

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan membandingkan hasil klirens kreatinin pada pasien TB-MDR sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin atau kapreomisin berdasarkan *body mass index*, komorbid DM, dan usia dengan menggunakan uji statistik *paired t-test*, *independent t-test*, dan *one way ANOVA* apabila data terdistribusi normal. Sedangkan bila data tidak terdistribusi normal, digunakan uji non-parametrik *Mann Whitney* dan *Kruskal Wallis*.

Penelitian ini menggunakan pasien TB-MDR yang telah menyelesaikan pengobatan tahap awal atau fase intensif menggunakan kanamisin atau kapreomisin selama 6 bulan atau 4 bulan setelah konversi biakan dan menggunakan data sekunder dengan melihat rekam medis pasien sehingga terdapat faktor perancu yang dapat mempengaruhi hasil penelitian seperti adanya riwayat penggunaan obat-obatan lain oleh pasien selain OAT yang digunakan karena tidak terdapat dalam rekam medis sehingga peneliti tidak dapat mengetahui obat-obatan apa saja yang dikonsumsi oleh pasien selain OAT yang telah diberikan oleh Tim Ahli Klinis (TAK). Hal ini dapat mempengaruhi hasil penelitian apabila pasien mengkonsumsi obat-obatan NSAID yang terbukti dapat menyebabkan

nefrotoksisitas dengan terjadinya vasokonstriksi aferen ginjal akibat hambatan prostaglandin (Whelton, 1999). Oleh karena itu, perlu dilakukan evaluasi atau *assesment* terhadap pasien tentang obat-obatan apa saja yang digunakan selama pengobatan selain menggunakan OAT. Tetapi hal tersebut tidak dapat dilakukan dalam penelitian ini karena hanya menggunakan data sekunder berupa rekam medis secara retrospektif.

Faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil penelitian adalah pasien yang termasuk kriteria suspek TB-MDR gagal pengobatan kategori-2 atau kasus kronis. Pasien yang telah gagal terapi kategori-2 adalah pasien yang telah menerima semua OAT lini pertama termasuk streptomisin tetapi hasil pemeriksaan BTA masih positif. Pada pasien ini, kemungkinan terjadinya nefrotoksisitas lebih besar karena sebelum menggunakan OAT lini kedua telah mendapatkan streptomisin yang termasuk antibiotik aminoglikosida dan juga mempunyai efek samping terhadap kerusakan ginjal. Oleh karena itu, penurunan fungsi ginjal akan semakin parah saat pasien menggunakan obat injeksi lini kedua seperti kanamisin atau kapreomisin.

Dalam penelitian ini pasien yang menjadi suspek TB-MDR karena mengalami gagal pengobatan kategori-2 hanya ada dua orang dan tidak memiliki komorbid DM. Nilai klirens kreatinin suspek TB-MDR gagal pengobatan kategori-2 non-komorbid lebih baik dibandingkan suspek TB-MDR yang bukan gagal terapi kategori-2 dengan komorbid DM. Hal ini menunjukkan bahwa adanya komorbid DM juga dapat mempengaruhi penurunan nilai klirens kreatinin pada suspek TB-MDR dengan gagal terapi kategori 2 atau kasus kronis.

Selain itu, faktor yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal adalah adanya komorbid DM. Oleh karena itu, harus dilakukan pengelompokan berdasarkan komorbid untuk meminimalkan pengaruh terhadap fungsi ginjal dan melakukan pengelompokan kombinasi OAT yang digunakan. Kombinasi OAT yang digunakan dibagi dalam 6 kelompok yaitu:

1. Kombinasi Km+ Z+ Lfx+ Eto+ Cs+ B₆
2. Kombinasi Km+ Z+ E+ Lfx+ Eto+ Cs+ B₆
3. Kombinasi Km+Z+E+Lfx+Eto+Cs+B₆ dan Cm+Z+E+ Lfx+Eto+Cs+B₆
4. Perubahan kombinasi Km+ Z+ E+ Lfx+ Eto+ Cs+ B₆ menjadi Km+ Z+ Lfx+ Eto+ Cs+ B₆
5. Perubahan kombinasi Km+ Z+ E+ Lfx+ Eto+ Cs+ B₆ menjadi Cm+ Z+ E+ Lfx+ Eto+ Cs+ B₆
6. Perubahan kombinasi Km+ Z+ Lfx+ Eto+ Cs+ B₆ menjadi Cm+ Z+ Lfx+ Eto+ Cs+ B₆

Perbandingan nilai klirens kreatinin berdasarkan BMI dilakukan dengan uji statistik *paired t-test* untuk membandingkan nilai CICr sebelum dan sesudah penggunaan kombinasi OAT mulai dari kelompok obat pertama sampai keenam. Dari hasil uji statistik diperoleh nilai CICr sebelum dan sesudah penggunaan OAT signifikansinya lebih besar dari 0,05 pada semua kategori BMI, baik *underweight*, normal, maupun *overweight*. Selain itu, juga dilakukan uji *one way ANOVA* untuk membandingkan nilai CICr antar BMI dan diperoleh nilai signifikansi lebih besar dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan nilai CICr yang signifikan antar kelompok BMI sebelum dan sesudah penggunaan OAT. Dari sampel yang dianalisis dalam penelitian ini, belum mampu menunjukkan

signifikansi perbedaan fungsi ginjal antar kategori BMI sehingga tidak dapat ditarik kesimpulan bahwa BMI berhubungan dengan penurunan klirens kreatinin pada pasien yang menggunakan kanamisin atau kapreomisin.

Apabila dilihat secara deskriptif tanpa melakukan uji statistik, nilai klirens kreatinin pasien tiap kategori BMI baik *underweight*, *normalweight*, maupun *overweight* akan menurun setelah menggunakan kombinasi OAT dibandingkan sebelumnya. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan kanamisin atau kapreomisin mempengaruhi penurunan fungsi ginjal yang ditunjukkan melalui penurunan nilai klirens kreatinin, walaupun saat dilakukan uji statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Perbandingan klirens kreatinin berdasarkan komorbid DM dilakukan dengan menggunakan *paired t-test* dan *Mann Whitney*, dimana pasien dibedakan berdasarkan kelompok komorbid DM dan non-komorbid, tanpa melihat BMI pasien. Pada kelompok OAT ke-1, dilakukan uji statistik dengan *paired t-test* untuk kelompok non-komorbid dan kelompok pasien dengan komorbid DM. Pada kelompok non-komorbid, nilai signifikansinya lebih besar dari 0,05 sedangkan pada kelompok pasien dengan komorbid DM nilai signifikansinya kurang dari 0,05. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan nilai CICr yang signifikan pada pasien dengan komorbid DM sesudah penggunaan OAT dibandingkan sebelumnya.

Pada kelompok OAT ke-2 sampai ke ke-6 uji statistik yang digunakan adalah uji non-parametrik *Mann Whitney* karena akan membandingkan nilai CICr sebelum dan sesudah antara kelompok komorbid dan non-komorbid DM. Dari hasil uji statistik kelompok OAT ke-2, nilai CICr sebelum penggunaan obat pada pasien komorbid DM dan pasien non-komorbid

menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan dengan nilai $p=0,143$ ($p>0,05$), sama halnya dengan nilai CICr pasien non-komorbid dan pasien komorbid DM sesudah penggunaan obat yang nilai signifikansinya lebih dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa sebelum dan sesudah penggunaan OAT, baik pasien komorbid DM maupun non-komorbid tidak memiliki perbedaan nilai CICr yang signifikan.

Pada kelompok OAT ke-3 membandingkan antara dua kombinasi obat yang berbeda antara kanamisin dan kapreomisin pada kelompok sampel yang sama yaitu pasien non-komorbid. Nilai rerata CICr pasien sebelum menggunakan kanamisin sebesar 94,80 dan pasien yang menggunakan kapreomisin sebesar 51 dengan nilai signifikansi kurang dari 0,05 ($p=006$). Sedangkan setelah penggunaan kanamisin nilai rerata CICr pasien sebesar 101,2 dan setelah penggunaan kapreomisin sebesar 43. Saat dilakukan uji statistik, nilai CICr pasien memiliki nilai signifikansi kurang dari 0,05. Dari hasil ini dapat dilihat bahwa setelah penggunaan kanamisin dalam kombinasi OAT yang digunakan tidak mempengaruhi fungsi ginjal pasien karena masih dalam rentang normal, tetapi bertolak belakang dengan penggunaan kapreomisin dalam kombinasi obat yang sama lebih menurunkan fungsi ginjal pasien. Hal ini disebabkan kapreomisin memiliki toksisitas yang lebih besar dibandingkan kanamisin sebesar 20-25%. Tetapi untuk membuktikan lebih lanjut diperlukan jumlah sampel yang lebih banyak karena hanya ada satu sampel yang menggunakan kapreomisin dalam kelompok obat ini.

Pada kelompok OAT ke-4, nilai CICr pasien setelah menggunakan kombinasi obat $Km+Z+E+Lfx+Eto+Cs+B_6$ menjadi $Km+Z+Lfx+Eto+Cs+B_6$,

pada kelompok pasien non-komorbid dan pasien dengan komorbid DM memiliki nilai signifikansi lebih dari 0,05 sehingga tidak terdapat perbedaan nilai CICr yang signifikan antara pasien komorbid DM dibandingkan dengan pasien non-komorbid. Secara deskriptif pasien dengan komorbid DM nilai rerata CICr nya menurun setelah menggunakan kanamisin dibandingkan sebelumnya. Sebelum menggunakan kanamisin pasien masih mengalami *mild* penurunan GFR (75,25 ml/menit), tetapi setelah fase intensif menggunakan kanamisin mengalami *moderate* penurunan GFR (50 ml/menit). Sedangkan pada pasien non-komorbid, nilai CICr nya masih berada dalam rentang normal baik sebelum (99 ml/menit) maupun sesudah (111 ml/menit) menggunakan kanamisin.

Pada kelompok OAT ke-5, setelah penggunaan kombinasi obat Km+Z+E+Lfx+Eto+Cs+B₆ menjadi Cm+Z+E+Lfx+Eto+Cs+B₆ pasien dengan komorbid DM memiliki rerata nilai CICr lebih rendah (43ml/menit) dibandingkan sebelum penggunaan obat (65ml/menit). Sedangkan saat dilakukan uji statistik *Mann Whitney* untuk membandingkan antara kelompok komorbid DM dan non-komorbid sebelum dan sesudah penggunaan kombinasi OAT tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai signifikansi lebih besar dari 0,05.

Pada kelompok OAT ke-6, secara deskriptif dapat dilihat bahwa adanya komorbid DM dapat memperparah penurunan fungsi ginjal pasien dibandingkan dengan pasien non-komorbid sesudah penggunaan OAT. Saat dilakukan uji statistik, sebelum dan sesudah penggunaan kombinasi obat, nilai signifikansi antara pasien komorbid DM dan non-komorbid lebih

besar dari 0,05 sehingga tidak terdapat perbedaan nilai CICr yang signifikan.

Dari sampel yang dianalisis dalam penelitian ini, belum mampu menunjukkan signifikansi perbedaan fungsi ginjal antar kelompok non-komorbid dan kelompok komorbid DM. Hal ini disebabkan jumlah sampel yang ada dalam tiap kombinasi obat hanya sedikit sehingga saat dilakukan uji statistik, hasilnya menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan.

Dari kombinasi obat pertama sampai keenam tersebut dapat disimpulkan bahwa nilai CICr pasien dengan komorbid DM akan lebih rendah dibandingkan nilai CICr pasien non-komorbid setelah menggunakan kombinasi OAT apabila dilihat secara deskriptif tanpa melakukan uji statistik. Hal ini terjadi karena adanya komorbid DM pada pasien dapat menyebabkan terjadinya nefropati diabetik sehingga banyak terdapat glukosa dalam darah yang tidak dapat masuk ke dalam sel. Apabila hal ini terjadi secara progresif, akan menyebabkan ekskresi albumin dalam urin dan penurunan GFR (Obineche *and* Adem, 2005). Oleh karena itu, apabila pasien dengan komorbid DM selama pengobatan fase intensif menggunakan kanamisin dan kapreomisin yang juga memiliki efek samping nefrotoksisitas, maka penurunan fungsi ginjalnya akan semakin parah yang ditunjukkan dengan semakin rendahnya nilai klirens kreatinin.

Penggunaan kapreomisin sebagai OAT juga terbukti memiliki efek nefrotoksisitas lebih besar dibandingkan dengan kanamisin. Hal ini dapat dilihat pada kombinasi obat ke-3, yaitu penggunaan OAT Km+Z+E+Lfx+Eto+Cs+B₆ dan Cm+Z+E+Lfx+Eto+Cs+B₆ dimana dilakukan perbandingan antara dua kelompok obat pada pasien non-komorbid yang

masing-masing menggunakan kanamisin dan kapreomisin dengan kombinasi OAT lain yang sama. Hasilnya menunjukkan bahwa pasien non-komorbid yang telah menggunakan kapreomisin nilai CICr nya mengalami penurunan dibandingkan pasien yang telah menggunakan kanamisin. Hal ini sesuai dengan literatur MMDR tahun 2003 yang menyatakan bahwa kapreomisin memiliki efek nefrotoksisitas sebesar 20-25% sedangkan kanamisin sekitar 8,7% (MMDR, 2003).

Selain itu, penelitian ini juga membandingkan nilai klirens kreatinin sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin atau kapreomisin berdasarkan usia. Dimana sampel penelitian dibagi dalam 5 kelompok usia yaitu usia 15-25, usia 26-35, usia 36-45, usia 46-55, dan usia 56-65. Berdasarkan penelitian sebelumnya di beberapa negara diketahui bahwa prevalensi pasien yang mengalami TB-MDR paling banyak pada usia 25-44 dan pada laki-laki dibandingkan perempuan. Hal ini mungkin disebabkan laki-laki lebih cenderung untuk bekerja di luar rumah, merokok, dan infeksi HIV sehingga lebih mudah untuk terinfeksi *M.tuberculosis* (Dalton *et al.*, 2012) karena *M.tuberculosis* dapat ditularkan dengan adanya kontak dekat dengan pasien TB melalui udara saat berbicara, batuk, ataupun bersin (WHO, 2011).

Dari hasil uji statistik *Kruskal Wallis* dapat dilihat perbedaan nilai klirens kreatinin yang signifikan sesudah penggunaan kanamisin atau kapreomisin dibandingkan sebelumnya pada semua kelompok usia. Nilai CICr sesudah penggunaan obat tersebut menurun dibandingkan sebelumnya dan penurunan ini seiring dengan pertambahan usia. Hal ini dapat dilihat dari nilai CICr pasien kelompok usia 56-65 paling rendah dan

nilai CICr pasien kelompok usia 15-25 paling tinggi. Bahkan sebelum penggunaan kanamisin atau kapreomisin, nilai rerata CICr pasien kelompok usia 56-65 adalah 53,25 ml/menit yang termasuk kategori *moderate* penurunan GFR sedangkan pasien kelompok usia 15-25 memiliki nilai CICr 96 ml/menit yang termasuk kategori normal. Setelah penggunaan kanamisin atau kapreomisin, nilai CICr pasien kelompok usia 56-65 adalah 43,50 ml/menit dan pasien kelompok usia 15-25 memiliki nilai CICr 96,25 ml/menit.

Saat dilakukan uji statistik *paired t-test* pada semua kelompok usia, diperoleh nilai signifikansi kurang dari 0,05 pada kelompok usia 36-45 dan 46-55 tahun. Sedangkan pada kelompok usia 15-25, 26-35 dan 56-65 tahun nilai signifikansinya lebih dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok usia 36-55 tahun terdapat perbedaan nilai klirens kreatinin yang signifikan sesudah menggunakan kanamisin atau kapreomisin. Sedangkan pada usia 56-65 tahun, nilai CICr pasien telah mengalami penurunan bahkan sebelum menggunakan kanamisin atau kapreomisin.

Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa pasien dengan kelompok usia 15-25 tahun dan 26-35 tahun memiliki perbedaan nilai CICr yang tidak signifikan antara sebelum dan sesudah penggunaan kanamisin atau kapreomisin. Pasien kelompok usia 36-55 tahun memiliki perbedaan nilai CICr yang signifikan antara sebelum dan sesudah penggunaan obat selama fase intensif. Sedangkan pasien kelompok usia 56-65 tahun juga tidak memiliki perbedaan yang signifikan antara sebelum dan sesudah penggunaan obat karena masih berada dalam rentang kategori *moderate* penurunan GFR (30-59ml/menit).

Hal ini membuktikan bahwa usia berperan penting dalam penurunan nilai CICr karena semakin bertambahnya usia maka jumlah nefron dan fungsi ginjal akan menurun terutama kemampuan glomerulus dalam memfiltrasi senyawa-senyawa yang akan diekskresi melalui urin. Obat-obatan yang dikonsumsi oleh pasien konsentrasinya akan lebih besar dalam tubuh akibat kerja glomerulus yang menurun dalam memfiltrasi obat tersebut menjadi senyawa polar yang dapat di ekskresi melalui urin sehingga resiko nefrotoksisitas akan semakin besar.

6.2 Implikasi Terhadap Bidang Farmasi

TB-MDR adalah penyakit yang membutuhkan pengobatan dalam jangka waktu lama, bahkan sampai 24 bulan. Dimana terapi yang digunakan membutuhkan monitoring ketat karena obat-obatan yang digunakan memiliki banyak efek samping, terutama terhadap gangguan fungsi hati dan ginjal. Oleh karena itu, penelitian ini juga sangat bermanfaat bagi seorang farmasis untuk ikut memantau kondisi pasien selama masa pengobatan dengan melihat hasil pemeriksaan laboratorium, terutama nilai serum kreatinin yang kemudian dihitung nilai klirens kreatininnya menggunakan rumus *cockcroft gault* karena merupakan cara perhitungan paling sederhana dan mudah dilakukan untuk melihat fungsi ginjal pasien. Selain itu juga perlu diperhatikan usia pasien, karena semakin bertambahnya usia akan seiring dengan penurunan GFR yang ditunjukkan oleh penurunan nilai CICr sehingga diperlukan penyesuaian dosis untuk meminimalkan resiko nefrotoksik yang mungkin dialami pasien.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini, sampel yang diperoleh hanya sedikit sehingga kurang dapat menarik kesimpulan secara pasti, terutama pada beberapa kelompok obat hanya terdapat satu sampel sehingga saat diuji secara statistik banyak mengalami kesulitan.

Penelitian ini hanya melihat komorbid DM pasien tanpa memperhatikan komorbid lain yang juga dapat mempengaruhi penurunan fungsi ginjal seperti hipertensi.

Selain itu, peneliti tidak mengukur tinggi badan pasien secara langsung tetapi hanya bertanya secara lisan kepada pasien melalui telepon sehingga tinggi badan pasien tidak valid. Hal ini dapat menyebabkan kesalahan dalam pengelompokan pasien berdasarkan *body mass index*.

