

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

*by* Levana Tanriono

---

**Submission date:** 15-Nov-2023 01:20PM (UTC+0300)

**Submission ID:** 2228895495

**File name:** COPYEDITING\_Journal\_editor,\_1970-7795-1-5-20231115.pdf (1.11M)

**Word count:** 5987

**Character count:** 34804

## 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

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

Program Studi Farmasi Program Magister, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia<sup>1</sup>  
Puskesmas Jetis Kota Yogyakarta<sup>2</sup>  
email: 22924018@students.uui.ac.id

(tanggal diterima: 15-01-2023, tanggal disetujui: 30-10-2023)

#### INTISARI

Peningkatan kasus *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (TB MDR) di dunia menjadi masalah yang harus segera ditangani. Ancaman kematian akibat TB MDR yang tidak diobati masih cukup tinggi yaitu sekitar 50%. Angka keberhasilan pengobatan TB MDR secara global baru sekitar 57%. Durasi pengobatan yang lama, efek samping obat yang berat, biaya pengobatan yang besar dapat berpengaruh pada kepatuhan dan keberhasilan pengobatan. Regimen pengobatan yang direkomendasikan oleh WHO pada tahun 2018 dengan paduan pengobatan jangka pendek (9-11 bulan) *all oral* (tanpa injeksi) sudah diterapkan di banyak negara. Risiko kejadian tidak dikehendaki (KTD) dari regimen pengobatan ini tentu memengaruhi efektivitas terapi. Literatur review ini dilakukan untuk mengulas tentang efektivitas terapi dan KTD paduan pengobatan jangka pendek pada pasien TB MDR.

Literatur review ini melaporkan hasil review dari artikel sumber data artikel dari 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. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel adalah "*multi-drug resistant tuberculosis*", "*short regimens*" or "*short-term regimens*", "*effectiveness*", "*safety*" or "*adverse events*". Artikel yang digunakan adalah artikel penelitian berbahasa Inggris yang dipublikasikan pada tahun 2018-2022 yang berhubungan dengan terapi TB MDR dengan paduan pengobatan jangka pendek.

Pencarian akhir menghasilkan total 13 artikel untuk dimasukkan dalam literatur review ini. Regimen *all-oral* terbukti menjanjikan untuk diimplementasikan dalam pengobatan TB MDR. Regimen yang memberikan efektivitas terapi tertinggi berdasarkan konversi sputum, angka kesembuhan dan persentase pasien yang menyelesaikan pengobatan adalah regimen 6KmMfxPtoCfzHEZ/ 5MfxCfzEZ dengan angka keberhasilan pengobatan 92,9%, sedangkan yang menunjukkan efektivitas terapi terendah adalah regimen 4KmMfxPtoCfzHEZ/5MfxCfzEZ yaitu 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%). Sementara itu, KTD berat yang muncul adalah meninggal, kardiotoxikitas, hepatotoksisitas dan ototoksisitas. Selain keamanan regimen yang perlu dipantau secara ketat, penelitian dengan regimen *all-oral* ini juga perlu dikembangkan ke populasi yang lebih besar dan site penelitian yang lebih luas. Penelitian untuk menemukan regimen baru yang lebih efektif masih perlu dilakukan, mengingat bakteri *Mycobacterium tuberculosis* mudah mengalami resistensi.

Kata kunci : tuberkulosis MDR; regimen jangka pendek; efektivitas terapi, KTD



### ABSTRACT

The increase in Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR TB) is a global problem that must be addressed immediately. The threat of death from untreated MDR TB is still quite high, at around 50%. The global treatment success rate for MDR TB is only around 57%. A long duration of treatment, severe drug side effects, and large medical costs can affect adherence and treatment success. The treatment regimen recommended by WHO in 2018 is a short-course, all-oral regimen that has been implemented in several countries. Adverse events from this treatment regimen certainly affect the therapeutic effectiveness. This literature review aims to provide an updated analysis of the effectiveness and adverse events of short-term regimens in MDR-TB patients.

We used PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar to retrieve the relevant original studies in the English-language literature published from 2018 through 2022. The articles taken are research articles on MDR TB therapy from various parts of the world, starting from Europe, Africa, America, and Asia. The keywords used in the search for articles are "multi-drug-resistant tuberculosis", "short regimens" or "short-term regimens", effectiveness, safety" or "adverse events".

The final search yielded a total of 13 citations for inclusion in this review. All-oral regimens have shown promise for implementation in the treatment of MDR TB. Therapeutic effectiveness was measured by sputum conversion and treatment success. The regimen that provided the highest therapeutic effectiveness based on sputum conversion, cure rate, and percentage of patients with complete treatment was the 6KmMfxPtoCfzHEZ/5MfxCfzEZ regimen with a treatment success rate of 92.9%, while the regimen that showed the lowest therapeutic effectiveness was the 4KmMfxPtoCfzHEZ/5MfxCfzEZ regimen with a therapeutic effectiveness of 63.6%. All-oral regimens with or without Bedaquilin showed better average therapeutic efficacy (78.43%). The severe adverse events that appeared were death, cardiotoxicity, hepatotoxicity, and ototoxicity. The safety of the regimen needs to be closely monitored, and studies with this all-oral regimen also need to be extended to a larger population and research sites. Research to find new regimens that are more effective and safer also needs to be conducted due to the rapid resistance of Mycobacterium tuberculosis..

Keyword : multidrug-resistant tuberculosis; short regimens; effectiveness, safety



## 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.



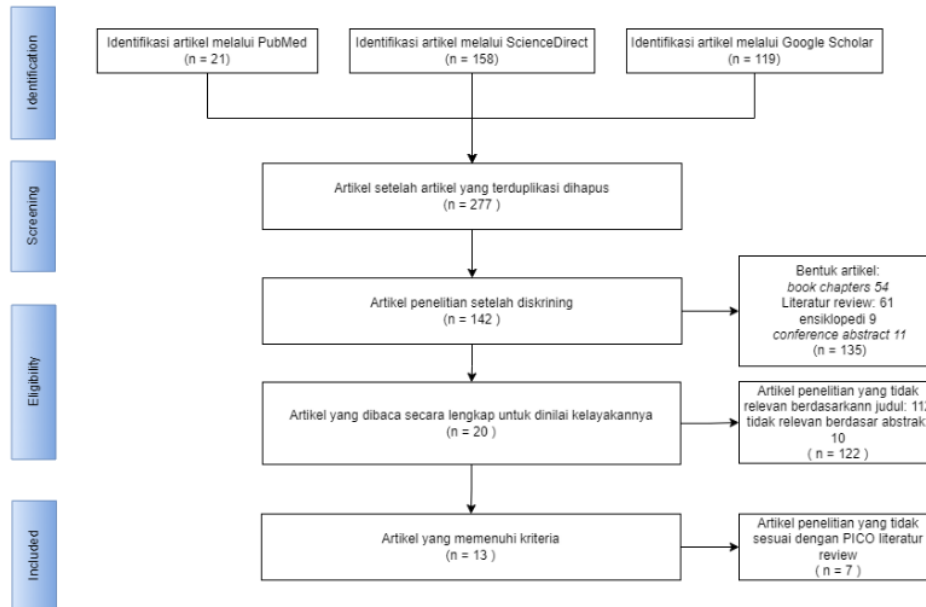
## 2. METODE PENELITIAN

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 DAN PEMBAHASAN

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	Regimen	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 5 obat (RHZES)	Fase intensif: 4KmMfxPto CfzHEZ  Fase lanjutan: 5MfxCfzEZ	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





No	Penulis, tahun	Desain penelitian, lokasi	Populasi	Rejimen	Hasil temuan	
					Efektivitas terapi	Kejadian tidak dikehendaki (KTD)
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 CfzCs 1 pasien HIV: 9BdqDlmLf xCfzCs	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 kardiotoksik (8%), hepatotoksik (8%), dan kematian (4%). KTD lain yaitu gangguan musculoskeletal (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 LfxLzdCfzCs Z)  35 pasien menggunakan regimen bedaquilin (9-12 LfxLzdBdqCsZ)	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%)
4	Vivian S. Lofranco, et al., 2022 (10)	studi kohort prospektif Lokasi: Filipina	329	Fase intensif: 4-6Km(Cm)CfzMfx(Lfx)E HZPto 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%)	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,



No	Penulis, tahun	Desain penelitian, lokasi	Populasi	Rejimen	Hasil temuan	
					Efektivitas terapi	Kejadian tidak dikehendaki (KTD)
					meninggal, 41 (12,5%) <i>lost to follow up</i> , 33 (10,0%) <i>withdrawn</i> , dan 1 (0,3%) gagal pengobatan	dan peningkatan kreatinin (37,9%)
5	Ilse Tack, 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 911,3), 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: 4-6KmCfzMfxEHhZPto Fase lanjutan: 5MfxEZCfz	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 minggu; DLM 100 mg dua kali sehari; LZD 600 mg sekali sehari; dan CFZ 100 mg atau 200 mg berdasarkan berat badan	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%) neuropati perifer, peningkatan enzim pankreas, peningkatan enzim hati (23%), syok septik, infeksi saluran kencing, hiperpigmentasi (55%) dan neuropati perifer (42%)





No	Penulis, tahun	Desain penelitian, lokasi	Populasi	Rejimen	Hasil temuan	
					Efektivitas terapi	Kejadian tidak dikehendaki (KTD)
				selama 24 minggu. (8Bdq, Dlm, Lzd, Cfz)		
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 gastrointestinal (21,8%), ototksitas (10,2%).
10	du Cros, <i>et al.</i> , 2021 (16)	studi kohort observasional prospektif  Lokasi: Republik Karakalpakstan, Uzbekistan	128	Fase intensif: 4-6ZEHMfxCa p 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%), ototksitas 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



No	Penulis, tahun	Desain penelitian, lokasi	Populasi	Regimen	Hasil temuan	
					Efektivitas terapi	Kejadian tidak dikehendaki (KTD)
						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  Lokasi: Ethiopia, Mongolia, Afrika Selatan dan Vietnam	245	Fase intensif: 4KmHPtoMfxCfzEZ  Fase lanjutan 6MfxCfzEZ	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
12	Harouna, S.H, <i>et al</i> , 2019 (18)	studi kohort retrospektif  Lokasi : Nigeria	120 (anak 10, dewasa 110)	Fase intensif: 4-6 KmGfxPthCfzZHE  Fase lanjutan: 5 GfxCfzZE	Angka keberhasilan pada anak 83%  Angka keberhasilan pada dewasa 88%	KTD yang dialami pada pasien anak: mual muntah 3 (30%), ototoksitas 1 (10%), hepatotoksik 1 (10%)  KTD yang dialami pada pasien dewasa: 44(40%), ototoksitas 20 (18%), hepatotoksik 5 (5%)
13	Piubello, A, <i>et al</i> , 2019 (19)	studi kobservasional retrospektif  Lokasi : Nigeria	249 9 DM	Fase intensif 4-6 GfxCfzEZKmPtoH  Fase lanjutan: 5-8 MfxCfzEZ	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.

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

### 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 **(11,12)**.



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

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. 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 infeksi 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.

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

KTD	Jumlah	Grade	Grade	Grade	Grade	Grade	Grade	Grade	
	total	1	2	3	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

Perpanjangan QT (kardiotoxikitas) 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.

#### 4. KESIMPULAN

Regimen yang memberikan efektivitas terapi tertinggi adalah regimen 6KmMfxPtoCfzZHE/5MfxCfzZE yaitu 92.9%, sedangkan yang menunjukkan efektivitas terendah adalah regimen 4KmMfxPtoCfzHEZ/5MfxCfzEZ sebesar 63.6%. Regimen all-oral terbukti menjanjikan untuk diimplementasikan dalam pengobatan TB MDR. 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 dari regimen jangka pendek adalah meninggal, kardiotoxikitas, hepatotoksisitas dan ototoksisitas.

Keamanan regimen perlu dipantau secara ketat dan penelitian dengan regimen *all-oral* ini juga perlu dikembangkan ke populasi yang lebih besar dan site penelitian yang lebih luas. Penelitian untuk menemukan regimen baru yang lebih efektif dan aman juga masih perlu dilakukan, mengingat bakteri *Mycobacterium tuberculosis* mudah mengalami resistensi.

#### 5. UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis berterima kasih kepada Dr. apt. Asih Triastuti, M.Pharm, apt. Suci Hanifah, M.Si, Ph.D dan apt. Diesty Anita Nugraheni M.Sc., yang telah memberikan inspirasi, bimbingan dan masukan dalam penulisan artikel ini.

#### 6. DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Fact sheets [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 18]. Available from: <https://www.who.int/indonesia/news/campaign/tb-day-2022/fact-sheets>





2. CDCTB. Centers for Disease Control and Prevention. 2016 [cited 2023 Jan 15]. MDRTB Factsheet. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/drtb/mdrtb.htm>
3. WHO. Global tuberculosis report 2022 [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 15]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240061729>
4. Kemenkes. Dashboard TB [Internet]. TBC Indonesia. 2022 [cited 2022 Nov 16]. Available from: <https://tbindonesia.or.id/pustaka-tbc/dashboard-tb/>
5. Kemenkes. Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia [Internet]. TBC Indonesia. 2021 [cited 2022 Nov 9]. Available from: <https://tbindonesia.or.id/pustaka/pedoman/tb-ro/petunjuk-teknis-penatalaksanaan-tuberkulosis-resistan-obat-di-indonesia/>
6. Subchan D, Kunoli F. Gambaran Kejadian Efek Samping Obat (ESO) Dengan Kejadian Putus Obat Pada Pasien Tb Paru Di RSUD Luwuk. Poltekita : Jurnal Ilmu Kesehatan. 2022 Nov 7;16:345-51.
7. Ateba-Ngoa U, Edoa JR, Adegbite BR, Rossatanga EG, Madiou D, Mfoumbi A, et al. Implementation of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment in Gabon: lessons learnt from the field. *Infection* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Nov 18];47(5):811-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01314-5>
8. Avaliani T, Sereda Y, Davtyan H, Tukvadze N, Togonidze T, Kiria N, et al. Effectiveness and safety of fully oral modified shorter treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Georgia, 2019-2020. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021 Jan 14;91(1).
9. 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. *Int J Infect Dis*. 2021 Oct;111:138-47.
10. Lofranco VS, Balanag Jr VM, Raymond LO, Macalalad NG, Golubkov A, Santiago MRT, et al. Effectiveness and Safety of 9-Month Treatment Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis in the Philippines. *Journal of Tuberculosis Research*. 2022;10(2):75-86.
11. Tack I, Dumicho A, Ohler L, Shigayeva A, Bulti AB, White K, 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*. 2021 Nov 2;73(9):e3563-71.



12. Trébucq A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J, et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2018 Jan 1;22(1):17–25.
13. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, Solanki R, Sridhar R, Anande L, et al. Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2022 Jun 29;ciac528.
14. Nguyen TMP, Le THM, Merle CSC, Pedrazzoli D, Nguyen NL, Decroo T, 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*. 2023 Jan;126:148–54.
15. Ciza F, Gils T, Sawadogo M, Decroo T, Roggi A, Piubello A, et al. Course of adverse events during short treatment regimen in patients with rifampicin-resistant tuberculosis in Burundi. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1873.
16. du Cros P, Khamraev A, Tigay Z, Abdrasuliev T, Greig J, Cooke G, et al. Outcomes with a shorter multidrug-resistant tuberculosis regimen from Karakalpakstan, Uzbekistan. *ERJ open research*. 2021;7(1).
17. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1201–13.
18. Harouna SH, Ortuno-Gutierrez N, Souleymane MB, Kizito W, Morou S, Boukary I, et al. Short-course treatment outcomes and adverse events in adults and children-adolescents with MDR-TB in Niger. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2019 May 1;23(5):625–30.
19. Piubello A, Souleymane MB, Hassane-Harouna S, Yacouba A, Lempens P, Assao-Neino MM, et al. Management of multidrug-resistant tuberculosis with shorter treatment regimen in Niger: Nationwide programmatic achievements. *Respiratory Medicine [Internet]*. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jan 12];161:105844. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611119303580>
20. Van Deun A, Decroo T, Tahseen S, Trébucq A, Schwoebel V, Ortuno-Gutierrez N, et al. World Health Organization 2018 treatment guidelines for rifampicin-resistant tuberculosis: uncertainty, potential risks and the way forward. *International Journal of Antimicrobial Agents [Internet]*. 2020 Jan 1 [cited 2022 Nov 4];55(1):105822. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857919302778>



21. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):684–92.
22. PubChem. Gatifloxacin [Internet]. [cited 2023 Jan 13]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5379>
23. Van Deun A, Decroo T, Kuaban C, Noeske J, Piubello A, Aung KJM, et al. Gatifloxacin is superior to levofloxacin and moxifloxacin in shorter treatment regimens for multidrug-resistant TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 Sep 1;23(9):965–71.
24. Kruger MJ, Vanessa M, Vallie R. Clinical Guidelines & Standard Operating Procedure for the Implementation of the Short & Long DR-TB regimens for Adults, Adolescents and Children. 2018;
25. Berhan A, Berhan Y, Yizengaw D. 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*. 2013 Nov;23(3):271–82.
26. Darmayani IG, Ascobat P. Profil Keamanan Obat Bedaquiline Terhadap Jantung | *indonesiajournalchest*. [cited 2023 Jan 13]; Available from: <https://indonesiajournalchest.com/index.php/IJC/issue/view/148>
27. Dewi LVI. the Faktor-Faktor yang Berpengaruh terhadap Adverse Drug Reaction pada penggunaan Obat Anti Tuberkulosis. *Jurnal Farmasi Indonesia* [Internet]. 2020 Nov 30 [cited 2023 Nov 15];17(2):134–41. Available from: <http://ejurnal.setiabudi.ac.id/ojs/index.php/farmasi-indonesia/article/view/903>



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

ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

6%

PUBLICATIONS

7%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

Submitted to Universitas Indonesia  
Student Paper

7%

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On