

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi mikroorganisme yaitu *Mycobacterium tuberculosis* dan dapat menyerang semua bagian tubuh, terutama pada paru. Tuberkulosis sendiri dibagi menjadi dua berdasarkan lokasinya yaitu tuberkulosis pulmoner dan tuberkulosis ekstrapulmoner (WHO, 2011).

Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan yang penting di dunia. Pada tahun 1992 WHO (*World Health Organization*) telah mencanangkan tuberkulosis (TB) sebagai *global emergency*. Laporan WHO tahun 2011 menyatakan bahwa terdapat 8,8 juta kasus baru tuberkulosis pada tahun 2010 secara global yang setara dengan 128 kasus tiap 100.000 penduduk. Sebagian besar kasus tuberkulosis terjadi di Asia (59%) dan Afrika (26%). Indonesia menempati peringkat keempat di dunia untuk jumlah kasus baru tuberkulosis setelah India, Cina, dan Afrika Selatan (WHO, 2011). Tuberkulosis di Indonesia adalah pembunuh nomor satu diantara penyakit menular lainnya dan merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit jantung dan penyakit pernafasan akut pada seluruh kalangan usia (PDPI, 2006).

Faktor risiko terjadinya infeksi *M.tuberculosis* yaitu adanya kontak dekat dengan pasien tuberkulosis, termasuk anggota keluarga, rekan kerja, dan juga di lingkungan tempat-tempat seperti penjara, penampungan, bahkan panti jompo karena *M.tuberculosis* dapat ditularkan melalui udara dengan adanya droplet nuklei saat berbicara, batuk, ataupun bersin. Semakin lama terjadi kontak, maka risiko semakin besar dengan tingkat infeksi sekitar 30% (WHO, 2011).

Pasien tuberkulosis yang tidak mendapatkan terapi adekuat maupun tidak patuh dalam meminum obat dapat menyebabkan terjadinya TB-MDR. TB-MDR adalah bentuk resistensi terhadap obat TB, dimana infeksi *M.tuberculosis* tidak dapat diatasi setidaknya oleh dua obat TB lini pertama yaitu isoniazid dan rifampin (WHO, 1997).

Pada tahun 2008, TB-MDR diperkirakan terjadi sekitar 3,6% diantara semua kasus TB secara global pada semua usia dan menyebabkan kematian sekitar 150.000 penduduk. Hampir 50% kasus TB-MDR di dunia terjadi di Cina dan India. TB-MDR disebabkan oleh bakteri yang resisten terhadap isoniazid dan rifampin melalui mutasi gen terhadap target obat (Spratt, 1994), yang merupakan obat anti TB paling efektif sehingga diperlukan adanya obat anti tuberkulosis lain (WHO, 2010). Sedangkan menurut IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*) tahun 2013, TB-MDR terjadi kurang dari 3% pada pasien TB baru yang belum pernah menerima OAT atau sudah menggunakan OAT kurang dari 1 bulan dan lebih dari 15% pada pasien yang telah menggunakan OAT lebih dari 1 bulan (Union, 2013).

Saat ini, lama terapi untuk pasien yang mengalami TB-MDR (*Multi Drug Resistant*) sekitar 18 bulan setelah dilakukan konversi biakan sampai 24 bulan. Standar regimen TB dibagi dalam 2 fase yaitu, fase intensif dan fase lanjutan dan digunakan terapi obat lini kedua misalnya golongan aminoglikosida (kanamisin, amikasin), kapreomisin, fluorokuinolon, sikloserin, etionamid, dan asam para-aminosalisilat (WHO, 1997).

Antibiotik atau obat injeksi yang digunakan sebagai terapi lini kedua TB-MDR ada beberapa macam seperti kanamisin, amikasin, dan kapreomisin. Kanamisin sebagai salah satu obat utama digunakan apabila terjadi resistensi terhadap pengobatan pilihan pertama atau diberikan pada pasien TB-MDR. Kanamisin merupakan golongan antibiotik aminoglikosida yang bersifat bakterisidal, terutama untuk basil gram negatif yang bekerja dengan menghambat sintesis protein *M.tuberculosis* melalui pengikatan ribosom RNA, sedangkan kapreomisin merupakan antibiotik *cyclic polypeptide* yang memiliki aktivitas antibakteri yang hampir sama dengan aminoglikosida kanamisin (Depkes RI, 2005).

Kanamisin memiliki toksisitas efek samping yang sebanding dengan amikasin tetapi potensi efek bakterisidal lebih baik dibandingkan dengan amikasin maupun kapreomisin. Kapreomisin memiliki efek samping nefrotoksik sekitar 20%-25% dengan tanda seperti proteinuria, penurunan klirens kreatinin, dan penurunan kadar elektrolit (magnesium dan kalium) serta lebih efektif apabila diberikan pada pasien yang telah resisten terhadap kanamisin, sedangkan amikasin dan kanamisin memiliki efek nefrotoksik hanya sekitar 8,7% untuk semua populasi secara umum dimana terjadi peningkatan nilai serum kreatinin bila pasien menggunakan agen nefrotoksik

yang lain (MMWR, 2003). Selain itu, amikasin maupun kapreomisin memiliki harga yang lebih mahal dibandingkan kanamisin. Oleh karena itu, kanamisin lebih dipilih dibandingkan dengan amikasin ataupun kapreomisin sebagai regimen utama antibiotik dalam pengobatan TB-MDR (WHO, 2011).

Menurut Union tahun 2013, tidak ada penelitian yang membandingkan efikasi ketiga obat injeksi lini kedua tersebut, meskipun bila dilihat dari parameter farmakokinetik dan farmakodinamik amikasin lebih baik dibandingkan kanamisin ataupun kapreomisin. Selain itu, efek samping terhadap saraf kranial kedelapan dan kerusakan ginjal lebih sedikit terjadi pada penggunaan kapreomisin. Oleh karena itu, kapreomisin seharusnya menjadi rekomendasi satu-satunya untuk wanita hamil yang mengalami TB-MDR karena memiliki risiko rendah terhadap efek teratogenik (Union, 2013).

Nefrotoksisitas adalah efek samping yang paling sering terjadi dalam terapi kanamisin dan kapreomisin. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan secara prospektif dengan pemberian dosis 15 mg/kg per hari atau 25 mg/kg 3 kali per minggu secara IV, nefrotoksisitas terjadi sekitar 15% atau 13 dari 87 pasien yang menggunakan aminoglikosida (kanamisin maupun amikasin) selama lebih dari 7-10 hari dan bersifat *reversible* (Peloquin *et al.*, 2004). Sedangkan pada penelitian secara retrospektif, terjadi nefrotoksisitas akibat penggunaan kanamisin diperkirakan sekitar 14,8% dalam 110 pasien dengan peningkatan serum kreatinin $\geq 27\mu\text{mol/l}$. Peningkatan serum kreatinin biasanya terjadi setelah dua minggu pemberian terapi kanamisin. Nefrotoksisitas yang disebabkan oleh pemberian kanamisin sebanding dengan amikasin, tetapi lebih besar bila dibandingkan dengan pemberian streptomisin (Jager and Altena, 2002). Nefrotoksisitas

akibat penggunaan kapreomisin terjadi sekitar 36% dari 722 pasien dengan peningkatan BUN>20mg/dl. Pasien dengan durasi dan dosis total yang lebih besar umumnya memiliki risiko nefrotoksisitas lebih besar (Flick, 1998).

Walaupun pasien dipantau dengan ketat, nefrotoksisitas akan muncul dalam 10-25% dari program terapi (Lopez, 2011). Oleh karena itu, tujuan penelitian ini dilakukan terutama untuk membandingkan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin atau kapreomisin menggunakan rumus *Cockcroft Gault* berdasarkan BMI, komorbid DM, dan usia. Pemberian dosis pada pasien TB-MDR berdasarkan berat badan sehingga semakin besar berat badan pasien, maka semakin besar pula dosis yang akan diberikan. Pasien dengan BMI kategori *underweight* dengan pemberian dosis yang kecil, memiliki risiko toksisitas lebih besar karena memiliki volume distribusi yang kecil sehingga konsentrasi obat dalam plasma akan semakin besar. Sedangkan untuk pasien dengan BMI *obese* dengan pemberian dosis yang besar, akan memiliki risiko toksisitas lebih kecil karena volume distribusi obat dalam tubuh juga besar sehingga konsentrasi obat dalam plasma kecil. Hal ini disebabkan karena dosis (D_0) berbanding lurus dengan volume distribusi (V_d) dan berbanding terbalik dengan konsentrasi obat dalam plasma (C_p) (Shargel, 2005).

$$V_d = \frac{D_0}{C_p}$$

Komorbid DM pasien juga dapat mempengaruhi penurunan nilai klirens kreatinin karena dapat menyebabkan komplikasi *nephropaty diabetic*. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperperfusi dan hiperfiltrasi glomerulus secara terus-menerus dan akhirnya fungsi ginjal menurun

(Obineche *and* Adem, 2005). Oleh karena itu, pasien dengan komorbid DM yang menggunakan kanamisin atau kapreomisin dapat memperparah penurunan fungsi ginjal yang dilihat melalui penurunan nilai klirens kreatinin.

Di samping BMI dan komorbid DM, usia juga dapat mempengaruhi klirens kreatinin karena fungsi ginjal akan menurun seiring dengan bertambahnya usia bahkan pada pasien tanpa adanya gangguan fungsi ginjal. Hal ini disebabkan terjadinya penurunan jumlah nefron secara progresif seiring bertambahnya usia dan terjadi perubahan intravaskular ginjal sehingga aliran darah menuju ginjal menurun (hipoperfusi), dan filtrasi glomerulus juga akan menurun (Jassal *and* Oreopoulos, 1998).

Selain itu, belum adanya penelitian terutama di Indonesia yang melaporkan insiden pasien yang mengalami nefrotoksik akibat penggunaan antibiotik kanamisin atau kapreomisin. Penelitian ini menyertakan pasien laki-laki dan wanita dengan usia produktif antara 15 hingga 65 tahun karena pada usia tersebut angka kejadian TB-MDR paling tinggi. Hal ini dilihat dari angka kejadian TB-MDR berdasarkan penelitian di RS Persahabatan Jakarta maupun di daerah sekitar Jawa Tengah yang menyatakan bahwa pasien TB-MDR usia produktif mulai dari 15 tahun, dengan rata-rata usia sekitar 39 tahun dan prosentase pasien laki-laki mencapai 53,73% dari total keseluruhan pasien sedangkan prosentase pasien wanita sekitar 46,27% (Tirtana, 2011).

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Bagaimana perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin berdasarkan BMI?

1.2.2 Bagaimana perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin berdasarkan BMI?

1.2.3 Bagaimana perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin berdasarkan komorbid DM?

1.2.4 Bagaimana perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin berdasarkan komorbid DM?

1.2.5 Bagaimana perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin berdasarkan usia?

1.2.6 Bagaimana perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin berdasarkan usia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1.3.1.1 Mengetahui adanya insiden nefrotoksisitas akibat pemberian kanamisin pada pasien TB-MDR berdasarkan BMI.

1.3.1.2 Mengetahui adanya insiden nefrotoksisitas akibat pemberian kapreomisin pada pasien TB-MDR berdasarkan BMI.

1.3.1.3 Mengetahui adanya insiden nefrotoksisitas akibat pemberian kanamisin pada pasien TB-MDR berdasarkan komorbid DM.

1.3.1.4 Mengetahui adanya insiden nefrotoksisitas akibat pemberian kapreomisin pada pasien TB-MDR berdasarkan komorbid DM.

1.3.1.5 Mengetahui adanya insiden nefrotoksisitas akibat pemberian kanamisin pada pasien TB-MDR berdasarkan usia.

- 1.3.1.6 Mengetahui adanya insiden nefrotoksisitas akibat pemberian kapreomisin pada pasien TB-MDR berdasarkan usia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Berdasarkan BMI

1.3.2.1.1 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin dengan BMI $<18 \text{ kg/m}^2$ (*underweight*).

1.3.2.1.2 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin dengan BMI $<18 \text{ kg/m}^2$ (*underweight*).

1.3.2.1.3 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin dengan BMI $18-24 \text{ kg/m}^2$ (*normalweight*).

1.3.2.1.4 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin dengan BMI $18-24 \text{ kg/m}^2$ (*normalweight*).

1.3.2.1.5 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin dengan BMI $25-29 \text{ kg/m}^2$ (*overweight*).

1.3.2.1.6 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin dengan BMI $25-29 \text{ kg/m}^2$ (*overweight*).

1.3.2.1.7 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin dengan BMI ≥ 30 kg/m² (*obese*).

1.3.2.1.8 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin dengan BMI ≥ 30 kg/m² (*obese*).

1.3.2.2 Berdasarkan Komorbid DM

1.3.2.2.1 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin dengan komorbid DM

1.3.2.2.2 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin dengan non-komorbid DM

1.3.2.2.3 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin dengan komorbid DM

1.3.2.2.4 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin dengan non-komorbid DM

1.3.2.3 Berdasarkan Usia

1.3.2.3.1 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin pada usia 15-25 tahun.

1.3.2.3.2 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin pada usia 15-25 tahun.

1.3.2.3.3 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin pada usia 26-35 tahun.

1.3.2.3.4 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin pada usia 26-35 tahun.

1.3.2.3.5 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin pada usia 36-45 tahun.

1.3.2.3.6 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin pada usia 36-45 tahun.

1.3.2.3.7 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin pada usia 46-55 tahun.

1.3.2.3.8 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin pada usia 46-55 tahun.

1.3.2.3.9 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin pada usia 56-65 tahun.

1.3.2.3.10 Mengetahui perbandingan klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kapreomisin pada usia 56-65 tahun

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi

Dapat memberikan informasi mengenai insiden nefrotoksitas pada berbagai kategori *body mass index*, komorbid DM, dan usia melalui pemeriksaan klirens kreatinin untuk fungsi ginjal akibat pemberian kanamisin atau kapreomisin sebagai terapi TB-MDR.

1.4.2 Manfaat terhadap pelayanan kesehatan pada pasien

Dapat memberikan informasi mengenai keamanan penggunaan kanamisin atau kapreomisin untuk terapi TB-MDR pada berbagai kategori *body mass index*, komorbid DM, dan usia dengan memberikan data insiden nefrotoksitas.

