

Laporan Penelitian**Hubungan pemberian Kanamisin dengan kejadian ototoksik pada penderita tuberkulosis *multi drug resistance*****William Wahyudin, Dyah Indrasworo, Ahmad Dian Wahyudiono**Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ Rumah Sakit Dr. Syaiful Anwar
Malang**ABSTRAK**

Latar belakang: Ototoksik merupakan salah satu efek samping Kanamisin yang sulit dihindari. Ototoksitas Kanamisin ditandai dengan gangguan pendengaran sensorineural yang progresif dan sering *irreversible* dimulai dari frekuensi diatas 8000 Hz yang akhirnya akan mengenai frekuensi yang lebih rendah jika terapi dilanjutkan. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian Kanamisin pada pasien tuberkulosis *multi drug resistance* (TB MDR) terhadap munculnya ototoksitas dengan pemeriksaan audiometri. **Metode:** Penelitian observasional longitudinal dengan pendekatan *cohort* ini mengevaluasi fungsi pendengaran sebelum dan setelah pemberian Kanamisin pada pasien TB MDR. Pemeriksaan fungsi pendengaran menggunakan audiometri nada murni. Kanamisin adalah aminoglikosida pilihan untuk pasien dengan TB MDR yang akan diberikan secara injeksi intramuskular. **Hasil:** Uji *Friedman* menunjukkan ditemukan perubahan yang bermakna pada hasil pengukuran audiometri pada frekuensi tinggi antara pasca injeksi Kanamisin bulan pertama, kedua, hingga kelima dengan hasil pengukuran sebelum terapi ($p>0,05$). Diagnosis ototoksitas menggunakan kriteria *American-Speech-Language-Hearing-Association* (ASHA) dapat dideteksi sejak bulan pertama pemberian Kanamisin (25%). **Kesimpulan:** Ada hubungan antara kejadian ototoksik dengan pemberian Kanamisin pada penderita TB MDR. Telah terjadi ototoksitas sejak injeksi Kanamisin bulan pertama yang dideteksi dengan menggunakan pemeriksaan audiometri, dan bermakna secara statistik.

Kata kunci: TB MDR, Kanamisin, ototoksik, audiometri nada murni**ABSTRACT**

Introduction: Ototoxicity is one of common side effects of kanamycin which is hard to avoid. Ototoxicity can be detected by a progressive and irreversible high frequency sensorineural hearing loss that can further affect low frequency if the therapy is continued. Kanamycin is the drug-of-choice for TB MDR through intramuscular (IM) injection. **Purpose:** This study aims to determine whether kanamycin can cause ototoxicity in patient with MDR TB by using audiometry examination. **Method:** An observational longitudinal study with cohort design, evaluating patient's hearing threshold before and after kanamycin IM injection once per month using pure tone audiometry. **Result:** A significant alteration in high pitch before and after injection of kanamycin was revealed with Friedman's test ($p<0.05$) for hearing threshold using pure tone audiometry. Furthermore, using American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) the diagnosis of ototoxicity can be established since the first month of kanamycin injection in 25% of the subjects, and also 25% in the second month of injection. **Conclusion:** There is a significant connection between ototoxicity with kanamycin injection in MDR TB patients, statistically proven. The ototoxicity can happen since the first month of injection, which can be detected using pure tone audiometry.

Keywords: MDR TB, kanamycin, ototoxic, pure tone audiometry**Alamat Korespondensi:** Dr. William Wahyudin. Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Dr. Syaiful Anwar Malang. Email: sikuichi@gmail.com

PENDAHULUAN

Pengobatan pasien tuberkulosis *multi drug resistance* (TB MDR) menggunakan panduan obat anti tuberkulosis *multi drug resistance* (OAT MDR) yang terdiri dari OAT lini pertama dan kedua, serta dibagi dalam 5 kelompok berdasar potensi dan efikasinya. Panduan standar OAT MDR yang diberikan adalah Kanamisin, Etionamid, Levofloxacin, Sikloserin, Pirazinamid, Etambutol, atau dengan Etionamid, Levofloxacin, Sikloserin, Pirazinamid, dan Etambutol.¹

Kanamisin adalah aminoglikosida generasi kedua yang biasanya diberikan dalam bentuk injeksi dan bersifat bakterisidal, dipakai sebagai anti tuberkular dengan cara menghambat sintesis protein dengan mengikat subunit ribosom 30s. Kanamisin dapat mensupresi koklea. Kanamisin tidak dimetabolisme di hepar dan diekskresikan di urin. Dosis optimal dari Kanamisin adalah 15 mg/kg BB, diberikan dengan cara suntikan intramuskula.²

Hal penting dari pemberian aminoglikosida jangka panjang adalah efek toksisitasnya. Ototoksitas dan nefrotoksitas telah diketahui berhubungan dengan pemberian aminoglikosida, dimana ototoksik merupakan efek toksisitas utama dan biasanya bersifat permanen.³ Efek ototoksik dari obat golongan aminoglikosida diperkirakan terjadi pada 3-13% dari pasien. Gejala ototoksik pada koklea yang muncul bisa berupa gangguan/ penurunan pendengaran dan tinitus.⁴

Mekanisme ototoksik dari Kanamisin adalah Kanamisin yang masuk ke dalam sel rambut luar koklea akan berikatan dengan kompleks besi dan akhirnya membentuk *reactive oxygen species* (ROS). ROS ini akan mengaktifkan *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) yang akan bertranslokasi ke mitokondria menyebabkan pelepasan sitokrom c. Hal ini akan memicu apoptosis melalui kaspase.⁵

Kaspase-9, salah satu kaspase mayor, diaktivasi melalui sinyal dari sitokrom c yang dilepas oleh mitokondria. Kaspase-9

ini lalu membelah dan mengaktifkan kaspase minor (kaspase-3), yang mengakibatkan hancurnya sel akibat proses apoptosis, dalam hal ini sel rambut luar. Kaspase-9 ini dideteksi pada penelitian yang dilakukan dengan memberikan aminoglikosida pada koklea hewan.⁶

Penelitian tentang waktu munculnya penurunan pendengaran akibat efek ototoksik pada pasien TB MDR yang menjalani terapi di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Saiful Anwar Malang belum pernah dilakukan. Penelitian ini dilakukan dengan maksud untuk memberikan data mengenai gambaran penurunan pendengaran akibat efek ototoksik pada pemberian terapi TB MDR yang mendapatkan terapi di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cohort*, ambang dengar diukur dengan audiometri nada murni. Sampel penelitian adalah penderita TB MDR yang belum mendapat terapi Kanamisin dan bersedia menjalani pengobatan rutin serta memiliki ambang dengar kurang dari 70 dB.

Pemberian Kanamisin secara injeksi intramuskular diberikan 5 hari dalam seminggu selama minimal 6 bulan, atau memakai rumus $a+4$ bulan, dimana a adalah bulan pertama tercapai konversi biakan.

Besar sampel pada penelitian ini adalah seluruh pasien TB MDR baru yang datang di Poli TB MDR RS Saiful Anwar Malang pada periode 1 Oktober 2017–31 Desember 2017. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling*. Setelah penderita bersedia mengikuti penelitian (*informed consent*), dilakukan pengumpulan data dan pemeriksaan pendengaran. Pemeriksaan pendengaran dilakukan di poliklinik TB MDR dr Saiful Anwar Malang.

Pemeriksaan pendengaran dilakukan sebanyak 1 kali setiap bulan, selama 5 bulan atau hingga muncul ototoksisitas. Pemeriksaan pendengaran berupa pemeriksaan audiometri nada murni. Ototoksisitas dilihat dari pengukuran ambang dengar hantaran tulang pada frekuensi 500, 1000, 2000, dan 4000, sedangkan pada frekuensi 8000 dilihat dari pengukuran ambang dengar hantaran udara dengan kriteria ASHA.

Setelah dilakukan pemeriksaan pendengaran, data dikumpulkan, dan ditabulasi. Subjek penelitian tetap menjalani tatalaksana sesuai Standar Operasional Prosedur (SOP).

Karakteristik pasien dianalisis dengan menggunakan statistik deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel frekuensi distribusi. Hubungan antara usia, status merokok, status diabetes, dan status ekonomi dengan kejadian ototoksisitas diuji dengan uji *Fisher*. Perbedaan ambang dengar pasien sebelum

dan sesudah mendapatkan terapi Kanamisin dilakukan uji normalitas data, bila data normal diuji dengan *Repeated Annova Test*, bila tidak normal maka akan diuji dengan uji *Friedman*.

HASIL

Penelitian dilakukan di RSUD dr. Saiful Anwar Malang setelah didapatkan *ethical clearance* dan dilakukan mulai bulan Oktober 2017-Mei 2018. Pada awal penelitian didapatkan 24 subjek penelitian, hanya 12 subjek yang bersedia mengikuti hingga penelitian ini selesai. Dua belas sisanya tidak mengikuti penelitian hingga usai, 4 orang meninggal dunia dan 8 orang putus berobat.

Karakteristik umum subjek penelitian meliputi jenis kelamin, kelompok usia, dan status sosio-ekonomi (pendidikan, pekerjaan, dan status ekonomi) tercantum dalam tabel 1.

Dari 12 subjek penelitian, 5 berjenis kelamin laki-laki dan 7 perempuan. Subjek penelitian terbagi sama banyak untuk kelompok usia ≤ 40 tahun dan >40 tahun. Lebih banyak subjek penelitian yang memiliki

Tabel 1. Karakteristik umum

Karakteristik umum	n	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	5	41.67
Perempuan	7	58.33
Kelompok usia		
≤ 40 tahun	6	50
>40 tahun	6	50
Status sosio-ekonomi		
Pendidikan *		
Rendah	6	50
Tinggi	6	50
Pekerjaan		
Tidak bekerja	3	25
Bekerja	6	75
Status ekonomi **		
Rendah	10	83.33
Tinggi	2	16.67

Keterangan: * Pendidikan rendah: tidak bersekolah – lulus SMP; tinggi: lulus SMA ke atas; ** Parameter berupa UMK Kota Malang yaitu Rp. 1.587.000, 00

Tabel 2. Hasil pengukuran rerata Bone Conduction (BC)

Waktu pengukuran	Telinga kanan (dB)		Telinga kiri (dB)	
	Rerata	Simpang baku	Rerata	Simpang baku
Pra-injeksi	20,93	4.61	20.94	3,62
Bulan 1	22,71	8.55	21.67	3.96
Bulan 2	24,27	8.83	21.98	5.42
Bulan 3	24.58	8.48	23.02	5.10
Bulan 4	24,48	8,96	23,13	5,13
Bulan 5	24,48	8,7	23,44	5,44

Tabel 3. Hasil rerata pengukuran BC 4000 Hz

Waktu pengukuran	Telinga kanan (dB)		Telinga kiri (dB)	
	Rerata	Simpang baku	Rerata	Simpang baku
Pra-injeksi	20	11,87	20	11,68
Bulan 1	23,33	16,42	21,25	13,33
Bulan 2	25,42	18,88	27,5	16,71
Bulan 3	26,25	18,60	27,1	17,25
Bulan 4	26,25	18,60	28,75	16,66
Bulan 5	26,25	18,60	29,17	16,07

status ekonomi rendah (penghasilan di bawah upah minimum kota/kabupaten (UMK) sebesar 83,33%.

Hasil uji statistik dengan *Fisher* menunjukkan hasil $p=0,127$ yang berarti tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik antara status sosio-ekonomi dengan kejadian ototoksik.

Hasil uji statistik dengan *Fisher* menunjukkan hasil $p=0,127$ yang berarti tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik antara status sosio-ekonomi dengan kejadian ototoksisitas.

Karakteristik klinis subjek penelitian ini meliputi riwayat merokok, status diabetes, dan pemeriksaan fisik Telinga Hidung Tenggorok (THT).

Semua subjek penelitian tidak memiliki keluhan di telinga (100%). Dua puluh lima persen subjek memiliki riwayat merokok (3 subjek), sedangkan yang tidak merokok 9 subjek. Dalam hal diabetes, hanya 3 subjek yang menderita diabetes (25%).

Hasil uji statistik dengan uji *Fisher* menunjukkan hasil $p=0,509$ dan $p=0,382$ yang berarti tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik antara status merokok dengan kejadian ototoksisitas. Kesimpulan yang sama didapatkan juga pada hubungan antara

Tabel 4. Hasil rerata pengukuran Air Conduction (AC) 8000 Hz

Waktu pengukuran	Telinga kanan (dB)		Telinga kiri (dB)	
	Rerata	Simpang baku	Rerata	Simpang baku
Pra-injeksi	19,17	17,30	22,08	21,58
Bulan 1	30,42	25,89	28,75	21,23
Bulan 2	33,75	26,89	32,92	22,61
Bulan 3	35,83	26,01	39,17	23,44
Bulan 4	40,83	30,06	44,58	23,59
Bulan 5	40,83	30,06	44,58	23,88

status diabetes dan usia dengan kejadian ototoksisitas.

Tabel 2 menunjukkan hasil rerata dan simpang baku pada kedua telinga pada masing-masing waktu pengukuran menggunakan audiometri nada murni. Pada kedua telinga didapatkan penambahan rerata desibel dari pra injeksi ke injeksi 1,2, hingga 5. Penambahan ini menunjukkan adanya penurunan ambang dengar tulang pada subjek selama pengobatan OAT MDR.

Hasil uji statistik menggunakan *Friedman*. Terdapat peningkatan rerata BC yang bermakna ($p=0,019$) pada telinga kiri, sedangkan pada telinga kanan tidak bermakna ($p=0,125$), pada 6x pengukuran.

Tabel 3 menunjukkan hasil rerata dan simpang baku pada kedua telinga pada masing-masing waktu pengukuran menggunakan audiometri nada murni pada frekuensi 4000 Hz. Pada kedua telinga didapatkan penambahan rerata desibel dari pra injeksi ke injeksi 1,2, hingga 5. Penambahan ini menunjukkan adanya perburukan ambang dengar tulang pada frekuensi 4000 HZ subjek selama pengobatan Kanamisin.

Uji *Friedman* menunjukkan bahwa ada perubahan bermakna dari besar desibel audiometri pada frekuensi 4000 Hz hantaran

tulang ($p=0,047$ pada telinga kanan dan $p=0,001$ pada telinga kiri).

Tabel 4 menunjukkan hasil rerata dan simpang baku pada kedua telinga pada masing-masing waktu pengukuran menggunakan audiometri nada murni pada frekuensi 8000 Hz. Pada kedua telinga didapatkan penambahan rerata desibel dari pra injeksi ke injeksi 1,2, hingga 5. Penambahan ini menunjukkan adanya perburukan ambang dengar udara pada frekuensi 8000 HZ subjek selama pengobatan Kanamisin.

Uji *Friedman* menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara ambang dengar udara di frekuensi 8000 Hz sebelum dan setelah mendapat injeksi Kanamisin baik telinga kanan maupun telinga kiri ($p<0,005$).

Berdasarkan kriteria ASHA, 9 dari 12 subjek mengalami ototoksisitas Kanamisin. Deteksi ototoksisitas terbanyak pada bulan ke-1 pemberian Kanamisin (33,3%) dan pada bulan kedua sebanyak 4 subjek. Tiga subjek tidak mengalami ototoksisitas hingga pengamatan pada bulan ke-5 (25%).

DISKUSI

Dua belas subjek penelitian, 5 diantaranya berjenis kelamin laki-laki. Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2016 rasio laki-laki:perempuan secara global adalah 1:7 meski bervariasi sesuai lokasinya mulai dari 1:1 hingga 3:1. Enam (50%) subjek berada pada kelompok usia <40 tahun. Sepuluh pasien memiliki status ekonomi rendah (83,33%), dilihat dari pendapatan subjek di bawah upah minimum regional (UMR).

Pada uji *Fisher* antara status ekonomi dengan kejadian ototoksisitas, tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik ($p=0,127$). Hanya 1 literatur yang memperhitungkan status sosio-ekonomi sebagai salah satu variabel. Insiden tuberkulosis yang lebih tinggi pada negara

berkembang, menjadikan pasien-pasien memiliki ketahanan yang lebih buruk pada reaksi obat dan tingkat resistensi kuman yang lebih tinggi, sehingga risiko terjadinya ototoksisitas lebih tinggi pada area-area yang penduduknya memiliki sosio-ekonomi rendah.³

Pada pemeriksaan audiometri nada murni sebagai data awal penelitian didapati 9 subjek dengan fungsi pendengaran normal (75%). Faktor yang dapat memengaruhi fungsi pendengaran subjek yang didapati pada penelitian ini adalah status diabetes, merokok, dan usia. Dua dari tiga subjek dengan penurunan pendengaran pada awal pemeriksaan memiliki faktor risiko tersebut. Tiga subjek diketahui menderita diabetes dan 2 diantaranya dengan penurunan fungsi pendengaran pada pemeriksaan awal, dan menunjukkan ototoksisitas setelah 1 dan 2 bulan pemberian Kanamisin.

Faktor risiko lain yang juga dapat memengaruhi fungsi pendengaran adalah usia. Faktor-faktor yang menyebabkan *age related hearing loss* terbagi menjadi faktor *intrinsik* dan faktor *ekstrinsik*.⁷ Subjek dengan usia <40 tahun sebanyak 6 orang (50%). Subjek dengan penurunan pendengaran pada awal pemeriksaan berasal dari kelompok usia di atas 40 tahun, sedangkan 2 dari 3 subjek yang tidak mengalami ototoksisitas hingga bulan ke 5 pemberian Kanamisin berasal dari kelompok usia <40 tahun (67%).

Status merokok juga merupakan salah satu faktor terjadinya penurunan pendengaran. Mekanisme penurunan pendengaran akibat rokok terjadi akibat efek ototoksik langsung dari nikotin dan iskemik koklea sebagai akibat dari peningkatan kadar karboksi hemoglobin, vasokonstriksi, dan peningkatan kekentalan darah.⁸ Hanya 3 subjek dengan status merokok, salah 1 subjek tersebut dengan penurunan pendengaran pada pemeriksaan awal, sedangkan pada 3 subjek yang tidak mengalami ototoksisitas semuanya tidak merokok.

Hasil uji *Fisher* pada pasien yang merokok dan tidak dengan kejadian ototoksisitas didapatkan $p=0,509$ dan $p=0,382$ yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik antara status merokok dengan kejadian ototoksisitas. Kesimpulan yang sama didapatkan juga pada perbedaan antara status diabetes dan usia dengan kejadian ototoksisitas.

Penderita diabetes yang mendapati pengobatan Kanamisin dapat memperkuat efek samping Kanamisin terutama gangguan ginjal dan neuropati perifer. Obat anti diabetes tidak merupakan kontraindikasi selama masa pengobatan TB MDR, tetapi biasanya memerlukan dosis yang lebih tinggi, sehingga memerlukan penanganan khusus dan konsultasi ke dokter Penyakit Dalam.⁹

Pada penelitian yang dilakukan oleh Vishal dkk.¹⁰ disimpulkan tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik pada subjek dengan diabetes pada kejadian ototoksisitas dan status merokok pada kejadian ototoksisitas, namun terdapat hubungan yang bermakna antara kejadian ototoksisitas dengan ada tidaknya faktor penyakit penyerta.

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara status merokok, diabetes, dan usia dengan kejadian ototoksisitas. Hal ini dapat disebabkan kurangnya jumlah sampel untuk masing-masing kelompok faktor risiko.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Sagwa dkk.¹¹ 56% pasien yang mendapatkan terapi Kanamisin sebagai salah satu regimen OAT MDR mengalami ototoksisitas, seperti halnya pada penelitian yang serupa melaporkan ada 58% subjek yang mengalami ototoksisitas pada pemberian Kanamisin. Pada penelitian ini didapati 75% pasien mengalami ototoksisitas.

Pada penelitian ini didapati peningkatan rerata BC pada tiap kali pemeriksaan, dengan rerata awal 20,93 dan rerata akhir bulan ke

5 adalah 24,48 untuk telinga kanan. Telinga kiri memiliki rerata awal 20,94 dan rerata pada akhir bulan ke-5 adalah 23,44. Hasil uji statistik menggunakan uji *Friedman* menunjukkan hasil perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,125$) pada telinga kanan, dan pada telinga kiri didapati perbedaan yang bermakna ($p=0,019$). Penelitian yang dilakukan oleh Vishal dkk.¹⁰ dari 100 subjek, lebih banyak yang mengalami penurunan ambang dengar pada kedua telinga (72,22%).

Hasil ini dapat disebabkan karena pengukuran audiometri untuk hantaran tulang dilakukan baik pada frekuensi rendah dan tinggi (500, 1000, 2000, dan 4000), sehingga meski terjadi peningkatan lebih banyak pada frekuensi tinggi (4000 Hz), namun rerata tetap rendah. Penurunan ambang dengar pada frekuensi rendah terjadi pada stadium lanjut setelah terjadi penurunan pada frekuensi tinggi.¹²

Hasil Uji *Friedman* untuk hantaran tulang pada frekuensi 4000 Hz menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p=0,047$) pada telinga kanan dan telinga kiri ($p=0,001$). Pemeriksaan ambang dengar hantaran tulang dianggap bisa mewakili kondisi koklea secara langsung tanpa terpengaruh oleh kondisi telinga luar dan tengah. Penurunan pada frekuensi tinggi merupakan penanda awal terjadinya ototoksisitas.¹³

Penurunan paling awal pada kasus ototoksisitas dapat dijumpai di frekuensi 4000 dan 8000, atau pada frekuensi tinggi.⁶ Pada penelitian ini didapati keseluruhan subjek yang mengalami ototoksisitas mengalami penurunan pada frekuensi tinggi (9/9; 100%). Hasil Uji *Friedman* pada hantaram udara 8000 Hz didapati perbedaan yang bermakna pada telinga kanan dan kiri ($p<0,05$).

Pada penelitian ini hanya 3 orang yang diperiksa audiometri hingga bulan ke 5 pasca pemberian Kanamisin. Hal tersebut pada pasien yang sudah didiagnosis mengalami ototoksisitas, sesuai kriteria ASHA, tidak dilakukan pemeriksaan lanjutan audiometri

untuk bulan berikutnya dan segera mendapat pergantian obat dari Kanamisin menjadi Kapreomisin.

Pada pemakaian kriteria ASHA untuk mendiagnosis subjek dengan ototoksisitas, didapatkan 3 subjek didiagnosis ototoksisitas pada bulan pertama (25%), dan 3 subjek pada bulan kedua (25%). Pada penelitian yang dilakukan di India, 18% subjek yang diteliti didiagnosis ototoksisitas sejak minggu ke-6, bahkan beberapa sudah dapat ditemukan pada minggu ke-1. Puncaknya pada minggu ke-6 didapatkan 4% subjek yang penurunannya bertambah hingga tidak didapatkan respon pada pemeriksaan audiometri.¹⁰

Keterbatasan penelitian ini yaitu pemeriksaan fungsi pendengaran pada penelitian ini menggunakan audiometri nada murni konvensional, dimana audiometer ini hanya menggunakan frekuensi 250 hingga 8000. Seperti kita ketahui, ototoksisitas lebih cepat ditemukan pada frekuensi tinggi, sehingga dibutuhkan alat untuk memeriksa frekuensi tinggi seperti OAE. Pemeriksaan OAE juga bersifat objektif sehingga dapat meminimalkan subjektivitas pasien yang diperiksa fungsi pendengarannya.

Dari 24 subjek di awal penelitian, hanya 12 subjek yang bersedia mengikuti hingga penelitian ini selesai. Dua belas sisanya tidak mengikuti penelitian hingga usai, 4 orang meninggal dunia dan 8 orang putus berobat.

Pemberian Kanamisin pada OAT MDR diberikan selama minimal 12 bulan, sehingga perlu pemeriksaan lebih lanjut tentang efek ototoksik Kanamisin hingga selesai masa pengobatan. Pemeriksaan fungsi pendengaran pada pasien yang mendapat obat ototoksik juga disarankan 1-2 kali per minggu, dimana pada penelitian ini hanya dilakukan 1 kali per bulan karena kesulitan pasien untuk dapat datang ke rumah sakit utama.

Kesimpulan penelitian ini yaitu telah terjadi ototoksisitas Kanamisin sejak bulan pertama pemberian injeksi Kanamisin, yang

ditandai dengan penurunan ambang dengar pada nada tinggi menggunakan pemeriksaan audiometri.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai upaya preventif ototoksisitas dengan pemberian obat/bahan protektif sel rambut luar atau antiinflamasi untuk pemeliharaan pendengaran pada penderita TB MDR yang mendapat injeksi Kanamisin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sub Direktorat Tuberkulosis DPP. Pedoman Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resisten Obat. In: RI KK, editor. Jakarta.2013.
2. Shehzad A, Rehman G, Ul-Islam M, Khattak WA, Lee YS. Challenges in the development of drugs for the treatment of tuberculosis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013 Feb; 17(1):74–81.
3. Nizamuddin S, Khan FA, Khan AR, Kamaal CM. Assessment of hearing loss in multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients undergoing Aminoglycoside treatment. 2015.
4. Chang KW. Ototoxicity. In: Johnson JT, Rosen CA, editors. *Baileys Head and Neck Surgery Otolaryngology*. 2. 5th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2014. p. 2542–55.
5. Rybak L, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney international*. 2007;72(8):931–5.
6. Cheng AG, Cunningham LL, Rubel EW. Mechanisms of hair cell death and protection. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2005;13(6):343–8.
7. Lee K-Y. Pathophysiology of age-related hearing loss (peripheral and central). *Korean journal of audiology*. 2013;17(2):45–9.
8. Nair PG, Jestina J, Unnikrishnan H, Chandrahasan H. Effects of Cigarette Smoking on Auditory Function. *Research in Otolaryngology*. 2016;5(1):9–15.
9. Andersen P, Barry C, Britton W, Butcher P, Cho SN, Duncan K, et al. Introduction. In: Izzo A, Lewinsohn D, McMurray DM, Orme IM, Schlesinger I, editors. *Tuberculosis*. 2. New York: Krips BV; 2008. p. 85–6.

10. Sharma V, Bhagat S, Verma B, Singh R, Singh S. Audiological Evaluation of Patients Taking Kanamycin for Multidrug Resistant Tuberculosis. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*. 2016;28(86):203.
11. Sagwa EL, Ruswa N, Mavhunga F, Rennie T, Leufkens HG, Mantel-Teeuwisse AK. Comparing amikacin and kanamycin-induced hearing loss in multidrug-resistant tuberculosis treatment under programmatic conditions in a Namibian retrospective cohort. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2015 Dec;16(1):36.
12. Van Altena R, Dijkstra JA, van der Meer ME, Howard JB, Kosterink JG, van Soolingen D, van der Werf TS, Alffenaar JW. Reduced chance of hearing loss associated with therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017 Mar 1;61(3): e01400–16.
13. Irwan A, Memy YD, Ahmad Z, Bahar E, Septiany C. Correlation between the Length of Kanamycin Therapy and Hearing Threshold Shift in Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Patients. *Journal of Research in Medical and Dental Science*. 2017 Dec 25;5(6):113–8.