

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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



Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta

Polifarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma

Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru

Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam

Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta

Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpapar Debu di Tempat Kerja

Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis

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
Fanny Fachrucha

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 4, Oktober 2019

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) 215
Harsini, Reviono, Umarudin
- Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta 220
Isep Supriyana, Faisal Yunus, Budhi Antariksa, Aria Kekalih
- Polifarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma 231
I Dewa Putu Ardana, Susanthy Djajalaksana, lin Noor Chozin, Alidha Nur Rakhmani
- Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru, Indonesia 238
Budi Yanti, Soetjipto, Ni Made Mertaniasih, Muhammad Amin
- Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam 245
Yanny Octavia Sally Ride, Yusup Subagio Sutanto, Debree Septiawan
- Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta 256
Erlina Burhan, Ririen Razika Ramdhani, Jamal Zaini
- Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpajan Debu di Tempat Kerja 266
Mukhtar Ikhsan

Tinjauan Pustaka

- Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis 272
Agus Dwi Susanto

Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

Harsini, Reviono, Umarudin

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret,
RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Latar belakang: Permasalahan penanggulangan tuberkulosis (TB) semakin kompleks dengan keberadaan resistensi kuman MTb terhadap OAT yang disebut MDR-TB. Polimorfisme gen IL-10 1082G/A berhubungan dengan sekresi interleukin 10 (IL-10) sebagai sitokin anti-inflamasi yang turut berperan dalam patogenesis infeksi MDR-TB. Tatalaksana MDR-TB menggunakan obat anti-TB (OAT) aminoglikosida dapat menimbulkan efek nefrotoksik. Peran protektif IL-10 dari genotip IL-10 1082G/A terhadap nefrotoksisitas akibat OAT kanamisin masih menjadi kendala.

Metode: Penelitian ini adalah studi kohort retrospektif pada pasien MDR-TB yang berobat di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi Surakarta dari tahun 2011-2015.

Hasil: Subjek penelitian sebanyak 89 pasien MDR-TB dengan polimorfisme genotip IL-10 1082G/A. Proporsi polimorfisme genotip IL-10 1082G/A genotip AA sebanyak 13,48%, GG sebanyak 4,49% dan GA sebanyak 82,02%. Pengujian statistik menyatakan bahwa pada genotip GG lebih cepat terjadi nefrotoksisitas bila dibandingkan dengan genotip GA dan AA.

Kesimpulan: Polimorfisme gen IL-10 1082G/A tidak berhubungan dengan lama awitan terjadinya nefrotoksisitas pada subjek MDR-TB yang diberikan kanamisin di RSUD. Dr. Moewardi (*J Respir Indo*. 2019; 39(4): 215-9)

Kata kunci: MDR-TB, polimorfisme genotip IL-10-1082G/A, nefrotoksisitas

The Correlation Between Interleukin-10 1082G/A Gene Polymorphism with Nephrotoxicity Onset Secondary to Antituberculosis Treatment in Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Patients

Abstract

Backgrounds: Tuberculosis controlling programme has become more complex with MDR-TB problem. Interleukin 10 (IL-10) 1082G/A gene polymorphism correlates with IL-10 secretion as anti-inflammatory cytokine which plays important role in pathogenesis of MDR-TB infection. The management of MDR-TB which used aminoglycosides could cause nephrotoxic effect to the patients. The protective role of IL-10 from IL-10 1082 G/A genotype to nephrotoxicity due to kanamycin still becomes a problem nowadays.

Methods: This study was a retrospective cohort study of MDR-TB patients who underwent treatment in Dr. Moewardi Hospital in 2011-2015.

Results: Subjects of the study were 89 MDR-TB patients with IL-10 1082 G/A genotype polymorphism. The proportions of IL-10 1082 G/A genotype were AA genotype of 13.48%, GG of 4.49%, and GA of 82.2%. Statistic test showed that the onset of nephrotoxicity in GG genotype was faster than GA and AA genotype

Conclusions: Interleukin 10 1082 G/A gene polymorphism had no significant correlation with nephrotoxicity onset in MDR-TB patients treated with kanamycin in Dr. Moewardi hospital. (*J Respir Indo*. 2019; 39(4): 215-9)

Keywords: MDR-TB, IL-10 1082 G/A genotype polymorphism, nephrotoxicity

Korespondensi: Harsini
Email: harsinikusumo@yahoo.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis *multidrug resistant* (MDR-TB) yang didefinisikan sebagai infeksi yang disebabkan oleh *strain Mycobacterium tuberculosis* (MTb) yang resisten terhadap isoniazid dan rifampisin masih menjadi masalah pemberantasan tuberkulosis (TB).^{1,2} Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan bahwa kasus baru MDR-TB di dunia diperkirakan mencapai angka 480.000 pada tahun 2015. Insiden MDR-TB di Indonesia sebesar 32.000 kasus pada tahun 2015 yang menduduki peringkat keempat setelah India, Cina, dan Rusia.³

Pengobatan MDR-TB menggunakan setidaknya empat obatantituberkulosis (OAT) dengan isolat MTb yang masih sensitif termasuk OAT injeksi lini kedua. Semua obat suntik lini kedua bersifat bakterisidal dan berpotensi menimbulkan efek samping. Obat injeksi lini kedua yang digunakan dalam rejimen terapi adalah kanamisin, capreomisin, dan amikasin yang dikenal sebagai aminoglikosida (AG). Kanamisin adalah obat suntik lini kedua yang digunakan dalam regimen standar di Indonesia.¹ Tinjauan pustaka oleh Caminero memiliki hipotesis bahwa capreomisin adalah pilihan pertama obat injeksi lini kedua dalam terapi MDR-TB.⁴

Aminoglikosida adalah penyebab *acute kidney injury* (AKI) nefrotoksik yang paling sering digunakan mengobati infeksi MDR-TB dan endokarditis.⁵ Aminoglikosida terakumulasi pada sel tubulus proksimal yang mengganggu metabolisme fosfolipid, menyebabkan kematian sel epitel tubular dan nekrosis tubular akut.⁶ *Acute kidney injury* akibat AG mengakibatkan mortalitas tinggi pada rumah sakit dengan perawatan lama dan berkembang menjadi *chronic kidney disease* (CKD).^{7,8,9}

Vasokonstriksi ginjal dan kontraksi mesangial yang disebabkan oleh AG berkontribusi terhadap gangguan fungsi ginjal.⁵ Frekuensi nefrotoksitas dengan obat aminoglikosida bervariasi dari 0 sampai 50%.^{10,11} Pada pasien lanjut usia dengan penyakit multisistemik dapat mengakibatkan frekuensi nefrotoksitas sebesar 50% sedangkan pasien yang dirawat di ICU sebesar 76%.⁵

Interleukin-10 (IL-10) berperan penting dalam fisiologi ginjal normal, selama cedera ginjal akut dan dalam perkembangan menjadi ginjal kronik. Sel mesangial adalah sumber utama IL-10 pada ginjal orang dewasa normal.¹² Interleukin-10 bekerja pada *transforming growth factor-β* (TGF-β) dan *Cystatin C* (Cyst C). *Transforming growth factor-β* dan Cyst C secara terpisah mempengaruhi sintesis dan aktivasi IL-10. *Transforming growth factor-β* menginduksi ekspresi Cyst C. *Cystatin C* bertindak sebagai antagonis TGF-β yang mencegah pengikatan TGF-β ke reseptornya dan dengan demikian menghambat aktivitasnya. *Cystatin C* berperan penting dalam respons fase cedera ginjal akut yang cepat dan agresif, sedangkan TGF-β mendorong proses yang lebih lambat menyebabkan ginjal kronik dan penyakit ginjal *stage* akhir. Peran utama antara IL-10 dan TGF-β, IL-10 dan Cyst C, Cyst C dan TGF-β adalah untuk menginstruksikan dan mengatur tingkat respons ginjal terhadap cedera primer. Respons ini antara lain mengontrol proliferasi sel mesangial, akumulasi matriks ekstraselular, masuknya sel mononuklear, glomerulosklerosis dan fibrosis tubular.¹²

Gen IL-10 terletak pada kromosom 1 q31-q32. Penelitian menunjukkan bahwa alel G polimorfisme IL-10 rs 1800896 dikenal sebagai (1082 G/A) berhubungan dengan peningkatan produksi IL-10, sedangkan alel A berhubungan dengan berkurangnya produksi IL-10 yang disebut genotip rendah.¹³

METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain kohort retrospektif yang dilakukan pada bulan Maret 2018 terhadap pasien MDR-TB yang berobat di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi Surakarta pada tahun 2011-2015. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *purposive sampling*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien MDR-TB yang berusia ≥ 18 tahun. Pasien MDR-TB dengan data yang tidak lengkap serta ada riwayat nefrotoksitas akut maupun kronik tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Data diambil dari rekam medis yaitu

jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh (IMT), awitan nefrotoksitas, kadar kreatinin, yang digabungkan bersama data hasil pemeriksaan polimorfisme gen IL-10 1082G/A. Hubungan antara polimorfisme gen IL-10 1082 dengan terjadinya nefrotoksitas secara bivariat dianalisis dengan uji *chi square*. Semua perhitungan dilakukan dengan program komputer SPSS 21.0. Pengujian data dinyatakan bermakna apabila menghasilkan $P < 0,05$.

HASIL

Observasi data catatan medis dari 89 pasien MDR-TB diperoleh data demografi nilai rerata umur pada kelompok yang tidak terjadi nefrotoksitas sebesar 40,14 tahun (standar deviasi 10,71 tahun) dan yang terjadi nefrotoksitas sebesar 40,44 tahun (standar deviasi 13,94 tahun). Jenis kelamin perempuan yang tidak terjadi nefrotoksitas sebanyak 29 orang (69%) dan yang terjadi nefrotoksitas sebanyak 13 orang (31,0%). Jenis kelamin laki-laki yang tidak mengalami nefrotoksitas sebanyak 35 orang (74,5%) dan yang mengalami nefrotoksitas sebanyak 12 orang (25,5%).

Tabel 1. Data Karakteristik Demografi

Variabel	Nefrotoksitas		P
	Tidak	Ya	
Umur	40,14±10,71	40,44±13,94	0,914
Jenis Kelamin			
Perempuan	29(69,0%)	13(31,0%)	0,570
Laki-laki	35(74,5%)	12 (25,5%)	
Berat Badan	44,40±8,30	44,96±11,57	0,799
Tinggi Badan	162,27±6,83	161,24±6,62	0,522
IMT (kg/m ²)	16,79±10,71	17,15±3,71	0,600

Ket: IMT=indeks massa tubuh

Pasien MDR-TB mempunyai berat badan rerata 44,40 kg (standar deviasi 8,30 kg) pada kelompok yang tidak terjadi nefrotoksitas dan yang terjadi nefrotoksitas 44,96 kg (standar deviasi 8,30 kg). Rerata IMT subjek MDR-TB yang tidak terjadi nefrotoksitas sebesar 16,79 kg/m² (standar deviasi 10,71 kg/m²) dan IMT pada kelompok yang terjadi nefrotoksitas sebesar 17,15 kg/m² (standar deviasi 3,71 kg/m²). Hal ini mengindikasikan bahwa rerata subjek memiliki status gizi kurang baik pada kelompok yang terjadi nefrotoksitas maupun kelompok yang tidak.

Uji statistik memperoleh nilai P untuk seluruh variabel demografi adalah $>0,05$ sehingga secara demografi sampel bersifat homogen atau setara. Karakteristik demografi subjek penelitian selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Awitan nefrotoksitas dikelompokkan menjadi 2 yaitu awitan <2 bulan dan >2 bulan. Nilai 2 bulan diambil dari saat pemeriksaan berkala pada MDR-TB yaitu tiap bulan. Polimorfisme gen IL-10 1082G/A pada kelompok GG dengan awitan <2 bulan diperoleh 1 orang (25%) dan >2 bulan sebanyak 3 orang (75%). Polimorfisme gen IL-10 1082G/A pada kelompok GA dengan awitan <2 bulan didapatkan sebanyak 58 orang (79,5%), lebih besar dari awitan >2 bulan yaitu 15 orang (20,5%) sedangkan pada kelompok AA didapatkan yang awitan <2 bulan sebanyak 9 orang (75%) dan >2 bulan sebanyak 3 orang (25%).

Uji statistik memperoleh hasil genotip GG dan GA cenderung menjadi faktor risiko karena nilai $RR > 1$, akan tetapi hasil uji *chi square* menunjukkan nilai $P > 0,05$, yang berarti bahwa genotip GG dan GA bukan faktor risiko dari awitan ≤ 2 bulan, atau dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara polimorfisme gen IL-10 1082G/A dengan awitan nefrotoksitas pada pasien MDR-TB di RS Dr. Moewardi. Hubungan polimorfisme gen IL-10 1082G/A dengan awitan nefrotoksitas dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hubungan antara Polimorfisme Gen IL-10 1082G/A dengan Awitan Nefrotoksitas pada Pasien MDR-TB

L-10-1082G/A	Awitan		RR	P
	≤ 2 bulan	>2 bulan		
GG	1 (25,0%)	3 (75,0%)	3,542 (0,549-22,852)	0,193
GA	6 (8,2%)	67 (91,8%)	1,315 (0,170-10,182)	0,791
AA	0 (0,0%)	12 (100,0%)	Reference	

Secara statistik dapat dilihat bahwa nilai awitan pada polimorfisme IL-101082G/A di kelompok GG mempunyai nilai rerata sebesar 2,582±2,582, kelompok GA sebesar 1,33±2,85 dan kelompok AA sebesar 1,48±3,74 dengan nilai $P=0,159$ ($>0,05$) yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna dari ketiga kelompok polimorfisme gen IL-10-1082G/A. Akan tetapi awitan yang paling cepat

adalah pada kelompok GG disusul GA dan AA.

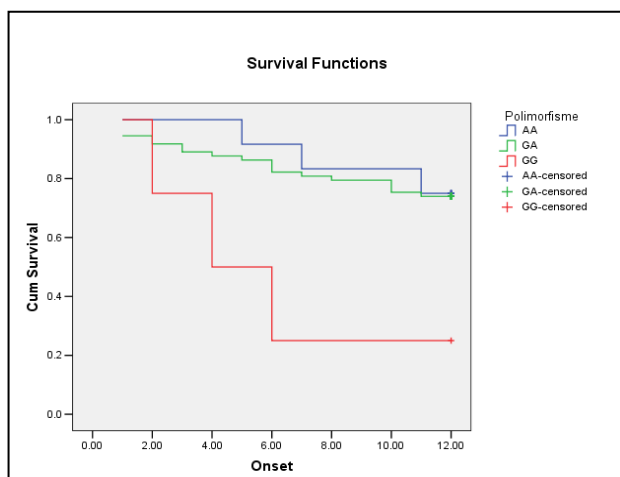
Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa polimorfisme gen IL-10 1082G/A genotip AA mengalami nefrotoksitas lebih lama bila dibandingkan dengan genotip GG dan GA. Perbedaan nilai polimorfisme IL-10 1082 dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Perbedaan Lama Awitan Nefrotoksitas Polimorfisme Gen IL-10 1082G/A

IL-10-1082G/A	N	Rerata	SD	P
GG	3	4,00	2,00	0,378
GA	19	5,11	3,47	
AA	3	7,67	3,06	

Analisis ketahanan kejadian nefrotoksitas 12 bulan pada pengobatan TB MDR berdasarkan gen polimorfisme sebagai berikut:

- Selama 12 bulan dari 4 pasien dengan genotip GG yang terjadi nefrotoksitas adalah sebesar 3 pasien. Angka ketahanan 12 bulan adalah 25,0%
- Selama 12 bulan dari 73 pasien dengan genotip GA yang terjadi nefrotoksitas adalah sebesar 19 pasien. Angka ketahanan 12 bulan adalah 74,0%.
- Selama 12 bulan dari 12 pasien dengan genotip AA yang terjadi nefrotoksitas adalah sebesar 3 pasien. Angka ketahanan 12 bulan adalah 75,0%.
- Dengan uji *Log Rank* didapatkan perbedaan bermakna antara ketiga kurva ketahanan ($P=0,026$) dengan genotip GG memiliki angka ketahanan yang paling rendah dibandingkan GA dan AA.
- Angka ketahanan nefrotoksitas polimorfisme gen IL-10 1082G/A dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Kurva Ketahanan Nefrotoksitas Seluruh Pasien TB MDR Berdasarkan Gen Polimorfisme

PEMBAHASAN

Faktor risiko terjadinya nefrotoksitas akibat AG yang diketahui meliputi deplesi volume intravaskular, sepsis, insufisiensi ginjal yang sudah ada sebelumnya, lama terapi, usia lanjut, disfungsi hati dan penggunaan obat-obat nefrotoksik lainnya.¹⁴ Penelitian kami tidak mendapatkan riwayat sepsis, dehidrasi dan insufisiensi ginjal baik akut maupun kronik.

Karakteristik subjek penelitian ini adalah umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan dan IMT. Jenis kelamin laki-laki lebih banyak yaitu 47 (52,8%) dari 89 pasien bila dibandingkan jenis kelamin perempuan 42 (47,1%). Hasil penelitian ini mirip dengan yang dilaporkan Mulu W dkk tahun 2015 yaitu laki-laki sebanyak 57% wanita sebanyak 42,5% di Amhara Ethiopia.¹⁵ Rerata umur pasien MDR-TB yang mengalami nefrotoksitas di RS Dr. Moewardi adalah $40,44 \pm 13,94$ tahun. Jenis kelamin perempuan lebih banyak mengalami nefrotoksitas yaitu 13(31,0%) dari 42 orang bila dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki yaitu 12 (25,5%) dari 47 orang. Peneliti tidak bisa membandingkan umur dan jenis kelamin yang dihubungkan dengan nefrotoksitas karena belum dapat menemukan penelitian yang serupa.

Status IMT pada pasien yang mengalami nefrotoksitas pada penelitian ini memiliki rerata $17,15 \text{ kg/m}^2$ (standar deviasi $3,71 \text{ kg/m}^2$) yang mengindikasikan bahwa rerata pasien MDR-TB memiliki status gizi kurang menurut kriteria WHO.¹⁶ Penurunan berat badan dapat terjadi pada pasien dengan penyakit kronik seperti TB. Sitokin–sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IFN- γ dan leptin dapat mempengaruhi hipotalamus sehingga terjadi penurunan nafsu makan. Penurunan masa otot juga dapat terjadi akibat peningkatan proses katabolisme protein yang disebabkan proses inflamasi kronik.¹⁷

KESIMPULAN

Genotip GG memiliki kerentanan terhadap nefrotoksitas yang lebih tinggi bila dibandingkan genotip GA dan AA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Katherine F, Annabel B, Anna D, Hannah MD, Dennis F, Inés G, et al. Editors. Global tuberculosis report. France: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2013.
2. Amalia L, Maidatuz Z, Soeroto AY. Comparative study of kanamycin and capremicin on potassium level of multidrug resistance tuberculosis patients at a hospital in Bandung Indonesia. *J Int Pharm Pharm Sci*. 2016;8:307-10.
3. World Health Organisation. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Switzerland: WHO; 2016. p.59-72.
4. Jose AC, Giovani S, Alimuddin Z, Giovani BM. Best drug treatment for multi-drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:621-9.
5. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*. 2011;79:33-45.
6. Bell S, Davey P, Nathwani D, Marwick C, Vadiveloo T, Sneddon J, et al. Risk of AKI with gentamicin as surgical prophylaxis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2625-32.
7. Paquette F, Bernier-Jean A, Brunette V, Ammann H, Lavergne V, Pichette V, et al. Acute kidney injury and renal recovery with the use of aminoglycosides: a large retrospective study. *Nephron*. 2015;131:153-60.
8. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *J Clin Am Soc Nephrol*. 2008;3:844-61.
9. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79: 1361-9.
10. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martinez JA, Soriano A, Almela M, Marco F, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4833-7.
11. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract*. 2014;27:573-7.
12. Sinuani I, Averbukh Z, Gitelman I, Rapoport MJ, Sandbank J, Albeck M, et al. Mesangial cells initiate compensatory renal tubular hypertrophy via IL-10 induced TGF beta secretion: effect of the immunomodulator AS101 on this process. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;384-94.
13. Jaber BL, Prereira BJG, Bonventre JV, Balakrishnan VTS. Polymorphism of host response genes: Implications in the pathogenesis and treatment of acute renal failure. *Kidney Int*. 2005;67:14-33.
14. Anthony TG, Stanislaw PS, Charles HC, Claire M. Risk factors for aminoglycoside associated nephrotoxicity in surgical intensive care unit patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2011;1:17-21.
15. Mulu W, Mekonnen D, Yimer M, Admassu A, Abera B. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. *Afr Health Sci*. 2015;2:368-77.
16. Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res*. 2010;132:81-86.
17. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:461-5.
18. Fen W, Yabin Q, Yunxia T, Duizhi C, Pin C, Zhaolin X. Lack of association between cytokine gene polymorphisms and silicosis and pulmonary tuberculosis in Chinese iron miners. *J Occup Health*. 2008;50:445-54.
19. Asgharzadeh, M; Ghorghanlu, S; Rashedi, J. Association of promoter polymorphism of interleukin-10 and interferon-gamma with tuberculosis in Azeri population of Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(3):167-73.