

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Kadar Kotinin Urin dan CO Ekspirasi pada Perempuan Dewasa yang Terpajan Asap Rokok di Lingkungan Rumah

Hubungan Lesi Tuberkulosis Paru Dengan Diabetes Melitus Terhadap Kadar HbA1c

Uji Imunogenitas Protein Rekombinan Fusi ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium tuberculosis* (Galur Indonesia): Ekspresi TNF- α , IL-17 dan Sel T CD4⁺ Pada Kultur PBMC

Pengaruh *Allopurinol* Terhadap Kadar *Glutathione Sulfhydryl* (GSH), *Six Minute Walking Test*, dan Skor CAT Pasien PPOK Stabil

Prevalensi Ototoksik pada Pasien Tuberkulosis Resistan Obat dan Faktor-Faktor yang Berhubungan di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan

Digital Index Jari Tangan dengan Diagnosis Jari Tabuh: Cara Pengukuran untuk Menentukan Diagnosis Jari Tabuh

Hubungan Pola Kuman dengan Derajat Obstruksi (VEP₁) pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Eksaserbasi Akut

Infeksi Jamur Paru di Indonesia: Situasi Saat Ini dan Tantangan di Masa Depan

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Sekretariat

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 39, NOMOR 3, Juli 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Kadar Kotinin Urin dan CO Ekspirasi pada Perempuan Dewasa yang Terpajan Asap Rokok di Lingkungan Rumah 140
Herman Suryatama, Feni Fitriani, Sita Andarini, Agus Dwi Susanto, Achmad Hudoyo
- Hubungan Lesi Tuberkulosis Paru Dengan Diabetes Melitus Terhadap Kadar HbA1c 154
Dana Jauhara Layali, Bintang YM Sinaga, Parluhutan Siagian, Putri C. Eyanoer
- Uji Imunogenitas Protein Rekombinan Fusi ESAT-6/CFP-10 *Mycobacterium tuberculosis* (Galur Indonesia): Ekspresi TNF- α , IL-17 dan Sel T CD4+ Pada Kultur PBMC 160
Eko Prasetyo, Triwahju Astuti, Nunuk Sri Muktiati, Maimun Z Arthamin
- Pengaruh *Allopurinol* Terhadap Kadar *Glutathione Sulfhydryl* (GSH), *Six Minute Walking Test*, dan Skor CAT Pasien PPOK Stabil 169
Samuel, Suradi, Yusup Subagio Sutanto
- Prevalensi Ototoksik pada Pasien Tuberkulosis Resistan Obat dan Faktor-Faktor yang Berhubungan di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan 180
Ismulat Rahmawati, Fathiyah Isbaniah, Heidy Agustin, Raden Ena Sarikencana
- Digital Index* Jari Tangan dengan Diagnosis Jari Tabuh: Cara Pengukuran untuk Menentukan Diagnosis Jari Tabuh 196
Rahardjo Darmanto Djojodibroto, Asri Said, Nurul Shahirah Abdul Shukor, Sim Chun Yang
- Hubungan Pola Kuman dengan Derajat Obstruksi (VEP₁) pada Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) Eksaserbasi Akut 204
Rianti Tarigan, Amira P. Tarigan, Dian Dwi Wahyuni, Putri C. Eyanoer
- ### Tinjauan Pustaka
- Infeksi Jamur Paru di Indonesia: Situasi Saat Ini dan Tantangan di Masa Depan 210
Anna Rozaliyani, Anwar Jusuf, Priyanti ZS, Erlina Burhan, Diah Handayani, Henie Widowati, Satria Pratama, Findra Setianingrum

Prevalens Ototoksik pada Pasien Tuberkulosis Resistan Obat dan Faktor-Faktor yang Berhubungan di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan

Ismulat Rahmawati¹, Fathiyah Isbaniah¹, Heidy Agustin¹, Raden Ena Sarikencana²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

²Bagian Penyakit Telinga Hidung dan Tenggorokan, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Latar belakang: Tatalaksana tuberkulosis resistan obat membutuhkan obat antituberkulosis suntik lini kedua yang menyebabkan efek samping ototoksik menetap. Penelitian ini bertujuan mengetahui prevalens ototoksik pada pasien tuberkulosis resistan obat dan faktor-faktor yang berhubungan.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang pada pasien TB resistan obat yang sedang mendapat obat kanamisin atau kapreomisin sebagai bagian paduan obat pada pengobatan tahap awal periode Januari-September 2017 di RSUP Persahabatan. Ototoksik ditentukan berdasar kriteria American Speech Language and Hearing Association (ASHA) tahun 1994 dengan membandingkan nilai audiometri dasar sebelum pengobatan dan saat penelitian.

Hasil: Sebanyak 72 pasien ikut pada penelitian ini. Ototoksik didapatkan pada 34 pasien (47,2%). Ototoksik pada bulan pertama pengobatan yaitu 5 subjek (14,7%) dan 19 subjek (56%) tanpa keluhan gangguan pendengaran. Ototoksik lebih sering didapatkan pada penggunaan kanamisin (47,9%) dibandingkan kapreomisin (36,8%). Terdapat berhubungan bermakna antara faktor usia dan ototoksik dengan peningkatan risiko sebesar 5% pada setiap penambahan usia 1 tahun, $p=0,029$ aOR:1,050 IK95% (1,005-1,096). Kelompok subjek dengan komorbid DM dan peningkatan kreatinin serum didapatkan prevalens ototoksik lebih tinggi meskipun tidak bermakna secara statistik. Faktor jenis kelamin, IMT, riwayat penggunaan OAT suntik, status HIV dan total dosis obat juga tidak didapatkan hubungan bermakna dengan ototoksik.

Kesimpulan: Ototoksik merupakan efek samping yang sering terjadi pada pengobatan fase awal pasien TB resistan obat. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan untuk mengetahui hubungan faktor risiko dengan lebih baik. (J Respir Indo. 2019; 39(3): 180-95)

Kata kunci: Ototoksik, OAT suntik lini kedua, tuberkulosis resistan obat.

The Prevalens of Ototoxicity in Drug Resistance Tuberculosis Patients and The Associated Factors at Persahabatan General Central Hospital

Abstract

Background: The treatment of drug resistance tuberculosis needs second line injection antituberculosis drug that associated with irreversible ototoxic. The aim of this study is to know the prevalence of ototoxicity in tuberculosis drug resistance patients and the contributing factors.

Methods: This is a cross sectional study among drug resistance TB patients who receive kanamycin or capreomycin as a part of drug regimen during intensive phase in January to September 2017 at Persahabatan hospital. Ototoxic defined according to American Speech Language and Hearing Association (ASHA) 1994 criteria by comparing baseline audiometric examination before treatment with current result.

Results: Seventy-two patients were included in this study. The prevalence of ototoxicity was found in 34 patients (47,2%). Ototoxic found in 5 subjects (14,7%) during the first month of treatment and 19 subjects (56%) without hearing disturbance complain. Ototoxic in kanamisin group (47,9%) is more frequent compared with capreomisin (36,8%). Ototoxicity was associated with age, the risk increases 5% every 1 year older $p=0,029$ aOR:1,050 IK95% (1,005-1,096). The prevalences of ototoxicity are higher in diabetes and increasing serum creatinin patients but statistically not significance. Sex, body mass index, the history of using injectable antiTB drug, HIV status and total dosis were not associated with ototoxicity.

Conclusion: Ototoxicity is common in intensive phase of drug resistance tuberculosis treatment. Further study needed to determine the association of contributing factors. (J Respir Indo. 2019; 39(3): 180-95)

Keywords: Ototoxicity, second line injectable antituberculosis drugs, drug resistant tuberculosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) resistan obat merupakan ancaman terhadap keberhasilan program pengendalian TB. Angka keberhasilan pengobatan TB resistan obat lebih rendah dibanding TB sensitif obat disebabkan tingginya mortalitas dan kasus putus obat.¹⁻³ Pada tahun 2014 *World Health Organization* (WHO) mencatat angka keberhasilan pengobatan TB resistan obat sebesar 50%, 16% kasus meninggal, 16% kasus putus obat. Pada tahun yang sama diperkirakan terdapat 480.000 kasus TB resistan obat dengan 190.000 kematian di seluruh dunia.¹ Pada tahun 2014 di Indonesia terdapat 1301 kasus TB resistan obat yang diobati, didapatkan angka keberhasilan pengobatan 45,8%, meninggal 17,3% dan kasus putus obat 27,1%.⁴

Tatalaksana TB resistan obat perlu waktu yang lebih lama yaitu 20-24 bulan dengan kejadian efek samping sebanyak 11 kali lipat lebih sering dibanding TB sensitif obat.⁵ Obat anti TB (OAT) suntik lini kedua merupakan komponen utama paduan OAT resistan obat yang memiliki efek samping ototoksik menetap yang mempengaruhi kemampuan komunikasi dan kualitas hidup pasien.⁶ Kasus TB sebagian besar terjadi pada usia produktif yaitu 15-50 tahun.⁷ Ototoksik merupakan salah satu efek samping OAT resistan obat yang dapat menyebabkan penghentian OAT sehingga dapat menurunkan keberhasilan pengobatan.⁸

Obat antituberkulosis suntik lini kedua di telinga dalam bereaksi dengan ion Fe membentuk radikal bebas yang memicu apoptosis dan nekrosis sel rambut koklea. Ototoksik pada awalnya terjadi pada frekuensi tinggi yang tanpa menimbulkan keluhan kemudian bila pajanan obat terus berlangsung, kelainan berlanjut pada frekuensi rendah/percakapan yang disertai keluhan dan kerusakan bersifat menetap.^{6,9} Identifikasi ototoksik fase awal melalui pemeriksaan audiometri pada frekuensi tinggi penting untuk mencegah terjadinya gangguan pendengaran menetap.¹⁰ Terdapat variasi insidens ototoksik di antara berbagai penelitian yang berkisar antara kurang dari 10% sampai dengan lebih dari 50%.^{10,11}

Faktor pejamu dan faktor obat diyakini berhubungan dengan terjadinya ototoksik.^{6,9,12} Pelloquin dkk melaporkan kejadian ototoksik pada pasien TB resistan obat berhubungan dengan usia yang lebih tua, lama terapi dan total dosis obat. Setiap jenis OAT suntik memiliki sifat ototoksik yang berbeda.¹³ Beberapa penelitian juga melaporkan hubungan ototoksik dengan jenis kelamin laki-laki, komorbid diabetes mellitus (DM), gangguan fungsi ginjal, infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) dan indeks massa tubuh (IMT).^{14,15} Penelitian ini akan menilai prevalens ototoksik pada pasien tuberkulosis resistan obat dalam pengobatan tahap awal yang mendapat paduan obat mengandung kanamisin atau kapreomisin dan faktor-faktor yang berhubungan.

Penelitian ini bertujuan secara umum untuk mengetahui prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat yang mendapat paduan OAT mengandung kanamisin atau kapreomisin di RSUP Persahabatan. Sedangkan tujuan khusus penelitian ini yaitu mengetahui gambaran klinis ototoksik pada pasien TB resistan obat, mengetahui prevalens ototoksik berdasarkan masa pengobatan pada pasien TB resistan obat, mengetahui prevalens ototoksik berdasarkan jenis OAT suntik lini kedua yang digunakan yaitu kanamisin atau kapreomisin pada pasien TB resistan obat, dan mengetahui hubungan faktor risiko dengan kejadian ototoksik pada pasien TB resistan obat.

METODE

Desain penelitian ini adalah penelitian potong lintang untuk mengetahui prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat dalam pengobatan fase awal yang mendapat paduan obat mengandung kanamisin atau kapreomisin di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan periode Januari-September 2017. Penelitian dilakukan di RSUP Persahabatan pada bulan Oktober 2017-Maret 2018.

Populasi penelitian ini adalah pasien tuberkulosis resistan obat dalam pengobatan fase awal yang mendapat paduan obat mengandung kanamisin atau kapreomisin di RSUP Persahabatan periode Januari-September 2017. Sampel adalah

populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian. Pengambilan sampel dengan cara *total sampling* untuk setiap subjek yang memenuhi kriteria penelitian. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien TB resistan obat yang terdata di poliklinik TB MDR dengan rentang usia 15 tahun-65 tahun, pengobatan fase awal yang mendapat paduan obat mengandung kanamisin atau kapreomisin, telah menjalani pengobatan setidaknya selama 2 minggu, bersedia ikut dalam penelitian ini dengan mengisi dan menandatangani *informed consent*, serta pemeriksaan ambang dengar sebelum pengobatan normal maupun terdapat gangguan pendengaran. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu tidak memiliki data dasar pemeriksaan audiometri dan tidak terdapat kondisi patologis pada telinga tengah.

HASIL

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang untuk mencari prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat dalam pengobatan fase awal yang mendapat OAT suntik lini kedua periode Januari s.d September 2017 di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan. Pengambilan sampel dilakukan pada bulan Oktober-November 2017. Sebanyak 299 pasien TB resistan obat yang sedang menjalani pengobatan tahap awal, terdapat 227 pasien tidak memenuhi kriteria penerimaan terdiri atas 119 pasien tidak memiliki data dasar audiometri, 31 putus berobat, 21 orang meninggal, 10 orang mendapat OAT suntik lini kedua, 7 orang terdapat perforasi membran timpani, 28 orang menolak ikut dalam penelitian dan 11 rekam medis tidak ditemukan.

Jumlah subjek yang memenuhi kriteria penerimaan sebanyak 72 subjek. Pada subjek tersebut dilakukan anamnesis, pengukuran berat badan dan tinggi badan dilanjutkan pemeriksaan otoskopi dan audiometri nada murni pada frekuensi 250Hz sampai 8000Hz. Pengambilan data dari rekam medis meliputi data demografi, riwayat pengobatan TB, data dasar audiometri sebelum pengobatan dan data laboratorium.

Terdapat 72 subjek yang diteliti, sebagian besar jenis kelamin laki-laki, terutama pada kelompok usia produktif dengan proporsi terbesar status gizi kurang. Subjek penelitian berada pada masa pengobatan 2 minggu s.d 9 bulan, paling banyak pada masa pengobatan kurang dari 2 bulan. Resistansi obat sebagian besar berasal dari resistan sekunder baik dengan riwayat pengobatan kategori I maupun kategori II. Jenis resistansi paling banyak adalah TB MDR dan pilihan obat suntik paling banyak adalah kanamisin. Komorbid yang dinilai yaitu diabetes mellitus (DM), peningkatan kreatinin serum dan infeksi HIV. Karakteristik subjek penelitian digambarkan pada Tabel 1.

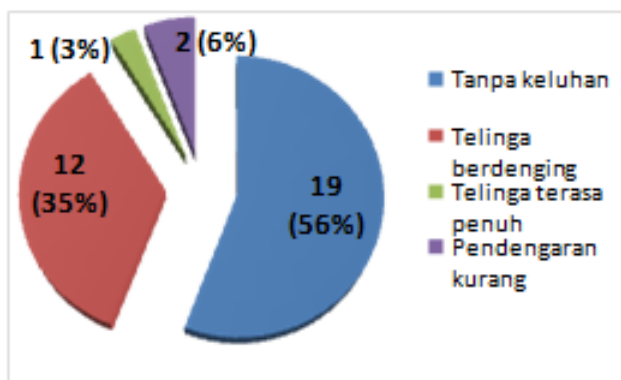
Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	N	%
Usia (tahun)		
15-30	19	26,4
31-50	35	48,6
51-65	18	25
Jenis Kelamin		
Laki-laki	43	59,7
Perempuan	29	40,3
IMT (Kg/m ²)		
Kurang	41	56,9
Normal	19	26,4
Lebih	7	9,7
Obesitas	5	6,9
Masa pengobatan		
2 minggu-2 bulan	30	41,7
3-5 bulan	19	26,4
>6 bulan	23	31,9
Riwayat OAT		
Kat I	43	59,7
Kat I dan II	26	36,1
Tidak pernah	3	4,1
Kategori resistansi		
RR	21	29,2
Poliresistan RE	1	1,4
MDR	42	58,3
Pre XDR ofloxacin	8	11,1
Jenis OAT suntik		
Kanamisin	48	66,7
Kapreomisin	19	26,4
Kanamisin-kapreomisin	5	6,9
Riwayat OAT suntik		
Ada	26	36,1
Tidak	46	63,9
Komorbid DM		
DM	23	31,9
Tidak DM	49	68,1
Peningkatan kreatinin		
Ada	10	13,9
Tidak ada	62	86,1
Status HIV		
Positif	2	2,8
Negatif	70	97,2
Total dosis obat	Median 1,17(0,18-4,00)	
Gambaran Klinis Ototoksik		
Otosik	34	47,2
Tidak ototoksik	38	52,8

Ket: IMT=indeks massa tubuh; OAT=obat anti tuberkulosis; RR=desistan rifampisin; RE=rifampisin etambutol; MDR=*multi drug resistan*; DM=diabetes mellitus; HIV=*human immunodeficiency*.

Pemeriksaan otoskopi pada 72 subjek didapatkan seluruhnya normal. Prevalens ototoksik pada penelitian ini sebesar 47,2% seperti tertera pada Tabel 1. Diantara 34 subjek yang mengalami ototoksik didapatkan tuli sensori neural 16 subjek (47,1%) dan 21 subjek (61,8%) ototoksik bilateral. Sebaran derajat ambang dengar adalah 14 subjek (41,2%) memiliki ambang dengar normal, 7 subjek (20,6%) tuli sensori ringan, 6 subjek (17,6%) tuli sensori sedang, masing-masing 1 subjek (1,4%) dengan tuli sensori sedang berat, berat dan sangat berat. Tuli konduktif dan tuli campur didapatkan masing-masing sebanyak 2 subjek (5,9%). Terdapat 17 subjek (50 %) ototoksik pada frekuensi tinggi dan rendah, 15 subjek (47,1%) terjadi pada frekuensi tinggi dan 2 subjek (5,9%) pada frekuensi rendah.

Sebaran keluhan pendengaran diantara subjek yang mengalami ototoksik didapatkan sebagian besar tanpa keluhan meskipun diantaranya 7 subjek dengan ototoksik yang melibatkan frekuensi rendah/percakapan dan 10 subjek dengan gangguan pendengaran antara lain 3 subjek tuli sensori ringan, 5 subjek tuli sensori sedang, 1 subjek tuli sensori sedang berat dan 1 subjek dengan tuli campur. Keluhan tersering adalah tinitus.



Gambar 1 Sebaran Keluhan Pendengaran

Penelitian ini melakukan penilaian ototoksik satu waktu pada pengobatan tahap awal sehingga subjek penelitian dengan masa pengobatan berbeda. Pada masa pengobatan 2 minggu-2 bulan ototoksik sebagian besar terjadi pada frekuensi tinggi yaitu sebanyak 9 subjek (64,3%) dan pada masa pengobatan setelah 2 bulan sebagian besar ototoksik sudah melibatkan frekuensi

rendah/frekuensi percakapan yaitu 77,8% pada masa pengobatan 3-5 bulan dan 54,5% pada masa pengobatan ≥ 6 bulan. Ototoksik telah terjadi pada bulan pertama masa pengobatan dan tetap ditemukan di setiap bulan masa pengobatan fase awal (sampai 9 bulan).

Tabel 2. Sebaran Prevalens Ototoksik Berdasar Masa Pengobatan

Masa pengobatan	Ototoksik		Tidak ototoksik		Total
	n	%	n	%	
Sebaran Prevalens Otototaksik					
2 minggu-1 bulan	5	14,7	8	21,1	13
2 bulan	9	26,5	8	21,1	17
3 bulan	5	14,7	4	10,5	9
4 bulan	3	8,8	4	10,5	7
5bulan	1	2,9	2	5,3	3
6 bulan	2	5,9	7	18,4	9
7 bulan	4	11,8	2	5,3	6
≥ 8 bulan	5	14,7	3	7,9	8
Jenis OAT					
Kanamisin	23	47,9	25	52,1	48
Kapreomisin	7	36,8	12	63,2	19
Kanamisin-kapreomisin	4	80	1	20	5
Total	34	100	38	100	72

Ket: OAT=obat anti tuberkulosis

Prevalens ototoksik pada subjek yang menggunakan kanamisin lebih tinggi dibandingkan pada subjek yang menggunakan kapreomisin (Tabel 2). Diantara 34 subjek yang mengalami ototoksik, 17 subjek (50%) dianjurkan mengganti kanamisin dengan kapreomisin, 4 subjek (11,8%) dilakukan penyesuaian dosis kapreomisin dengan pemberian 3 kali per minggu dan 1 subjek (2,9%) dianjurkan untuk menggunakan alat bantu dengar.

Pada awal pengobatan terdapat 22 subjek (30,6%) yang sudah terjadi gangguan pendengaran. Subjek dengan gangguan pendengaran pada awal pengobatan yang mengalami ototoksik adalah 14 subjek (63,6%) sedangkan pada subjek dengan ambang dengar normal pada awal pengobatan sebanyak 20 subjek (40%). Pada saat penelitian sebanyak 11 subjek (15,3%) ditemukan terjadi penurunan derajat pendengaran, terdiri atas 6 subjek dari ambang dengar normal dan 5 subjek dari kelompok dengan gangguan pendengaran. Kriteria ototoksik pada penelitian ini tidak ditentukan berdasarkan kriteria gangguan pendengaran namun berdasar kriteria ASHA 1994.

Pada penelitian ini faktor-faktor yang diteliti adalah jenis kelamin, usia, IMT, riwayat penggunaan

OAT suntik, peningkatan kreatinin serum, komorbid DM, status HIV dan total dosis obat. Jumlah subjek yang dianalisis adalah subjek yang mendapat pengobatan kanamisin atau kapreomisin pada paduan obatnya yaitu 67 subjek (dikurangi subjek yang mendapatkan kanamisin-kapreomisin).

Tabel 3 Sebaran Derajat Ambang Dengar

Ambang dengar	Awal		Penelitian	
	n	%	n	%
Normal	50	69,5	44	61,1
SNHL ringan	13	18,1	10	13,9
SNHL sedang	3	4,2	7	9,7
SNHL sedang berat	0	0	1	1,4
SNHL berat	1	1,4	1	1,4
SBHL sangat berat	0	0	1	1,4
Tuli konduktif	1	1,4	5	6,9
Tuli campur	4	5,6	3	4,2
Total	72	100	72	100

Ket: SNHL=sensorineural hearing loss

Pada analisis bivariat didapatkan bahwa variabel yang memiliki hubungan bermakna dengan kejadian ototoksik adalah peningkatan kreatinin serum ($P=0,039$) dan usia ($P=0,024$). Variabel jenis kelamin, IMT, riwayat OAT suntik, komorbid DM, status HIV dan total dosis obat tidak didapatkan hubungan bermakna dengan kejadian ototoksik. Perempuan (55,6%) lebih sering mengalami ototoksik dibandingkan laki-laki (37,5%) namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Demikian juga subjek dengan komorbid DM (57,1%) yang lebih sering terjadi ototoksik dibandingkan tanpa komorbid DM (39,1%) namun secara statistik

tidak ditemukan hubungan bermakna. Hasil analisis bivariat ditampilkan pada Tabel 4.

Diantara subjek yang termasuk dalam analisis statistik didapatkan rerata usia 39,39 (SD 12,14) tahun, median IMT 18,21 (13,59-27,89) kg/m² dan median total dosis obat 1,17 (0,18-4,00) gram/kgBB. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna rerata usia, median IMT dan total dosis obat pada kelompok ototoksik dan tidak ototoksik. Didapatkan perbedaan rerata usia bermakna dengan $P=0,024$ ($P<0,05$) sedangkan median IMT dan total dosis obat tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

Analisis multivariat dilakukan dengan metode *backward* mendapatkan bahwa usia adalah satu-satunya variabel yang berhubungan terhadap ototoksitas, nilai $P=0,029$ aOR: 1.05 KI 95% (1,005-1,096). Variabel lain yaitu peningkatan kreatinin serum, jenis kelamin dan komorbid DM tidak terbukti berhubungan bermakna dengan ototoksitas berdasarkan uji regresi logistik biner. Uji regresi logistik juga mendapatkan bahwa peningkatan usia 1 tahun dapat meningkatkan risiko ototoksitas sebanyak 5% seperti terlihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Analisis Multivariat untuk Variabel Usia

	B	Sig	aOR	IK 95%
Usia	0,048	0,029	1,050	1,005-1,096
Constant	-2,132	0,021	0,119	

Tabel 4 Analisis Bivariat Hubungan Ototoksik dengan Faktor Risiko

Faktor risiko	Ototoksik	Tidak ototoksik	P	OR (IK 95%)
Jenis Kelamin				
Laki-laki	15 (37,5)	25 (62,5)	0,145*	0,48 (0,18-1,30)
Perempuan	15 (55,6)	12 (44,4)		
Riwayat OAT injeksi				
Ada	11 (47,8)	12 (52,2)	0,717*	1,21 (0,44-3,32)
Tidak ada	19 (45,7)	25 (56,8)		
Peningkatan kreatinin				
Ada	6 (85,7)	1 (14,3)	0,039**	9 (1,02-79,55)
Tidak ada	24 (40)	36 (60)		
Komorbid DM				
DM	12 (57,1)	9 (42,9)	0,169*	2,07 (0,73-5,91)
Tidak DM	18 (39,1)	28 (60,9)		
Status HIV				
Positif	0 (0,0)	2 (100,0)	0,498**	1,86 (1,48-2,33)
Negatif	30 (46,2)	35 (53,8)		
Usia	43,03±10,09	36,38±12,95	0,024*	6,66 (0,89-12,42)
IMT	18,6 (13,59-26,48)	17,8 (13,71-27,89)	0,507*	0,13 (0,03-0,05)
Total Dosis	0,99 (0,32-3,32)	1,22 (0,18-4,00)	0,706*	0,31 (1,31-0,91)

Ket: *Uji *Chi-square*; **Uji *Fisher's exact*; OAT=obat anti tuberkulosis; DM=diabetes mellitus; HIV=human immunodeficiency; IMT=indeks massa tubuh

Melalui analisis *receiver operator curve* (ROC) didapatkan bahwa usia 38 tahun merupakan titik potong usia yang berisiko mengalami toksisitas dengan sensitifitas 66,7% dan spesifisitas 35,1% dan secara statistik bermakna dengan *area under the curve* (AUC) 66,7%; $P < 0,019$ (IK95% 0,536-0,798).

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan mencari prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat pengobatan tahap awal yang mendapat kanamisin atau kapreomisin. Keterbatasan penelitian ini diantaranya desain penelitian potong lintang yang menilai kejadian ototoksik hanya dilakukan dalam satu waktu, tidak melakukan pengamatan pada seluruh masa pengobatan tahap awal dan setelah obat dihentikan. Penilaian perubahan ambang dengar frekuensi diatas 8 kHz lebih sensitif dalam mendeteksi terjadinya ototoksik. Namun pada penelitian ini pemeriksaan audiometri hanya dilakukan pada frekuensi konvensional yaitu 250-8000Hz tanpa penilaian pada frekuensi ultratinggi sehingga ada kemungkinan ototoksik pada frekuensi diatas 8 KHz yang tidak diketahui.

Ketersediaan audiometer dan tenaga pemeriksa terlatih merupakan kendala pada penelitian ini. Sebagian besar subjek tereksklusi karena tidak memiliki data audiometri dasar. Pada penelitian ini juga tidak melakukan pemeriksaan kadar obat di dalam serum dan pemeriksaan kerentanan genetik.

Karakteristik usia pada penelitian ini didapatkan bahwa sebagian besar dalam kelompok dewasa muda yang merupakan usia produktif.⁷ Usia dewasa muda merupakan kelompok usia berisiko terinfeksi TB. Salah satu penyebabnya adalah pada kelompok usia tersebut lebih sering berinteraksi dengan kasus indeks TB dibandingkan kelompok anak-anak maupun orang tua.¹⁶ Hasil yang hampir sama dilaporkan oleh beberapa penelitian antara lain penelitian Librianty dkk di RSUP Persahabatan, Bhardwaj dkk dan Rathod dkk di India.¹⁷⁻¹⁹ Penelitian

oleh Sturdy dkk di Inggris dan Din di Mesir juga mendapatkan kesimpulan yang hampir sama.²⁰⁻²¹

Data epidemiologi menunjukkan laki-laki lebih sering mengalami infeksi TB dibandingkan perempuan. Laporan WHO pada tahun 2015 menyebutkan bahwa kasus TB lebih sering pada laki-laki dibanding perempuan dengan perkiraan perbandingan jumlah kasus adalah 1,7:1.¹ Hal ini sejalan dengan penelitian ini dan penelitian oleh Anggraeni dkk dan Librianty dkk di RS Persahabatan sebelumnya yang mendapatkan subjek sebagian besar dengan jenis kelamin laki-laki.¹⁷⁻²²

Penelitian di India oleh Sinde dkk dan Rathod dkk serta Sturdy dkk di Inggris juga mendapatkan hasil yang hampir sama.^{19,20,23} Beberapa faktor yang diduga berpengaruh terhadap perbedaan prevalens TB pada laki-laki dan perempuan antara lain perbedaan faktor hormonal, variasi genetik dan karakteristik lain seperti kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, penyalahgunaan obat dan paparan polusi.²⁴

Gangguan imunitas pada subjek dengan status gizi kurang menyebabkan rentan terhadap infeksi TB.¹⁶ Sebagian besar pasien TB dengan status gizi kurang sama halnya dengan temuan pada penelitian ini. Tiwari dkk di India mendapatkan 80% dengan status gizi kurang.²⁵ Resistansi OAT lini pertama sebagian besar berasal dari resistansi sekunder. Di Indonesia sebanyak 1,9% berasal dari resistansi primer dan 12% berasal dari resistansi sekunder.⁷

Pada penelitian ini sebanyak 95,8% subjek dengan riwayat pengobatan OAT kategori I maupun kategori II, diantaranya sebanyak 26 subjek (36,1%) dengan riwayat penggunaan streptomisin. Penelitian oleh Reviono dkk mendapatkan sebanyak 90,4% memiliki riwayat pengobatan kategori II.²⁶

Kejadian peningkatan kreatinin serum pada penelitian ini mendapatkan hasil yang lebih rendah dibandingkan penelitian lain. Reviono dkk dan Kaffah dkk mendapatkan hasil yang lebih tinggi yaitu 59,6% dan 52%.^{26,27} Sturdy dkk dalam penelitiannya di Inggris mendapatkan hasil sebesar 14% subjek.²⁰

Sedangkan penelitian Pelloquin dkk dan De Jager dkk mendapatkan hasil 22,6% dan 17,3%.^{13,28}

Hal ini dapat terjadi karena perbedaan waktu penelitian yang didapatkan insidens TB-DM semakin meningkat. Din dkk melaporkan jumlah subjek TB MDR yang memiliki komorbid DM sebanyak 29,9% dan merupakan komorbid terbanyak yang ditemukan pada penelitiannya.²¹ Pasien dengan infeksi HIV berisiko tinggi mengalami sakit TB dan terjadi resistansi OAT. Secara nasional diperkirakan prevalens HIV di antara pasien TB sebesar 6,2%.⁷

Hasil yang hampir sama ditunjukkan dalam penelitian ini dan pada penelitian sebelumnya di RSUP Persahabatan oleh Anggraeni dkk dan Librianty dkk.^{17,22} Penelitian oleh Strudy di Inggris mendapatkan proporsi subjek dengan HIV positif sebanyak 5 subjek (10%).²⁰ Proporsi HIV positif yang lebih tinggi dilaporkan oleh Sagwa dkk di Namibia dan Harris dkk di Afrika selatan masing-masing melaporkan 46% dan 57%.^{12,15} Perbedaan proporsi terjadi karena perbedaan insidens infeksi HIV pada populasi penelitian.

Penelitian terdahulu tentang prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat melaporkan hasil yang bervariasi dalam rentang yang cukup besar yaitu 18-61,5%.¹¹ Saat ini tidak ada pedoman baku tentang definisi atau kriteria ototoksik. Masing-masing peneliti dapat menggunakan definisi yang berbeda ditentukan oleh tujuan penelitian yang diinginkan. Perbedaan metode dan desain penelitian serta alat yang digunakan akan menentukan besar prevalens yang didapat.⁹

Demikian juga karakteristik populasi penelitian yang berbeda-beda mempengaruhi besar prevalens ototoksik yang ditemukan.¹¹ Pada penelitian ini ototoksik ditentukan berdasarkan kriteria *American Speech and Hearing Association* (ASHA) tahun 1994 yaitu bila didapatkan perubahan ambang dengar 20dB pada salah satu frekuensi atau 10 dB pada dua frekuensi berturut-turut atau tidak didapatkan respons pada tiga frekuensi berturut-turut yang semula memberikan respons. Kriteria tersebut lebih sensitif dalam mendeteksi perubahan ambang

dengar akibat efek ototoksik obat dan paling sering digunakan diberbagai penelitian.³⁰

Prevalens ototoksik pada penelitian ini masih termasuk dalam rentang hasil prevalens pada penelitian sebelumnya yang menentukan ototoksik berdasarkan pemeriksaan audiometri.¹¹ Sebagian besar bersifat sensori neural dan terjadi bilateral. Penelitian oleh Asri dkk di RS Persahabatan Jakarta dan Yulianti dkk di RS Hasan Sadikin Bandung mendapatkan prevalens ototoksik lebih rendah yaitu 18,7% dan 20,8%.^{31,32}

Perbedaan prevalens tersebut disebabkan perbedaan sampel, desain penelitian dan kriteria ototoksik yang digunakan. Pada kedua penelitian tersebut menggunakan kriteria gangguan pendengaran untuk menilai ototoksik dan pada penelitian Yulianti dkk pemeriksaan audiometri dilakukan setelah terdapat keluhan gangguan pendengaran.^{31,32} Reviono dkk di RS Dr. Moewardi Surakarta mendapatkan prevalens ototoksik yang lebih tinggi yaitu 59,6%. Penelitian Reviono dkk merupakan penelitian kohort prospektif dengan sampel yang lebih banyak (114 subjek) sehingga didapatkan prevalens yang lebih tinggi.²⁶

Penelitian lainnya juga melaporkan prevalens ototoksik yang berbeda-beda. Sturdy dkk melaporkan prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat di Inggris sebesar 28%.²⁰ Sagwa dkk pada penelitian 353 pasien TB *multidrug resistant* (MDR) di Namibia, 46% diantaranya dengan HIV positif, mendapatkan insidens kumulatif ototoksik adalah 58% dan sebagian besar bilateral yaitu 83%.¹⁵ Ramma dkk melaporkan gangguan pendengaran terjadi pada 23 subjek (47%) dari 53 subjek dengan TB resistan obat di Afrika Selatan.³³ Javadi dkk dalam penelitiannya pada 41 pasien TB MDR yang mendapat amikasin 500mg/hari di Iran melaporkan bahwa 29 subjek (70,1%) mengalami ototoksik dengan kelainan bilateral sebanyak 18 subjek (62,06%).³⁴

Ototoksik pada awalnya mulai dari frekuensi tinggi yang kemudian berkembang pada frekuensi rendah dengan derajat gangguan lebih berat.^{6,9} Sesuai dengan hasil penelitian ini bahwa pada masa pengobatan 2 minggu-2bulan, ototoksik

yang terjadi sebagian besar terjadi pada frekuensi tinggi yaitu sebanyak 9 subjek (64,3%) dari 14 subjek yang mengalami ototoksik. Pada masa pengobatan setelah bulan ke dua, ototoksik yang melibatkan frekuensi rendah/percakapan semakin banyak (77,8% pada masa pengobatan bulan 3-5 dan 54,5% pada masa pengobatan ≥ 6 bulan). Temuan yang hampir sama dilaporkan oleh Sharma dkk melaporkan ototoksik frekuensi tinggi pada minggu pertama sebanyak 2% dan semakin meningkat pada minggu keenam sebanyak 12% yang disertai ototoksik frekuensi rendah/percakapan sebanyak 4% subjek.¹⁴

Penelitian oleh Nizamuddindkk di India yang mencari prevalens ototoksik melalui pengamatan terhadap 84 pasien TB resistan obat ganda selama 12 bulan mendapatkan 19 subjek (22,7%) mengalami ototoksik, diantaranya 11 subjek (58,0%) ototoksik frekuensi tinggi, 6 subjek (31,25%) ototoksik frekuensi tinggi dan rendah dan ototoksik frekuensi rendah 2 subjek (10,5%).³⁵ Duggal-sarkar melakukan penelitian tentang pemantauan audiologi pada 64 pasien TB MDR selama mendapatkan terapi aminoglikosida didapatkan sebanyak 12 subjek (18,75%) tuli sensori frekuensi tinggi dan 4 subjek (6,25%) tuli sensori yang juga melibatkan frekuensi percakapan/komunikasi pada akhir masa pengamatan.¹⁰

Fase awal ototoksik terjadi pada frekuensi tinggi yang sebagian besar tanpa keluhan.³⁴ Sebagian besar subjek yaitu 19 subjek tanpa keluhan pendengaran meskipun diantaranya terdapat 7 subjek dengan ototoksik yang sudah melibatkan frekuensi percakapan dan 9 subjek dengan tuli sensori ringan s.d sedang berat. Arnold dkk juga mendapatkan sebanyak 37% subjek yang mengalami ototoksik namun tidak ada yang melaporkan gejala gangguan pendengaran.³⁶ Javadi dkk dalam penelitiannya pada 41 pasien TB MDR yang mendapat amikasin 500mg/hari di Iran melaporkan bahwa dari 29 subjek (70,1%) yang mengalami ototoksik tidak ada subjek yang menyatakan keluhan gangguan pendengaran seperti pendengaran berkurang, tinitus maupun *dizziness*.³⁴

Subjek cenderung mengabaikan gangguan pendengaran meskipun kelainan telah terjadi pada frekuensi percakapan. Hal ini dapat terjadi karena gangguan pendengaran dianggap sebagai kondisi yang tidak mengancam jiwa.³⁴

Gangguan pada frekuensi tinggi sebagian besar tidak menimbulkan gejala, di sisi lain hanya sedikit pasien yang mengeluhkan gangguan pendengaran.¹⁴ Untuk pemantauan efek ototoksik tidak dapat semata-mata berdasarkan laporan keluhan pendengaran dari pasien. Pada saat pasien menyampaikan keluhan pendengaran artinya kerusakan sudah menetap.^{9,14} Penelitian oleh Yulianti dkk melakukan pemeriksaan audiometri pada 53,3% subjek yang sudah mengeluh gangguan pendengaran di bulan ketiga masa pengobatan TB resistan obat, didapatkan seluruhnya telah terjadi tuli sensorineural ringan sampai berat.³² Deteksi ototoksik melalui keluhan gangguan pendengaran tidak sensitif dan kurang handal untuk mendeteksi ototoksik.^{37,38}

Deteksi penurunan ambang dengar pada frekuensi tinggi sebagai indikator yang paling efektif dalam menilai terjadinya ototoksik, terutama bila menggunakan frekuensi ultratinggi ($>8000\text{kHz}$) dan atau *otoacoustic emission* (OAE).^{10,35} Audiometri berkala dapat mencegah atau mengetahui awitan terjadinya ototoksik sebelum menjadi sebuah kelainan yang semakin berat dan menetap.¹⁵ Deteksi dini ototoksik pada frekuensi tinggi dan diikuti dengan tatalaksana yang baik akan menjaga kemampuan komunikasi dan kualitas hidup pasien.^{37,38}

Awitan ototoksik pada setiap individu berbeda, sebagian ahli berpendapat ototoksik dapat terjadi dalam 72 jam pasca pemberian obat meskipun pada umumnya tidak akan terjadi setelah 5 hari pemberian obat dan masih terjadi meskipun obat telah dihentikan.^{28,39} Setelah pemberian secara parenteral, aminoglikosida mencapai kadar puncak plasma setelah 30-90 menit dan mencapai telinga dalam melalui jalur vaskular segera pasca pemberian dan masih bertahan sampai 6 bulan pasca penghentian obat.⁴⁰ Pada penelitian ini didapatkan ototoksik telah terjadi pada bulan pertama masa

pengobatan yaitu 5 subjek (14,7%), diantaranya 1 subjek didapatkan pada hari ke 19 dan 1 subjek pada hari ke 21. Ototoksik tetap didapatkan selama pemberian OAT suntik lini kedua namun tidak dilakukan penilaian ototoksik setelah obat dihentikan.

Appana dkk dan Tiwari dkk mendapatkan ototoksik pada bulan pertama pengobatan sebesar 52% dan 67,6%.^{25,37} Asri dkk mendapatkan gangguan pendengaran terjadi pada hari ke 25.³¹ Penelitian oleh Peloquin pada 84 pasien yang mendapatkan aminoglikosida injeksi jangka panjang mendapatkan median awitan ototoksik adalah 9 minggu dengan rentang waktu 9-139 minggu. Terdapat tiga kasus mengalami ototoksik pada minggu ke 5, 15 dan 32 setelah penghentian terapi.¹³ Awitan ototoksik yang bervariasi yang dipengaruhi oleh karakteristik individu dan masih dapat terjadi pasca obat dihentikan. Pemantauan efek samping ototoksik pada pasien Tb resistan obat dengan pemeriksaan audiometri dianjurkan sebelum pemberian obat kemudian dilakukan berkala setidaknya setiap bulan dan dilanjutkan pada bulan ke 3 dan ke 6 pasca obat antiTB suntik lini kedua dihentikan.⁴¹

Kanamisin merupakan pilihan OAT suntik pertama dan diganti dengan kapreomisin bila ditemukan resistansi terhadap kanamisin, gangguan pendengaran, atau gangguan fungsi ginjal.^{3,7} Pada penelitian ini tidak melakukan analisis statistik terhadap prevalens ototoksik pada kedua jenis obat karena pada subjek yang mendapat kapreomisin telah didapatkan gangguan pendengaran sejak awal pengobatan. Sebanyak 5 subjek (6,9%) menggunakan kanamisin dan diganti kapreomisin pada masa pengobatan tidak dimasukkan kedalam perhitungan analisis statistik dengan pertimbangan akan rancu tentang jenis obat penyebab ototoksiknya serta perbedaan penentuan total dosis obat tersebut.

Kanamisin lebih ototoksik dibandingkan kapreomisin.^{3,20} Hal ini sesuai hasil penelitian ini yang menunjukkan prevalens ototoksik lebih sering pada kanamisin dibandingkan kapreomisin. Setiap jenis obat memiliki dampak ototoksik yang berbeda-

beda. Streptomisin lebih vestibulotoksik sedangkan amikasin lebih kokleotoksik.²⁸ Amikasin lebih toksik jika dibandingkan kanamisin dan streptomisin.^{15,35}

Peloquin dkk melaporkan streptomisin menyebabkan ototoksik paling sedikit 19% dibandingkan kanamisin 42% dan amikasin 55%. Analisis multivariat regresi logistik menunjukkan streptomisin kurang toksik dibandingkan kanamisin dan amikasin, $P=0,03$ OR 0,25 95%CI 1,72-27,46.¹³ Sturdy mendapatkan bahwa amikasin lebih ototoksik dibandingkan kapreomisin, keduanya bersifat bakterisid kuat, namun amikasin memiliki efek bakterisid sedikit lebih baik.²⁰

Tujuan pemantauan efek samping ototoksik adalah untuk mencegah kalainan yang berat dan menetap. Bila ototoksik ditemukan sudah berupa kelainan berat maka pemantauan bertujuan untuk membantu fungsi komunikasi.^{20,41} Pada kondisi pasien yang tidak memungkinkan dilakukan penghentian obat maka dilakukan upaya rehabilitasi pendengaran untuk memperbaiki kemampuan komunikasi.^{3,41} Saat ini belum ada pedoman yang sama tentang kapan obat harus dihentikan atau diganti.^{12,38} Keputusan tersebut bersifat individual dengan mempertimbangkan kondisi pasien, tentang derajat berat penyakit, lama pengobatan, pola resistansinya, ketersediaan obat pilihan lain serta derajat berat dan progresifitas ototoksiknya.⁴²

Penilaian ototoksik tidak hanya dilakukan pada subjek dengan pendengaran normal namun juga dilakukan pada subjek yang telah terjadi gangguan pendengaran pada awal pengobatan. Ototoksik ditentukan bila terjadi penurunan ambang dengar sesuai kriteria ASHA 1994. Subjek dengan gangguan pendengaran pada awal penelitian memiliki proporsi lebih besar terjadi ototoksik (63,6%) dibanding subjek dengan pendengaran normal (40%).

Demikian juga proporsi subjek yang mengalami penurunan derajat ambang dengar juga lebih banyak terjadi pada kelompok subjek dengan riwayat gangguan pendengaran pada awal pengobatan (22,7%) dibandingkan dengan subjek dengan pendengaran normal (12%). Ototoksik dapat

terjadi meskipun tanpa disertai penurunan derajat ambang pendengaran.

Identifikasi faktor risiko pada pasien penting untuk strategi pemantauan terjadinya ototoksik selama pengobatan dengan OAT suntik lini kedua. Pasien dengan faktor risiko merupakan prioritas dalam pemantauan audiometri berkala dan prioritas dalam pemantauan konversi biakan sebagai upaya mempersingkat pajanan obat.⁴³ Faktor-faktor risiko yang diteliti antara lain jenis kelamin, usia, IMT, riwayat penggunaan OAT suntik, peningkatan kreatinin serum, komorbid DM, status HIV dan total dosis obat.

Usia merupakan faktor risiko terjadi ototoksik, terutama pada pasien yang lebih tua.^{9,38,43} Pada usia tua terdapat kondisi kecenderungan terjadi gangguan fungsi pendengaran diantaranya disebabkan oleh akumulasi mutasi DNA mitokondria yang berperan penting pada mekanisme apoptosis sel rambut koklea. Beberapa faktor lain yang diduga berpengaruh terhadap fungsi pendengaran pada usia lanjut adalah faktor pengaruh pajanan lingkungan, herediter dan kondisi medis lainnya.⁴⁴ Pada penelitian ini didapatkan hubungan bermakna antara faktor usia dan kejadian ototoksik dengan peningkatan risiko 5% pada setiap kenaikan usia 1 tahun yang dimulai saat usia 38 tahun. Penelitian Gatel dkk menyimpulkan bahwa usia sebagai faktor predisposisi penting dengan kejadian ototoksik pada penggunaan aminoglikosida.⁴⁵

Sogebi dkk mendapatkan bahwa usia sebagai salah satu prediktor terjadinya ototoksik dengan kecenderungan terjadi ototoksik sebanyak 6% setiap peningkatan usia 1 tahun.⁴⁶ Peloquin dkk melaporkan terdapat hubungan bermakna antara usia dengan kejadian ototoksik. Median usia pada kelompok ototoksik (56 tahun) lebih tinggi dibandingkan kelompok nonototoksik (48 tahun). Analisis multivariat regresi logistik menunjukkan setiap peningkatan usia 5 tahun terjadi risiko peningkatan terjadi ototoksik sebesar 24%.¹³ Sturdy menemukan terdapat hubungan bermakna antara faktor usia dengan kejadian ototoksik.²⁰ Hasil yang berbeda dilaporkan Ramma dkk bahwa tidak

ditemukan hubungan usia dengan kejadian ototoksik disebabkan jumlah sampel yang lebih kecil.³³

Hubungan jenis kelamin dengan kejadian ototoksik diberbagai penelitian melaporkan hasil yang bervariasi, sebagian melaporkan hasil yang bermakna sebagian yang lain sebaliknya.^{13,14,33,34} Kemungkinan kontribusi faktor lain dalam kejadian ototoksik tidak dapat disingkirkan, misalnya faktor usia atau komorbid lain. Pada penelitian ini perempuan lebih sering mengalami ototoksik dibandingkan laki-laki (55,6% dan 37,5%) namun tidak didapatkan hubungan bermakna secara statistik.

Prevalens ototoksik yang lebih tinggi pada kelompok jenis kelamin perempuan masih mungkin dipengaruhi oleh karakteristik subjek lainnya. Pada penelitian ini subjek dengan jenis kelamin perempuan memiliki rerata usia lebih tua yaitu $41,59 \pm 13,98$ tahun dibanding laki-laki $37,85 \pm 10,63$ tahun dan proporsi komorbid DM pada perempuan juga lebih tinggi yaitu 37,9% dan pada laki-laki 27,9%. Pada penelitian ini faktor usia berhubungan bermakna dengan kejadian ototoksik sedangkan prevalens ototoksik yang lebih tinggi didapatkan pada subjek dengan komorbid DM.

Penelitian lain oleh Peloquin dkk, Sturdy dkk dan Ramma dkk juga mendapatkan bahwa tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian ototoksik.^{13,20,33} Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Sagwa dkk bahwa jenis kelamin laki-laki memiliki risiko lebih besar dengan OR 4,5 95%CI 1,5-13,4). Hal ini dipengaruhi jenis obat yang digunakan pada subjek laki-laki sebanyak 63% menggunakan amikasin yang pada penelitian tersebut disimpulkan lebih ototoksik dengan gangguan pendengaran yang ditimbulkan lebih berat.¹⁵

Penelitian lain menunjukkan hasil yang berbeda yaitu Javadi dkk, Reviono dkk dan Sharma dkk yang melaporkan laki-laki lebih sering mengalami ototoksik.^{14,25,34} Perbedaan hasil tersebut dapat disebabkan oleh perbedaan karakteristik subjek penelitian seperti kebiasaan konsumsi alkohol, merokok, penyalahgunaan obat dan faktor komorbid

lain meskipun pengaruh karakteristik subjek pada penelitian tersebut tidak dijelaskan.

Status gizi kurang merupakan faktor risiko ototoksik pada pasien TB resistan obat.³⁴ Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan bermakna antara IMT dengan kejadian ototoksik ($P=0,507$). Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Sogebi dkk yang mendapatkan hubungan bermakna secara statistik, bahwa IMT rendah ($\leq 16 \text{ mg/m}^2$) pada saat awal pengobatan sebagai prediktor ototoksik.⁴⁶ Hasil yang berbeda dapat disebabkan oleh perbedaan desain penelitian, Sogebi dkk melakukan penelitian prospektif dengan pemeriksaan audiometri interval 4 minggu selama 4 bulan sedangkan pada penelitian ini merupakan penelitian potong lintang sehingga tidak dapat dinilai kejadian ototoksik selama pasien mendapat OAT suntik lini kedua.

Efek samping ototoksik pada penggunaan OAT suntik lini kedua bersifat *dose dependent*, riwayat penggunaannya berhubungan dengan akumulasi dosis obat yang akan mempengaruhi toksisitas obat.⁴³ Aminoglikosida akan tetap berada didalam sel rambut dan cairan endolimfe koklea sampai 6 bulan pasca pemberian obat dan kelainan yang ditimbulkan bersifat menetap. Riwayat penggunaan aminoglikosida sebelumnya merupakan faktor risiko terjadi ototoksik pada pengobatan yang menggunakan aminoglikosida saat ini.^{9,43} Namun pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan bermakna antara riwayat penggunaan OAT suntik sebelumnya dengan kejadian ototoksik ($p=0,717$).

Hasil yang sama dilaporkan oleh Peloquin, Sogebidan Reviono.^{12,26,46} Javadi dkk melaporkan subjek dengan riwayat pernah mendapat amikasin sebelumnya cenderung terjadi ototoksik.³⁴ Harris dkk melaporkan bahwa diantara subjek dengan ototoksik, subjek dengan riwayat penggunaan streptomisin 6 bulan sebelum pengobatan OAT suntik lini kedua cenderung lebih sering mengalami ototoksik (85% dan 15%).¹²

Perbedaan hasil tersebut dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya riwayat penggunaan OAT suntik pada waktu yang berbeda bahkan beberapa tahun sebelumnya sehingga

berpengaruh terhadap kadar obat di dalam koklea saat ini. OAT suntik yang digunakan sebelumnya adalah treptomisin yang dikenal lebih vestibulotoksik. Ototoksik bukan hanya ditentukan oleh akumulasi kadar obat namun juga dipengaruhi oleh lama paparan dan faktor kerentanan individu yang pada penelitian ini tidak diperiksa.^{13,40}

Gangguan fungsi ginjal merupakan faktor risiko terjadinya ototoksik. Aminoglikosida tidak dimetabolisme di dalam tubuh, 99% diekskresi melalui filtrasi glomerulus di tubulus proksimal ginjal dalam bentuk utuh. Waktu paruhnya antara 1,5 jam-3,5 jam dan akan memanjang pada kondisi terjadi penurunan fungsi ginjal.⁴⁰ Ekskresi obat oleh ginjal yang menurun menyebabkan akumulasi kadar obat di dalam plasma dan meningkatkan ototoksitasnya.^{9,47} Obat anti-TB dapat menginduksi nekrosis sel tubulus proksimal ginjal sehingga menyebabkan efek nefrotoksik. Sel tubulus dapat melakukan regenerasi sehingga nefrotoksik bersifat reversibel. Dampak gangguan fungsi ginjal ditentukan oleh tingkat nekrosis dan regenerasi sel tubulus proksimal ginjal.²⁰

Pada penelitian ini didapatkan hubungan bermakna antara peningkatan kreatinin serum dengan kejadian ototoksik pada analisis bivariat ($P=0,039$ OR 9 KI95%: 1,02-79,55). Namun pada analisis multivariat didapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kreatinin serum dan kejadian ototoksik. Perbedaan hasil analisis tersebut dapat terjadi karena jumlah subjek yang terlalu kecil untuk analisis multivariat (1 subjek tidak ototoksik diantara 7 subjek dengan peningkatan kreatinin serum).

Sturdy dkk mendapatkan hasil bahwa peningkatan kreatinin berhubungan dengan kejadian ototoksik. Hal ini dapat terjadi karena perbedaan desain penelitian yaitu pada penelitian Sturdy dkk melakukan studi retrospektif.²⁰ De Jager dkk menyimpulkan bahwa nefrotoksitas OAT suntik lini kedua berhubungan bermakna dengan masa pengobatan yang lebih lama dan total dosis obat yang lebih besar.²⁸

Diabetes sebagai salah satu faktor risiko terjadinya gangguan pendengaran pada penggunaan OAT suntik lini kedua. Neuropati diabetes mempengaruhi perubahan patologi telinga dalam berupa cedera pada vaskular dan sistem saraf telinga dalam. Kemungkinan terjadinya efek sinergis antara DM dan aminoglikosida belum dapat disingkirkan.¹⁴ Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan bermakna antara komorbid DM dengan kejadian ototoksik meskipun subjek dengan komorbid DM lebih sering terjadi ototoksik (57,1% dan 39,1%) dengan $P=0,169$ OR 2,1(KI95% 0,73-5,91).

Desain penelitian potong lintang menyebabkan penilaian kejadian ototoksik tidak menyeluruh selama subjek mendapat OAT suntik lini kedua. Untuk mendapatkan kesimpulan hubungan faktor risiko lebih baik dinilai dengan penelitian prospektif selama pengobatan fase awal. Komplikasi DM khususnya mikroangiopati dipengaruhi oleh keterkontrolan gula darah, namun pada penelitian ini subjek tidak dibedakan berdasar keterkontrolan gula darah karena keterbatasan data.

Torrico dkk di Meksiko mendapatkan prevalens ototoksik lebih tinggi pada kelompok dengan DM dibanding bukan DM yaitu 56% dan 32% namun secara statistik tidak bermakna dengan OR 2,8 (KI95%0,8-10,6).⁴⁸ Gatel dkk pada penelitiannya melaporkan tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara komorbid DM dengan kejadian ototoksik ($P=0,44$).⁴⁵ Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Sharma dkk dan Heysell dkk^{14,49}

Perbedaan hasil penelitian tersebut dapat disebabkan perbedaan besar sampel dengan komorbid DM, pada penelitian Sharma sebanyak 5 subjek dan Heysell 6 subjek, jauh lebih sedikit dibanding penelitian ini (21 subjek) dan Torrico dkk (49 subjek). Dibutuhkan penelitian prospektif selama subjek mendapat OAT lini kedua dengan besar sampel memadai antara subjek dengan DM dan tanpa DM.

Infeksi HIV pada pasien TB resisten obat merupakan faktor predisposisi ototoksik pada

penggunaan OAT suntik lini kedua.^{12,38} Subjek dengan infeksi HIV berisiko mengalami ototoksik akibat infeksi oportunistik pada susunan saraf pusat dan pemberian obat antivirus yang juga memiliki efek ototoksik. Infeksi HIV juga berhubungan dengan *auditory neuropathy* akibat demielinisasi karena infeksi virus langsung pada sel-sel glia otak.³⁸ Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan status HIV dengan kejadian ototoksik ($P=0,498$). Proporsi subjek dengan HIV positif sebanyak 2 subjek (2,8%) terlalu sedikit untuk membuat kesimpulan suatu hubungan faktor risiko.

Penelitian Sagwa dkk di Namibia melaporkan jumlah subjek dengan infeksi HIV yaitu 46% dan terdapat hubungan bermakna antara infeksi HIV dengan kejadian ototoksik dengan OR 3,4 95%CI 1,1-10,6.¹⁵ Harris dkk pada penelitiannya di Afrika selatan, sebanyak 57% subjek adalah HIV positif dan mendapatkan hasil bahwa terdapat hubungan bermakna HIV positif dengan kejadian ototoksik $P<0,001$ (OR 3,25 IK95% 1,65-6,37). Hasil yang berbeda disebabkan perbedaan besar sampel dan insidens HIV pada populasi tersebut.¹²

OAT injeksi lini kedua memiliki efek samping ototoksik yang bersifat *dose dependent*, indeks terapi yang sempit dan variasi farmakokinetik yang luas.^{10,15} Pemeriksaan kadar obat di dalam serum diperlukan untuk memantau konsentrasi obat di dalam tubuh meskipun pada penelitian ini tidak dapat dilakukan. Peloquin dkk dalam sebuah penelitian prospektif mendapatkan total dosis obat dan lama terapi berhubungan dengan kejadian ototoksik. Analisis multivariat regresi logistik menunjukkan setiap peningkatan total dosis 10 kali lipat, OR kejadian gangguan pendengaran sebanyak 6,9 kali lipat.¹³ Total dosis obat atau dosis kumulatif obat yang semakin tinggi dan pemberian dalam jangka lama meningkatkan risiko ototoksik.¹³

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna total dosis obat dengan kejadian ototoksik ($P=0,706$). Hasil yang sama dilaporkan oleh Sturdy dkk bahwa total dosis obat tidak berhubungan dengan kejadian ototoksik.²⁰ Hasil tersebut dapat terjadi karena efek ototoksik tidak

semata-mata ditentukan oleh total dosis obat namun dipengaruhi juga oleh lama pajanan dan kerentanan individu yang pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan.¹³

KESIMPULAN

Prevalens ototoksik pada pasien TB resistan obat di RSUP Persahabatan adalah sebesar 34 subjek (47,2%). Ototoksik sebagian besar berupa tuli sensori neural (47,1%), bilateral (61,8%) dan tanpa keluhan gangguan pendengaran (56%). Ototoksik ditemukan disetiap bulan masa pengobatan dan telah terjadi sejak bulan pertama (14,7%). Prevalens ototoksik pada penggunaan kanamisin lebih sering dibanding kapreomisin yaitu 47,9% dan 36,8%.

Terdapat hubungan bermakna antara faktor risiko usia dengan kejadian ototoksik pada pasien TB resistan obat dengan peningkatan risiko sebesar 5% setiap penambahan usia 1 tahun dimulai pada usia 38 tahun. Tidak ditemukan hubungan bermakna antara kejadian ototoksik dengan jenis kelamin, IMT, riwayat penggunaan OAT suntik, komorbid DM, peningkatan kreatinin serum, status HIV dan total dosis obat. Terdapat kecenderungan prevalens ototoksik yang lebih tinggi pada subjek dengan peningkatan kreatinin serum dan subjek dengan komorbid DM.

Hasil dari penelitian ini dapat memberikan saran berupa perlu penelitiandisain kohort prospektif dengan melakukan pemeriksaan kadar obat di dalam serum dan penapisan kerentanan individu (mutasi gen) terhadap ototoksik, pemantauan efek samping ototoksik pada tatalaksana TB resistan obat dilakukan melalui pemeriksaan audiometri berkala setidaknya setiap bulan selama pasien mendapat OAT suntik lini kedua tanpa menunggu keluhan gangguan pendengaran, serta pemantauan kejadian ototoksik lebih diprioritaskan pada kelompok usia lebih tua (mulai 38 tahun), pasien dengan peningkatan kreatinin serum dan pasien dengan komorbid DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization;2015. p. 54-68
2. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis 2016 update. Geneva: World Health Organization;2016. p.19-24.
3. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. p.7-12.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Alur dan prinsip pengobatan paduan standar jangka pendek. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia;2017. p.1.
5. Chung DK, Revilla MA, Guillen BS, Velez SE, Soria MA, Ez-Garbin AN, et al. Factors associated with anti-tuberculosis medication adverse effects: a case-control study in lima, peru. Plosone. 2011;6(11):1-5.
6. Schellack N, Naude A. An overview of pharmacotherapy induced ototoxicity. S Afr Fam Pract. 2013;55(4):357-65.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan menteri kesehatan nomor 67 tahun 2016 tentang penanggulangan tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016. p.19-81.
8. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, Peremitin GG, Strelis AK, Mishustin S, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(12):1314-20.
9. Petersen L, Rogers C. Aminoglycoside-induced hearing deficits – a review of cochlear ototoxicity. S Afr Fam Pract. 2015;57(2):77-82.
10. Duggal P, Sarkar M. Audiologic monitoring of multidrug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow up. BMC Ear Nose and Throat Disord. 2007;7(5):1-7.

11. Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Jacobs K, Ebrahim A, Hesselting AC, Schaaf HS. Hearing loss in patients on treatment for drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2012;40:1277-86.
12. Harris T, Bardien S, Schaaf HS, Petersen L, Jong Gd, Fagan JJ. Aminoglycoside-induced hearing loss in HIV-positive and HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients. *S Afr Med J* 2012;106(6):363-6.
13. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huitt GA, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *CID*. 2004;38:1538-44.
14. Sharma V, Bhagat S, Verma B, Singh R, Singh S. Audiological evaluation of patients taking kanamycin for multidrug resistant tuberculosis. *Iran J Otorhinolar*. 2016;28(3):203-8.
15. Sagwa EL, Ruswa N, Mavhunga F, Rennie T, GMLeufkens H, Teeuwisse AKM. Comparing amikacin and kanamycin induced hearing loss in multi drug resistant tuberculosis treatment under programmatic condition in a namibian retrospective cohort. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015;16(36):1-9
16. Hopewell PC, Maeda MK. Tuberculosis. In: Mason RJ, Braddus C, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JF, editors. *Textbook of respiratory medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders elsevier;2010. p. 754-65.
17. Librianty N. Faktor yang mempengaruhi lama konversi pada pasien tuberkulosis multidrug resistant.[Tesis].[Jakarta]: Universitas Indonesia;2015.
18. Bhardwaj P, Deshkar AM, Verma R. Side effects encountered in treatment of multidrug resistant tuberculosis: a 3 year experience at first dots plus site of Chattisgarh. *IJSS*. 2015;3(5):104-6.
19. Rathod KB, Borkar MS, Avinash R Lamb SLS, Surwade GA, Pandey VR. Adverse events among patients of multi drug resistant tuberculosis receiving second line anti TB treatment. *Int J Sci Rep*. 2015;1(6):253-7.
20. Sturdy A, Goodman A, Jose RJ, Loyse A, O'Donoghue M, Kon OM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment in the UK: a study of injectable use and toxicity in practice. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1-6.
21. Din MATE, Maraghy AAE, Hay AHRA. Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital. *Egypt J of Chest Dis Tuberc*. 2015;64:939-52.
22. Anggraeni DH. Kekurangan kejadian gangguan elektrolit dan faktor-faktor yang berhubungan pada pasien tuberkulosis multidrug resisten di RSUP Persahabatan Jakarta.[Tesis].[Jakarta]: Universitas Indonesia; 2017.
23. Shinde MP, Halasawadekar NR, Ramanand SJ, Pore SM, Ramanand JB, Patil PT, et al. A study of adverse drug reactions in patients receiving treatment for multi-drug resistant tuberculosis. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2017;6(2):354-8.
24. Neyrolles O, Murci LQ. Sexual inequality in tuberculosis. *Plosmed*. 2009;6(12):1-6.
25. Tiwari M, Roy AK, Shamaliya K, Yadav SK. Ototoxicity associated with the usage of injectable kanamycin in multi-drug resistant tuberculosis patients during intensive phase of category IV treatment on DOTS-plus therapy. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016;15(2):12-6.
26. Reviono, Kusnanto P, Eko V, Pakiding H, Nurwidiastih D. Multidrug resistant tuberculosis (MDR TB): tinjauan epidemiologi dan faktor risiko efek samping obat anti tuberkulosis. *MKB*. 2014;46(4).
27. Kaffah S. Prevalens acute kidney injury pada pasien tuberkulosis multidrug resistant yang diobati dengan paduan standar pada fase awal dan faktor-faktor yang mempengaruhi di RSUP Persahabatan.[Tesis].[Jakarta]: Universitas Indonesia; 2017.
28. Jager PD, Altena RV. Hearing loss and nephrotoxicity in long term aminoglycoside

- treatment in patients with tuberculosis. *Int JTuberc Lung Dis.* 2002;6(7):622-7.
29. Nathella PK, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology.* 2017;152:13-24.
 30. Durrant JD, Campbell K, Fausti S, Guthrie On, Jacobson G, Martin BLL, et al. American academy of audiology position statement and clinical practice guidelines ototoxicity monitoring. 2009. p.3-15.
 31. Asri DA, Soepandi PZ, Burhan E, Widyahening I. Gambaran efek tidak diinginkan dan tatalaksana pada pasien tuberkulosis multidrug resistant dengan pemberian obat antituberkulosis regimen standar di RS Persahabatan.[Tesis].[Jakarta]: Universitas Indonesia; 2012.
 32. Yulianti, Mahdiani S. Gangguan pendengaran penderita tuberkulosis multidrug resistant. *ORLI.* 2015;45(2):83-9.
 33. Ramma L, Ibekwe TS. Cochleo-vestibular clinical findings among drug resistant Tuberculosis Patients on therapy-a pilot study. *Int Arch Med.* 2012;5(3):1-5.
 34. Javadi MR, Abtahib B, Gholamia K, Moghadamb BS, Tabarsic P, Salamzadehb J. The incidence of amikacin ototoxicity in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Iran J Pharm Res.* 2011;10(4):905-11.
 35. Nizamuddin S, Khan FA, Khan AR, Kamaal CM. Assessment of hearing loss in multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients undergoing aminoglycoside treatment. *Int J Res Med Sci.* 2015;3(7):1734-40.
 36. Arnold A, Cooke GS, Kon OM, Dedicoat M, Lipman M, Loyse A, et al. Adverse effects and choice between the injectable agents amikacin and capreomycin in multidrug resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):1-12.
 37. Appana D, Joseph L, Paken J. An audiological profile of patients infected with multi-drug resistant tuberculosis at a district hospital in KwaZulu-Natal. *South African Journal of Communication Disorders.* 2016:1-12.
 38. Harris T, Heinze B. Tuberculosis, aminoglycoside and HIV related hearing loss. *UCT.* 2013:1-17.
 39. Khoza-Shangasea K, Stirka M. Audiological testing for ototoxicity monitoring in adults with tuberculosis in state hospitals in Gauteng, South Africa. *South Afr J Infect Dis.* 2016;31(2):44-9.
 40. Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. *Int J Otolaryngol.* 2011;2011:1-19.
 41. KNCV foundation. Audiometry in the management of drug resistant tuberculosis. Washington DC. 2017. p. 1-23.
 42. Ribeiro L, Sousa C, Sousa A, Ferreira C, Duarte R, Almeida AFE, et al. Evaluation of hearing in patients with multiresistant tuberculosis. *Acta Med Port.* 2015;28(1):87-91.
 43. Bardiën S, deJong G, Schaaf HS, Harris T, Fagan J, Petersen L. Aminoglycoside induced hearing loss: south africans at risk. *S Afr Med J.* 2009;99(6):440-1.
 44. Kamogashira T, Fujimoto C, Yamasoba T. Reactive oxygen species, apoptosis, and mitochondrial dysfunction in hearing loss. *BioMed Res Int.* 2015:1-4.
 45. Gatell JM, Ferran F, Araujo V, Bonet M, Soriano E, Traserra J, et al. Univariate and multivariate analyses of risk factors predisposing to auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *Antimicrob agent chemother.* 1987;31(9):1383-7.
 46. Sogebi OA, Adefuye BO, Adebola SO, Oladeji SM, Adedeji TO. Clinical predictors of aminoglycoside-induced ototoxicity in drug-resistant tuberculosis patients on intensive therapy. *Auris Nasus Larynx.* 2017;44:404-10.
 47. Rizzi MD, Hirose K. Aminoglycoside ototoxicity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;15:352-7.
 48. Torrico MM, Luna JC, Migliori GB, Ambrosio LD, Alduenda JC, Velarde HV, et al. Diabetes is associated with severe adverse events in

multidrug resistant tuberculosis. Arch
Bronconeumol. 2017;53(5):245-50.

49. Heysell S, Ahmed S, Rahman M. Hearing loss
with kanamycin treatment for multidrug-resistant
tuberculosis in Bangladesh. Eur Respir J.
2018;51:1-3.