

## Efektivitas Terapi dan Kejadian Tidak Dikehendaki Penggunaan Regimen Pengobatan Jangka Pendek pada *MultiDrug-Resistant Tuberculosis: a Scoping Review*

### Effectivity Therapy and Adverse Drug Reaction of Short-Regimens for Multidrug-Resistant Tuberculosis: a Scoping Review

Yunilistianingsih<sup>1,2\*</sup>, Vitarani Dwi Ananda Ningrum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Program Magister, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia

<sup>2</sup>Puskesmas Jetis Kota Yogyakarta

Article Info	ABSTRAK
<p><b>Article history:</b></p> <p>Received 01 15, 2023 Revised 07 13, 2023 Accepted 10 30, 2023</p>	<p>Peningkatan kasus Multidrug-Resistant Tuberculosis (TB-MDR) di dunia menjadi masalah mendesak. Durasi terapi, kejadian tidak dikehendaki (KTD), biaya dapat memengaruhi kepatuhan dan keberhasilan pengobatan. Literatur review ini mengulas efektivitas terapi dan KTD pengobatan jangka pendek pada pasien TB-MDR. Dari 13 artikel yang dianalisis, regimen all-oral menjanjikan untuk diimplementasikan. Berdasarkan konversi sputum, angka kesembuhan, dan persentase pasien yang menyelesaikan pengobatan, regimen dengan efektivitas terapi tertinggi adalah 6KmMfxPtoCfzHEZ/5MfxCfzEZ sebesar 92,9%, dan terendah 4KmMfxPtoCfzHEZ/5MfxCfzEZ sebesar 63,6%. Regimen all oral dengan atau tanpa Bedaquilin menunjukkan rata-rata efektivitas terapi yang lebih baik (87.04%) daripada regimen yang mengandung injeksi (78.43%). KTD berat yang muncul adalah meninggal, kardiotoxicitas, hepatotoxicitas, dan ototoxicitas. Pemantauan keamanan regimen diperlukan, dan penelitian perlu diperluas untuk menemukan regimen baru yang lebih efektif terhadap bakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i> yang resisten.</p>
<p><b>Kata kunci</b></p> <p>Tuberculosis MDR regimen jangka pendek efektivitas terapi KTD</p>	<p><b>ABSTRACT</b></p> <p>The escalating cases of Multidrug-Resistant Tuberculosis (TB-MDR) worldwide pose an urgent challenge. Treatment duration, adverse events (AEs), and costs can impact treatment adherence and success. This literature review aims to assess the effectiveness of short-course therapies and AEs in short-term treatments for TB-MDR patients. The review encompasses articles retrieved from PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar, specifically focusing on English-language research articles published between 2018 and 2022. The search keywords included "multi-drug resistant tuberculosis," "short regimens," or "short-term regimens," "effectiveness," "safety," or "adverse events." Among the 13 articles obtained, all-oral regimens prove promising for implementation in TB-MDR treatment. Based on sputum conversion, cure rates, and the percentage of patients completing treatment, the regimen with the highest therapeutic effectiveness is 6KmMfxPtoCfzHEZ/5MfxCfzEZ at 92.9%, while the lowest is 4KmMfxPtoCfzHEZ/5MfxCfzEZ at 63.6%. All-oral regimens, with or without Bedaquiline, exhibit a higher average therapeutic effectiveness (87.04%) compared to injection-containing regimens (78.43%). Noteworthy severe AEs include mortality, cardiotoxicity, hepatotoxicity, and ototoxicity. Monitoring the safety of regimens is crucial, and further research is needed on larger populations and broader study sites to discover more effective regimens against easily resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p>
<p><b>Keywords:</b></p> <p>Multidrug-resistant tuberculosis Short regimens effectiveness safety</p>	

**Corresponding Author:**

Yunilistianingsih

Magister of Pharmacy, FMIPA, Universitas Islam Indonesia

Jl Kaliurang KM 14,5 Sleman DI. Yogyakarta

email: 22924018@students.uui.ac.id

This is an open-access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



## 1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh kuman TB (*Mycobacterium tuberculosis*). Sebagian besar TB menyerang paru, tetapi dapat juga mengenai organ tubuh lainnya. Hampir semua pasien (sekitar 90%) yang menderita tuberkulosis adalah orang dewasa, dengan penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan [1]. Beberapa pasien mengalami infeksi kuman yang resisten terhadap setidaknya isoniazid dan rifampisin, dua obat TB yang paling manjur, dikenal sebagai Multidrug-resistant tuberculosis (TB MDR) [2].

Menurut data WHO Global Tuberculosis Report 2022, perkiraan jumlah penderita TB MDR di dunia tahun 2021 mengalami kenaikan 3,1% dari tahun 2020, dari 437.000 orang menjadi sekitar 450.000 orang [3]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mencatat estimasi kasus TB MDR di Indonesia pada tahun 2021 sejumlah 8.268 kasus, namun yang memulai pengobatan sekitar 61%, dengan jumlah pasien yang menyelesaikan pengobatan hanya 46% [4]. Hasil pengobatan TB MDR di Indonesia juga belum memberikan hasil yang memuaskan, dimana angka kematian dan putus berobat masih tinggi, sementara biaya pengobatan masih ditanggung pemerintah [5]. TB MDR ini menjadi krisis kesehatan masyarakat dan ancaman keamanan kesehatan. Ancaman kematian akibat TB yang tidak diobati tinggi, yaitu sekitar 50%. TB menjadi penyebab utama kematian akibat infeksi dan menduduki urutan ke-13 sebagai penyebab kematian di seluruh dunia. Estimasi TB MDR adalah sekitar 2,4% dari seluruh pasien TB baru dan sekitar 13% dari pasien TB yang pernah diobati [1], [5].

Strategi pengobatan TB MDR dilakukan setelah memastikan pasien terkonfirmasi sebagai TB Rifampicin Resistant (TB RR)/MDR dengan pemeriksaan molekuler. Sesuai rekomendasi WHO pada tahun 2018, maka pengobatan TB MDR di Indonesia dilakukan dengan paduan all oral tanpa injeksi yaitu paduan pengobatan jangka pendek (9-11 bulan) yang terdiri dari fase awal berupa 7 macam obat selama 4-6 bulan, fase lanjutan berupa 4 macam obat selama 5 bulan (4-6 BdqLfxEtoCfzHEZ/ 5 LfxCfzEZ) dan jangka panjang dengan obat yang dimodifikasi (individualize) selama 18-20 bulan [5]. Pengobatan yang cukup lama ini tentunya berdampak pada munculnya kejadian tidak dikehendaki (KTD) yang memengaruhi kepatuhan pasien dan juga menurunkan keberhasilan terapi. Suatu studi menemukan kejadian efek samping obat TB MDR terbanyak berupa mual, muntah sebanyak 77,8 %, depresi sebanyak 55,6% berhubungan dengan kejadian putus obat [6]. Namun, evaluasi efektivitas terapi dan KTD pengobatan TB MDR di Indonesia masih terbatas, terutama pada penggunaan regimen jangka pendek yang baru mulai diterapkan di Indonesia pada tahun 2020.

Literatur review ini dilakukan untuk mengulas tentang efektivitas terapi dan KTD paduan pengobatan jangka pendek pada pasien TB MDR. Pada akhirnya, literatur review ini diharapkan dapat memberikan kontribusi untuk pengobatan TB MDR yang lebih efektif dan aman di masyarakat di masa mendatang.

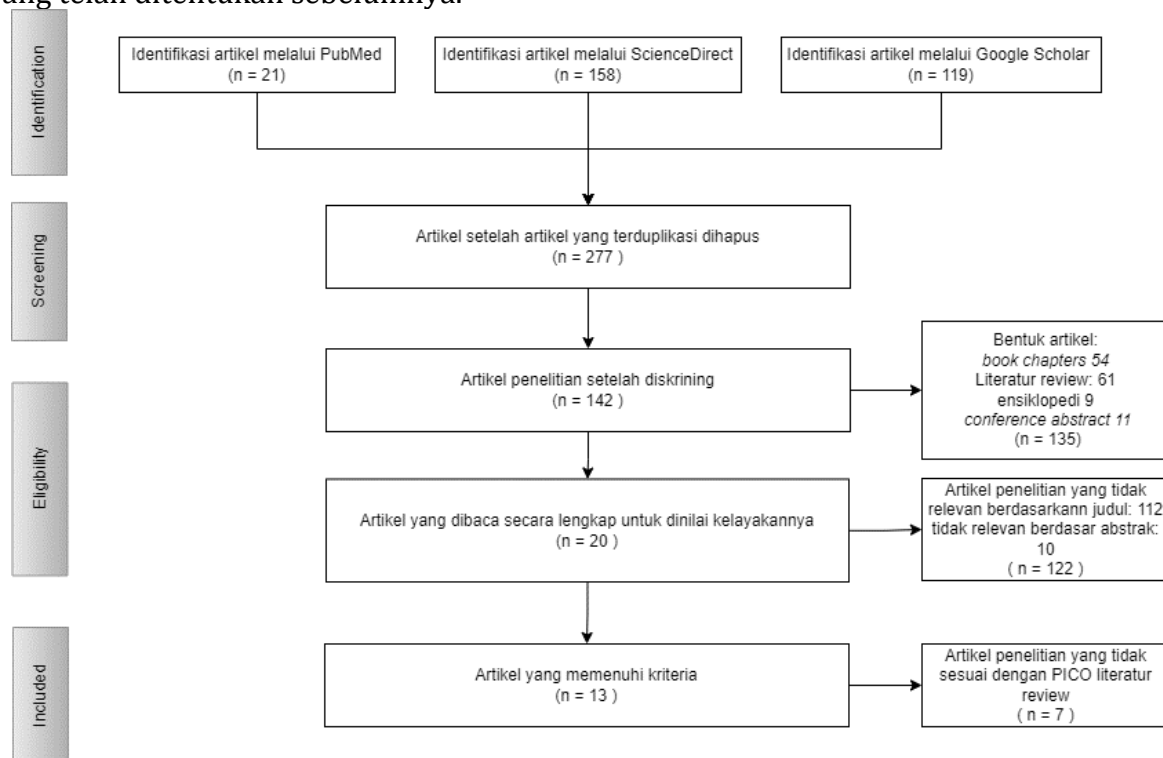
## 2. METODE

Literatur review ini dilakukan sesuai dengan kaidah "*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*" (PRISMA) untuk mengevaluasi efektivitas terapi dan KTD dari paduan pengobatan jangka pendek pada pasien TB MDR. Literatur review ini melaporkan hasil review dari artikel dengan membandingkan population/patient, intervention, control, dan outcome (PICO). Populasi yang diambil yaitu pasien yang didiagnosis TB MDR, intervensi yang dilakukan berupa penggunaan paduan pengobatan jangka pendek, control yang digunakan adalah regimen terapi TB MDR dari WHO tahun 2018, dan outcome yang diamati adalah efektivitas terapi dan KTD pada pasien.



Sumber data artikel diperoleh dari pencarian secara mendalam melalui PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Artikel yang diambil adalah artikel penelitian tentang terapi TB MDR dari berbagai belahan dunia, mulai dari Eropa, Afrika, dan Asia. Artikel yang dicari berupa hasil penelitian atau artikel yang dipublikasi sejak tahun 2018 hingga 2022 yang berhubungan dengan terapi TB MDR dengan paduan pengobatan jangka pendek. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel adalah “*multi-drug resistant tuberculosis*”, “*short regimens*” or “*short-term regimens*”, *effectiveness, safety*” or “*adverse events*”.

Pembatasan yang digunakan saat pencarian termasuk jenis artikel dan periode penelitian dan tahun publikasi, serta bahasa yang digunakan. Jenis artikel yang dikaji berupa artikel penelitian (full article) berbahasa Inggris. Sementara itu artikel berupa literatur review, book chapter, conference abstract, ensiklopedia dieksklusikan. Kriteria inklusi artikel penelitian yang digunakan meliputi: artikel penelitian yang melibatkan pasien dengan TB MDR segala usia, regimen terapi yang digunakan berupa short-regimens (9-12 bulan), artikel penelitian tentang efektivitas terapi dan KTD, serta artikel yang dipublikasikan pada tahun 2018-2022. Artikel yang didapatkan selanjutnya dilakukan identifikasi untuk melihat adanya duplikasi. Skrining artikel dilakukan berdasarkan jenis artikel, lalu dibaca secara lengkap dan didiskusikan hasil temuannya oleh beberapa pakar di bidang farmasi klinis dan manajemen farmasi, kemudian ditentukan kelayakannya berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dengan mengikuti kaidah PRISMA (gambar 1). Penentuan artikel yang memenuhi kriteria berdasarkan PICO yang telah ditentukan sebelumnya.



Gambar 1. Diagram Prisma



### 3. HASIL

Dari 13 artikel yang meneliti tentang efektivitas terapi dan KTD penggunaan regimen jangka pendek pada pasien TB MDR di Asia, Afrika dan Eropa antara tahun 2018 hingga 2022, menunjukkan bahwa kombinasi obat dan protokol yang digunakan cukup beragam. Tabel 1 menunjukkan bahwa sebagian besar studi menggunakan rancangan kohort prospektif atau retrospektif.

**Tabel 1. Hasil penelusuran artikel**

No	Penulis, tahun	Desain penelitian, lokasi	Populasi	Rejimen	Hasil temuan	
					Efektivitas terapi	Kejadian tidak dikehendaki (KTD)
1	U. Ateba -Ngoa, et al., 2019 [7]	seri kasus, studi observasional berkelanjutan  Lokasi: Republik Gabon, Afrika	11 HIV negatif Resisten minimal 2 obat (RH) dan maksimal 15 obat (RHZES)	Fase intensif: 4KmMfxPto CfxHEZ  Fase lanjutan: 5MfxCfxEZ	Angka konversi kultur sputum keseluruhan adalah 64% setelah 4 bulan pengobatan.  7 (63,6%) sembuh, 1 (9,1%) pasien gagal pengobatan, 2 (18,2%) meninggal, dan 1 (9,1%) <i>lost to follow up</i> .	KTD yang muncul yaitu gangguan gastrointestinal (mual-muntah), 2 (8%) penurunan pendengaran, 1 (4%) alergi kulit yang serius, 1(4%) pasien mengalami hemoptisis, 1 (4%) pasien mengalami gagal hati terminal
2	Teona Avaliani, et al., 2021 [8]	studi deskriptif secara prospektif  Lokasi: Georgia	25 2 HIV positif 4 DM 3 Hepatitis C	24 pasien: 9BdqLzdLfx CfxCs 1 pasien HIV: 9BdqDlmLfx CfxCs	Angka konversi kultur sputum keseluruhan adalah 88% setelah 4 bulan pengobatan, dan 94% pada bulan ke 6  22 pasien (88%) sembuh, 1 pasien (4%) meninggal, 2 pasien (8%) <i>lost to follow up</i>	KTD serius berupa kardiotoxik (8%), hepatotoksik (8%), dan kematian (4%). KTD lain yaitu gangguan muskuloskeletal (8%), gangguan gastrointestinal (4%), myelosupresi, gangguan kejiwaan (4%), dan neuropati perifer (4%)
3	Liang Fu, et al., 2021 [9]	uji coba terkontrol prospektif nonacak  Lokasi: China	103	68 pasien menggunakan regimen tanpa bedaquilin (9-12 LfxLzdCfxZ)  35 pasien menggunakan regimen bedaquilin (9-12 LfxLzdBdqCs Z)	Angka konversi kultur pada bulan ke 4 adalah 83,1%  Saat artikel dibuat, 41 menyelesaikan pengobatan dengan 40 (97,6%) sembuh dan 1 (2,4%) gagal karena KTD	KTD yang dialami pasien tanpa Bdq: neuritis perifer (56,31%), myalgia (56,31%), hiperurisemia (48,54%), neuritis optic (46,6%), gangguan gastrointestinal (46,6%), lemah, pusing/sakit kepala (42%), alergi (30,1%), gelisah, palpitasi (26,2), depresi (18,45%), perpanjangan QT (17,45%), anemia (9,71%), gangguan hati (8,74%), hiperpigmentasi (4,85%),



						thrombositopenia (1,94). KTD kelompok dengan BDq: neuritis perifer (8,57%), gangguan liver (8,57%), neuritis optic (8,57%), dan thrombositopenia (2,8%) KTD terbanyak adalah muntah (89,9%), mual (71,1%), hipokalemia (50,1%), peningkatan SGOT (45,9%), pusing (45,3%), sakit kepala (44,9%), atrhalgia (42,2%), peningkatan SGPT (40,4%), perubahan warna kulit, dan peningkatan kreatinin (37,9%) KTD yang dialami: Anemia (27,43%), hepatotoksik (14,5%), perpanjangan QT 9 (11,3), Mual muntah (8,1%), gagal ginjal (6,5%), Trombositopenia (4,8%), gangguan penglihatan (3,2%), atralgia (1,6%), neuropati perifer (1,6%), kelainan kulit (1,6%), gangguan syaraf pusat (1,6%) dan neutropenia (1,6%)
4	Vivian S. Lofrancio, et al., 2022 [10]	studi kohort prospektif  Lokasi: Filipina	329	Fase intensif: 4-6Km(Cm)Cfz Mfx(Lfx)EHZ Pto Fase lanjutan: 5KmCfzMfx(Lfx)EZ	Angka konversi sputum pada bulan ke 6 adalah 77,8%  224 (68,0%) sembuh, 20 (6,1%) selesai pengobatan, 10 (3,0%) meninggal, 41 (12,5%) <i>lost to follow up</i> , 33 (10,0%) <i>withdrawn</i> , dan 1 (0,3%) gagal pengobatan	
5	Ilse Tacik, et al., 2021 [11]	analisis kohort retrospektif  Lokasi: Afrika Selatan	117 80 pasien HIV positif (68,4%)	Fase intensif: 4-6H dosis tinggi BdqLfxCfzZE . Fase lanjutan: 3-5LfxCfzZE	Keberhasilan terapi 75,2%, angka kematian 12,8% (80% kematian terjadi dalam 4 bulan pertama pengobatan)	KTD yang dialami: Anemia (27,43%), hepatotoksik (14,5%), perpanjangan QT 9 (11,3), Mual muntah (8,1%), gagal ginjal (6,5%), Trombositopenia (4,8%), gangguan penglihatan (3,2%), atralgia (1,6%), neuropati perifer (1,6%), kelainan kulit (1,6%), gangguan syaraf pusat (1,6%) dan neutropenia (1,6%)
6	A. Tr'ebucq, et al., 2018 [12]	studi observasional prospektif  Lokasi: 9 negara Afrika	1006	Fase intensif: 4-6KmCfzMfxE HhZPto Fase lanjutan: 5 MfxEZCfz	728 (72,4%) sembuh, 93 (9,2%) pengobatan selesai, 59 (5,9%) gagal, 78 (7,8%) meninggal, 48 (4,8%) mangkir/ <i>lost to follow up</i> .	KTD yang dialami: gangguan gastrointestinal (42,9%), hepatotoksik (51,2%), gangguan neurologis (73,1%), osteoartikuler (81,8%), gangguan ginjal (84,3%) dan gangguan pendengaran (55,7%).
7	Padmapriyadarsini.C, et al., 2022 [13]	studi kohort kelompok tunggal prospektif, <i>open label</i>  Lokasi: India	153	BDQ 400 mg sekali sehari selama 2 minggu, diikuti dengan 200 mg 3 kali seminggu selama 22	139 pasien (91,4%) sembuh, 7 (4,5%) perubahan pengobatan, 3 (1,9%) <i>lost to follow up</i> , dan 4 (2,6%) meninggal	KTD yang muncul antara lain Sesak nafas, demam, gastritis dan muntah, hemoptisis, pneumotoraks, eksaserbasi asma akut, anemia tingkat 3 atau 4 (10,3%)



				minggu; DLM 100 mg dua kali sehari; LZD 600 mg sekali sehari; dan CFZ 100 mg atau 200 mg berdasarkan berat badan selama 24 minggu. (8Bdq, Dlm, Lzd, Cfz)		neuropati perifer, peningkatan enzim pankreas, peningkatan enzim hati (23%), syok septik, infeksi saluran kencing, hiperpigmentasi (55%) dan neuropati perifer (42%)
8	Nguyen, <i>et al.</i> , 2023 [14]	studi kohort prospektif  Lokasi: Vietnam	106	Bdq 400 mg setiap hari dalam 2 minggu pertama, diikuti dengan dosis pemeliharaan 200 mg tiga kali seminggu selama 22 minggu, Lfx, Cfz, Lzd, Pza selama 9-11 bulan	88 pasien (83%) sembuh, 7 (6,6%) pengobatan lengkap, 4 pasien (4%) gagal, 6 (5,7%) <i>lost to follow up</i> , 1 (0,9%) meninggal	KTD yang dialami 12 kejadian (29%) serius dan 12 (26,6%) tingkat 3 atau 4. KTD tersebut yaitu: peningkatan enzim hati (28,9%), hipokalemia (11,1%), arthalgia (11,1%), perpanjangan QT (8,9%),
9	Ciza, <i>et al.</i> , 2020 [15]	analisis retrospektif  Lokasi: Republik Burundi	225	fase intensif: 6KmMfxPto CfzZHE  Fase lanjutan: 5MfxCfzZE	209 (92,9%) sembuh, 1 pasien (0,4%) gagal, 3 pasien (1,3%) <i>lost to follow up</i> . 11 pasien (4,9%) meninggal dan 1 pasien (0,4%) kambuh enam bulan setelah dinyatakan sembuh	KTD yang terjadi 9 (4,0%) merupakan tingkat 3 atau 4. KTD yang terjadi diantaranya hepatotoksik (30,7%), gangguan gastro-intestinal (21,8%), ototoksitas (10,2%).
10	du Cros, <i>et al.</i> , 2021 [16]	studi kohort observasional prospektif  Lokasi: Republik Karakalpakstan, Uzbekistan	128	Fase intensif: 4-6ZEHMfxCap atau KmPtoCfz  Fase lanjutan: 5ZEMfxPtoCfz	55 pasien (43%) sembuh, 37 pasien (28,9%) pengobatan lengkap, 2 pasien (1,5%) meninggal, 14 pasien (14%) gagal, 12 pasien (9,4%) <i>lost to follow up</i>	KTD yang terjadi yaitu: mual muntah 195 (23,6%), kelelahan, lemah 87 (10,5%), gangguan gastrointestinal 87 (10,5%), arthalgia 60 (8,1%), gagal ginjal 56 (6,8%), ototoksitas 40 (4,8%), diare 28 (3,4%). Gatal 24 (2,4%), hepatitis 21 (2,5%), ruam 20 (2,4%), perpanjangan QT 15 (1,8%), anemia 12 (1,5%), depresi 11 (1,3%), neuropati 6 (0,7%), gangguan penglihatan 4 (0,5%), kram, radang perut,





						gangguan mental 4 (0,5%), psikosis 3 (0,4%, dan reaksi alergi 2 (0,2%)
11	Nunn, <i>et al.</i> , 2019 [17]	studi noninferiority fase 3 secara acak	245	Fase intensif: 4KmHPtoMf xCfzEZ	193 pasien (78,8%) sembuh, meninggal 24 (8,5%)	KTD parah terjadi pada 136 pasien (48,2%), gangguan jantung 9,9%, hipokalemia 1,1%, gangguan hepatobilier (8,9%), perpanjangan QT 11%, gangguan pendengaran
		Lokasi: Ethiopia, Mongolia, Afrika Selatan dan Vietnam		Fase lanjutan 6MfxCfzEZ		
12	Harouna, S.H, <i>et al.</i> , 2019 [18]	studi kohort retrospektif	120 (anak 10, dewasa 110)	Fase intensif: 4-6 KmGfxPthCf zZHE	Angka keberhasilan pada anak 83%	KTD yang dialami pada pasien anak: mual muntah 3 (30%), ototoksitas 1 (10%), hepatotoksik 1 (10%)
		Lokasi : Nigeria		Fase lanjutan: 5 GfxCfzZE	Angka keberhasilan pada dewasa 88%	KTD yang dialami pada pasien dewasa: 44(40%), ototoksitas 20 (18%), hepatotoksik 5 (5%)
13	Piubello .A, <i>et al.</i> , 2019 [19]	studi observasional retrospektif	249 9 DM	Fase intensif 4-6 GfxCfzEZKm PtoH	207 (83.1%) sembuh tanpa kambuh, 8 (3.2%) gagal, 23 (9.2%) meninggal, 7 (2.8%) <i>lost to follow up</i> , dan 4 (1.6%) kambuh.	KTD yang terjadi adalah gangguan gastro-intestinal, hati, gangguan pendengaran, neuropati perifer, hiperglikemia (pasien yang diobati dengan Gfx), Osteoartikular, gangguan kulit, hipotiroidisme.
		Lokasi : Nigeria		Fase lanjutan: 5-8 MfxCfzEZ		

R: Rifampicin; H: Isoniazid; Z: Pyrazinamid; E: Ethambutol; Sm: Streptomycin; Cap: Capreomycin; Km: Kanamisin; Mfx: Moxifloxacin; Pto: Ptothionamid; Cfz: Clofazimin; Gfx: Gatifloxacin; Bdq: Bedaquilin; Lzd: Linezolid, Cs: Cycloserin; Dlm: Delamanid

Kejadian Tidak Dikehendaki (KTD) terjadi pada semua pasien di semua regimen yang digunakan. KTD yang muncul ada yang dilakukan grading dan ada yang tidak. Penggolongan tingkatan KTD ini bermanfaat dalam menentukan keparahan dari KTD yang terjadi. Rincian KTD yang dilakukan grading terdapat pada 6 dari 13 artikel, dan dapat dilihat pada Tabel 2. Dari total 13 penelitian (2829 pasien) terdapat 153 pasien (5,4%) yang meninggal.

**Tabel 2. KTD yang dilakukan *grading* berdasarkan penelusuran artikel**

KTD	Jumlah total subyek	Grade 1	(%)	Grade 2	(%)	Grade 3	(%)	Grade 4	(%)
Gangguan gastrointestinal	1745	850	48.71	264	15.13	9	0.52	3	0.17
Gangguan sistem syaraf	1745	392	27.39	96	5.50	8	0.46	1	0.06
Gangguan kardiovaskuler	1745	20	1.15	7	0.40	32	1.83	1	0.06
Gangguan ginjal	1745	181	10.37	45	2.58	8	0.46	2	0.11



Gangguan hati	1745	540	30.95	161	9.23	35	2.01	8	0.46
Gangguan pada kulit	1745	142	8.14	19	1.09	3	0.17	0	0.00
Gangguan pendengaran	1745	391	22.41	98	5.62	52	2.98	31	1.78
Gangguan osteoartikuler	1745	153	8.77	42	2.41	0	0.00	0	0.00
Gangguan Kejiwaan	1745	12	0.69	1	0.06	3	0.17	2	0.11
Hiperglikemi	1745	6	0.34	1	0.06	1	0.06	0	0.00
Gangguan kelenjar tiroid	1745	4	0.23	4	0.23	0	0.00	0	0.00
Gangguan hematologi	1745	55	3.15	23	1.32	16	0.92	3	0.17
Peningkatan enzim pancreas	1745	18	1.03	5	0.29	1	0.06	0	0.00
Kelelahan dan lemah	1745	59	3.38	22	1.26	6	0.34	0	0.00
Lain-lain	1745	691	39.60	405	23.21	88	5.04	45	2.58

#### 4. PEMBAHASAN

##### Komposisi Regimen

Regimen terapi paduan pengobatan jangka pendek dilakukan sesuai regimen Bangladesh [20], [21] dengan obat utama yang digunakan adalah Gatifloxacin. Gatifloxacin adalah golongan fluorokuinolon generasi empat yang sangat efektif untuk membunuh bakteri gram positif maupun gram negatif [22]. Gatifloxacin terbukti lebih superior dibandingkan Lefofloxacin dan Moxifloxacin [23]. Kombinasi obat dalam regimen jangka pendek ini sesuai guideline WHO yaitu kombinasi Fluorokuinolon, Kanamycin, Linezolid, Clofazimin, Pyrazinamid, Isoniazid, dan Protionamid. Fase intensif terdiri dari 5-7 macam obat selama 4-6 bulan, dan fase lanjutan terdiri dari 4-5 obat selama 5-8 bulan [24].

Dari 13 artikel, terdapat 8 artikel yang menggunakan rejimen jangka pendek berupa fase intensif selama 4-6 bulan dengan 7 macam obat dan fase lanjutan selama 5 bulan dengan 4-5 macam obat. Obat yang digunakan pada fase intensif berupa obat lini pertama dan kedua, yaitu kombinasi obat Fluorokuinolon, Kanamicin, Pyrazinamid, Clofazimin, Isoniazid, Ethambutol, dan Protionamid. Obat pada fase lanjutan berupa Fluorokuinolon, Clofazimin, Ethambutol dan Pyrazinamid. Pyrazinamid dan Clofazimin memiliki efek bakteristatik yang juga membantu mengurangi resistensi. Isoniazid dan Ethambutol merupakan obat tambahan yang penting untuk kombinasi obat utama, dan penggunaan dosis tinggi sangat efektif untuk mengatasi resistensi obat.

Modifikasi regimen jangka pendek yang diteliti adalah penggunaan Bedaquilin pada fase intensif sebagai obat pengganti Kanamycin. Penggunaan Bedaquilin ini diawali dengan loading dose 400 mg selama 2 minggu, dan dilanjutkan 200 mg 3 kali seminggu selama 22 minggu [8], [9], [11], [13], [14].

Studi yang dilakukan di Georgia menggunakan kombinasi 5 macam obat lini dua selama 9 bulan, yaitu Bedaquilin, Linezolid, Levofloxacin, Clofazimin, dan Cycloserin [8]. Rejimen ini adalah contoh rejimen tanpa injeksi, dimana Kanamisin yang biasa digunakan untuk mengurangi resiko mutasi bakteri dan mencegah resistensi karena sifat bakterisidanya yang kuat, namun direkomendasikan untuk disubstitusi dengan Bedaquilin karena potensi efek samping yang berat [24]. Subyek yang dilakukan uji di Georgia ini terdapat 2 pasien HIV positif dari total 25 subyek. Salah satu subyek HIV positif tidak diberikan Linezolid dan diganti dengan Delamanid (Dlm) karena kondisi klinisnya, namun tidak ada perbedaan hasil antara pasien HIV positif dengan HIV negatif dan ini sesuai dengan literatur review yang dilakukan oleh Berhan bahwa TB resisten obat tidak terkait dengan infeksi HIV positif [25]. Rejimen yang digunakan di Afrika selatan juga terbukti efektif pada pasien yang terinfeksi HIV, meskipun kematian secara substansial lebih sering terjadi pada pasien HIV, namun tidak mempengaruhi keefektifan rejimen secara mikrobiologis [10], [12].





Uji prospektif non acak yang dilakukan di China mengkombinasikan 4-5 macam obat selama 9-12 bulan, yaitu Pyrazinamid, Linezolid, Levofloxacin, Clofazimin, dan Cycloserin dan sebagian pada subyek Cycloserin disubstitusi dengan Bedaquilin. Dari 39,80% pasien yang telah menyelesaikan pengobatan ternyata tidak ada perbedaan signifikan antara kedua komposisi obat tersebut, dimana telah terjadi konversi sebesar 94,4% pada bulan ke empat [9].

Dari semua artikel yang masuk inklusi pada literatur review ini, hanya satu artikel yang menggunakan Gatifloxacin, dan di akhir periode penelitian Gatifloxacin diganti dengan Moxifloxacin karena Gatifloxacin tidak ada lagi di Nigeria pada Oktober 2013 [19].

### **Efektivitas Terapi**

Efektivitas terapi dari penelitian yang telah dilakukan semua menggunakan parameter angka konversi sputum dan angka keberhasilan terapi. Keberhasilan terapi dilihat dari jumlah pasien yang sembuh dan jumlah pasien yang menyelesaikan pengobatan. Angka keberhasilan terapi yang diperoleh antara 63,6-92,9%. Hasil ini memiliki rentang yang cukup besar, dimana hasil terbaik adalah penelitian di Burundi dengan regimen fase intensif: 6Km, Mfx, Pto, Cfz, Z, Hh, E dan Fase lanjutan: 5Mfx-Cfz-ZE [15]. Efektivitas terapi terendah ditemukan pada penelitian di Republik Gabon dengan regimen fase intensif: 4-6Z, E, H, Mfx, Cm atau Km, Pto, Cfz dan fase lanjutan: 5Z, E, Mfx, Pto dan Cfz [7]. Angka efektivitas terapi yang rendah ini mungkin karena jumlah subyek uji yang terlibat hanya sedikit dan berdasarkan Riwayat medis pasien menunjukkan keterlambatan dalam penegakan diagnosis TB MDR sehingga pasien mendapatkan pengobatan yang tidak perlu dan tidak efisien dengan obat lini pertama [7]. Regimen yang sama dengan durasi berbeda juga bisa memberikan hasil yang berbeda.

Bedaquilin merupakan obat baru yang dicoba dimasukkan dalam regimen pengobatan jangka pendek untuk menggantikan Kanamycin karena potensi efek samping ototoksisitas yang parah. Penelitian yang menggunakan Bedaquilin dilakukan di beberapa negara yaitu Georgia, China, Afrika, dan India. Efektivitas terapi regimen all oral yang mengandung Bedaquilin ini ternyata lebih tinggi daripada yang menggunakan Kanamycin, yaitu 88%-94%. Bedaquilin yang digunakan secara oral lebih disukai daripada Kanamycin yang digunakan secara injeksi, sehingga regimen all oral dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan akhirnya meningkatkan efektivitas terapi. Untuk pertama kalinya dalam beberapa dekade, rejimen baru dengan obat TB baru diperkenalkan untuk mengobati orang dengan TB MDR, menawarkan banyak potensi keuntungan. Durasi pengobatan yang lebih singkat, penggantian obat suntik dengan obat yang diberikan secara oral, dan penggunaan obat dengan profil keamanan yang lebih baik, adalah perbaikan utama dari rejimen ini untuk meningkatkan kemungkinan keberhasilan pengobatan bagi orang dengan TB MDR [8], [11].

Penggunaan regimen jangka pendek pada pasien TB MDR anak menunjukkan efektivitas terapi yang cukup baik dengan angka keberhasilan terapi sebesar 83% meskipun lebih rendah dari pasien dewasa yang angka keberhasilan terapinya 88% pada penelitian yang bersamaan [18].

### **Kejadian Tidak Dikehendaki**

KTD serius yang muncul pada penggunaan regimen jangka pendek adalah meninggal, hepatotoksisitas, kardiotoxikitas dan ototoksisitas. Kematian lebih sering terjadi pada pasien dengan HIV positif dibandingkan HIV negatif. Beberapa pasien juga meninggal akibat koinfeksi COVID-19 [9]. Regimen yang digunakan pada penelitian di Republik Gabon menunjukkan angka kematian tertinggi yaitu 18,2%. Hal ini mungkin terjadi karena penurunan kesehatan yang parah, lesi paru-paru yang luas, dan gejala sisa



yang tidak dapat diubah seperti gagal napas kronis akibat keterlambatan penegakan diagnosis TB MDR.

Perpanjangan QT (kardiotoksisitas) juga menjadi KTD yang serius yang terjadi terutama pada pasien penelitian yang menggunakan regimen yang mengandung Bedaquilin [8], [9], [11], [13], [14]. Hal ini sejalan dengan aktivitas Bedaquilin yang bekerja menghambat mikobakterial ATP sintase, suatu enzim penting untuk menghasilkan energi pada *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb). I Gusti Darmayani menyampaikan bahwa perpanjangan interval QT akibat penggunaan Bedaquilin memang terjadi namun intensitasnya cukup rendah [26] namun cenderung meningkat saat dikombinasi dengan Clofazimin (Cfz), Moxifloxacin (Mfx), dan Amirodarone. KTD serius yang terakhir adalah hepatotoksisitas yang dialami antara 8-45%.

KTD kulit dan gastrointestinal (mual muntah, diare, konstipasi) adalah KTD yang paling umum terjadi pada pasien yang menggunakan regimen jangka pendek. Hal ini sejalan dengan penelitian Dewi pada tahun 2020, dimana ADR gangguan gastrointestinal, dermatologi, neurologi dan campuran ketiganya adalah ADR yang paling sering terjadi pada pasien dengan terapi OAT [27]. Cukup banyak pasien yang mengalami pasien mengalami hiperpigmentasi atau erupsi *acneform* selama pengobatan yang diduga terkait penggunaan Clofazimin dalam regimen ini.

Neuropati juga merupakan KTD yang banyak dialami oleh pasien TB MDR dalam penelitian ini. Linezolid (Lzd) yang dicurigai menyebabkan neuropati dapat dihentikan atau dikurangi dosisnya dan dapat diinisiasi kembali jika gejala neuropati sudah mereda. Hal ini cukup efektif untuk mengatasi KTD tersebut dan meningkatkan keberhasilan terapi pasien TB MDR [13].

#### **Keterbatasan penelitian**

Literatur review ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain komposisi regimen yang digunakan cukup beragam, durasi pengobatan yang bervariasi, jenis pasien yang tidak dirinci, koinveksi HIV tidak dijelaskan secara lengkap pada semua artikel, dan tidak semua hasil temuan KTD dilakukan grading. Selain itu, penelitian ini hanya mencari publikasi dalam Bahasa Inggris, sehingga kemungkinan ada informasi yang terlewatkan tentang efektivitas terapi dan KTD penggunaan regimen jangka pendek bagi pasien TB MDR yang ditulis dalam Bahasa lain. Metode penelitian yang beragam juga merupakan keterbatasan dari literatur review ini.

#### **5. KESIMPULAN**

Regimen all-oral menjanjikan efektivitas lebih baik, terutama dengan atau tanpa Bedaquiline, dibandingkan regimen injeksi pada pengobatan TB MDR. Penting memantau keamanan regimen dan mengembangkan penelitian ke populasi lebih besar serta site penelitian yang lebih luas.

#### **6. DAFTAR PUSTAKA**

- [1] WHO, "Fact sheets." Accessed: Nov. 18, 2022. [Online]. Available: <https://www.who.int/indonesia/news/campaign/tb-day-2022/fact-sheets>
- [2] CDCTB, "MDRTB Factsheet," Centers for Disease Control and Prevention. Accessed: Jan. 15, 2023. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/drtb/mdrtb.htm>
- [3] WHO, "Global tuberculosis report 2022." Accessed: Jan. 15, 2023. [Online]. Available: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240061729>
- [4] Kemenkes, "Dashboard TB," TBC Indonesia. Accessed: Nov. 16, 2022. [Online]. Available: <https://tbindonesia.or.id/pustaka-tbc/dashboard-tb/>



- [5] Kemenkes, "Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia," TBC Indonesia. Accessed: Nov. 09, 2022. [Online]. Available: <https://tbindonesia.or.id/pustaka/pedoman/tb-ro/petunjuk-teknis-penatalaksanaan-tuberkulosis-resistan-obat-di-indonesia/>
- [6] D. Subchan and F. Kunoli, "Gambaran Kejadian Efek Samping Obat (ESO) Dengan Kejadian Putus Obat Pada Pasien Tb Paru Di RSUD Luwuk," *Poltekita J. Ilmu Kesehat.*, vol. 16, pp. 345–351, Nov. 2022, doi: 10.33860/jik.v16i3.1533.
- [7] U. Ateba-Ngoa *et al.*, "Implementation of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment in Gabon: lessons learnt from the field," *Infection*, vol. 47, no. 5, pp. 811–816, Oct. 2019, doi: 10.1007/s15010-019-01314-5.
- [8] T. Avaliani *et al.*, "Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020," *Monaldi Arch. Chest Dis. Arch. Monaldi Mal. Torace*, vol. 91, no. 1, Jan. 2021, doi: 10.4081/monaldi.2021.1679.
- [9] L. Fu *et al.*, "Insignificant difference in culture conversion between bedaquiline-containing and bedaquiline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis," *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.*, vol. 111, pp. 138–147, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.055.
- [10] V. S. Lofranco *et al.*, "Effectiveness and Safety of 9-Month Treatment Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis in the Philippines," *J. Tuberc. Res.*, vol. 10, no. 2, pp. 75–86, 2022.
- [11] I. Tack *et al.*, "Safety and Effectiveness of an All-Oral, Bedaquiline-Based, Shorter Treatment Regimen for Rifampicin-Resistant Tuberculosis in High Human Immunodeficiency Virus (HIV) Burden Rural South Africa: A Retrospective Cohort Analysis," *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 73, no. 9, pp. e3563–e3571, Nov. 2021, doi: 10.1093/cid/ciaa1894.
- [12] A. Trébucq *et al.*, "Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries," *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 22, no. 1, pp. 17–25, Jan. 2018, doi: 10.5588/ijtld.17.0498.
- [13] C. Padmapriyadarsini *et al.*, "Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis," *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, p. ciac528, Jun. 2022, doi: 10.1093/cid/ciac528.
- [14] T. M. P. Nguyen *et al.*, "Effectiveness and safety of bedaquiline-based, modified all-oral 9-11-month treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in Vietnam," *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.*, vol. 126, pp. 148–154, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.ijid.2022.11.007.
- [15] F. Ciza *et al.*, "Course of adverse events during short treatment regimen in patients with rifampicin-resistant tuberculosis in Burundi," *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 6, p. 1873, 2020.
- [16] P. du Cros *et al.*, "Outcomes with a shorter multidrug-resistant tuberculosis regimen from Karakalpakstan, Uzbekistan," *ERJ Open Res.*, vol. 7, no. 1, 2021.
- [17] A. J. Nunn *et al.*, "A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 13, pp. 1201–1213, Mar. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1811867.
- [18] S. H. Harouna *et al.*, "Short-course treatment outcomes and adverse events in adults and children-adolescents with MDR-TB in Niger," *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 23, no. 5, pp. 625–630, May 2019, doi: 10.5588/ijtld.17.0871.



- [19] A. Piubello *et al.*, "Management of multidrug-resistant tuberculosis with shorter treatment regimen in Niger: Nationwide programmatic achievements," *Respir. Med.*, vol. 161, p. 105844, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.rmed.2019.105844.
- [20] A. Van Deun *et al.*, "World Health Organization 2018 treatment guidelines for rifampicin-resistant tuberculosis: uncertainty, potential risks and the way forward," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 55, no. 1, p. 105822, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.10.003.
- [21] A. Van Deun *et al.*, "Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 182, no. 5, pp. 684–692, Sep. 2010, doi: 10.1164/rccm.201001-0077OC.
- [22] PubChem, "Gatifloxacin." Accessed: Jan. 13, 2023. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5379>
- [23] A. Van Deun *et al.*, "Gatifloxacin is superior to levofloxacin and moxifloxacin in shorter treatment regimens for multidrug-resistant TB," *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, vol. 23, no. 9, pp. 965–971, Sep. 2019, doi: 10.5588/ijtld.19.0053.
- [24] M. J. Kruger, M. Vanessa, and R. Vallie, "Clinical Guidelines & Standard Operating Procedure for the Implementation of the Short & Long DR-TB regimens for Adults, Adolescents and Children," 2018.
- [25] A. Berhan, Y. Berhan, and D. Yizengaw, "A meta-analysis of drug resistant tuberculosis in Sub-Saharan Africa: how strongly associated with previous treatment and HIV co-infection?," *Ethiop. J. Health Sci.*, vol. 23, no. 3, pp. 271–282, Nov. 2013, doi: 10.4314/ejhs.v23i3.10.
- [26] I. G. Darmayani and P. Ascobat, "Profil Keamanan Obat Bedaquiline Terhadap Jantung | indonesiajournalchest", Accessed: Jan. 13, 2023. [Online]. Available: <https://indonesiajournalchest.com/index.php/IJC/issue/view/148>
- [27] L. V. I. Dewi, "the Faktor-Faktor yang Berpengaruh terhadap Adverse Drug Reaction pada penggunaan Obat Anti Tuberkulosis," *J. Farm. Indones.*, vol. 17, no. 2, Art. no. 2, Nov. 2020, doi: 10.31001/jfi.v17i2.903.

