|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **EFEK SAMPING OBAT PADA PENGOBATAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT GANDA** |  |  |
|  | **Oneng Ifayani1,2, Irma Melyani Puspitasari3,4, Widya N. Insani 4, Ivan Surya Pradipta3,4\***1 Magister Farmasi Klinik, Universitas Padjadjaran2 Rumah Sakit Umum Daerah Bumiayu, Brebes, Jawa Tengah3 Departemen Farmokologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran4 Kelompok Studi Penggunaan Obat dan Farmakoepidemiologi, Pusat Unggulan Inovasi Pelayanan Kefarmasian., Universitas Padjadjaran, Bandung |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Kata Kunci** : Tuberkulosis Resisten Obat Ganda (TB ROG), Efek Samping Obat, Rejimen. | **ABSTRAK**Tuberkulosis (TB) merupakan permasalahan serius di dunia kesehatan. Sebanyak 10,6 juta dari populasi dunia menderita TB pada tahun 2021 dan 1,6 juta meninggal karena TB. Penyebab utama TB yaitu Mycobacterium tuberculosis yang sering menyerang paru-paru. Penggunaan Obat Anti-Tuberkulosis (OAT) merupakan andalan dalam pengobatan tuberkulosis. Tuberkulosis resisten obat ganda (TB ROG) merupakan penyakit yang resisten terhadap setidaknya dua obat yaitu (rifampisin dan isoniazid) serta membutuhkan pengobatan relatif lama dengan beberapa obat lini kedua. Obat tersebut dapat menimbulkan efek samping yang mengakibatkan kegagalan pengobatan. Tinjauan naratif ini menyajikan informasi ilmiah mengenai kejadian, jenis efek samping dan OAT yang menimbulkan efek samping pada TB ROG sehingga dapat bermanfaat dalam penatalaksanaan TB ROG. Studi review naratif ini dikembangkan dari database elektronik PubMed pada perisode 2012-2022. Dari sumber informasi yang diperoleh, kami mengidentifikasi dua rejimen yang umum digunakan, yaitu rejimen jangka panjang/long term regimen (LTR) dan rejimen jangka pendek/short term regimen (STR). Analisis terhadap sumber informasi yang ada menunjukkan beragam kejadian efek samping obat (ESO) pada rejimen STR yaitu gangguan pendengaran karena aminoglikosida (63%), perpanjangan interval QTc karena clofazimine (33,3%), dan neuropati perifer karena bedaquiline (56,3%). Sedangkan, pada rejimen LTR, ESO berupa neuritis perifer (81%) dan gangguan saluran cerna (33,60%) karena linezolid, serta kerusakan hati (31,8%) dan perubahan warna kulit (22,7%) karena clofazimine. Beragam penanganan ESO dideskripsikan, antara lain melalui penurunan dosis rejimen, pergantian rejimen obat maupun penghentian obat. Tingginya kejadian ESO pada TB ROG mendorong perlunya manajemen ESO TB ROG yang adekuat untuk meningkatkan keberhasilan pengobatan pada pasien TB ROG. |  |  |

**Masuk** 27-02-2023

**Revisi** 01-03-2023

**Diterima** 04-03-2023

**DOI:** 10.20956/mff.v27i1.25660

**Korespondensi**

***Ivan Surya Pradipta***

ivanpradipta@unpad.ac.id

**Copyright**

© 2023 Majalah Farmasi Farmakologi Fakultas Farmasi · Makassar

*Diterbitkan tanggal*

*30 April 2023*

**Dapat Diakses Daring Pada:**

http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff

**PENDAHULUAN**

Tuberkulosis merupakan penyakit menular dengan tingkat kematian tertinggi di dunia. Secara global diperkirakan 1,6 juta orang menderita TB pada tahun 2021, hal ini setara dengan 127 kasus pada 100.000 populasi. Beban tuberkulosis resisten obat ganda (TB ROG) juga meningkat sebesar 3% antara tahun 2020 dan 2021, dengan 450.000 kasus TB ROG baru pada tahun 2021 dan untuk kasus TB ROG yang sudah mendapatkan pengobatan sebelumnya mencapai 18-21% (1). Tingginya tingkat kegagalan pengobatan TB ROG mengakibatkan penyebarannya semakin meningkat sehingga menyebabkan beban ekonomi TB semakin tinggi.

Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan kegagalan pengobatan TB, yaitu faktor yang bersumber dari penyedia layanan TB dan faktor yang berasal dari internal pasien itu sendiri (2, 3). Pada faktor yang berasal dari penyedia layanan kesehatan, sumber daya manusia yang tidak memadai, fasilitas dan koordinasi tenaga kesehatan menjadi masalah utama. Selain itu kegagalan pengobatan TB juga terkait dengan kegiatan program TB yang meliputi deteksi kasus TB yang tidak memadai, diagnosis, manajemen rantai pasokan dan distribusi obat, pengobatan dan surveilans, pendaftaran dan pelaporan kasus, serta kerjasama antara sektor publik dan swasta (3). Dari sudut pandang pasien terdapat beberapa faktor penyebab kegagalan dalam pengobatan penyakit TB yaitu kurangnya pengetahuan yang dimiliki pasien terhadap penyakit TB maupun pengobatan, munculnya stigma dari masyarakat dan ketidakpatuhan pengobatan.

Kepatuhan pasien terhadap pengobatan yang sedang dijalani merupakan faktor penting bagi kesembuhan pasien TB. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi kepatuhan berobat pasien, salah satunya yaitu efek samping dari OAT. Kejadian efek samping obat pada pasien dengan TB ROG dapat menjadi salah satu faktor kegagalan pengobatan karena berdampak pada ketidakpatuhan penderita TB dalam minum obat. Ketidakpatuhan yang ditimbulkan akibat adanya efek samping obat TB tersebut dapat mengakibatkan terjadinya resistensi pengobatan yang mengakibatkan tingkat keberhasilan pengobatan rendah sehingga semakin menambah beban biaya pengobatan maupun terjadinya komplikasi (4). Dalam hal ini diperlukan pengetahuan mengenai kejadian efek samping akibat penggunaan OAT serta penatalaksanaannya untuk mencapai keberhasilan pengobatan.

Studi sebelumnya menunjukkan ketidakpatuhan dipengaruhi oleh adanya reaksi obat yang merugikan. Pada pengobatan TB ROG, efek samping obat yang muncul merupakan penyebab utama kegagalan pengobatan dimana pengobatan TB ROG memerlukan terapi jangka panjang dengan

kombinasi beberapa obat lini kedua. Obat-obatan ini dikaitkan dengan berbagai efek samping yang dapat menyebabkan timbulnya keluhan lainnya, seperti terjadinya gangguan saluran cerna, sistem saraf pusat dan gangguan pendengaran dengan mayoritas kejadian ESO karena penggunaan aminoglikosida, sikloserin dan etambutol. Berdasarkan hasil penelitian tersebut diperlukan pemahaman mengenai kejadian efek samping obat untuk meningkatkan keberhasilan pengobatan. Maka review narative ini bertujuan untuk mendeskripsikan jenis-jenis rejimen, kejadian efek samping pengobatan, faktor risiko terjadinya efek samping TB ROG dan mendeskripsikan pola penatalaksanaannya. Studi naratif review ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah dalam menunjang keberhasilan pengobatan TB ROG.

**METODE**

Studi review naratif ini dikembangkan dari database elektronik PubMed pada periode 2012-2022. Pencarian artikel yang digunakan pada studi review naratif ini menggunakan kata kunci “Regimen”, “Adverse effect”, “Multidrug-resistant”, dan “Tuberculosis”. Persyaratan inklusi untuk literatur yang digunakan pada review naratif ini yaitu: (1) Artikel yang dipublikasikan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, (2) Tersedia sebagai teks lengkap dalam Bahasa inggris, (3) Dikategorikan sebagai penelitian asli. Artikel yang berupa review maupun meta analisis dikecualikan tidak masuk dalam persyaratan inklusi. Pada artikel terpilih dilakukan kajian terhadap kejadian efek samping obat yang muncul pada pengobatan TB ROG dari studi-studi yang ada. Hasilnya selanjutnya diinterpretasikan dalam bentuk narasi.

**DEFINISI DAN TUJUAN PENGOBATAN TB ROG**

TB ROG mengacu pada bakteri Mycobacterium tuberculosis (MTB) yang kebal terhadap obat rifampisin maupun isoniazid. Kondisi kebal obat ini mengakibatkan bakteri MTB tidak dapat dengan mudah dibunuh dengan obat tuberkulosis. Kejadian resisten obat pada TB ROG ini sangat dipengaruhi oleh petugas kesehatan, program TB maupun dari faktor pasien itu sendiri. Dari faktor pasien kejadian TB ROG dapat terjadi karena pasien tidak patuh dalam meminum obat maupun karena adanya gangguan penyerapan obat itu sendiri. Selain itu kekosongan persediaan obat TB serta kurangnya edukasi kepada pasien dan keluarganya merupakan faktor risiko terjadinya TB ROG (5). Pengobatan TB ROG bertujuan untuk memberikan terapi kepada pasien yang telah terbukti terdiagnosis TB ROG secepat mungkin untuk mencegah terjadinya penularan TB ROG kepada orang lain (5). Penularan TB ROG ini dapat terjadi melalui udara dari pasien yang menderita TB ROG kepada orang sehat. Pasien yang terdiagnosis TB ROG yang diobati juga dapat dicurigai menderita TB ROG lagi. Beberapa kriteria suspek TB ROG yang pernah diobati yaitu: Penderita TB ROG dengan pengobatan yang gagal, penderita TB ROG dengan kekambuhan, dan penderita TB ROG yang menghentikan pengobatan atas kemauan sendiri (5).

**REJIMEN TB ROG**

World Health Organization (WHO) pada tahun 2019 telah membuat pedoman pengobatan untuk TB ROG dengan istilah rejimen jangka panjang/long term regimen (LTR) dan rejimen jangka pendek/short term regimen (STR). Kedua rejimen ini digunakan sebagai acuan pengobatan TB ROG termasuk di Indonesia. Berdasarkan durasinya, panduan pengobatan TB ROG jangka pendek berkisar 9-11 bulan, sedangkan untuk jangka panjang durasi pengobatan lebih lama, yaitu berkisar 18-24 bulan (5). Komposisi panduan rejimen STR mengacu pada panduan standar yang sudah ada. Sedangkan untuk penggunaan rejimen LTR disesuaikan dengan hasil uji kepekaan obat pada masing-masing pasien.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 1.** Rejimen TB ROG Jangka Pendek dan Jangka Panjang (5)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Regimen** | **Komposisi** | **Durasi Total** | **Pengamatan** |
| TB ROG jangka panjang | 6 Bdq-Lfx atau Mfx-Lzd-Cfz-Cs/ 14 Lfx atau Mfx-Lzd-Cfz-Cs | 18–20 | Setidaknya 5 obat yang efektif di awal; Bdq minimal 6 bulan |
| TB ROG jangka pendek | 4-6 BDQ (6 bulan) – Lfx-Cfz-Hdt-Z-E-Eto/5 Lfx-Cfz-Z-E | 9–12 | Pengecualian:>1 bulan sebelumnya menggunakan salah satu obat ini, TB ekstra paru pada orang yang hidup dengan HIV, TB milier atau meningitis TB |

Bdq = bedaquiline, Lfx = levofloxacin, Mfx = moxifloxacin, Lzd = linezolid, Cfz = clofazimine, Cs = sikloserin, Eto = etionamid, Z = pirazinamid, E: etambutol, Hdt: isoniazid dosis tinggi. |
|  |

STR dalam pengobatan TB ROG dapat diberikan kepada pasien yang memenuhi kriteria tertentu. Yang meliputi (5): Tidak ada kasus tuberkulosis paru atau ekstra paru berat, pasien TB ROG (paru atau ekstra paru) dengan HIV, anak di atas usia enam tahun, tidak pernah kontak dengan pasien TB pre/XDR, tidak pernah mendapat obat anti TB lini kedua selama 1 bulan, tidak ada resistensi atau diduga tidak efektif terhadap obat antituberkulosis panduan jangka pendek. Pasien dengan TB ROG yang tidak memenuhi kriteria tersebut akan diberikan terapi sesuai dengan rekomendasi terapi jangka panjang, dengan rencana pengobatan disesuaikan untuk setiap pasien.

**REAKSI OBAT TIDAK DIKEHENDAKI PADA PENGOBATAN TB**

Secara teoritis efek samping OAT pada pengobatan TB dapat menimbulkan berbagai efek yang merugikan terhadap berbagai organ tubuh. Hal ini dapat berupa gangguan pada organ jantung, gangguan pada saluran gastrointestinal, gangguan pada sistem saraf (neuropati perifer), gangguan pendengaran (ototoksisitas), gangguan dermatologis, nefrotoksisitas dan kelainan fungsi hati (hepatotoksisitas) (5, 6). Jenis efek samping pada hepatotoksisitas biasanya disebabkan karena penggunaan isoniazid, rifampisin, pirazinamid, moxifloxacin, levofloxacin serta p-asam aminosalisilat. Efek samping yang sering muncul pada organ jantung dapat berupa perpanjangan nilai QTc akibat dari penggunaan levofloxacin, moxifloxacin, bedaquiline, clofazimine dan delamanid. Selain itu, umumnya OAT juga dapat menimbulkan efek samping pada saluran gastrointestinal yang biasanya muncul pada hampir semua OAT seperti: moxifloxacin, levofloxacin, bedaquiline, linezolid, clofazimine, etambutol, isoniazid, serta protionamid dan etionamid (5).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 2.** Reaksi obat tidak dikehendaki berdasarkan teoritis (5, 7, 8, 9)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kelompok Obat** | **Nama Obat** | **Efek Samping Obat** | **Saran Manajemen****Efek Samping Obat** |
| Grup APilih semua (tiga) obat | Levofloxacin (Lfx) atau Moxifloxacin (Mfx) | * Gangguan jantung: Perpanjangan QTc
* Depresi
* Gangguan tidur
* Gangguan gastrointestinal
* Kejang
* Kelainan fungsi hati
* Tendinopati, ruptur tendon
* Artralgia, artritis
 | * Melakukan pemantauan EKG secara teratur, jika interval QTc lebih besar dari 500 ms, obat yang dicurigai harus dihentikan.
* Jika memungkinkan, kurangi dosis OAT penyebab atau sementara (1 sampai 2 minggu) hentikan OAT terkait sampai gejala psikiatri teratasi.
* Berikan OAT pada pagi hari atau diluar jam tidur pasien.
* Berikan antiemetik, PPI, antagonis H2 (Ranitidine), Mg (OH)2, dan sukralfat sesuai kebutuhan.
* Hentikan OAT yang diduga menyebabkan kejang.
* Jika hasil pemeriksaan SGOT-SGPT tinggi (5 kali nilai normal atau nilai bilirubin total > 2mg/dl, maka hentikan semua OAT.
* OAINS dapat diberikan jika gejala nyeri sendi terjadi bersamaan dengan peningkatan kadar asam urat.
 |
| Bedaquiline (Bdq) | * Gangguan jantung: Perpanjangan QTc
* Gangguan gastrointestinal
* Kelainan fungsi hati
* Artralgia, artritis
 | * Melakukan pemantauan EKG secara teratur, jika interval QTc lebih besar dari 500 ms, obat yang dicurigai harus dihentikan.
* Berikan antiemetik, PPI, antagonis H2 (Ranitidine), Mg (OH)2, dan sukralfat sesuai kebutuhan.
* Jika hasil pemeriksaan SGOT-SGPT tinggi (5 kali nilai normal atau nilai bilirubin total > 2mg/dl, maka hentikan semua OAT.
* Bila terdapat gejala atralgia disertai peningkatan kadar asam urat, dapat diberikan OAINS.
 |
| Linezolid (Lzd) | * Neuropati perifer
* Gangguan gastrointestinal
* Neuritis optik
* Kelainan hematologi
* Asidosis laktat
* Kelainan fungsi hati
 | * Bila muncul neuropati perifer dapat diberikan vitamin B6 dengan dosis maksimal 200mg per hari.
* Berikan antiemetik, PPI, antagonis H2 (Ranitidine), Mg (OH)2, dan sukralfat sesuai kebutuhan.
* Hentikan permanen Lzd bila terjadi mielosupresi berat (anemia, leukopenia, trombositopenia).
* Hentikan semua OAT bila hasil SGOT-SGPT > 5x normal atau kadar bilirubin total > 2 mg/dl.
 |
| Grup BPilih semua (dua) obat | Clofazimine (Cfz) | * Gangguan jantung: Perpanjangan QTc
* Gangguan gastrointestinal
* Perubahan warna kulit
 | * Melakukan pemantauan EKG secara teratur, jika interval QTc lebih besar dari 500 ms, obat yang dicurigai harus dihentikan.
* Berikan antiemetik, PPI, antagonis H2 (Ranitidine), Mg(OH)2, dan sukralfat sesuai kebutuhan.
* Berikan KIE pada pasien sehubungan dengan penyebab perubahan warna kulit dan sifatnya yang tidak menetap.
 |
| Sikloserin (Cs) | * Depresi
* Gangguan tidur
* Kejang
 | * Bila memungkinkan turunkan dosis OAT penyebab atau hentikan sementara OAT terkait (1-2 minggu) sampai gejala psikiatri teratasi.
* Berikan OAT pada pagi hari atau diluar jam tidur pasien.
* Hentikan sementara pemberian OAT yang dicurigai sebagai penyebab kejang.
 |
| Grup CApabila jumlah obat dari grup A + B belum mencukupi 5 jenis obat, maka tambahkan 1 atau lebih obat dari grup C untuk melengkapi paduan pengobatan | Etambutol (E) | * Gangguan gastrointestinal
* Neuritis optik
 | * Berikan antiemetik, PPI, antagonis H2 (Ranitidine), Mg (OH)2, dan sukralfat sesuai kebutuhan.
* Tidak akan mempertimbangkan kelanjutan pemberian E dan Lzd bila terjadi neuritis optik.
 |
| Delamanid (Dlm) | * Gangguan jantung: Perpanjangan QTc
* Gangguan gastrointestinal
 | * Melakukan pemantauan EKG secara teratur, Jika interval QTc lebih besar dari 500 ms, obat yang dicurigai harus dihentikan.
* Berikan antiemetik, PPI, antagonis H2 (Ranitidine), Mg (OH)2, dan sukralfat sesuai kebutuhan.
 |
| Pirazinamid (Z) | * Kelainan fungsi hati
* Artralgia, artritis
 | * Jika hasil pemeriksaan SGOT-SGPT tinggi (5 kali nilai normal atau nilai bilirubin total > 2mg/dl, maka hentikan semua OAT.
* Hentikan pemberian Z apabila terjadi artritis gout akut.
 |
| Amikasin (Am) atau Streptomisin (S) | * Gangguan pendengaran
* Gangguan vestibuler
* Kelainan fungsi ginjal
 | * Pertimbangkan untuk mengganti OAT bila terjadi ESO.
* Hentikan permanen pemberian obat bila terjadi gangguan keseimbangan, vertigo.
* Tidak akan mempertimbangkan kelanjutan pengobatan pasien apabila terjadi kelainan pada fungsi ginjal.
 |
| Etionamid (Eto) atau Protionamid (Pto) | * Teratogenik,
* Neuropati perifer
* Depresi
* Hipotiroid
* Gangguan gastrointestinal
* Artralgia, artritis
 | * Eto atau Pto tidak disarankan selama kehamilan.
* Berikan vitamin B6 sampai dengan 200 mg per hari.
* Bila memungkinkan turunkan dosis OAT penyebab atau hentikan sementara OAT terkait (1-2 minggu) sampai gejala psikiatri teratasi.
* Diagnosis hipotiroid ditegakkan berdasar peningkatan kadar TSH (>10 mU/l), Levotiroksin atau natiroksin dapat diberikan.
* Berikan antiemetik, PPI, antagonis H2 (Ranitidine), Mg (OH)2, dan sukralfat sesuai kebutuhan.
* Bila terdapat gejala atralgia disertai peningkatan kadar asam urat, dapat diberikan OAINS.
 |
| P-asam aminosalisilat (PAS) | * Hipotiroid
* Gangguan gastrointestinal
* Kelainan fungsi hati
 | * Diagnosis hipotiroid ditegakkan berdasar peningkatan kadar TSH (>10 mU/l), Levotiroksin atau natiroksin dapat diberikan.
* Berikan antiemetik, PPI, antagonis H2 (Ranitidine), Mg (OH)2, dan sukralfat sesuai kebutuhan.
* Jika hasil pemeriksaan SGOT-SGPT tinggi (5 kali nilai normal atau nilai bilirubin total > 2mg/dl, maka hentikan semua OAT.
 |
|  | INH dosis tinggi (H) | * Neuropati perifer
* Depresi
* Gangguan gastrointestinal
* Kelainan fungsi hati
* Artralgia, artritis
 | * Bila muncul neuropati perifer dapat diberikan vitamin B6 dengan dosis maksimal 200mg per hari.
* Bila memungkinkan turunkan dosis OAT penyebab atau hentikan sementara OAT terkait (1-2 minggu) sampai gejala psikiatri teratasi.
* Berikan antiemetik, PPI, antagonis H2 (Ranitidine), Mg (OH)2, dan sukralfat sesuai kebutuhan.
* Jika hasil pemeriksaan SGOT-SGPT tinggi (5 kali nilai normal atau nilai bilirubin total > 2mg/dl, maka hentikan semua OAT.
* Bila terdapat gejala atralgia disertai peningkatan kadar asam urat, dapat diberikan OAINS.
 |

OAT = obat anti tuberkulosis, PPI = penghambat pompa proton, OAINS = obat antiinflamasi nonsteroid, KIE = komunikasi informasi edukasi, ESO = efek samping obat, Bdq = bedaquiline, Lfx = levofloxacin, Mfx = moxifloxacin, Lzd = linezolid, Cfz = clofazimine, Cs = sikloserin, Eto = etionamid, Pto = protionamid, Z = pirazinamid, E = etambutol, Hdt = isoniazid dosis tinggi, TSH = thyroid stimulating hormone. |
|  |

Kejadian efek samping obat pada review ini menunjukan ringkasan dari 9 studi mengenai kejadian efek samping obat pada pengobatan TB ROG. Studi ini telah dilakukan diberbagai negara antara tahun 2012 sampai dengan 2022. Pada 9 studi yang diperoleh terdapat 4 studi mengenai kejadian efek samping obat pada rejimen LTR (rejimen jangka panjang) dan 5 studi mengenai kejadian efek samping obat pada rejimen STR (rejimen jangka pendek). Kejadian efek samping yang banyak terjadi pada rejimen STR yaitu gangguan konduksi (9,9%), hipokalemia (1,1%), perpanjangan interval QTc (1,1%), selain itu juga terjadi kenaikan nilai alanin aminotransferase yang melebihi lima kali batas atas kisaran normal dilaporkan (6,6%) karena moxifloxacin, clofazimine, etambutol, dan pirazinamid (10). Kejadian efek samping tersebut sesuai dengan literatur bahwa penggunaan moxifloxacin dapat menimbulkan efek samping pada organ jantung. Efek samping obat juga telah dilaporkan pada kombinasi moxifloxacin dengan clofazimine pada STR mengakibatkan perpanjangan QTc yang parah (33,3%) (11). Gangguan pendengaran dilaporkan terjadi (63%) karena aminoglikosida (12). Peningkatan enzim hati (46,8%), peningkatan kreatinin (44,4%), dan ototoxicity (40,7%) dilaporkan terjadi pada penggunaan etambutol, isoniazid, etionamid, sikloserin, ofloxacin, dan (kanamycin, kapreomycin) (6). Neuropati perifer dan artralgia (56,3%) juga telah dilaporkan pada penggunaan linezolid dan pirazinamid. Efek samping tersebut sesuai dengan teori yang ada, dimana kejadian efek samping obat akibat penggunaan linezolid yang paling sering terjadi yaitu neuropati perifer (13).

Rejimen LTR pada pengobatan TB ROG mengakibatkan berbagai macam kejadian efek samping obat yang tidak dikehendaki. Berbagai gejala yang sering terjadi akibat efek samping obat pada rejimen LTR yaitu mual, arthralgia, dan perpanjangan interval QTc untuk rejimen yang mengandung bedaquiline (14, 15). Kejadian ini sesuai dengan teori dimana kejadian efek samping obat yang tidak dikehendaki yang paling umum muncul pada penggunaan bedaquiline yaitu terjadinya perpanjangan interval QTc dan gangguan saluran cerna (5). Selain bedaquiline, pada rejimen LTR kejadian efek samping yang sering muncul disebabkan oleh obat linezolid yaitu gangguan saluran cerna telah dilaporkan sebanyak 33,60% (15), kejadian neuropati perifer sebanyak 29,92% (15) dan (81%) (16) dilaporkan pada penggunaan linezolid. Sedangkan kerusakan hati (31,8%) dan terjadinya perubahan warna kulit (22,7%) lebih sering dilaporkan pada penggunaan clofazimine (17)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 3.** Rejimen TB ROG Jangka Pendek dan Jangka Panjang (5)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **No** | **Penulis** | **Jenis studi** | **Subjek** | **Populasi** | **Regimen** | **Kesimpulan Kejadian ESO** |
| 1 | Diacon, et al., 2014(14) | RCT | 160 pasien TB MDR | Brasil, india, Latvia, Peru, Filipina, Rusia, Afrika Selatan, dan Thailand. | LTR(bedaquiline) | Efek samping yang paling sering adalah mual, arthralgia, dan perpanjangan interval QTc. |
| 2 | Nunn, et al., 2019(10) | RCT | 282 pasien TB MDR | Ethiopia, Mongolia, Afrika Selatan, dan Vietnam. | STRmoxifloxacin (dosis tinggi), clofazimine, etambutol, dan pirazinamid | Gangguan konduksi (9,9% pada STR, hipokalemia 1,1%, perpanjangan interval QTc 11,0 %,kenaikan nilai alanin aminotransferase yang melebihi lima kali batas atas kisaran normal dilaporkan (6,6%). |
| 3 | Qiao, et al., 2022(15) | RCT | 50 pasien TB MDR | Wuhan | LTR(Linezolid) | Insiden efek samping saluran cerna adalah 33,60%. Insiden neuropati perifer adalah 29,92%. |
| 4 | Hong, et al., 2020(12) | Kohort prospektif | 936 pasien TB MDR | Afrika Selatan | STRAminoglikosida | Gangguan pendengaran (63%). |
| 5 | Wang, et al., 2018(17) | RCT | 49 pasien TB XDR | Cina | LTRclofazimine | Kerusakan hati, 31,8%.Perubahan warna kulit 22,7%. |
| 6 | Hughes, et al., 2022(11) | RCT | 282 pasien TB MDR | Mongolia | STRmoxifloxsasin dan clofazimine | (33,3%) mengalami perpanjangan QT yang parah. |
| 7 | Conradie, et al., 2020(16) | Clinik trial | 109  pasien TB MDR | Afrika selatan | LTR(bedaquiline , protionamid dan linezolid) | Toksisitas linezolid berupa neuropati perifer (dialami oleh 81% pasien) dan myelosupresi (48%) pasien. |
| 8 | Aznar, et al., 2019(6) | Kohort prospektif | 216  pasien TB MDR | Angola | STRetambutol, isoniazid, etionamid, sikloserin, ofloxacin, dan (kanamycin, capreomycin) | Peningkatan enzim hati (46,8% pasien), peningkatan kreatinin (44,4% pasien), dan ototoxicity (40,7% pasien). |
| 9 | Fu, et al., 2021(13) | Prospective nonrandomized controlled trial | 103  pasien TB MDR | Cina | STR(linezolid, fluorokuinolon, clofazimine, sikloserin, dan pirazinamid, diikuti dengan rejimen di mana clofazimine diganti dengan bedaquiline) | Neuropati perifer dan artralgia/mialgia(56,3%). |

RCT = randomized controlled trial, STR = short-term treatment regimens, LTR = long-term treatment regimens, TB MDR = multidrug-resistant tuberculosis |

|  |
| --- |
|  |

Kejadian efek samping obat yang muncul selama pengobatan TB dipengaruhi oleh berbagi faktor. Hal ini terkait dengan waktu pengobatan yang panjang dan juga melibatkan kombinasi berbagai OAT. Selain itu beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan timbulnya efek samping obat selama pengobatan TB ROG yaitu adanya komorbiditas dan kondisi pasien yang bekerja (18). Pasien dengan komorbiditas akan menerima obat yang lebih banyak sehingga kemungkinan kejadian efek samping obat lebih besar dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit penyerta. Sedangkan pasien yang aktif bekerja biasanya memiliki komunikasi yang aktif sehingga akan lebih komunikatif terhadap tenaga kesehatan mengenai efek samping yang mungkin dialami. Kavitasi paru dan berat badan diawal > 40kg juga merupakan faktor risiko timbulnya efek samping obat TB ROG (19).

**MANAJEMEN REAKSI OBAT TIDAK DIKEHENDAKI**

Penanganan efek samping obat pada TB ROG ini dapat berupa penurunan dosis rejimen, pergantian rejimen obat maupun penghentian obat. Telah dilaporkan dalam beberapa penelitian dimana pengobatan dimodifikasi dengan menurunkan dosis moxifloxacin terhadap efek samping berupa perpanjangan interval QTc karena moxifloxacin pada rejimen jangka pendek. Hal ini dapat juga dilakukan dengan cara mengalihkannya ke levofloxacin (11). Penanganan efek samping gangguan pendengaran akibat penggunaan aminoglikosida dapat dilakukan dengan menghentikan rejimen (12). Selain itu pada beberapa kasus munculnya perubahan warna kulit karena menggunakan clofazimine dapat dilakukan penatalaksanaan dengan menghentikan obat clofazimine maupun melanjutkan clofazimine dengan dosis terapi yang lebih kecil (10). Sedangkan pada obat yang dapat menimbukan efek samping neuropati perifer seperti penggunaan linezolid, penanganan dilakukan dengan pemberian terapi suportif seperti vitamin B6 (15, 13, 16).

**KESIMPULAN**

Profil pengobatan TB ROG membutuhkan pengobatan dengan kombinasi OAT baik dengan rejimen STR maupun rejimen LTR. Keduanya membutuhkan waktu yang panjang dan sering menimbulkan kejadian efek samping selama pengobatan. Obat dari rejimen jangka pendek yang sering menimbulkan efek samping obat yaitu gangguan pendengaran karena penggunaan golongan aminoglikosida, gangguan gastrointestinal serta neuropati perifer karena linezolid, perubahan warna kulit karena clofazimine. Sedangkan pada rejimen jangka panjang, efek samping yang sering terjadi yaitu neuropati perifer pada penggunaan obat linezolid, gangguan gastrointestinal karena bedaquilin dan perubahan warna kulit karena clofazimine. Dengan munculnya kejadian efek samping obat baik pada rejimen jangka pendek maupaun jangka panjang ini, maka diperlukan penanganan yang tepat untuk mencegah terjadinya kejadian putus obat dan meningkatkan keberhasilan pengobatan TB ROG.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2021 [Internet]. 2021. Available from: http://apps.who.int/bookorders.
2. Pradipta IS, Idrus LR, Probandari A, Lestari BW, Diantini A, Alffenaar JWC, et al. Barriers and strategies to successful tuberculosis treatment in a high-burden tuberculosis setting: a qualitative study from the patient’s perspective. BMC Public Health. 2021 Dec 1;21(1).
3. Pradipta IS, Idrus LR, Probandari A, Puspitasari IM, Santoso P, Alffenaar JWC, et al. Barriers to Optimal Tuberculosis Treatment Services at Community Health Centers: A Qualitative Study From a High Prevalent Tuberculosis Country. Front Pharmacol. 2022 Mar 25;13.
4. Gugssa Boru C, Shimels T, Bilal AI. Factors contributing to non-adherence with treatment among TB patients in Sodo Woreda, Gurage Zone, Southern Ethiopia: A qualitative study. J Infect Public Health. 2017 Sep 1;10(5):527–33.
5. Kemkes. Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia. 2020.
6. Aznar ML, Segura AR, Moreno MM, Espasa M, Sulleiro E, Bocanegra C, et al. Treatment outcomes and adverse events from a standardized multidrug-resistant tuberculosis regimen in a rural setting in Angola. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2019;101(3):502–9.
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019. 99 p.
8. Massud A, Syed Sulaiman SA, Ahmad N, Shafqat M, Chiau Ming L, Khan AH. Frequency and Management of Adverse Drug Reactions Among Drug-Resistant Tuberculosis Patients: Analysis From a Prospective Study. Front Pharmacol. 2022 Jun 2;13.
9. Alffenaar JWC, Stocker SL, Forsman LD, Garcia-Prats A, Heysell SK, Aarnoutse RE, et al. Clinical standards for the dosing and management of TB drugs. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2022 Jun 1;26(6):483–99.
10. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. New England Journal of Medicine. 2019 Mar 13.
11. Hughes G, Bern H, Chiang CY, Goodall RL, Nunn AJ, Rusen ID, et al. QT prolongation in the STREAM Stage 1 Trial. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2022 Apr 1;26(4):334–40.
12. Hong H, Dowdy DW, Dooley KE, Francis HW, Budhathoki C, Han HR, et al. Risk of hearing loss among multidrug-resistant tuberculosis patients according to cumulative aminoglycoside dose. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2020 Jan 1;24(1):65–72.
13. Fu L, Weng T, Sun F, Zhang P, Li H, Li Y, et al. Insignificant difference in culture conversion between bedaquiline-containing and bedaquiline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis. International Journal of Infectious Diseases. 2021 Oct 1;111:138–47.
14. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. New England Journal of Medicine. 2014 Aug 21;371(8):723–32.
15. Qiao J, Yang L, Feng J, Dai X, Xu F, Xia P. Analysis of efficacy and safety of linezolid-based chemotherapeutic regimens for patients with postoperative multidrug-resistant spinal tuberculosis. International Journal of Infectious Diseases. 2022 May 1;118:264–9.
16. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. New England Journal of Medicine. 2020 Mar 5;382(10):893–902.
17. Wang Q, Pang Y, Jing W, Liu Y, Wang N, Yin H, et al. Clofazimine for Treatment of Extensively Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis in China [Internet]. 2018. Available from: https://doi.org/10.
18. Atif M, Ahmed W, Nouman Iqbal M, Ahmad N, Ahmad W, Malik I, et al. Frequency and Factors Associated With Adverse Events Among Multi-Drug Resistant Tuberculosis Patients in Pakistan: A Retrospective Study. Front Med (Lausanne). 2022 Mar 1;8.
19. Ahmad N, Javaid A, Azhar Syed Sulaiman S, Khan Afridi A, Hayat Khan A. Occurrence, Management, and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Multidrug Resistant Tuberculosis Patients [Internet]. 2016. Available from: www.americantherapeutics.com

**Sitasi artikel ini:** Ifayani O, Puspitasari IM, Insani WN, Pradipta IS. Efek Samping Obat pada Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat Ganda. *MFF* 2023;27(1):10-14