and Hearing Disorder, Research and Diagnostic*, Departemen of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Henry Ford Health System, Vol 9, no 1, p. 2-10.
8. Javadi M.R, Abtahi B, Gholami K, Moghadam B.S, Tabarsi P, et al. The incidence of amikacin ototoxicity in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2011; 10(4): 905-911.
9. Munir S.M, Nawas A, Soetoyo D.K. Pengamatan pasien tuberkulosis paru dengan multidrug resistant (TB-MDR) di poliklinik paru RSUP Persahabatan. *J Respir Indo*.2010;30(2): 92-104.
10. Charles A.P, Shaun E.B, Annete T.N, Patricia M.S, Marian G, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *CID*. 2004:38. Available at <http://cid.oxfordjournals.org>
11. Davis A, Davis K.A. Epidemiology of aging and hearing loss related to other chronic illnesses. *Hearing Care for adults*. 2009; 2: 23-32.
12. Hilton c, Huang T. Age-related hearing loss. *Geriatric & aging*. 2008; 11(9): 522-24.
13. Departemen Kesehatan RI. Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Pasien TB MDR. Departemen Kesehatan RI. 2009.p: 12-8.
14. Jager. P, Altena RV. Hearing Loss and Nephrotoxicity in long-term aminoglycoside Treatment in Patients with Tuberculosis. Faculty of medical sciences, university of Groningen, Groningen. *Int J Tuberc Lung*. 2002. Disc 6 (7):p. 622-7.
15. Widayanto, Reviono, Harsini, Aphridasari J, Sutanto Y.S. Streptomisin dan insidens penurunan pendengaran pada pasien multidrug resistant tuberculosis di Rumah Sakit Dr. Moewardi. *J Respir Indo*. 2013; 33:167-72.