

ANALISIS EFEK SAMPING KANAMISIN DAN KAPREOMISIN TERHADAP FUNGSI GINJAL PADA PASIEN TB RO DI RSUD DR. SOETOMO

Syefi Nuraeni Fitriana¹, Bambang Subakti Zulkarnain^{2*}, Herri Yulimanida³

¹⁻³Program Studi Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Email: bambang-s-z@ff.unair.ac.id

ABSTRAK

Tingginya efek samping dan lamanya terapi pengobatan TB resisten menjadi kendala utama dalam keberhasilan terapi TB resisten. Salah satu efek samping obat yang serius dan dapat mengancam jiwa adalah gangguan ginjal. Kanamisin dan kapreomisin merupakan obat TB MDR yang dapat menyebabkan efek samping gangguan ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui insidensi efek samping hipokalemia dan nefrotoksik pada pasien TB MDR, berapa lama onsetnya, dan bagaimana cara pengatasannya. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dari rekam medis pasien di poli rawat jalan TB MDR RSUD dr. Soetomo Surabaya selama periode Januari 2018-Juni 2020. Didapatkan 183 rekam medis pasien dan yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 112 rekam medis. Efek samping yang diteliti adalah hipokalemia dan nefrotoksik yang dianalisis berdasarkan kadar kalium dan serum kreatinin. Hasil penelitian menunjukkan efek samping terhadap gangguan ginjal lebih banyak ditemukan pada kelompok pasien yang menggunakan kapreomisin dibandingkan pada kelompok pasien yang menggunakan kanamisin, yaitu hipokalemia 70,45% dan nefrotoksik 30,23% pada kelompok kapreomisin, sedangkan pada kelompok kanamisin hipokalemia 38,24% dan nefrotoksik 20,29%.

Kata Kunci: Kanamisin, Kapreomisin, TB MDR, Gangguan Ginjal

ABSTRACT

The high of adverse effect of resistant TB treatment and the long duration of the treatment is the main obstacle in the success of resistant TB therapy. One of the serious and life-threatening adverse effect of the treatment is nephrotoxic. Kanamycin and capreomycin are MDR TB drugs that can induce nephrotoxic and kidney disorder. This study aims to determine the incidence of hypokalemia and nephrotoxic induced by kanamycin and capreomycin, the onset of the kidney disorder, and its management. Data were collected retrospectively from the medical records of patients in the MDR TB outpatient clinic at Dr. Soetomo Hospital Surabaya during the period January 2018-June 2020. There were 183 patient medical records and only 112 medical records that met the inclusion criteria. The adverse effects studied were hypokalemia and nephrotoxicity which were analyzed based on potassium and creatinine serum levels. The result showed that adverse effect on kidney disorders were more common in the group of patients taking capreomycin than in the group of patients taking kanamycin. Hypokalemia were found 70.45% and nephrotoxicity were found 30.23% in the capreomycin group, while in the kanamycin group, hypokalemia were found 38.24% and nephrotoxicity were found 20.29%.

Keywords: Kanamycin, Capreomycin, MDR TB, Nephrotoxicity

LATAR BELAKANG

Di Indonesia pada tahun 2018 diperkirakan terdapat 845.000 total kasus TB dengan kasus TB MDR/RR sebanyak 24.000 kasus. Dari total kasus TB di Indonesia, diperkirakan sebanyak 2,4% merupakan kasus TB resisten yang merupakan kasus baru dan sebanyak 13% merupakan kasus TB resisten yang telah ditangani sebelumnya (WHO, 2020). Di Provinsi Jawa Timur terdapat kasus TB terbanyak kedua setelah Provinsi Jawa Barat (Kemenkes, 2014). Data Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur tahun 2018 menunjukkan kasus TB mencapai 229.961 kasus (Dinkes, 2018). Kota Surabaya memiliki kasus TB terbanyak di Provinsi Jawa Timur yaitu 3990 kasus, diikuti Kabupaten Jember dengan 3334 kasus. Kematian TB di Kota Surabaya diperkirakan mencapai 10.108 penderita BTA positif (Izza, 2013). Tingginya kasus TB dan TB resisten di Indonesia perlu mendapat perhatian khusus. Berbagai macam efek samping yang cukup tinggi dan lamanya terapi pengobatan TB resisten menjadi kendala utama dalam keberhasilan terapi TB resisten.

Dari penelitian Reviono tentang efek samping TB MDR di Rumah sakit dr. Moewardi Surakarta pada tahun 2011-2013 didapatkan data efek samping yang paling banyak terjadi adalah mual yang terjadi pada 79,8% pasien, muntah dan artralgia yang terjadi pada 78,9% pasien. Efek samping yang jarang terjadi adalah hipokalemia yang terjadi pada 17,5% pasien (Reviono, 2014). Beberapa peneliti melaporkan angka keberhasilan pengobatan TB MDR hanya mencapai 52% yang terdiri dari 37,2% sembuh dan 14,5% pengobatan lengkap, sehingga menimbulkan kegagalan terapi yang tinggi. Salah satu penyebab tingginya hasil pengobatan yang buruk adalah akibat efek samping obat sehingga perlu perhatian khusus terhadap timbulnya efek samping pada pengobatan TB MDR. WHO mencatat efek samping cukup banyak dan sangat bervariasi mulai dari yang ringan seperti mual muntah sampai yang berat, misalnya gagal ginjal (Reviono, 2018).

Pada penelitian Reviono pada tahun 2018 tentang efek samping penggunaan kanamisin pada pasien TB MDR yang dilakukan di RSUD Moewardi Surakarta pada 238 pasien TB MDR, didapatkan efek samping gangguan fungsi ginjal pada 147 pasien (61,76%), gangguan ini mulai diderita dalam 4 minggu pertama oleh sebanyak 30 pasien (12,6%). Jumlah terbanyak terjadi pada bulan ke-6 (38,2%). Efek samping gangguan elektrolit (hipokalemia) dialami 169 pasien (71,08%) yang pada 4 minggu pertama terjadi pada 64 pasien (12,6%). Jumlah terbanyak terjadi pada bulan ke-3(29,0%). Penelitian yang dilakukan oleh Soerot di RS Hasan Sadikin Bandung dengan mengambil data rekam medik pasien sejak tahun 2012-2017 mengungkapkan setelah bulan pertama pengobatan TB MDR, ada penurunan secara signifikan rata-rata serum kalium ($4,0 + 0,4$ mEq/L menjadi $3,7 + 0,5$ mEq/L) pada pasien yang menggunakan kanamisin dan ($4,1 + 0,5$ mEq/L menjadi $3,2 + 0,6$ mEq/L) pada pasien yang mendapat terapi kapreomisin. Insiden rawat inap dan kebutuhan untuk perubahan regimen terapi pengobatan akibat ketidakseimbangan elektrolit lebih tinggi pada kelompok pasien yang mendapat kapreomisin. Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya, kedua obat tersebut memiliki efek samping berupa gangguan fungsi ginjal dan gangguan elektrolit. Penggunaan obat-obat tersebut jangka panjang memerlukan monitoring terhadap fungsi ginjal dan serum elektrolit secara berkala, setidaknya sekali setiap bulan. Banyaknya kemungkinan faktor risiko yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal selama pengobatan juga menjadi pertimbangan tersendiri. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti efek samping kanamisin dan kapreomisin terhadap ginjal pada pasien TB RO.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional retrospektif yaitu dengan penelusuran dan pencatatan data dari rekam medik pasien TB MDR rawat jalan di Poli TB

MDR RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama periode 1 Januari 2018 sampai dengan 30 Juni 2020. Pengambilan data dilakukan selama bulan September 2020 dan telah mendapat persetujuan kelaikan etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat 183 pasien yang menjadi populasi dalam penelitian ini, yaitu pasien yang mendapatkan terapi kanamisin atau kapreomisin selama menjalani terapi rawat jalan di poli TB MDR RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Namun, sebanyak 71 pasien tidak diambil karena tidak lengkap data rekam mediknya dengan tidak adanya 2 data laboratorium pemeriksaan ginjal selama pasien menjalani rawat jalan, sehingga hanya 112 pasien yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Dari 112 pasien yang masuk kriteria inklusi, terdiri dari 69 pasien menggunakan kanamisin dan 43 pasien menggunakan kapreomisin.

Data hasil penelitian ini kemudian diolah berdasarkan data demografi pasien, data laboratorium pasien sebelum menjalani terapi, data hasil pemeriksaan laboratorium dan klinis selama pasien menjalani terapi, serta adanya efek samping terhadap ginjal yang dialami pasien selama pasien menjalani terapi. Data ditampilkan dalam bentuk tabel dan grafik. Analisis data dilakukan secara deskriptif dan statistik untuk mengetahui perbedaan pada pasien yang menggunakan kanamisin dan kapreomisin. Efek samping yang diteliti adalah kejadian hipokalemia dan nefrotoksik yang disertai pemeriksaan obyektif.

Data demografi pasien

Data ini meliputi jenis kelamin, usia, komorbid, status merokok dan alkoholik, regimen terapi, hasil gene Xpert, dan status awal pasien dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Tabel Demografi Pasien

Karakteristik Pasien	Jumlah	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki laki	63 pasien	56,25%
Perempuan	49 pasien	43,75%
Usia		
< 20 tahun	9 pasien	8,04%
21-40 tahun	38 pasien	33,93%
41-60 tahun	56 pasien	50%
> 60 tahun	9 pasien	8,04%
Komorbid		
DM	42 pasien	37,5%
DM + HT	6 pasien	5,36%
HT	4 pasien	3,57%
Hepatitis B kronik	1 pasien	0,89%
Tidak ada komorbid	59 pasien	52,68%
Status Merokok dan alkoholik		
Merokok	40 pasien	35,71%
Alkohol	6 pasien	5,36%
Regimen yang didapatkan		
Regimen jangka pendek	82	73,21%
Regimen Individual	10	8,93%
STR pindah ke individual	20	17,86%
Alasan pindah regimen		
Resisten	7 pasien	
ESO	10 pasien	
tidak konversi setelah 3 bulan	1 pasien	

tidak diketahui	2 pasien	
Hasil gene Xpert		
Very Low	4 pasien	3,6%
Low	20 pasien	17,86%
Medium	60 pasien	53,57%
High	28 pasien	25%
Status Awal		
Baru	31 pasien	27,68%
Kambuh	39 pasien	34,82%
DO/lalai	9 pasien	8,04%
Gagal Kategori 1	31 pasien	27,68%
Gagal Long regimen	2 pasien	1,79%
Obat yang digunakan		
Kanamisin	69 pasien	61,61%
Kapreomisin	43 pasien	38,39%
ESO hipokalemia		
Kanamisin	26 pasien	37,68%
Kapreomisin	31 pasien	72,09%
ESO nefrotoksik		
Kanamisin	14 pasien	20,29%
Kapreomisin	13 pasien	30,23%

Pada penelitian ini, didapatkan pasien laki-laki 63 orang atau 56,25% dan pasien wanita 49 orang atau 43,75%. Pada penelitian-penelitian yang lain juga dijumpai jumlah pasien TB MDR laki-laki lebih banyak daripada pasien perempuan, di antaranya penelitian yang dilakukan oleh Farid Setyo Nugroho di RS Dr Moewardi Surakarta pada bulan Maret 2018. Laki-laki lebih mudah terkena TB MDR karena beratnya beban kerja, istirahat yang tidak teratur, gaya hidup yang tidak sehat seperti merokok dan minum alkohol. Hal ini sesuai dengan data yang didapatkan dari penelitian ini, ada 40 pasien yang memiliki riwayat merokok, dimana 39 pasien diantaranya adalah laki-laki dan hanya ada 1 pasien perempuan yang memiliki riwayat merokok. Begitu juga dengan riwayat minum alkohol, 6 pasien dalam penelitian ini merupakan pasien laki-laki dan tidak ada satupun pasien perempuan yang memiliki riwayat mengkonsumsi alkohol. Sedangkan perempuan lebih sering terlambat ke pelayanan kesehatan dan kemungkinan berkaitan dengan rasa malu dan khawatir jika dikucilkan oleh keluarga dan lingkungan sekitarnya akibat penyakitnya. (Safitri, N.A.R, Huda, M., Marhamah, M., 2017).

Sebagian besar pasien berada pada rentang usia 41-60 tahun, yaitu 56 pasien (50%). Kemudian disusul kelompok usia 21-40 tahun, yaitu 38 pasien (33,93%). Pada rentang usia tersebut, seseorang cenderung memiliki mobilitas yang tinggi, sehingga risiko untuk terpapar kuman TB lebih besar. Hanya sedikit pasien yang masuk dalam kelompok usia < 20 tahun dan > 60 tahun, yaitu masing-masing 9 pasien (8,04%). Terdapat 59 pasien (52,68%) yang tidak memiliki komorbid, 42 pasien (37,5%) dengan komorbid diabetes mellitus, 6 pasien (5,36%) dengan komorbid diabetes mellitus dan hipertensi, 4 pasien (3,57%) dengan komorbid hipertensi, dan 1 pasien (0,89%) dengan komorbid hepatitis B kronik. Tingginya komorbid diabetes mellitus pada pasien TB MDR karena diabetes mellitus merupakan salah satu faktor risiko tuberkulosis. Kejadian infeksi lebih sering terjadi pada pasien diabetes karena munculnya lingkungan hiperglikemik, salah satunya tuberkulosis (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2021). Penderita diabetes mellitus memiliki gangguan respon imun tubuh sehingga memfasilitasi *Mycobacterium tuberculosis* untuk berkembang biak dan menyebabkan penyakit TB paru. Pasien diabetes mellitus memiliki risiko 2-3

kali terkena penyakit TB paru dibandingkan orang tanpa diabetes mellitus dan banyak dijumpai pada usia di atas 40 tahun (Wijaya, 2015). Penderita TB paru dengan DM memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi selama terapi dibandingkan penderita TB paru tanpa DM dan juga tingkat risiko kekambuhan dan penularan yang lebih tinggi setelah pengobatan. Komorbiditas DM dan TB MDR diduga berkaitan dengan terhambatnya pembasmian *Mycobacterium tuberculosis*, kegagalan pengobatan, kambuh, atau reinfeksi (Adam, 2017).

Berdasarkan regimen terapi yang didapatkan, sebagian besar pasien mendapatkan regimen jangka pendek, yaitu 82 pasien (73,21%), 10 pasien (8,93%) mendapatkan regimen terapi individual, dan 20 pasien (17,86%) awalnya mendapatkan regimen jangka pendek kemudian pindah ke regimen individual. Adapun alasan pindah regimen yang paling banyak ditemui karena efek samping obat yang dialami pasien, yaitu pada 10 pasien (50%), karena mengalami resistensi obat pada 7 pasien (35%), karena tidak konversi setelah 3 bulan pada 1 pasien (5%), dan tidak diketahui alasannya pada 2 pasien (10%).

Berdasarkan status awal pasien, pasien TB MDR yang paling banyak merupakan pasien baru dan pasien gagal kategori I, masing-masing sebanyak 31 pasien (27,68%), pasien kambuh sebanyak 39 pasien (34,82%), pasien drop out / lalai sebanyak 9 pasien (8,04%), dan pasien gagal regimen jangka panjang sebanyak 2 pasien (1,79%).

Efek samping hipokalemia

Efek samping hipokalemia didefinisikan sebagai penurunan kadar kalium di dalam darah dimana kadar kalium darah berada di bawah batas normal, yaitu 3,5 mmol/L (Kemenkes, 2019). Dari 69 pasien yang menggunakan kanamisin, sebanyak 26 pasien (38,24%) mengalami hipokalemia. Tingkat keparahan hipokalemia, jumlah pasien, dan manajemennya dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Rekapitulasi ESO Hipokalemia Pada Pasien Yang Menggunakan Kanamisin

No	Grade keparahan	Jumlah pasien	Persentase	Manajemen
1	Ringan	21	80,77%	Suplemen kalium oral (100%) Penurunan frekuensi kanamisin setiap 48 jam (9,52%)
2	Sedang	4	15,38%	Suplemen kalium oral (100%)
3	Berat	1	3,85%	KCL intravena dan infus kalium (100%)

Tabel 3. Rata-Rata Onset Munculnya ESO Hipokalemia Pada Kelompok Pasien Kanamisin

No	Waktu	Jumlah pasien	Rata-rata onset
1	Bulan ke-1	6	14,3 hari
2	Bulan ke-2	10	8,9 hari
3	Bulan ke-3	3	10 hari
4	Bulan ke-4	2	5 hari
5	Bulan ke-5	3	7 hari

Waktu tercepat munculnya ESO adalah 9 hari. Rata rata kadar kalium awal kelompok pasien yang menggunakan kanamisin adalah 4.3 mEq/L dan rata rata kadar kalium ketika pertama kali mengalami ESO hipokalemia adalah 3.13 mEq/L.

Pada TB-MDR, kanamisin menyebabkan hilangnya kalium dan magnesium dengan mekanisme yang mirip dengan kerja obat diuretik, yaitu menghalangi jalur klorida yang berkaitan dengan reabsorpsi natrium yang akan menghambat pengangkutan di membrane protein. Hal tersebut mengakibatkan peningkatan natrium di tubulus kolektivus yang ditukar dengan kalium. Kanamisin juga dapat menimbulkan

hiperaldosteron sekunder yang menyebabkan hilangnya kalium dan magnesium. Magnesium merupakan kofaktor adenosin trifosfat pada pompa kalium dan natrium, sehingga kalium yang hilang merupakan umpan balik positif dari hipomagnesium (Suparyatmo dkk., 2014).

Berdasarkan data penelitian, didapatkan 69 pasien menggunakan kanamisin dan 26 (38,24%) di antaranya mengalami efek samping obat hipokalemia. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan penelitian Suparyatmo tahun 2014 dimana hipokalemia terjadi pada 14,7% pasien yang mendapatkan kanamisin dalam terapi TB-MDR. Dari 26 pasien yang mengalami hipokalemia, sebagian besar merupakan hipokalemia ringan, yaitu sebanyak 21 pasien (80,77%). Sisanya, 4 pasien (15,39%) mengalami hipokalemia sedang dan 1 (3,85%) pasien mengalami hipokalemia berat. Manajemen pengatasan efek samping hipokalemia yang diberikan untuk pasien umumnya berupa pemberian suplemen kalium. Pada pasien hipokalemia ringan, diberikan kalium oral 2-3 kali sehari. Sedangkan pada pasien hipokalemia berat, diberikan suplementasi kalium intravena. Hal ini sesuai dengan *guideline* dari Kemenkes tahun 2019.

ESO Hipokalemia Pada Kelompok Kapreomisin

Dari 43 pasien yang menggunakan kapreomisin, ada 31 pasien (70,45%) yang mengalami hipokalemia. Tingkat keparahan hipokalemia, jumlah pasien, dan manajemennya dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Rekapitulasi ESO Hipokalemia Pada Pasien Yang Menggunakan Kapreomisin

No	Grade keparahan	Jumlah	Persentase	Manajemen
1	Ringan	14	45,16%	Suplemen kalium oral (100%)
2	Sedang	13	41,94%	Suplemen kalium oral (100%)
3	Berat	3	9,68%	MRS, suplemen kalium intravena (33,33%) Penghentian kapreomisin (66,67%)
4	Mengancam Jiwa	1	3,23%	MRS, suplemen kalium intravena (100%)

Tabel 5. Rata-Rata Onset Munculnya ESO Hipokalemia Pada Kelompok Pasien Kapreomisin

No	Waktu	Jumlah Pasien	Rata-rata onset
1	Bulan ke-1	10	20,9
2	Bulan ke-2	12	10,16
3	Bulan ke-3	3	11,67
4	Bulan ke-4	2	13
5	Bulan ke-5	2	10

Waktu tercepat munculnya onset adalah 5 hari. Rata rata kadar kalium awal pada kelompok kapreomisin adalah 4.02 mEq/L dan rata rata kadar kalium ketika pertama kali mengalami ESO hipokalemia adalah 2.86 mEq/L.

Kapreomisin menyebabkan hipokalemia dengan mekanisme yang hampir sama dengan kanamisin. Kanamisin dan kapreomisin dapat menyebabkan keseimbangan elektrolit melalui stimulasi reseptor penginderaan kalsium (CaSR) pada cabang tebal menaik dari lengkung Henle (Magno et al., 2011). Kapreomisin dapat menyebabkan hipokalemia, hipomagnesemia, dan hipokalsemia. Hiperaldosteronisme sekunder yang disebabkan kapreomisin mengakibatkan hipomagnesemia. Selanjutnya hipomagnesemia menyebabkan hipokalsemia karena efek supresif kadar magnesium yang rendah pada hormon paratiroid (Shin et al., 2004).

Pada kelompok pasien yang menggunakan kapreomisin, dari total 44 pasien, 31 pasien (70,45%) mengalami efek samping hipokalemia. Dari 31 pasien tersebut, sebanyak 14 pasien (45,16%) mengalami hipokalemia ringan, 13 pasien (41,94%) mengalami hipokalemia sedang, 3 pasien (9,67%) mengalami hipokalemia berat, dan 1 pasien (3,22%) mengalami hipokalemia mengancam jiwa. Manajemen pengatasan efek samping yang diberikan pada pasien yang menggunakan kapreomisin dan mengalami efek samping hipokalemia sama dengan yang diberikan pada pasien yang menggunakan kanamisin dan mengalami efek samping hipokalemia, yaitu dengan pemberian suplementasi kalium, baik secara oral atau intravena. Pada beberapa kasus, juga dilakukan penurunan frekuensi pemberian kapreomisin dan penghentian obat.

Berdasarkan data penelitian, terlihat bahwa persentase pasien yang mengalami efek samping hipokalemia jauh lebih banyak pada pasien yang menggunakan kapreomisin jika dibandingkan dengan pasien yang menggunakan kanamisin. Hal ini sesuai dengan penelitian Amalia tahun 2016 dimana rata-rata kadar kalium pasien yang menggunakan kapreomisin lebih rendah secara signifikan dibandingkan pada pasien yang menggunakan kanamisin pada bulan pertama sampai bulan kelima. Selain itu, penelitian Soeroto pada tahun 2019 juga menunjukkan hasil yang sama, yaitu terdapat perbedaan signifikan kadar kalium pada kelompok pasien yang menggunakan kanamisin dan kapreomisin sejak bulan pertama pemberian terapi. Kejadian efek samping hipokalemia berat dan mengancam jiwa juga ditemukan lebih banyak pada kelompok pasien yang menggunakan kapreomisin.

Efek Samping Nefrotoksik

Efek samping nefrotoksik didefinisikan sebagai peningkatan kadar kreatinin dimana digolongkan sebagai grade 1 jika terjadi peningkatan sebesar >0.3 mg/ml atau $1,5-2x$ di atas *baseline* (Kemenkes, 2019). Dari 69 pasien yang menggunakan kanamisin, ada 14 pasien (20,29%) pasien yang mengalami efek samping nefrotoksik. Grade keparahan dan jumlah pasien yang mengalaminya dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Rekapitulasi ESO Nefrotoksik Pada Kelompok Kanamisin

No	Grade keparahan	Jumlah pasien	Presentase
1	Ringan	11	78,57%
2	Sedang	2	14,28%
3	Mengancam jiwa	1	7,14%

Tabel 7. Rata-Rata Onset Munculnya ESO Nefrotoksik Pada Kelompok Kanamisin

No	Waktu	Jumlah pasien	Rata-rata onset
1	Bulan ke-1	Tidak ada	Tidak ada
2	Bulan ke-2	9	12,22 hari
3	Bulan ke-3	4	6,25 hari

Rata-rata kadar serum kreatinin pasien sebelum mendapat terapi kanamisin adalah 1,15 mg/dL dan rata-rata kadar serum kreatinin pasien setelah mendapat terapi kanamisin adalah 2,56 mg/dL. Kanamisin merupakan antibiotik golongan aminoglikosida yang salah satu efek sampingnya berupa nefrotoksik. Nefrotoksik yang disebabkan antibiotik ini karena memiliki gugus amino yang bersifat kationik sehingga menyebabkan terakumulasinya obat di tubulus proksimal (Purnasari, 2019). Kanamisin terakumulasi di dalam lisosom sel tubulus proksimal ginjal dan dapat mencapai 1000 kali lipat lebih tinggi kadarnya dibandingkan dengan kadar dalam serum. Kanamisin kemudian masuk ke dalam sitosol, bekerja pada mitokondria, menginduksi apoptosis, nekrosis, dan akan menghambat transporter

di tubulus proksimal yang mempengaruhi reabsorpsi tubular dan viabilitas sel. Nekrosis tubular akan menyebabkan gangguan reabsorpsi tubular serta obstruksi tubular kemudian akan menurunkan GFR dan menyebabkan gangguan fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan kadar serum kreatinin (Lopez-Novoa et al., 2011; Wargo dan Edwards, 2011).

Pada penelitian ini, didapatkan data jumlah pasien yang mengalami efek samping nefrotoksik sebanyak 14 pasien (20,29%) dari total 69 pasien yang menggunakan kanamisin. Dari 14 pasien tersebut, 11 (78,57%) di antaranya termasuk nefrotoksik kategori ringan, yaitu peningkatan kadar kreatinin > 0,3 mg/dL atau peningkatan kadar kreatinin 1,5-2 kali dari nilai *baseline*. Sisanya, 2 pasien (14,29%) termasuk nefrotoksik kategori sedang, yaitu kreatinin meningkat 2-3 kali dari nilai *baseline* dan 1 pasien (7,14%) termasuk nefrotoksik kategori mengancam jiwa, yaitu indikasi untuk dilakukan dialisis.

Pada penelitian Reviono tahun 2014 efek samping gangguan renal pada pasien TB MDR dijumpai pada 59,6% pasien. Sedangkan pada penelitian Shin pada tahun 2004 ditemukan efek samping terhadap ginjal pada pasien TB MDR hanya 9,8%. Aminoglikosida bersifat nefrotoksik karena menginduksi nekrosis tubulus proksimal mulai dari lesi fokal sampai difus. Aminoglikosida sebagian besar diekskresi melalui filtrasi di glomerulus. Kecepatan nekrosis dan kecepatan regenerasi sel tubulus proksimal menentukan ambang klinis nefrotoksitas aminoglikosida (Huth et al., 2011).

Dari 43 pasien yang menggunakan kapreomisin, terdapat 13 pasien (30,23%) yang mengalami efek samping nefrotoksik. Grade keparahan dan jumlah pasien yang mengalaminya dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Rekapitulasi ESO Nefrotoksik Pada Kelompok Kapreomisin

No	Grade keparahan	Jumlah pasien	Presentase
1	Ringan	12	92,31%
2	Sedang	1	7,69%

Tabel 9 Rata-Rata Onset Munculnya ESO Nefrotoksik Pada Kelompok Kapreomisin

No	Waktu	Jumlah pasien	Rata-rata onset
1	Bulan ke-1	Tidak ada	Tidak ada
2	Bulan ke-2	12	19,67
3	Bulan ke-3	1	13

Rata-rata kadar serum kreatinin pasien sebelum mendapat terapi kapreomisin adalah 1,09 mg/dL dan rata-rata kadar serum kreatinin pasien setelah mendapat terapi kapreomisin adalah 1,78 mg/dL.

Pada kelompok pasien yang menggunakan kapreomisin, ditemukan efek samping nefrotoksik pada 13 pasien (29,54%). Dari 13 pasien yang mengalami efek samping nefrotoksik tersebut, hanya ada 1 pasien yang mengalami nefrotoksik kategori sedang, yang lainnya mengalami nefrotoksik ringan. Kapreomisin memiliki t_{1/2} lebih panjang dari kanamisin, sedangkan interval pemberian obat pada pasien kedua obat ini sama, sehingga kadar obat kapreomisin dalam darah lebih tinggi dibandingkan kadar obat kanamisin dalam darah. Hal ini menyebabkan saturasi kadar obat di tubulus proksimal yang merupakan faktor penting dalam nefrotoksik. Sifat nefrotoksik aminoglikosida ditentukan oleh jumlah gugus amin dalam strukturnya. Kanamisin memiliki 4 buah gugus amin, sedangkan kapreomisin memiliki 5 gugus amin terprotonasi dan 9 gugus amin tidak terprotonasi, sehingga terdapat perbedaan afinitas kanamisin dan kapreomisin terhadap fosfolipid membran sel. Hal ini menyebabkan kapreomisin relatif lebih nefrotoksik dibandingkan kanamisin.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian retrospektif terhadap 112 sampel pasien TB MDR di RSUD dr. Soetomo Surabaya, didapatkan bahwa ESO terhadap gangguan ginjal lebih banyak ditemukan pada kelompok pasien yang menggunakan kapreomisin dibandingkan pada kelompok pasien yang menggunakan kanamisin, yaitu hipokalemia 70,45% dan nefrotoksik 30,23% pada kelompok kapreomisin, sedangkan pada kelompok kanamisin hipokalemia 38,24% dan nefrotoksik 20,29%.

UCAPAN TERIMAKASIH

Syefi Nuraeni Fitriana dan Heri Yulimanida sebagai peneliti dan Bambang Subakti Zulkarnain sebagai pembimbing penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- A. L. Magno, B. K. Ward, dan T. Ratajczak. (2011). The calcium-sensing receptor: A molecular perspective, *Endocr. Rev.*, vol. 32, no. 1, hal. 3–30, doi: 10.1210/er.2009-0043.
- A. Y. Soeroto *et al.*, (2019). Comparison of Serum Potassium, Magnesium, and Calcium Levels between Kanamycin and Capreomycin-BASEd Regimen-Treated MultiDrug-Resistant Tuberculosis Patients in Bandung (CEASE MDR-TB): A Retrospective Cohort Study, *Int. J. Microbiol.*, vol. 2019, doi: 10.1155/2019/5065847.
- B. R. Nailul Izza. (2013). Peningkatan tuberkulosis di puskesmas pacarkeling, surabaya tahun 2009-2011, *Bul. Penelit. Sist. Kesehat.*, vol. 16, no. 1, hal. 29–37.
- C. Purnasari, M. A. Manggau, dan H. Kasim. (2019). Studi Pengaruh Dosis Dan Lama Penggunaan Terapi Aminoglikosida Terhadap Fungsi Ginjal, *Maj. Farm. dan Farmakol.*, vol. 22, no. 3, hal. 76–80, doi: 10.20956/mff.v22i3.5807
- Dinkes Jatim. (2018). *Profil Kesehatan Jawa Timur 2018*.
- F. S. Nugroho, Z. Shaluhiah, dan S. Adi. (2018). Gambaran Perilaku Pengobatan Pasien Tb Mdr Fase Intensif Di Rs Dr Moewardi Surakarta, *J. Kesehat.*, vol. 11, no. 1, hal. 32–42, doi: 10.23917/jk.v11i1.7003.
- H. Adam dan M. Tahun. (2017). *Diabetes Melitus Di Rumah Sakit Umum Pusat Program Studi Pendidikan Dokter*.
- I. Wijaya. (2015). Continuing Medical Education Tuberkulosis Paru pada Penderita Diabetes Melitus, *Cdk-229*, vol. 42, no. 6, hal. 412–417.
- J. M. Lopez-Novoa, Y. Quiros, L. Vicente, A. I. Morales, dan F. J. Lopez-Hernandez. (2011). New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: An integrative point of view, *Kidney Int.*, vol. 79, no. 1, hal. 33–45, doi: 10.1038/ki.2010.337.
- J. Suparyatmo, R. AS, Harsini, dan Sukma. (2014). Kalium di Multi Drug Resistance Tuberculosis dengan Pengobatan Kanamisin, *Indones. J. Clin. Pathol. Med. Laboratoty*, vol. 21, no. 1, hal. 16–19, [Daring]. Tersedia pada: <file:///C:/Users/USER/Downloads/1009-1744-1-SM.pdf>.
- K. A. Wargo dan J. D. Edwards. (2014). Aminoglycoside-induced nephrotoxicity, *J. Pharm. Pract.*, vol. 27, no. 6, hal. 573–577, doi: 10.1177/0897190014546836.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019). Panduan Pelayanan Tuberkulosis Resistan Obat Untuk Fasilitas Pelayanan Kesehatan, no. 3, hal. 40.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Profil Kesehatan Indonesia 2014*, vol. 1227, no. July.
- L. Amalia, I. M. Zulfa, dan A. Y. Soeroto. (2016). Comparative study of kanamycin and capreomycin on serum potassium level of multidrug resistance tuberculosis patients

- a hospital in Bandung, Indonesia, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 8, no. 1, hal. 307–310.
- M. E. Huth, A. J. Ricci, dan A. G. Cheng. (2011). Mechanisms of Aminoglycoside Ototoxicity and Targets of Hair Cell Protection, *Int. J. Otolaryngol.*, vol. 2011, hal. 1–19, doi: 10.1155/2011/937861.
- Reviono, P. Kusnanto, V. Eko, H. Pakiding, dan D. Nurwidiasih. (2014). Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB): Tinjauan Epidemiologi, *Maj. Kedokt. Bandung*, vol. 46, no. 4, hal. 189–196.
- Reviono. (2018). TUBERCULOSIS : Unfinished Battle Melawan Efek Samping Pada Kasus TB. *UNS Press*, hal. 1–213.
- S. Shin *et al.*, (2004). Hypokalemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis, *Chest*, vol. 125, no. 3, hal. 974–980, doi: 10.1378/chest.125.3.974.
- Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, Kusnadi Y. (2021). Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2021. hal. 46.
- World Health Organization. (2020). *Global Tuberculosis Report 2019*.