

Efektivitas dan Efek Samping pada Terapi *Multi-Drug-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB): Kajian Literatur

Effectiveness and Side Effects in the Management of Multi-Drug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB): A Narrative Review

Dwi Arymbhi Sanjaya^{1*}, Herleeyana Meriyani¹, Rr. Asih Juanita¹, Nyoman Budiarta Siada¹, Lusy Noviani²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jln. Kamboja, No. 11 A, Denpasar, 80233, Indonesia
²Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

Diajukan: 07-08-2024

Direview: 15-02-2025

Disetujui: 10-04-2025

Kata Kunci: amikasin, bedaquiline, fluoroquinolon, MDR-TB.

Keywords: amikacin, bedaquiline, fluoroquinolone, MDR-TB.

Korespondensi:

Dwi Arymbhi Sanjaya
arymbhi@unmas.ac.id



Lisensi: [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Copyright ©2025 Penulis

Abstrak

Multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) menyebabkan angka kesembuhan menjadi menurun. Secara global, angka kejadian MDR-TB pada tahun 2015-2020 relatif stabil namun terjadi peningkatan pada tahun 2021. Pada tahun 2020, *World Health Organization* (WHO) memperkirakan terdapat 437.000 kasus MDR-TB di dunia dan jumlah tersebut mengalami peningkatan menjadi 450.000 kasus pada tahun 2021. Adanya berbagai macam rejimen terapi yang direkomendasikan WHO maka perlu dilakukan sebuah kajian literatur yang memberikan gambaran tentang efektivitas terapi dan efek samping penggunaan obat pada kasus MDR-TB. Kajian ini akan memberikan keterbaruan informasi dan dapat dijadikan referensi untuk mengidentifikasi dan mengelola efek samping secara dini. Kajian literatur ini bersifat *narrative review* (kajian naratif) dengan mengumpulkan dan menelaah informasi dari berbagai artikel internasional tentang efektivitas dan efek samping pada penatalaksanaan MDR-TB. Pencarian artikel menggunakan database *PubMed*, *PlosOne*, dan *ScienceDirect* sejak Januari 2014 hingga Juni 2024. Sebanyak enam artikel relevan dari total 609 artikel yang disintesis. Secara deskriptif, efektivitas terapi MDR-TB menggunakan berbagai rejimen terapi dengan obat-obat yang direkomendasikan WHO menunjukkan angka kesembuhan yang tinggi (*cured*>50%). Angka kejadian efek samping pada terapi MDR-TB lebih kecil dibandingkan dengan efektivitas terapi. Namun, pada penelitian yang dilakukan di Rumah sakit di Wuhan Jinyintan-China pada periode Juli 2019-Desember 2020, menunjukkan adanya efek samping yang timbul pada semua subjek penelitian. Efek samping tersebut antara lain: mual dan muntah akibat penggunaan protionamide, gatifloksasin, dan etambutol; hiperurisemia akibat penggunaan pirazinamid, dan hiperpigmentasi akibat klofazimin. Pemilihan rejimen terapi disarankan berdasarkan pada hasil pemeriksaan kultur, kondisi pasien, serta ketersediaan obat di masing-masing negara.

Abstract

Multi-drug-resistant tuberculosis (MDR-TB) leads to a reduced cure rate for tuberculosis treatment. The global number of MDR-TB cases remained relatively stable between 2015 and 2020 but increased in 2021. In 2020, the World Health Organization (WHO) estimated 437,000 MDR-TB cases worldwide, which rose to 450,000 cases in 2021. Various treatment regimens recommended by the WHO require a review of the literature on the efficacy and side effects of drug use in MDR-TB. This review aims to provide updated information that can be used as a reference for the early identification and management of side effects. The article was a narrative review that collected and analyzed information from various international articles on databases such as PubMed, PlosOne, and ScienceDirect from January 2014 to June 2024. A total of six relevant articles were synthesized from 609 articles. The effectiveness of MDR-TB therapy with WHO-recommended drugs has shown a high cure rate (*cured*>50%). The incidence of side effects in MDR-TB therapy is smaller compared to the effectiveness of treatment. However, a study conducted at Wuhan Jinyintan Hospital in China from July 2019 to December 2020 showed that all study subjects experienced side effects. This included nausea and vomiting from protionamide, gatifloxacin, and ethambutol; hyperuricemia from pyrazinamide, and hyperpigmentation from clofazimine. It is recommended that a therapy regimen be selected based on culture test results, patient conditions, and drug availability in each country.

Cara mensitasi artikel (citation style: AMA 11th Ed.):

Sanjaya, DA, Meriyani, H, Juanita, RA, Siada, NB, Noviani, L. Efektivitas dan Efek Samping pada Terapi *Multi-Drug-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB): Kajian Literatur. *J. Ilm. Medicam.*, 2025;11(1), 25-39, DOI: [10.36733/medicamento.v11i1.9685](https://doi.org/10.36733/medicamento.v11i1.9685)

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, yang dapat menyebabkan infeksi pada paru-paru maupun infeksi di luar paru-paru (ekstra paru). *World Health Organization* (WHO) mencanangkan TBC paru sebagai salah satu kedaruratan dunia (*global emergency*). Berdasarkan laporan dari WHO, pada tahun 2018 terdapat 10 juta kasus TBC dan sebanyak 1,5 juta meninggal akibat TBC.¹ Penyakit ini menduduki urutan ke-13 penyebab kematian dan urutan ke-2 penyakit dengan tingkat mortalitas yang tinggi di dunia.² Pada tahun 2021, Indonesia menempati peringkat ke-2 dengan kasus TB terbanyak di dunia setelah India. Pada tahun 2020 jumlah kasus TB di Indonesia mencapai 824 ribu dan terjadi peningkatan pada tahun 2021 dengan jumlah kasus sebanyak 969 ribu. TBC di Indonesia menempati urutan ke-4 sebagai penyakit penyebab kematian terbanyak setelah diabetes mellitus.³

Peningkatan prevalensi penyakit TBC disebabkan oleh kurangnya pengetahuan penderita tentang bahaya TBC, kepatuhan pasien terhadap pengobatan yang sering diabaikan, dan adanya efek samping obat yang ditimbulkan oleh terapi Obat Antituberkulosis (OAT). Pengobatan TBC membutuhkan pemberian antibiotik dalam jangka panjang. Ketidakepatuhan terhadap penggunaan antibiotik tersebut, akan menimbulkan resistensi terhadap antibiotik. *Multi-drug resistant tuberculosis* (MDR-TB) merupakan penyakit tuberkulosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang telah resisten terhadap isoniazid (INH) dan rifampisin (RIF).⁴

Adanya kasus MDR-TB menyebabkan angka kesembuhan dari TBC menjadi menurun.⁵⁻⁷ Secara global, jumlah pengidap MDR-TB pada tahun 2015-2020 relatif stabil namun terjadi peningkatan pada tahun 2021. Pada tahun 2020, WHO memperkirakan terdapat 437.000 kasus MDR-TB di dunia dan jumlah tersebut mengalami peningkatan menjadi 450.000 kasus pada tahun 2021.² Tidak hanya di dunia, peningkatan kasus MDR-TB juga terjadi di Indonesia dari tahun 2020-2021. Perkiraan kasus MDR-TB pada tahun 2020 sebanyak 24.000 kasus sedangkan pada tahun 2021 meningkat menjadi 28.000 kasus.³

Rejimen terapi pada MDR-TB yang direkomendasikan oleh WHO yaitu menggunakan bedaquiline, pretomanid, linezolid, dan moksifloksasin (BPaLM) selama enam (6) bulan atau pemberian agen oral selama sembilan (9) bulan atau terapi jangka panjang (18-20 bulan) dengan menggunakan tiga (3) obat dari Grup A (levofloksasin atau moksifloksasin, bedaquiline, dan linezolid) dikombinasikan dengan minimal satu (1) obat dari Grup B (klofazimin, dan sikloserin atau terizidone). Apabila tidak dapat menggunakan komposisi dari Grup A dan Grup B, maka dapat ditambahkan obat Grup C (etambutol, delamanid, pirazinamid, imipenem–cilastatin atau meropenem, amikasin atau streptomisin, ethionamide atau protionamide, dan *p-aminosalicylic acid*).⁴

Obat-obat yang digunakan pada MDR-TB, seperti moksifloksasin, linezolid, klofazimin, bedaquiline, delamanid, rifapentine, dan pretonamid sedang dalam uji klinis fase dua dan tiga.⁸ Namun, pada tahun 2022 melalui *WHO consolidated guidelines on tuberculosis-Module 4: Treatment drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update*, obat-obat tersebut telah direkomendasikan untuk digunakan pada terapi MDR-TB.^{9,10} Selain itu, adanya berbagai macam rejimen terapi pada kasus MDR-TB, maka perlu dilakukan sebuah kajian literatur yang memberikan gambaran tentang efektivitas terapi dan efek samping penggunaan obat pada kasus MDR-TB. Terapi pada MDR-TB menggunakan kombinasi obat-obat lini kedua dengan durasi waktu yang berbeda tergantung pada jenis obat yang digunakan. Oleh karena itu, kajian efektivitas dan efek samping pada MDR-TB sangat penting untuk memastikan bahwa rejimen obat yang digunakan mampu mengeradikasi bakteri TBC yang telah resisten. Kajian ini dapat juga dijadikan referensi untuk mengidentifikasi dan mengelola efek samping secara dini.

Kajian literatur tentang efektivitas dan efek samping pada terapi MDR-TB telah banyak dilakukan. Namun, kajian-kajian tersebut hanya mengamati terapi dengan penambahan rejimen tertentu seperti bedaquilin, delamanid, atau linezolid.¹¹⁻¹⁴ Sebuah *systematic review* mengkaji tentang efektivitas dan keamanan terapi MDR-TB, namun hanya pada terapi jangka pendek.¹⁵ Sebuah meta-analisis telah dilakukan, namun hanya mengkaji tentang kejadian obat yang tidak dikehendaki yang berhubungan dengan terapi MDR-TB.¹⁶ Kajian literatur ini memberikan keterbaruan informasi yang akan memberikan gambaran tentang

efektivitas dan efek samping pada terapi MDR-TB pada semua rejimen baik jangka panjang maupun jangka pendek.

METODE PENELITIAN

Kajian literatur ini bersifat *narrative review* (kajian naratif) dengan mengumpulkan dan menelaah informasi dari berbagai artikel internasional tentang efektivitas dan efek samping pada penatalaksanaan MDR-TB. Tahapan yang dilakukan dalam penyusunan kajian literatur ini yaitu, penelusuran artikel, skrining artikel, seleksi artikel, dan sintesis artikel.

Penelusuran Artikel

Tahap penelusuran atau pencarian artikel merupakan suatu proses pencarian artikel secara komprehensif dari beberapa database. Pencarian artikel yang digunakan dalam kajian literatur ini menggunakan database *PubMed*, *PlosOne*, dan *ScienceDirect*. Pencarian artikel dilakukan pada tanggal 10 hingga 18 Juli 2024. Pencarian artikel tidak dilakukan secara manual. Pencarian artikel pada database menggunakan kata kunci dengan bantuan *Boolean Logic*. Artikel yang dikaji dan digunakan adalah artikel yang terpublikasi dari Januari 2014 hingga Juni 2024.

Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran artikel dikombinasikan dengan *Boolean Logic*. Kata kunci yang digunakan meliputi (*effectiveness AND tuberculosis AND MDR AND treatment*) dan (*adverse reaction AND tuberculosis AND MDR AND treatment*), serta (*safety AND tuberculosis AND MDR AND treatment*). Seluruh kata kunci yang dikombinasikan dengan *Boolean Logic* digunakan pada seluruh database.

Skrining Artikel

Artikel yang diperoleh dari database dilakukan pemeriksaan duplikasi dengan menggunakan aplikasi *Covidence*® dari *Cochrane*. Artikel yang tidak terduplikasi selanjutnya dilakukan skrining judul dan abstrak. Judul dan abstrak yang tidak relevan dengan rumusan masalah dalam penelitian dikeluarkan. Skrining ini dilakukan oleh satu penulis secara independen. Artikel yang telah melalui skrining judul dan abstrak disaring kembali oleh dua penulis berbeda. Apabila terjadi konflik maka dilakukan diskusi sebelum masuk ke tahap seleksi artikel.

Seleksi Artikel

Tahap ini merupakan tahap untuk memilih artikel dengan menggunakan *Covidence*® dari *Cochrane* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang dilakukan oleh dua orang penulis. Apabila terjadi konflik, maka pengambilan keputusan dalam seleksi ini melibatkan salah satu penulis yang lain. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu artikel yang dipublikasikan dalam Bahasa Inggris, dapat diakses penuh, menggunakan pasien MDR-TB sebagai subjek penelitian tanpa komplikasi *human immunodeficiency virus* (HIV) dan *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) atau infeksi lainnya, menggunakan pengobatan MDR-TB, serta mencantumkan efektivitas dan efek samping pengobatan MDR-TB. Artikel yang menggunakan subjek penelitiannya pada kelompok pediatrik dan artikel yang menggunakan hewan, artikel dalam bentuk *review*, studi protokol, serta laporan kasus tidak diikutsertakan dalam kajian literatur ini. Penilaian kualitas artikel dilakukan menggunakan instrumen *Critical Appraisal Skills Program* (CASP). Penilaian ini dapat membantu mengidentifikasi potensi bias dan mengevaluasi artikel yang dikaji.¹⁷ Penilaian kualitas artikel dilakukan oleh dua orang penulis. Apabila terdapat perbedaan hasil penilaian, maka proses ini melibatkan salah satu penulis lainnya.

Sintesis Artikel

Data yang disintesis dari setiap artikel yang relevan meliputi tempat dan negara penelitian, tahun pelaksanaan penelitian, jumlah sampel, kriteria inklusi dan eksklusi, jenis intervensi yang diberikan, efektivitas, dan efek samping.

Data efek samping dicatat sebagai seluruh kejadian efek samping yang terjadi beserta obat yang berkontribusi menimbulkan efek samping tersebut. Efektivitas terapi terdiri dari kategori *cured* (sembuh), *completed treatment* (pengobatan tuntas), *failure* (gagal), *default/lost to follow up*, dan *death* (mati) yang

merujuk pada definisi yang ditetapkan oleh WHO. *Cured* (sembuh) didefinisikan sebagai pasien yang telah menerima pengobatan tuntas dengan 5 hasil kultur negatif selama 12 bulan pengobatan dan tanpa adanya bukti kegagalan terapi. *Completed treatment* (pengobatan tuntas) ditentukan dari hasil kultur bakteri pada akhir pengobatan dengan kurang dari tiga hasil kultur negatif. *Failure* (gagal) didefinisikan sebagai pasien yang memiliki hasil kultur sputum positif dalam 12 bulan terakhir dari rangkaian pengobatan atau jika salah satu dari tiga kultur terakhir positif atau pengobatan harus dihentikan karena adanya reaksi klinis dan radiologis atau efek samping. *Default/lost to follow up* didefinisikan sebagai pasien yang pengobatannya dihentikan setidaknya selama 2 bulan berturut-turut karena berbagai alasan. *Death* (mati) didefinisikan sebagai pasien yang meninggal karena berbagai alasan selama pengobatan.^{18,19}

Seluruh data dari artikel yang terpilih disintesis dengan menggunakan matriks sintesis. Matriks ini menyajikan informasi tentang tempat dan negara penelitian, tahun pelaksanaan penelitian, jumlah sampel, kriteria inklusi dan eksklusi, jenis intervensi yang diberikan, efektivitas, dan efek samping disertai dengan angka kejadian (n) dan persentasenya. Data yang terkumpul disajikan dalam bentuk tabel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 609 artikel diperoleh melalui pencarian di database *PubMed*, *PlosOne*, dan *ScienceDirect*. Setelah dilakukan proses skrining berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, diperoleh enam artikel yang relevan untuk disintesis. Alur seleksi artikel dalam kajian ini dapat diamati pada **Gambar 1**. Enam artikel yang relevan tersebut memiliki kualitas yang baik berdasarkan penilaian kualitas yang telah dilakukan.

Pada **Tabel 1** dapat diamati karakteristik artikel yang digunakan dalam kajian literatur ini. Penelitian dilakukan di rumah sakit wilayah Asia (China, Thailand, dan Pakistan). Terdapat dua artikel dengan desain penelitian eksperimental dan empat artikel dengan desain observasional.

Tabel 1. Karakteristik Artikel yang Disintesis

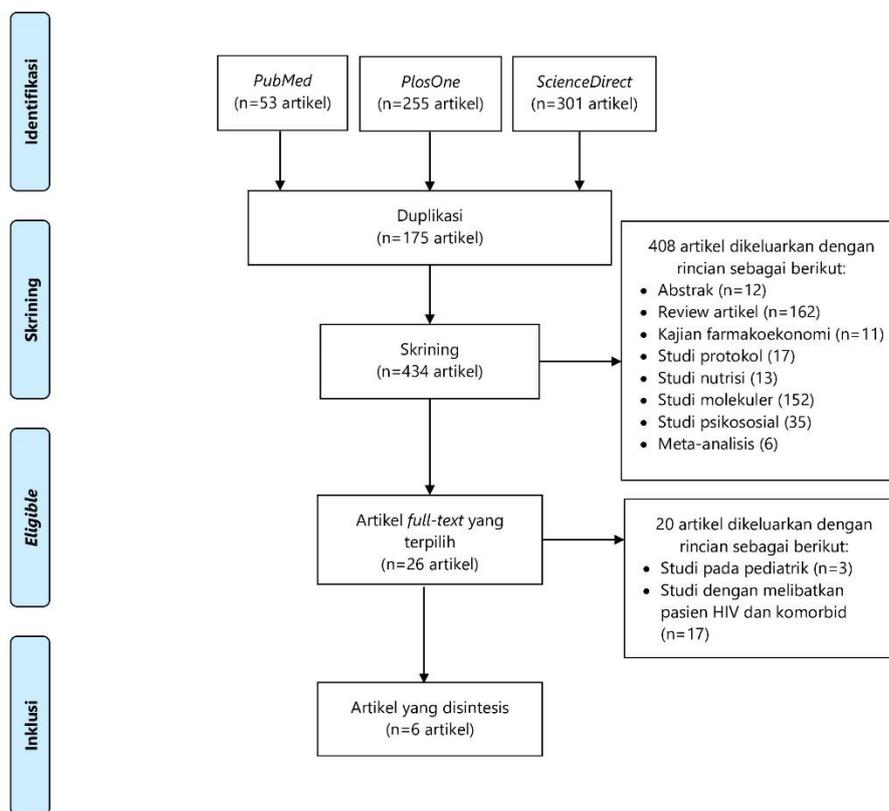
Nama Penulis	Tempat dan Negara Penelitian	Tahun Pengambilan Data
Sun W, Wu Z, Zhou Y, et al.	Rumah sakit di Shanghai-China	Januari 2017-Juni 2018
Yao G, Zhu M, Nie Q, et al.	Rumah sakit di Wuhan Jinyintan-China	Januari 2019-Desember 2019
Sun F, Li Y, Chen Y, et al.	Rumah sakit di China	2014
Sangsayunh P, Sanchat T, Chuchottaworn C, Cheewakul K, Rattanawai S	Klinik di Thailand	Agustus 2021-April 2023
Nie Q, Tao L, Li Y, et al.	Rumah sakit di Wuhan Jinyintan-China	Juli 2019-Desember 2020
Munir MK, Saeed MS, Haider SZ, Shamim S	Rumah sakit di Pakistan	2020

Penatalaksanaan MDR-TB

Penatalaksanaan MDR-TB oleh WHO terdiri dari berbagai macam rekomendasi terapi, yaitu BPaLM selama enam bulan (26 minggu), atau pemberian bedaquiline, pretomanid, dan linezolid (BPaL) jika resisten terhadap fluorokuinolon. Pemberian BPaL dapat dilanjutkan hingga sembilan bulan (39 minggu) jika terdapat keterbatasan dalam konversi kultur dan penilaian respon klinis pada bulan ke-4 hingga ke-6.⁴

Rekomendasi terapi lain yang dapat digunakan dalam penatalaksanaan MDR-TB menurut WHO adalah pemberian agen oral selama 9 bulan. Terapi fase awal dapat diberikan selama empat bulan. Namun, apabila hasil kultur sputum masih positif pada akhir bulan ke-4, maka terapi fase awal dapat diperpanjang menjadi

enam bulan. Terapi fase lanjutan diberikan selama 5 bulan. Terapi fase awal terdiri dari bedaquiline (digunakan hanya 6 bulan saja), levofloksasin atau moksifloksasin, klofazimin, ethionamide, etambutol, isoniazid dosis tinggi, dan pirazinamid (4-6 Bdq_(6bulan)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto) atau bedaquiline (hanya diberikan 6 bulan saja), linezolid (hanya diberikan selama 2 bulan pertama), levofloksasin atau moksifloksasin, klofazimin, etambutol, isoniazid dosis tinggi, dan pirazinamid (4-6 Bdq_(6bulan)-Lzd_(2bulan)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh). Fase lanjutan terdiri dari levofloksasin/moksifloksasin, klofazimin, pirazinamid, dan etambutol (5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E).⁴



Gambar 1. Diagram alur penelusuran artikel

Terapi jangka panjang juga menjadi salah satu rekomendasi terapi pada MDR-TB. Terapi jangka panjang (18-20 bulan) menggunakan 3 obat dari Grup A (levofloksasin atau moksifloksasin, bedaquiline, dan linezolid) dikombinasikan dengan minimal 1 obat dari Grup B (klofazimin, dan sikloserin atau terizidone). Apabila tidak dapat menggunakan komposisi dari Grup A dan Grup B, maka dapat ditambahkan obat Grup C (etambutol, delamanid, pirazinamid, imipenem–cilastatin atau meropenem, amikasin atau streptomisin, ethionamide atau protionamide, dan *p-aminosalicylic acid*).⁴

Apabila mengacu pada hasil sintesis di **Tabel 2**, rejimen terapi MDR-TB yang digunakan mengacu pada penatalaksanaan MDR-TB oleh WHO, namun dengan komposisi obat yang berbeda-beda. Adanya perbedaan terapi pada setiap wilayah dapat disebabkan oleh pola resistensi yang berbeda. Pemilihan terapi pada MDR-TB harus disesuaikan dengan pola resistensi bakteri guna mencapai efektivitas terapi. Selain itu, ketersediaan dan biaya obat, serta kapasitas sistem kesehatan juga merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi perbedaan rejimen terapi MDR-TB pada berbagai wilayah. Rejimen yang intensif dapat diimplementasikan di wilayah yang memiliki sumber daya dan sistem kesehatan yang kuat.^{4,15,20}

Beberapa jenis obat yang digunakan dalam terapi MDR-TB, seperti seperti moksifloksasin, linezolid, klofazimin, bedaquiline, delamanid, rifapentine, dan pretonamid merupakan obat-obat yang sedang dalam uji klinis fase dua dan tiga seperti yang tertera dalam **Gambar 2**.⁸ Penatalaksanaan MDR-TB dengan menggunakan kombinasi obat-obat baru lebih efektif, memiliki profil efek samping yang dapat ditoleransi oleh

pasien, dan memperpendek rejimen pengobatan pasien. Durasi terapi yang panjang menyebabkan rendahnya kepatuhan pasien sehingga dapat menjadi hambatan dalam penatalaksanaan MDR-TB.²¹



Gambar 2. Tahapan uji pre-klinik dan uji klinik obat-obat MDR-TB

Profil Efektivitas pada Pengobatan MDR-TB

Penatalaksanaan MDR-TB yang tersaji dalam **Tabel 2** terdiri dari berbagai macam rekomendasi terapi sesuai dengan pedoman WHO, namun dengan komposisi obat yang bervariasi. Apabila diamati secara deskriptif pada hasil sintesis artikel, efektivitas terapi MDR-TB menggunakan berbagai rejimen terapi dengan obat-obat yang direkomendasikan WHO menunjukkan angka kesembuhan yang tinggi (*cured*>50%) baik dalam terapi jangka pendek maupun jangka panjang.^{18,19,22-25} Empat penelitian yang dilakukan di rumah sakit di China menunjukkan persentase angka kesembuhan yang bervariasi. Penelitian yang menggunakan rejimen terapi bedaquiline-levofloksasin-linezolid-sikloserin-klofazimin selama 6 bulan hingga 12 bulan, menunjukkan persentase angka kesembuhan tertinggi mencapai 82%.¹⁹ Penelitian yang dilakukan di sebuah Klinik di Thailand yang menggunakan rejimen terapi MDR-TB dengan BPAL menunjukkan persentase angka kesembuhan mencapai 90%.²³ Penelitian yang dilakukan di rumah sakit di Pakistan menggunakan rejimen terapi isoniazid-pirazinamide-etambutol-amikasin-levofloksasin, ethionamide, dan klofazimin selama 9 hingga 11 bulan menunjukkan persentase kesembuhan 75,8%.²⁵

Dalam sebuah *systematic review* yang mengkaji tentang efektivitas pada terapi MDR-TB jangka pendek menyatakan bahwa terapi MDR-TB jangka pendek efektif dalam mengobati MDR-TB. Terapi yang paling efektif menurut kajian tersebut adalah kanamisin-isoniazid-klofazimin-etambutol-protionamide-pirazinamid-gatifloksasin dalam fase intensif selama empat bulan dan klofazimin-etambutol- pirazinamid-gatifloksasin-protionamide dalam fase lanjutan selama delapan bulan. Dalam *systematic review* tersebut tidak ada terapi yang menggunakan bedaquiline.¹⁵ Pada kajian literatur ini, terdapat rejimen terapi MDR-TB yang menggunakan bedaquiline sebagai salah satu rejimen baru yang dirilis oleh WHO.

Bedaquiline merupakan salah satu obat MDR-TB terbaru yang telah disetujui penggunaannya oleh WHO. Bedaquiline mampu menghambat respirasi bakteri bahkan pada bakteri yang tidak aktif melalui penghambatan sintesis adenosine trifosfat (ATP). Bedaquiline direkomendasikan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) apabila rejimen terapi MDR-TB tidak efektif atau jika terjadi resistensi terhadap fluorokuinolon. Namun, penggunaan bedaquiline hanya dibatasi hingga enam bulan pada kasus MDR-TB.^{21,26}

Penggunaan bedaquiline yang dikombinasikan dengan klofazimin mampu meningkatkan efektivitas bedaquiline terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Namun, penggunaan klofazimin menimbulkan efek samping yang menyebabkan perubahan pada warna kulit, khususnya pada orang Asia. Selain itu, harga klofazimin masih cukup mahal. Oleh karena itu, pada beberapa kasus, klofazimin diganti dengan sikloserin.^{18,19} Sikloserin merupakan Grup B dari terapi MDR-TB yang memiliki efektivitas antibakteri dengan harga yang lebih murah dibandingkan klofazimin.¹⁸

Pada hasil sintesis dapat diamati bahwa seluruh kombinasi terapi melibatkan penggunaan golongan fluorokuinolon. Selain itu, pada kombinasi terapi yang menggunakan bedaquiline, maka tidak digunakan amikasin. Hanya satu artikel yang melaporkan penelitian di rumah sakit di Pakistan dengan penggunaan

kombinasi amikasin dan bedaquiline. Golongan fluorokuinolon (levofloksasin, moksifloksasin, dan gatifloksasin) merupakan golongan antibiotik spektrum luas yang digunakan untuk infeksi saluran nafas. Golongan fluorokuinolon merupakan komponen penting pada rejimen MDR-TB lini kedua yang merupakan salah satu kombinasi dari rejimen terapi BPALM dan merupakan salah satu antibiotik Grup A. Beberapa studi menunjukkan bahwa golongan fluorokuinolon memiliki efektivitas yang sangat baik, khususnya pada pengobatan MDR-TB yang resisten terhadap INH dan berpotensi mempersingkat durasi terapi.^{21,27} Fluorokuinolon mampu menghambat girase *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan aktif terhadap mikobakterium persisten yang tidak bereplikasi. Namun, resistensi terhadap fluorokuinolon berkembang sangat cepat dan dapat terjadi resistensi silang, sehingga memerlukan hasil pemeriksaan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon sebelum digunakan dalam terapi.^{26,28,29}

Amikasin merupakan antibiotik spektrum luas dari golongan aminoglikosida yang bersifat bakterisidal. Amikasin menunjukkan aktivitas yang sangat baik terhadap *Mycobacterium*. Amikasin mampu menghambat sintesis protein penting pada bakteri. Selain itu, amikasin juga mampu mengikat subunit ribosom 30S pada bakteri dan mengganggu pengikatan mRNA dan situs akseptor tRNA yang mengakibatkan terjadinya kesalahan translasi sehingga dapat menghambat sintesis protein bakteri.²⁶

Profil Efek Samping pada Pengobatan MDR-TB

Berdasarkan hasil sintesis pada **Tabel 2**, angka kejadian efek samping pada terapi MDR-TB lebih kecil dibandingkan dengan efektivitas terapi.^{18,19,22-25} Namun, pada penelitian yang dilakukan di Rumah sakit di Wuhan Jinyintan-China pada periode Juli 2019-Desember 2020, menunjukkan adanya efek samping yang timbul pada semua subjek penelitian. Efek samping tersebut antara lain: mual dan muntah akibat penggunaan protionamide, gatifloksasin, dan etambutol; hiperurisemia akibat penggunaan pirazinamid, dan hiperpigmentasi akibat klofazimin.²⁴ Pada hasil sintesis di **Tabel 2** juga dapat diamati bahwa rejimen terapi yang menggunakan protionamide, fluorokuinolon, dan etambutol menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan. Dalam sebuah *systematic review* yang mengkaji efek samping pada terapi MDR-TB yang menggunakan rejimen terapi kanamisin-isoniazid-klofazimin-etambutol-protionamide-pirazinamide-gatifloksasin menunjukkan bahwa persentase kejadian efek samping pada saluran pencernaan paling tinggi dibandingkan efek samping lainnya.¹⁵

Hasil sintesis pada **Tabel 2** menunjukkan bahwa terdapat tiga artikel yang menyatakan bahwa rejimen terapi yang menggunakan pirazinamid menimbulkan efek samping hiperurisemia. Namun, dari hasil sintesis juga dapat diamati bahwa pirazinamid juga mampu menyebabkan terjadinya peningkatan enzim liver bahkan bersifat hepatotoksik.^{18,22,24} Sebuah kajian literatur tentang efek samping pada terapi MDR-TB menyatakan bahwa hepatotoksik merupakan salah satu efek samping dari penggunaan pirazinamid. Selain itu, penggunaan pirazinamid juga dapat menyebabkan terjadinya elevasi enzim liver dan bersifat hepatotoksik.³⁰

Selain pirazinamid, penggunaan klofazimin juga memiliki potensi efek samping kerusakan pada liver. Terdapat dua artikel dalam kajian literatur ini yang menunjukkan efek samping kerusakan liver dari rejimen yang mengandung klofazimin.^{19,24} Terdapat satu artikel yang mengkombinasikan penggunaan klofazimin dan pirazinamid yang menyebabkan terjadinya hepatotoksitas pada 24 pasien dari total 42 pasien.²⁴ Dalam sebuah *systematic review* yang mengkaji efek samping pada terapi MDR-TB yang menggunakan rejimen terapi kanamisin-isoniazid-klofazimin-etambutol-protionamide-pirazinamide-gatifloksasin selama 8 bulan dan dilanjutkan selama 4 bulan menunjukkan bahwa efek samping pada liver merupakan efek samping dengan persentase tertinggi yaitu 48,8%.¹⁵ Selain menyebabkan kerusakan pada liver, salah satu efek samping klofazimin yang sering terjadi adalah hiperpigmentasi. Hal ini disebabkan karena adanya penumpukan klofazimin di bawah permukaan kulit. Hal ini sejalan dengan sebuah kajian yang menyatakan bahwa hiperpigmentasi merupakan efek samping yang sering terjadi pada penggunaan klofazimin.³¹

Tabel 2. Kajian Efektivitas dan Efek Samping Pengobatan MDR-TB

Nama Penulis	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Intervensi	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi	Efektivitas			Efek Samping (n=angka kejadian)	Referensi
						Kategori	Angka Kejadian (n)	Persentase (%)		
Sun W, Wu Z, Zhou Y, et al.	Observasional	114 pasien yang terdiri dari: • 36 pasien dengan kasus baru yang diterapi MDR-TB • 78 pasien dengan kasus yang lama yang diterapi kembali dengan terapi MDR-TB	<ul style="list-style-type: none"> Fase awal selama 6 bulan: amikasin, moksifloksasin/levofloksasin, sikloserin, protionamide, pasiniazine, dan pirazinamid Fase lanjutan selama 12 bulan: moksifloksasin/levofloksasin, sikloserin, protionamide, pasiniazine, dan pirazinamid 	<ul style="list-style-type: none"> Pasien dengan MDR-TB yang resisten terhadap INH dan RIF Pasien yang belum mendapatkan injeksi fluorokuinolon Tidak resisten terhadap fluorokuinolon Pasien MDR-TB yang telah menerima terapi lini pertama atau tidak pernah menerima terapi lini pertama atau menerima terapi lini kedua kurang dari 1 bulan 	<ul style="list-style-type: none"> Pasien pre XDR-TB dan XDR-TB yang resisten terhadap fluorokuinolon dan agen injeksi lini kedua Pasien MDR-TB dengan penyakit serius dan penyakit sistem imun Pasien TB ekstraparu Pasien HIV atau pasien yang terinfeksi virus lain Pasien yang mengkonsumsi agen immunosupresan Mengkonsumsi fluorokuinolon lenih dari 1 bulan dalam jangka waktu 6 bulan Pasie hamil, lanjut usia, dan bayi 	<i>Cured</i>	86	75,4	Amikasin (n=12) <ul style="list-style-type: none"> Kehilangan pendengaran (n=5) Disfungsi renal (n=7) Pirazinamid (n=6) <ul style="list-style-type: none"> Elevasi alanin aminotransferase (n=3) Gout (n=3) Moksifloksasin (n=2) <ul style="list-style-type: none"> Kemerahan pada kulit (n=1) Gangguan pencernaan (n=1) 	18
						<i>Completed treatment</i>	5	4,4		
						<i>Failure</i>	10	8,8		
						<i>Default</i>	11	9,6		
						<i>Death</i>	2	1,8		
Yao G, Zhu M, Nie Q, et al.	Eksprimental	68 pasien	<ul style="list-style-type: none"> 34 pasien dalam Grup eksperimental yang diberikan bedaquiline^a, levofloksasin^b, linezolid^c, sikloserin^d, dan klofazimin^e selama 6 bulan lalu dilanjutkan hingga 12 bulan tanpa bedaquiline. 	<ul style="list-style-type: none"> Pasien MDR-TB dengan kriteria: Usia > 18 tahun, tidak hamil, dan tidak memiliki penyakit jantung, 	<ul style="list-style-type: none"> Pasien pre XDR-TB dan XDR-TB yang resisten terhadap fluorokuinolon dan agen injeksi lini kedua Terinfeksi bakteri lain selain <i>mycobacteria</i> Penyakit komorbid yang parah 	<i>Cured pada Grup eksperimental</i>	28	82	<ul style="list-style-type: none"> Neuritis optik pada Grup kontrol (n=1) Gagal fungsi hati pada Grup kontrol (n=1) Gangguan mental berat dengan kecenderungan bunuh diri pada Grup 	19
						<i>Cured pada Grup kontrol</i>	19	56		
						<i>Failure pada Grup eksperimental</i>	5	15		
						<i>Failure pada Grup kontrol</i>	13	38		

Nama Penulis	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Intervensi	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi	Efektivitas			Efek Samping (n=angka kejadian)	Referensi
						Kategori	Angka Kejadian (n)	Persentase (%)		
			<ul style="list-style-type: none"> 34 pasien dalam Grup bedaquiline^a, levofloksasin^b, linezolid^c, sikloserin^d, dan protionamide^f/etambutol^g selama 6 bulan lalu dilanjutkan hingga 12 bulan tanpa bedaquiline. 	liver, ginjal, dan kejiwaan	<ul style="list-style-type: none"> Pasien HIV-AIDS 	<i>Default</i> pada Grup eksperimental <i>Default</i> pada Grup kontrol <i>Death</i> pada Grup eksperimental <i>Death</i> pada Grup kontrol	1 1 0 1	3 3 0 3	<ul style="list-style-type: none"> eksperimental (n=1) Mielosupresi pada Grup kontrol (n=1) dan pada Grup eksperimental (n=1) 	
Sun F, Li Y, Chen Y, et al.	Eksperimental	<ul style="list-style-type: none"> 76 pasien pada Grup Reguler 76 pasien pada Grup optimasi 	<ul style="list-style-type: none"> Grup Reguler: pirazinamid, amikasin, levofloksasin, protionamide, dan klaritromisin atau sikloserin selama 24 bulan Grup Optimasi-Sensitif terhadap pirazinamid (PZA-S) <ul style="list-style-type: none"> Fase intensif selama 6 bulan: pirazinamid, amikasin, levofloksasin, klaritromisin, dan protionamide Fase lanjutan selama 6 bulan: pirazinamid, levofloksasin, klaritromisin, dan protionamide Grup Optimasi-Resisten terhadap pirazinamid (PZA-R) <ul style="list-style-type: none"> Fase intensif selama 6 bulan: isoniazid, amikasin, levofloksasin, klaritromisin, dan protionamide 	<ul style="list-style-type: none"> Pasien MDR-TB usia 18-65 tahun 	<ul style="list-style-type: none"> Pasien dengan XDR-TB <i>Karnofsky performance</i> ≤ 50 Pasien HIV 	<i>Cured</i> pada Grup reguler <i>Cured</i> pada Grup optimasi PZA-S <i>Cured</i> pada Grup optimasi PZA-R <i>Completed treatment</i> pada Grup reguler <i>Completed treatment</i> pada Grup optimasi PZA-S <i>Completed treatment</i> pada Grup optimasi PZA-R	37 40 14 5 3 2	48,7 78,4 56,0 6,6 3,9 8,0	<ul style="list-style-type: none"> Hipokalemia: <ul style="list-style-type: none"> Grup reguler (n=25) Grup optimasi PZA-S (n=5) Grup optimasi PZA-R (n=4) Mual dan muntah: <ul style="list-style-type: none"> Grup reguler (n=20) Grup optimasi PZA-S (n=6) Grup optimasi PZA-R (n=4) Kerusakan liver: <ul style="list-style-type: none"> Grup reguler (n=17) Grup optimasi PZA-S (n=15) Grup optimasi PZA-R (n=4) Arthralgia: <ul style="list-style-type: none"> Grup reguler (n=16) Grup optimasi PZA-S (n=6) Grup optimasi PZA-R (n=1) Hipotiroid: <ul style="list-style-type: none"> Grup reguler (n=10) 	22

Nama Penulis	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Intervensi	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi	Efektivitas			Efek Samping (n=angka kejadian)	Referensi
						Kategori	Angka Kejadian (n)	Persentase (%)		
			➢ Fase lanjutan selama 6 bulan: isoniazid, levofloksasin, klaritromisin, dan protionamide			Failure pada Grup reguler	29	38,2	➢ Grup optimasi PZA-S (n=6)	
						Failure pada Grup optimasi PZA-S	7	13,7	➢ Grup optimasi PZA-R (n=3)	
						Failure pada Grup optimasi PZA-R	6	24,0	• Kehilangan pendengaran	
						Default pada Grup reguler	5	6,6	➢ Grup reguler (n=10)	
						Default pada Grup optimasi PZA-S	2	3,9	➢ Grup optimasi PZA-S (n=5)	
						Default pada Grup optimasi PZA-R	3	12	➢ Grup optimasi PZA-R (n=3)	
									• Hiperurisemia:	
									➢ Grup reguler (n=5)	
									➢ Grup optimasi PZA-S (n=12)	
									➢ Grup optimasi PZA-R (n=1)	
									• Kemerahan pada kulit:	
									➢ Grup reguler (n=6)	
									➢ Grup optimasi PZA-S (n=1)	
									➢ Grup optimasi PZA-R (n=1)	
Sangsay unh P, Sanchat T, Chuchot taworn C, Cheewa kul K, Rattana wai S.	Observasional	28 pasien terdiri dari: <ul style="list-style-type: none"> • 10 BPaL • 18 BPaLM 	<ul style="list-style-type: none"> • Bedaquiline 400 mg sekali sehari selama 2 minggu dilanjutkan 200 mg tiga kali seminggu selama 24 minggu • Linezolid 600 mg sehari sekali selama 26 minggu. Dosis dapat diturunkan atau dapat dihentikan jika mengalami efek samping setelah 8 minggu pemberian 	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien MDR-TB tanpa HIV 	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien TB ekstraparu • Pasien hamil • Pasien dengan berat badan <35 kg • Menggunakan salah satu obat tuberkulosis kurang dari 1 bulan 	<i>Favaroble outcome (Cured dan completed treatment) pada Grup BPaL</i>	9	90	<ul style="list-style-type: none"> • Mual dan sakit kepala (n=22) • Perpanjangan interval QT: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Grup BPaLM (n=1) • Neuropati: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Grup BPaL (n=2) ➢ Grup BPaLM (n=4) • Gangguan penglihatan: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Grup BPaL (n=1) 	23
						<i>Favaroble outcome (Cured dan completed treatment) pada Grup BPaLM</i>	14	77,7		

Nama Penulis	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Intervensi	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi	Efektivitas			Efek Samping (n=angka kejadian)	Referensi
						Kategori	Angka Kejadian (n)	Persentase (%)		
			<ul style="list-style-type: none"> Pretomanid 200 mg sehari sekali selama 26 minggu Moksifloksasin 400 mg sehari sekali selama 26 minggu apabila tidak resisten terhadap fluorokuinolon 			<i>Failure</i> pada Grup BPaL	0	0	➢ Grup BPaLM (n=2)	
						<i>Failure</i> pada Grup BPaLM	1	5,6		
						<i>Death</i> pada Grup BPaL	1	10		
						<i>Death</i> pada Grup BPaLM	1	0		
Nie Q, Tao L, Li Y, et al.	Observasional	42 pasien	<ul style="list-style-type: none"> Fase intensif selama 4 bulan: amikasin, gatifloksasin, klofazimin, isoniazid, protionamide, etambutol, dan pirazinamid Fase lanjutan selama 12 bulan: gatifloksasin, klofazimin, etambutol, dan pirazinamid 	<ul style="list-style-type: none"> Pasien MDR-TB berusia >15 tahun 	<ul style="list-style-type: none"> Pasien hamil Pasien dengan kondisi klinis yang buruk Kontraindikasi terhadap obat yang digunakan dalam penelitian Resisten terhadap fluorokuinolon 	<i>Cured</i> : 33 <i>Completed treatment</i> <i>Failure</i> <i>Default</i> <i>Death</i>	33 2 6 1 0	- - - - -	Protionamide, Gatifloksasin, dan Etambutol <ul style="list-style-type: none"> Mual dan muntah (n=42) Pirazinamid <ul style="list-style-type: none"> Hiperurisemia (n=42) Klofazimin <ul style="list-style-type: none"> Hiperpigmentasi (n=42) Amikasin <ul style="list-style-type: none"> Ototoksitas (n=17) Nefrotoksitas (n=12) Isoniazid <ul style="list-style-type: none"> Leukopenia (n=4) Neuropati peripheral (n=1) Pirazinamid, Protionamide, dan Isoniazid <ul style="list-style-type: none"> Hepatotoksitas (n=24) Etambutol	24

Nama Penulis	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Intervensi	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi	Efektivitas		Efek Samping (n=angka kejadian)	Referensi	
						Kategori	Angka Kejadian (n)			Persentase (%)
								<ul style="list-style-type: none"> Neuritis optik (n=2) <p>Gatifloksasin dan Klofazimin</p> <ul style="list-style-type: none"> Perpanjangan interval QT (n=17) <p>Protionamide</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotiroid (n=2) Pireksia (n=1) <p>Isoniazid dan Gatifloksasin</p> <ul style="list-style-type: none"> Gejala kejiwaan (n=3) 		
Munir MK, Saeed MS, Haider SZ, Shamim S	Observasional	<ul style="list-style-type: none"> 65 dengan pengobatan jangka pendek 66 dengan pengobatan jangka panjang 	<ul style="list-style-type: none"> Jangka pendek (9-11 bulan): Isoniazid, pirazinamid, etambutol, amikasin, levofloksasin, ethionamide, dan klofazimin. Jangka panjang (18-24 bulan): Isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, amikasin, levofloksasin, ethionamide, klofazimin, bedaquiline, dan delamanid. 	<ul style="list-style-type: none"> Pasien MDR-TB yang belum mendapatkan pengobatan lini kedua dan tidak intoleran terhadap obat yang diberikan 	-	<p><i>Cured</i> pada terapi jangka pendek</p> <p><i>Cured</i> pada terapi jangka panjang</p> <p><i>Completed treatment</i> pada terapi jangka pendek</p> <p><i>Completed treatment</i> pada terapi jangka panjang</p> <p><i>Failure</i> pada terapi jangka pendek</p> <p><i>Failure</i> pada terapi jangka panjang</p>	<p>50</p> <p>48</p> <p>9</p> <p>9</p> <p>0</p> <p>4</p>	<p>75,8</p> <p>73,8</p> <p>13,6</p> <p>13,8</p> <p>0</p> <p>6,2</p>	<ul style="list-style-type: none"> Muntah <ul style="list-style-type: none"> ➢ Grup jangka pendek (n=16) ➢ Grup jangka panjang (n=26) Iritasi <ul style="list-style-type: none"> ➢ Grup jangka pendek (n=0) ➢ Grup jangka panjang (n=9) Lemah dan lesu <ul style="list-style-type: none"> ➢ Grup jangka pendek (n=2) ➢ Grup jangka panjang (n=8) Nyeri sendi <ul style="list-style-type: none"> ➢ Grup jangka pendek (n=17) ➢ Grup jangka panjang (n=29) Kehilangan pendengaran 	25

Nama Penulis	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Intervensi	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi	Efektivitas		Efek Samping (n=angka kejadian)	Referensi
						Kategori	Angka Kejadian (n)		
						Death pada terapi jangka pendek	3	4,5	➤ Grup jangka pendek (n=2) ➤ Grup jangka panjang (n=2)
						Death pada terapi jangka panjang	4	6,2	• Gangguan penglihatan ➤ Grup jangka pendek (n=) ➤ Grup jangka panjang (n=8)

Keterangan:

XDR-TB: *Extensively Drug Resistance Tuberculosis*

^aBedaquiline 400 mg sekali sehari selama 2 minggu dilanjutkan dengan 200 mg 3 kali seminggu selama 22 minggu

^bLevofloksasin 750 mg sekali sehari untuk pasien dengan berat badan <45 kg dan 1000 mg untuk pasien dengan berat badan >45 kg

^cLinezolid 600 mg sekali sehari

^dSikloserin 250 mg dua kali sehari untuk pasien dengan berat badan <45 kg; 250 mg pada pagi hari dan 500 mg pada malam hari untuk pasien dengan berat badan >45 kg

^eKlofazimin 100 mg sekali sehari

^fProtonamide 300 mg dua kali sehari untuk pasien dengan berat badan <45 kg; 400 mg dua kali sehari untuk pasien dengan berat badan >45 kg

^gEtambutol 750 mg sekali sehari untuk pasien dengan berat badan <45 kg; 1000 mg sekali sehari untuk pasien dengan berat badan >45 kg

Hasil sintesis artikel juga menunjukkan adanya efek samping yang parah sehingga penggunaan obat harus dihentikan. Hal tersebut terjadi pada penggunaan amikasin yang menyebabkan pasien kehilangan pendengaran dan disfungsi renal pada penelitian yang dilakukan di rumah sakit Shanghai-China.¹⁸ Penggunaan amikasin pada MDR-TB menunjukkan efektivitas yang baik, namun, memiliki efek samping yaitu kehilangan pendengaran dan disfungsi ginjal. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di Rumah sakit di Shanghai-China pada periode Januari 2017-Juni 2018, menunjukkan bahwa 1 dari 12 kejadian efek samping kehilangan pendengaran dan disfungsi ginjal bersifat permanen.¹⁸ Efek samping yang ditimbulkan oleh amikasin bergantung pada dosis, sehingga perlu dilakukan pengawasan yang ketat dalam pemberian amikasin.³²

Kajian literatur ini mengamati efektivitas dan efek samping pada terapi MDR-TB baik jangka pendek maupun jangka panjang. MDR-TB merupakan masalah global dengan berbagai tantangan dalam pemilihan terapi. Berbagai manajemen terapi MDR-TB dengan variasi obat dan waktu yang berbeda menunjukkan efektivitas dan efek samping yang bervariasi. Penggunaan obat-obat baru sesuai rekomendasi WHO menunjukkan tingkat penyembuhan yang tinggi. Namun, pengobatan jangka panjang disertai efek samping akan mempengaruhi kepatuhan pasien.^{21,27} Secara menyeluruh dapat diamati bahwa efek samping dapat terjadi pada semua rejimen terapi MDR-TB. Oleh karena itu, terapi MDR-TB harus dipantau secara ketat untuk mengurangi kejadian efek samping.

SIMPULAN

Efektivitas terapi MDR-TB dengan menggunakan berbagai rejimen terapi dengan obat-obat baru yang direkomendasikan oleh WHO menunjukkan angka kesembuhan yang tinggi baik pada terapi jangka panjang maupun jangka pendek, namun terdapat berbagai macam efek samping yang dialami oleh pasien. Terapi MDR-TB dengan rejimen BPaL memiliki persentase angka kesembuhan mencapai 90% dengan kejadian efek samping yang paling rendah yaitu mual dan sakit kepala yang terjadi pada 22 pasien dari 28 pasien, serta neuropati dan gangguan penglihatan yang terjadi pada 1 pasien dari 28 pasien. Namun, pemilihan rejimen terapi sebaiknya berdasarkan pada hasil pemeriksaan kultur, kondisi pasien, serta ketersediaan obat di masing-masing negara. Selain itu, perlu dilakukan monitoring rutin oleh pengawas minum obat untuk meningkatkan kepatuhan pasien agar tercapai efektivitas terapi MDR-TB dan mengurangi risiko efek samping obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Hibah Internal Fakultas Farmasi Tahun 2023/2024.

KONFLIK KEPENTINGAN

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 (World Health Organization, 2019). Published online 2019.
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2022*; 2022.
3. Kemenkes. *Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis Tahun 2021*. Kementerian Kesehatan RI; 2021.
4. World Health Organization. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis*; 2022.
5. Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Tuberculosis—an overview. *Public Heal Emerg*. 2016;1(November):37-37. doi:10.21037/phe.2016.10.04
6. Bansal R, Sharma D, Singh R. Tuberculosis and its Treatment: An Overview. *Mini-Reviews Med Chem*. 2016;18(1):58-71. doi:10.2174/1389557516666160823160010
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Published online 2015.
8. The Working Group for New TB Drugs. No Title. Clinical Pipeline. 2016. Accessed July 31, 2024. https://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical?field_advancing_value=1&field_submitted_for_registration_value%5B%5D=1
9. The U.S. Food and Drug Administration. No Title. FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs. 2019. Accessed July 30, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-resistant-forms-tuberculosis-affects-lungs>
10. The U.S. Food and Drug Administration. No Title. Drug Approval Package. 2020. Accessed July 31, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21024S5_Priftin.cfm
11. Rahman N, Meng SK, Ahmed IA. Current Review of the Use of Linezolid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Effectiveness and Management of Side Effects. *Int J Biotechnol Biomed*. 2024;1(1):89-102. doi:<https://doi.org/10.31674/ijbb.2024.v01i01.005>
12. Ari Kusuma Yana IGA, Herawati F. Efektivitas Dan Keamanan Terapi dengan Rejimen Bedaquiline dalam Terapi Multidrug-Resistant Tuberculosis (TB-MDR): Kajian Sistematis. *Pharm J Indones*. 2022;7(2):129-138. doi:10.21776/ub.pji.2022.007.02.8
13. Thariqulhaq MF, Wahyono TYM. The Effectiveness And Safety Of Bedaquiline-Containing Regimens In The Treatment Of Patients With Multi-Drug Resistant Tuberculosis (Mdr-Tb): A Systematic Literature Review. *J EduHealth*. 2023;14(03):1382-1392. doi:<https://doi.org/10.54209/jurnaleduhealth.v14i3.2678>
14. Sari E, Zakiah N, Santoso P, Barliana MI. Efektivitas Terapi Bedaquilin Dan Delamanid Pada Pengobatan Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB): Sebuah Review. *J Sains dan Teknol Farm Indones*. 2020;9(1).
15. Mahardani PN, Wati DK, Siloam A, Savitri NPA, Manggala AK. Effectiveness and safety of short-term

- regimen for multidrug-resistant tuberculosis treatment: a systematic review of cohort studies. *Oman Med J*. 2022;37(1):e337. doi:<https://doi.org/10.5001/omj.2021.64>
16. Wu S, Zhang Y, Sun F, et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2016;23(2):e521-e530. doi:10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a
 17. Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med*. 2015;8(1):2-10. doi:<https://doi.org/10.1111/jebm.12141>
 18. Sun W, Wu Z, Zhou Y, et al. A highly effective and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter prospective study in China. *BMC Infect Dis*. 2021;21:1-9. doi:<https://doi.org/10.1186/s12879-021-06553-2>
 19. Yao G, Zhu M, Nie Q, et al. Improved outcomes following addition of bedaquiline and clofazimine to a treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *J Int Med Res*. 2023;51(1):03000605221148416. doi:10.1177/03000605221148416
 20. D'Ambrosio L, Bothamley G, Luna JAC, et al. Team approach to manage difficult-to-treat TB cases: experiences in Europe and beyond. *Pulmonology*. 2018;24(2):132-141. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.10.005>
 21. Tiberi S, Buchanan R, Caminero JA, et al. The challenge of the new tuberculosis drugs. *Presse Med*. 2017;46(2):e41-e51. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.016>
 22. Sun F, Li Y, Chen Y, et al. Introducing molecular testing of pyrazinamide susceptibility improves multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2019;53(3). doi:10.1183/13993003.01770-2018
 23. Sangsayunh P, Sanchat T, Chuchottaworn C, Cheewakul K, Rattanawai S. The use of BPAL containing regimen in the MDR/PreXDR TB treatments in Thailand. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2024;34:100408. doi:10.1016/j.jctube.2023.100408
 24. Nie Q, Tao L, Li Y, et al. High-dose gatifloxacin-based shorter treatment regimens for MDR/RR-TB. *Int J Infect Dis*. 2022;115:142-148. doi:10.1016/j.ijid.2021.11.037
 25. Munir MK, Saeed MS, Haider SZ, Shamim S. Comparison of short term and long term multidrug resistant tuberculosis treatment outcomes in tertiary care settings. *J King Saud Univ*. 2024;36(4):103133. doi:10.1183/13993003.01770-2018
 26. Bhanu MLS. Anti-Tuberculosis Drugs and Mechanisms of Action: Review. *IJ Infect Disea*. 2023;4(2):1-7.
 27. Kwon YS, Jeong BH, Koh WJ. Tuberculosis: clinical trials and new drug regimens. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(3):280-286. doi:10.1097/MCP.0000000000000045
 28. Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase inhibitors: fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(9):a025320. doi:10.1101/cshperspect.a025320
 29. Chauhan A, Kumar M, Kumar A, Kanchan K. Comprehensive review on mechanism of action, resistance and evolution of antimycobacterial drugs. *Life Sci*. 2021;274:119301. doi:10.1016/j.lfs.2021.119301
 30. Jones NT, Abadie R, Keller CL, et al. Treatment and toxicity considerations in tuberculosis: A narrative review. *Cureus*. 2024;16(6). doi:10.7759/cureus.62698
 31. Nugraha RV, Yunivita V, Santoso P, Aarnoutse RE, Ruslami R. Clofazimine as a treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a review. *Sci Pharm*. 2021;89(2):19. doi:<https://doi.org/10.3390/scipharm89020019>
 32. Hong H, Dowdy DW, Dooley KE, et al. Risk of hearing loss among multidrug-resistant tuberculosis patients according to cumulative aminoglycoside dose. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(1):65-72. doi:<https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0062>