

**Prevalensi dan Faktor Risiko Kejadian Efek Samping Obat pada Pasien TB-MDR:  
Literature Review***Prevalence and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in MDR-TB Patients: Literature Review*Rahma Dewi Handari<sup>1\*</sup>, Sudarto Ronoatmodjo<sup>2</sup><sup>1</sup>Program Studi Magister Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia<sup>2</sup>Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia\*Korespondensi Penulis : [rahma.dewi22@ui.ac.id](mailto:rahma.dewi22@ui.ac.id)**Abstrak**

**Latar belakang:** Efek samping obat merupakan masalah kesehatan penting yang sering terjadi pada pengobatan *Tuberculosis Multi Drug Resistant* (TB-MDR) karena pengobatannya yang kompleks, bersifat toksik, durasi pengobatan yang lama. Perlunya mengetahui gambaran dan faktor risiko efek samping obat pasien TB-MDR sebagai upaya menurunkan risiko dan meningkatkan pengelolaan efek samping obat.

**Tujuan:** Untuk mengetahui gambaran efek samping dan faktor risiko yang berhubungan dengan efek samping obat pada pasien TB-MDR.

**Metode:** PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) digunakan pada metode penelitian ini. Artikel yang digunakan adalah artikel berbahasa Inggris dengan rentang waktu tahun 2013-2023 yang diperoleh dari database Pubmed, Proquest, Scopus dan Science Direct dengan kata kunci "adverse event", "adverse drug reaction", "drug resistant", "MDR", "tuberculosis", "predicted factor". Artikel yang di sertakan dalam penelitian ini adalah desain studi analitik dengan populasi studi pasien TB-MDR.

**Hasil:** Diperoleh 6 literatur yang membahas gambaran dan faktor risiko efek samping obat pada pasien TB-MDR dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Prevalensi efek samping pasien TB-MDR bervariasi antar studi, prevalensi berkisar antara 43,1%-87,7%. Efek samping yang sering terjadi adalah *ototoxicity*, *arthralgia*, *gastrointestinal disease*, *psychiatric disturbance*, *hepatotoxicity*, *dermatologic disease*. Faktor risiko efek samping adalah usia lebih tua, berat badan berlebih, memiliki riwayat efek samping, riwayat pengobatan TB sensitif obat (SO), komorbiditas, konsumsi alkohol, dan perokok aktif, paduan pengobatan TB-MDR tertentu (paduan jangka panjang, paduan individual, paduan tanpa bedaquiline), status pasien bekerja, tidak memperoleh transportasi untuk kontrol bulanan, *directly observed treatment short-course* (DOTS) dari fasilitas kesehatan perifer, dan keterlambatan pelaporan kasus TB-MDR lebih dari 1 bulan.

**Kesimpulan:** Efek samping obat pada pasien TB-MDR menjadi masalah kesehatan yang penting selama pengobatan. Terdapat variasi yang besar dalam prevalensi efek samping obat pada pasien TB-MDR tetapi mayoritas studi menunjukkan prevalensi efek samping lebih dari 50%. Memahami faktor risiko yang berhubungan dengan efek samping obat pada pasien TB-MDR penting untuk mencegah dan mengelola efek samping yang mungkin terjadi selama pengobatan TB-MDR sehingga keberhasilan pengobatan meningkat.

**Kata Kunci:** Efek Samping; Tuberkulosis; *Multi-drug Resistant*; Faktor Risiko

**Abstract**

**Background:** Adverse drug reaction is an important health problem that often occurs in the treatment of *Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)* because of the complex, toxic, and long duration of treatment. Important to know the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in MDR-TB patients to reduce and manage adverse drug reactions.

**Objective:** To determine the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in MDR-TB patients

**Method:** PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) is used as a method in this study. The articles used are English articles from 2013-2023 obtained from the Pubmed, Proquest, Scopus, and Science Direct databases with the keywords "adverse event", "adverse drug reaction", "drug-resistant", "MDR", "tuberculosis", "predicted factors". The included articles follow analytical study designs, focusing on study population restricted to MDR-TB Patients

**Results:** Obtained 6 articles that discussed the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in MDR-TB patients. The prevalence of adverse drug reactions in MDR-TB patients varies between studies, prevalence ranges from 43.1%-87.7%. Adverse drug reactions that often occur are *ototoxicity*, *arthralgia*, *gastrointestinal disease*, *psychiatric disturbance*, *hepatotoxicity*, and *dermatologic disease*. Risk factors for adverse drug reactions are older age, being overweight, having a history of adverse drug reactions, history of drug-sensitive TB (SO) treatment, comorbidities, alcohol consumption, active smoking, MDR-TB regimen (long-term and individual regimen, regimen without bedaquiline), working patient, not receiving transportation for monthly control, *directly observed treatment short-course (DOTS)* from peripheral health facilities, and delay reporting MDR-TB cases more than 1 month.

**Conclusion:** Adverse drug reactions in MDR-TB patients are an important health problem during treatment. There are large variations in the prevalence of adverse drug reactions in MDR-TB patients although the majority of studies have a prevalence of more than 50%. Understanding the risk factors of adverse drug reactions is useful to prevent and manage adverse drug reactions that may occur during MDR-TB to increase successful treatment in MDR-TB

**Keywords:** Adverse Drug Reaction; Tuberculosis; *Multi-drug Resistant*; Predicted Factor

## PENDAHULUAN

Penyakit Tuberkulosis termasuk Tuberkulosis resistan obat menjadi salah satu masalah utama kesehatan dunia. Sesuai klasifikasi WHO, tuberkulosis resisten obat (TB RO) mencakup TB yang resisten terhadap isoniazid, rifampicin-resistan (RR TB), *multi-drug resistant* (MDR-TB), *extensively drug resistant* TB (XDR-TB) dan Pre-XDR TB (2). TB-MDR merupakan tuberkulosis (TB) yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang telah resisten terhadap isoniazid dan rifampisin, dua obat anti-TB yang paling kuat sehingga tidak dapat diobati lagi dengan obat anti tuberkulosis (OAT) lini pertama. Berdasarkan *Global Tuberculosis Report* perkiraan jumlah kasus TB-MDR/RR pada tahun 2021 sekitar 450.000 kasus. Indonesia menjadi salah satu dari 10 negara penyumbang beban kasus global TB-MDR/RR tertinggi di dunia dengan perkiraan jumlah kasus TB-MDR/RR di Indonesia pada tahun 2021 adalah 28.000 kasus atau 10 per100.000 orang (1,2).

Pada pengobatan tuberkulosis resistan obat (TB RO), efek samping obat merupakan masalah kesehatan penting yang seringkali terjadi. Efek samping obat didefinisikan sebagai respons yang berbahaya dan tidak diinginkan terhadap suatu obat terjadi pada dosis normal dan biasanya digunakan pada manusia untuk profilaksis, diagnosis, pengobatan penyakit, atau untuk perubahan fungsi fisiologis (3). Pengobatan TB-MDR lebih kompleks, bersifat lebih toksik, memerlukan durasi pengobatan yang lebih lama dibandingkan dengan pengobatan OAT lini pertama sehingga efek samping obat seringkali terjadi dan menjadi masalah dalam pengobatan pasien TB-MDR.

Efek samping obat pada pasien TB-MDR dapat menyebabkan masalah kesehatan tambahan seperti gangguan pendengaran (ototoxicity), pencernaan (gastrointestinal disease), dan masalah kesehatan lainnya(4). Sebagian besar efek samping obat pada pasien TB-MDR bersifat ringan dan apabila terdeteksi secara dini umumnya dapat diatasi tanpa perlu dilakukan modifikasi paduan pengobatan atau penghentian pengobatan. Namun apabila efek samping tersebut tidak terdeteksi dan tidak dikelola dengan baik akan menimbulkan masalah kesehatan yang lebih berat dan serius. Beberapa efek samping yang berat dan serius pada pasien TB-MDR dapat mengakibatkan modifikasi atau penghentian pengobatan, terlebih apabila efek samping tidak terdeteksi mungkin dapat mengakibatkan pasien dirawat di rumah sakit dan kematian (mortalitas) (5). Efek samping obat yang terjadi selama pengobatan dapat menyebabkan terganggunya kepatuhan pengobatan pasien TB-MDR karena pasien menghentikan pengobatan sendiri sehingga berakibat pada efektivitas pengobatan berkurang, risiko resistensi obat meningkat dan kondisi penyakit pasien dapat memburuk (1,4). Efek samping obat dapat menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas pasien TB-MDR (4).

Prevalensi efek samping obat pada pasien TB-MDR secara global berkisar antara 69% hingga 96%(5). Berdasarkan tinjauan sistematis pada tahun 2013, 57,3% pasien TB-MDR mengalami efek samping, yang paling banyak dilaporkan adalah *gastrointestinal disorder*, *ototoxicity* dan *psychiatric disorder* (6). Beberapa penelitian sebelumnya di Nigeria, India dan Cina menunjukkan prevalensi efek samping pasien TB-MDR sebesar 99%, 61,1%, dan 47,1% dengan penggunaan jenis paduan pengobatan yang berbeda. Paduan pengobatan yang digunakan di Nigeria adalah paduan pengobatan standar (kanamycin/capreomycin, levofloxacin, cycloserine, protionamide, pyrazinamide), di India menggunakan paduan obat kanamycin, ofloxacin, cycloserin, ethionamide, pirazinamide, and ethambutol sedangkan di Cina menggunakan paduan pengobatan mengandung bedaquiline. Efek samping yang dilaporkan pada ketiga studi tersebut adalah *ototoxicity*, *electrolit imbalance*, *gastrointestinal disease* dan *psychiatric disorder*, *QT-prolongation*, *hepatotoxicity*, *anorexia*, pusing dan nyeri di tempat suntikan (7–9).

Faktor-faktor yang berkontribusi dalam peningkatan risiko efek samping pada pengobatan TB-MDR/TB resisten obat berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya adalah berat badan  $\geq 40$  kg, usia 25-49 tahun dan usia diatas 50 tahun, memiliki kondisi komorbiditas (diabetes melitus, hipertensi, *chronic obstructive pulmonary diseases*, asma), anemia, paduan pengobatan yang mengandung aminoglikosida, linezolid, atau pirazinamid dan peningkatan durasi pengobatan (bulan) (10–13). Selain itu berdasarkan hasil penelitian di Pakistan, usia lebih muda (usia  $\leq 44$  tahun) dan memiliki kavitas paru merupakan faktor risiko efek samping obat TB-MDR (14).

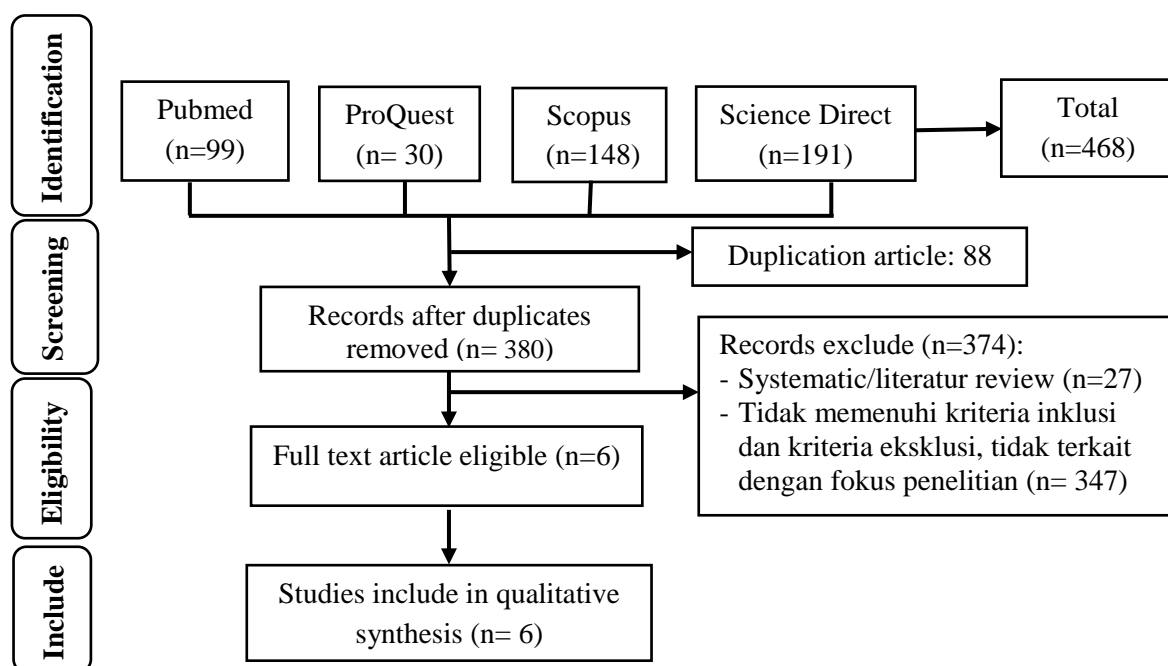
Sehubungan hal tersebut di atas, efek samping obat merupakan salah satu faktor yang berpengaruh pada mortalitas, morbiditas, kepatuhan pengobatan, dan terhentinya pengobatan TB-MDR yang akan berdampak pada keberhasilan pengobatan. Penting untuk mengetahui gambaran efek samping dan faktor risiko yang berhubungan dengan efek samping obat TB-MDR agar dapat mencegah dan menurunkan risiko efek samping dengan deteksi dini serta meningkatkan pengelolaan efek samping obat pada pasien TB-MDR sehingga keberhasilan pengobatan dan kualitas hidup pasien TB-MDR meningkat. Tujuan utama penelitian adalah untuk mengetahui gambaran efek samping dan faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya efek samping obat pada pasien TB-MDR selama pengobatan dengan OAT lini kedua.

## METODE

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) yang melalui empat tahap, yaitu identifikasi, skrining dan kelayakan hasil yang diterima, dan sintesis literatur. Pada tahap awal peneliti menentukan populasi (pasien TB-MDR), *exposure*

(faktor risiko ESO TB-MDR), *outcome* (efek samping pengobatan TB-MDR) dan desain studi (desain studi analitik) pada penelitian. Kriteria inklusi pada pencarian database adalah artikel/literatur berbahasa Inggris, artikel lengkap dan dapat diakses secara gratis, waktu publikasi antara tahun 2013-2023, desain studi analitik (studi kohort, *case control*, dan *cross-sectional*), dan artikel mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya efek samping pengobatan tuberkulosis pada pasien TB *multi-drug resistant* (MDR).

Kriteria eksklusi adalah *literatur review* atau *systematic review*, pasien TB Sensitif Obat (SO), *Extensively Drug Resistance* (XDR), atau Pre-XDR. Penelusuran literatur dilakukan dengan cara mengakses database elektronik Pubmed, Proquest, Scopus dan Science Direct. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur: (*adverse event OR adverse drug reaction*) AND (*drug resistant OR MDR*) AND *tuberculosis* AND (*factor OR predicted factor*). Berdasarkan hasil pencarian yang dilakukan di empat database tersebut diperoleh total 468 artikel yang kemudian dilakukan proses skrining dan kelayakan melalui kriteria inklusi dan eksklusi hingga didapatkan 6 artikel yang masuk dalam hasil *review* sebagaimana digambarkan dalam alur diagram PRISMA berikut:



**Gambar 1.** Diagram Alur Prisma

## HASIL

Dari 4 database yang digunakan dalam pencarian literatur (Pubmed, Proquest, Scopus dan Science Direct) selama 10 tahun terakhir (tahun 2013-2023) didapatkan 6 artikel yang terkait dengan topik faktor risiko efek samping obat tuberkulosis pada pasien TB-MDR yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Rincian hasil penelitian dari 6 artikel tersebut dapat dilihat pada tabel 1 berikut:

**Tabel 1.** Karakteristik Studi Faktor Risiko Efek Samping Obat Tuberkulosis Pada Pasien TB-MDR

No	Penulis/ Tahun terbit	Negara	Desain Studi	Sampel	Paduan Pengobatan	Hasil
1	Muhamma d Atif et all/ 2022 (15)	Pakistan	<i>Retrospecti ve Cohort study</i> (2014- 2016)	179 pasien TB- MDR	Paduan pengobatan 18-24 bulan: Amk/Km/Cm, Lfx, Eto, Cs, Z, vit B6  Paduan pengobatan individual	Hasil analisis multivariat menunjukkan faktor yang berhubungan dengan terjadinya efek samping dalam pengobatan TB-MDR adalah komorbiditas(diabetes melitus, penyakit liver, penyakit paru dan penyakit jantung) (aOR2,951;95% CI:423-6,118) dan status pasien yang bekerja (aOR3,445; 95% CI:1,188-9,993). Insidensi pasien mengalami setidaknya satu efek samping selama pengobatan TB-MDR adalah 63,7%.

				(minimal 4 obat lini kedua yang efektif dari grup A, B, C)	Sebagian besar pasien mengalami efek samping depresi (33%), <i>nausea dan vomiting</i> (27,4%), <i>joint pain/ arthralgia</i> (27,4%), <i>hearing disturbance</i> (8,9%), <i>psychosis/psychiatric disturbance</i> (7,3%)	
2	Paul Mukama Ategyek, et all/ 2023 (16)	Uganda, Afrika	<i>Retrospective cohort study</i> (tahun 2015-2020)	856 pasien TB-MDR	<p>Paduan pengobatan jangka pendek (9-12 bulan):(Km, Mfx, Pto, Cfz, Z, H dosis tinggi, E) dan 5 (Mfx, Cfz, Z, E)</p> <p>Paduan pengobatan jangka panjang (18–24 bulan): 6 (Km, Lfx, Eto, Cs) dan 18 (Lfx, Eto, Cs)</p> <p>Paduan individual</p> <p>Modifikasi paduan jangka pendek/ paduan standar</p>	<p>Hasil analisis multivariat menunjukkan faktor yang berhubungan dengan terjadinya efek samping dalam pengobatan TB-MDR adalah paduan pengobatan jangka panjang (adj.PR 1,4; 95%CI:1,07-1,76); paduan pengobatan individual (adj.PR1,5, 95%CI:1,11-1,93); tidak mendapat transportasi untuk pemantauan klinis bulanan (adj.PR1,9;95%CI:1,21-3,11); konsumsi alkohol (adj.PR 1,2 95%CI: 1,05-1,43); dan menerima DOT dari fasilitas kesehatan di perifer (adj.PR 1,6 95%CI: 1,10- 2,41).</p> <p>Faktor yang berhubungan dengan kemungkinan pasien mengalami efek samping lebih kecil adalah menerima pasokan makanan (adj.PR0,61, 95%CI: 0,51-0,71).</p> <p>Prevalensi pasien mengalami setidaknya satu efek samping selama pengobatan TB-MDR adalah 43,1%.</p> <p>Sebagian besar pasien mengalami efek samping <i>joint pain/arthralgia</i> (29%), <i>hearing loss/ototoxicity</i> (9%), <i>nausea/vomiting</i> (7%), <i>dermatologic disease</i> (4%), <i>gastrointestinal disease</i> (4%).</p>
3	Farman Ullah Khan Amjad Khan et all/ 2022 (17)	Pakistan	<i>Prospective follow-up cohort study</i> (tahun 2018-2020)	126 pasien TB-MDR	<p>Paduan pengobatan dengan BDQ</p> <p>Paduan pengobatan tanpa BDQ</p> <p>Hasil analisis multivariat menunjukkan faktor yang berhubungan dengan terjadinya efek samping dalam pengobatan TB-MDR adalah: usia diatas 46 tahun (aOR) 4.50; 95%CI: 1.05-19.2); perokok aktif (aOR 4.20; 95%CI:1,31-13,4); keterlambatan pelaporan kasus TB ke pusat TB-MDR lebih dari 1 bulan (aOR 4,03; 95%CI: 1,34-12,1); dan paduan pengobatan tanpa BDQ (aOR 3,54; 95%CI: 1,23-10,1).</p> <p>Prevalensi pasien mengalami setidaknya satu efek samping selama pengobatan TB-MDR adalah 50,9%.</p> <p>Sebagian besar pasien mengalami efek samping <i>nausea and vomiting</i> (33%), <i>arthralgia</i> (28.4%), <i>psychiatric disturbance</i> (20.6%), <i>gastritis</i> (10,3%), <i>hearing disturbance</i> (11,2%).</p>	
4	Yohanna Kamabi Avong et all / 2015 (18)	Nigeria	<i>Retrospective cohort study</i> (tahun 2012-2013)	460 pasien TB-MDR	<p>Paduan pengobatan standar:</p> <p>Fase intensif (minimal 8 bulan): Km/Amk, Lfx, Pto, Cs, Z, Vit B6 dan</p> <p>Fase lanjutan (12 bulan): Lfx, Pto, Cs, Z, Vit B6</p> <p>Hasil analisis multivariat menunjukkan faktor yang berhubungan dengan terjadinya efek samping dalam pengobatan TB-MDR adalah berat badan lebih tinggi (61-90kg) (aOR 2.0; 95%CI: 1,2-3,4 ).</p> <p>Prevalensi pasien mengalami setidaknya satu efek samping selama pengobatan TB-MDR adalah 44%.</p>	

					Sebagian besar pasien mengalami efek samping <i>gastro-intestinal</i> (n=100), <i>neurological</i> (n=75), <i>ototoxic</i> (n =72), <i>psychiatric</i> (n = 60), <i>general body pain</i> .
5	Abbas Said et al /2023 (19)	Tanzania	<i>Retrospective cross-sectional study</i> (2009-2019)	260 pasien TB-MDR  Paduan pengobatan jangka pendek: Amk/Km/Cm, Mfx, Pto, Cfz, Z, H dosis tinggi, E  Paduan pengobatan jangka panjang: Amk/Km/Cm, Lfx, Eto, Cs, Z  Paduan Pengobatan individual  Paduan pengobatan jangka panjang dengan BDQ  Paduan pengobatan jangka pendek dengan BDQ	Hasil analisis multivariat menunjukkan faktor yang berhubungan dengan terjadinya efek samping dalam pengobatan TB-MDR adalah riwayat pengobatan sebelumnya dengan pengobatan TB sensitif obat (SO) (aOR 2,75, 95%CI: 1,20-6,29).  Prevalensi pasien mengalami setidaknya satu efek samping selama pengobatan TB-MDR adalah 87,7%.  Efek samping yang paling banyak terjadi adalah <i>hepatotoxicity</i> (40.4%), <i>nephrotoxicity</i> (37.7%), <i>anemia</i> (24.2%), <i>ototoxicity</i> (20,7%), <i>QTprolongation</i> (13,84%).
6	Oliver Kushemer erwa et all/2023 (20)	Uganda	<i>Retrospective cohort study</i> (2013-2020)	178 pasien TB-MDR  Paduan pengobatan jangka pendek (min 9 bulan) 4(Km, Mfx, Eto, Cfz, Z, H dosis tinggi, E) dan 5(Mfx, Cfz, Z, E) Paduan pengobatan jangka panjang (20-24 bulan): 6(Km, Lfx, Eto, Cs, Z dan 18(Lfx, Eto, Cs, Z)  Paduan dengan Bedaquiline: 9(BDQ, Lzd, Lfx, Cfz, Cs)	Hasil analisis multivariat menunjukkan faktor yang berhubungan dengan terjadinya efek samping dalam pengobatan TB-MDR adalah memiliki riwayat efek samping (aOR= 2,85; 95% CI: 1,08-7,53); Faktor yang berhubungan dengan kemungkinan pasien mengalami efek samping lebih kecil adalah pasien <i>underweight</i> (BMI<18,5 kg/m <sup>2</sup> ) (aOR= 0,34; 95% CI:0,16,-0,69) dan paduan pengobatan dengan BDQ (aOR= 0,2; 95% CI (0,07-0,59).  Prevalensi pasien mengalami setidaknya satu efek samping selama pengobatan TB-MDR adalah 67,4%.  Efek samping yang paling banyak terjadi adalah: <i>arthralgia</i> (24,72%), <i>hearing loss</i> (22,47%), <i>hypothyroidism</i> (19,66%), <i>elevated liver transaminases</i> (15,17%), <i>body itching and rash</i> (14.61%)

Ket: Amikasin (Amk), Kanamycin (Km), Capreomycin (Cm), Levofloxacin (Lfx), Moxifloxacin (Mfx), Ethionamide (Eto), Cycloserine (Cs), Pyrazinamide (Z), Vitamin B6 (Vit B6), Prothionamide (Pto), Clofazimine (Cfz), Isoniazid Dosis Tinggi (H dosis Tinggi), Etambutol (E), Linezolid (Lzd), BDQ (Bedaquiline)

Berdasarkan tabel tersebut, terdapat 6 literatur mengenai faktor risiko efek samping obat tuberkulosis pada pasien TB-MDR yang akan dilakukan sintesis. Sebagian besar literatur dipublikasi pada tahun 2022 dan 2023 dan hanya 1 literatur yang dipublikasi pada tahun 2015. Mayoritas penelitian dilakukan di negara Afrika (1 penelitian di Nigeria, 1 penelitian di Tanzania, dan 2 penelitian di Uganda). Dua literatur lainnya dilakukan di Pakistan. Dari

6 artikel, 4 penelitian menggunakan desain studi *cohort retrospective* dan 1 penelitian menggunakan desain studi *cohort prospectivedan* satu studi yang menggunakan desain studi *cross-sectional*. Periode penelitian bervariasi antara 2-10 tahun, periode studi dilakukan di antara tahun 2012 hingga 2020. Jumlah sampel dalam penelitian bervariasi, sampel paling kecil berjumlah 179 pasien TB-MDR dan paling besar berjumlah 856 pasien TB-MDR.

Paduan pengobatan pasien TB-MDR yang digunakan pada 6 penelitian tersebut bervariasi. Dua penelitian yang dilaksanakan pada tahun 2012-2013 dan tahun 2014-2016 menggunakan paduan pengobatan standar injeksi untuk TB resisten obat; 1 penelitian dilaksanakan tahun 2015-2020 menggunakan paduan jangka pendek injeksi, paduan jangka panjang injeksi dan paduan individual; 1 penelitian dilaksanakan tahun 2013-2020 menggunakan paduan jangka pendek, paduan jangka panjang dan paduan dengan bedaquiline; 1 penelitian dilaksanakan tahun 2019-2020 menggunakan paduan jangka pendek, jangka panjang, individual dan paduan jangka pendek dengan bedaquiline dan paduan jangka panjang dengan bedaquiline; dan 1 penelitian dilaksanakan tahun 2018-2020 menggunakan paduan dengan bedaquiline dan tanpa bedaquiline.

Selain itu, prevalensi pasien TB-MDR mengalami minimal satu efek samping selama pengobatan pada 6 literatur tersebut menunjukkan hasil yang bervariasi antar negara. Tiga negara di Afrika (Uganda, Nigeria dan Tanzania). Dua penelitian di Uganda memiliki prevalensi efek samping yang berbeda yaitu 43,1% dan 67,4%. Prevalensi di Tanzania memiliki prevalensi paling tinggi yaitu 87,7%. Sedangkan 2 penelitian di Pakistan memiliki prevalensi yang juga berbeda yaitu 50,9% dan 63,7%. Efek samping yang paling banyak terjadi selama pengobatan TB-MDR berdasarkan tinjauan 6 literatur tersebut adalah *hearing disturbance/hearingloss/ototoxicity*, *Joint pain/arthritis*, *gastrointestinal disease (nausea, vomiting, gastritis)*, *psychiatric disturbance (psychosis)*, *hepatotoxicity (elevated liver transaminase)*, *dermatologic disease (body itching and rash)*, *neurological*, *general body pain*, *nephrotoxicity*, *anemia*, *QT-prolongation*, *hypotiroidisme*.

Beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan peningkatan efek samping selama pengobatan TB-MDR berdasarkan dari hasil sintesis adalah usia lebih tua (>46 tahun), berat badan tinggi, riwayat efek samping, riwayat pengobatan TB SO sebelumnya, memiliki komorbiditas, paduan pengobatan (paduan jangka panjang, paduan individual, paduan tanpa bedaquilin), konsumsi alkohol, perokok aktif, status pasien yang bekerja, pasien tidak memperoleh transportasi pemantauan klinis bulanan, pasien yang menerima (*directly observed therapy/DOT*) dari layanan kesehatan perifer, dan keterlambatan pelaporan kasus lebih dari 1 bulan ke pusat TB-MDR. Faktor yang menurunkan risiko terjadinya efek samping adalah paduan pengobatan dengan bedaquiline, *underweight* (BMI<18 kg/m<sup>2</sup>) dan menerima pasokan makanan.

## PEMBAHASAN

Populasi penelitian pada enam studi tersebut berasal dari 3 negara di Afrika (Uganda dan Nigeria, Tanzania) dan Palestina. Keempat negara tersebut termasuk kedalam 30 negara dengan beban TB tinggi di dunia berdasarkan data dari *Global Tobacco Report* tahun 2022 (2). Berdasarkan hasil tinjauan literatur, prevalensi efek samping pasien TB-MDR selama pengobatan bervariasi antar studi berkisar antara 43,1% hingga 87,7%, mayoritas studi menunjukkan prevalensi lebih besar dari 50%. Prevalensi efek samping pada pasien TB-MDR pada penelitian ini cenderung lebih rendah dibandingkan dengan prevalensi pasien TB-MDR secara global (69%-96%) namun konsisten dengan tinjauan sistematis Wu *et al.* (2022) sebesar 57,3%. Penelitian Nilam Sari *et al.* (2021) di Indonesia (70%) (21), Ahmed *et al.* (2021) di India (61,1%) dan Gao *et al.* (2021) di Cina (47,1%) (7) juga menunjukkan konsistensi dengan hasil penelitian ini (6,7,9) (21). Namun hasil penelitian ini menunjukkan prevalensi efek samping yang lebih rendah dibandingkan penelitian Zhang *et al.* (2017) di Cina sebesar 90,7% (22).

Prevalensi efek samping yang bervariasi antar studi pada tinjauan literatur ini mungkin disebabkan karena heterogenitas desain studi, karakteristik pasien, pola penggunaan obat dan variasi paduan pengobatan dan dosis obat yang digunakan, serta kapabilitas tenaga kesehatan dalam mendeteksi, mencatat dan mengklasifikasikan efek samping (15,17). Pada tinjauan literatur ini, penelitian dengan desain studi *cross-sectional* memiliki prevalensi efek samping pasien TB-MDR paling tinggi dibandingkan penelitian lain dengan desain studi kohort, hal tersebut mungkin disebabkan karena penelitian *cross-sectional* merekam semua kasus efek samping pada suatu waktu tertentu secara bersamaan.

Semua literatur dalam tinjauan ini melaporkan efek samping yang sama yaitu *hearing disturbance/hearingloss/ ototoxicity*. Empat literatur melaporkan efek samping *joint pain/arthritis* dan *gastrointestinal disease (nausea, vomiting, and gastritis)*, 3 literatur melaporkan efek samping *psychiatric disturbance* (depresi, psychosis), 2 literatur melaporkan adanya *hepatotoxicity (elevated liver transaminase)* dan *dermatologic disease (body itching and rash)*. Efek samping *neurological*, *general body pain*, *nephrotoxicity*, anemia, *QT-prolongation*, *hypotiroidisme* dilaporkan oleh masing-masing 1 literatur. Mayoritas jenis efek samping pada pengobatan TB-MDR yang dilaporkan dalam tinjauan literatur ini serupa dengan beberapa penelitian yang dilakukan di Indonesia (21,23). Jenis efek samping yang terjadi pada pasien utamanya berkaitan dengan oleh komponen obat yang digunakan dalam paduan pengobatan TB-MDR, antara lain gangguan pendengaran (*hearing disturbance/*

*hearingloss/ototoxicity*) dikaitkan dengan penggunaan aminoglikosida injeksi (20). Nyeri sendi (*joint pain/arthritis*) dikaitkan dengan penggunaan pirazinamid yang mengakibatkan *hyperuricemia* (15,17,20).

Faktor-faktor yang berhubungan dengan terjadinya efek samping yang diperoleh dalam tinjauan sistematis ini dikategorikan menjadi faktor pasien (usia, berat badan/indeks massa tubuh (BMI), riwayat efek samping dan riwayat pengobatan TB sebelumnya), faktor penyakit penyerta (komorbiditas), faktor terkait obat (jenis paduan pengobatan TB), faktor gaya hidup (konsumsi alkohol dan perokok aktif), dan faktor lain yang secara tidak langsung berpengaruh terhadap terjadinya efek samping obat (status pasien yang bekerja, mendapatkan transportasi untuk pemantauan klinis bulanan, mendapatkan pengobatan dengan DOT di fasilitas kesehatan perifer, keterlambatan pelaporan dan pasokan makanan).

### **Faktor Risiko Terkait Pasien**

Usia lebih tua (usia > 46 tahun) secara signifikan meningkatkan risiko 4,5 kali mengalami efek samping obat tuberkulosis pada pasien TB-MDR dibandingkan yang usianya lebih muda (<18 tahun), hal ini konsisten dengan penelitian di Indonesia, dimana derajat efek samping berat lebih banyak terjadi pada usia >41 tahun dibandingkan usia 20-40 tahun. Hal tersebut konsisten dengan penelitian di Peru, orang dengan usia >40 tahun mengalami peningkatan risiko efek samping (OR 3.93; 95%CI: 1.65–9.35) (24). Namun hal tersebut berlawanan dengan hasil penelitian di Pakistan yang menunjukkan usia lebih muda (usia ≤ 44 tahun) berkontribusi pada peningkatan efek samping obat pada pengobatan TB-MDR. Orang dengan usia yang lebih tua memiliki risiko mengalami efek samping yang lebih tinggi karena cenderung memiliki banyaknya masalah kesehatan dan seiring bertambahnya usia kemampuan hati untuk memetabolisme obat menurun dan kemampuan ginjal untuk mengeluarkan obat ke dalam urin menjadi berkurang. Banyak obat cenderung berada lebih lama di dalam tubuh sehingga memperpanjang efek obat dan meningkatkan risiko efek samping(3).

Faktor risiko lainnya adalah berat badan/BMI, Dalam tinjauan ini terdapat 2 literatur yang menunjukkan hubungan berat badan/BMI dengan kejadian efek samping. Literatur nomor 4 menunjukkan pasien dengan berat badan lebih tinggi (61-90kg) mempunyai risiko lebih tinggi mengalami efek samping obat TB-MDR dibandingkan orang dengan berat badan 30-60 kg (18). Hasil tersebut konsisten dengan literatur nomor 6 yang menunjukkan orang *underweight* (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) menurunkan risiko efek samping obat TB-MDR (20). Penjelasan yang memungkinkan adalah karena dosis obat anti TBC disesuaikan dengan berat badan pasien. Semakin rendah berat badannya, semakin rendah pula dosis obat yang diterima sehingga semakin kecil pula efek sampingnya(20)

Pasien dengan riwayat efek samping lebih berisiko mengalami efek samping lebih tinggi 2,85 kali selama pengobatan TB resisten obat (aOR 2,85; 95% CI: 1.08-7.53) dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat efek samping sebelumnya. Hubungan ini dapat dijelaskan oleh reaksi imunologi yang cenderung lebih buruk jika paparan diberikan berulang kali akibat dari memori imunologis atau reaksi silang terhadap obat yang berbeda. Selain itu mungkin disebabkan karena obat anti TB lini kedua lebih toksik sehingga meningkatkan risiko efek samping. Penilaian penggunaan obat yang komprehensif dan riwayat efek samping sangat penting dalam mengurangi kekambuhan efek samping pada pasien TB-MDR yang akan menerima pengobatan anti TB lini kedua (20).

Faktor lain yang berhubungan dengan terjadinya peningkatan risiko efek samping pada pengobatan pasien TB-MDR adalah riwayat pengobatan TB SO sebelumnya. Mayoritas pasien TB-MDR memiliki riwayat pengobatan TB yang tidak lengkap dimana pengobatan berhenti dan tidak tuntas (25). Peningkatan risiko efek samping pada pasien TB-MDR mungkin melibatkan respons tubuh terhadap penggunaan obat yang lebih agresif dan kompleks. Beberapa fakta menunjukkan bahwa pasien yang menderita TBC sebelumnya sulit untuk ditangani, dan berpotensi menjalani pengobatan lebih lama, sehingga paparan obat anti tuberkulosis yang lebih lama ini berpotensi menyebabkan toksisitas dan timbulnya efek samping yang lebih besar (19).

### **Faktor Risiko Terkait Komorbiditas**

Pasien TB-MDR dengan segala jenis kondisi komorbiditas mempunyai peningkatan risiko mengalami efek samping obat selama pengobatan TB. Hasil tersebut konsisten dengan hasil dari beberapa penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Petros dan Mehari (13,26). Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya polifarmasi dan risiko interaksi obat-obat, gangguan kekebalan karena kondisi kesehatan tambahan, dan toleransi yang buruk terhadap obat-obatan (3,15).

### **Faktor Risiko Terkait Paduan Pengobatan**

Efek samping yang timbul bervariasi berdasarkan jenis obat dalam paduan pengobatan. Paduan pengobatan TB RO yang digunakan berperan besar dalam terjadinya efek samping obat pada pasien. Dalam tinjauan sistematis ini terdapat 3 literatur penelitian yang menunjukkan adanya hubungan antara paduan pengobatan TB RO dengan risiko efek samping obat pada pasien TB-MDR. Paduan pengobatan TB RO merupakan kombinasi obat untuk

mengobati infeksi TB yang resisten terhadap obat TB. Satu literatur menunjukkan bahwa pengobatan jangka panjang injeksi (kanamicyn, levofloxacin, ethionamide, cycloserin) (adj.PR1.4; 95%CI:1,07-1,76) dan individual (adj. PR1,5; 95%CI:1,11-1,93) meningkatkan risiko efek samping obat pada pasien TB-MDR dibandingkan dengan paduan jangka pendek injeksi(16). Paduan pengobatan jangka panjang dan individual meningkatkan terjadinya risiko terjadinya efek samping obat pada pasien TB-MDR mungkin disebabkan karena adanya poli farmasi, sifat obat yang mungkin lebih toksik dan durasi pengobatan yang lebih lama mencapai 18-24 bulan sehingga tubuh semakin lama terpapar obat-obatan dan terjadi peningkatan risiko efek samping.

Dua literatur lainnya menunjukkan adanya hubungan antara paduan pengobatan TB RO dengan atau tanpa Bedaquiline dengan terjadinya efek samping. Kedua literatur tersebut menunjukkan hasil yang konsisten. Satu literatur menunjukkan bahwa paduan pengobatan TB RO tanpa bedaquiline meningkatkan risiko terjadinya efek samping (aOR 3,54; 95% CI: 1,23-10,1) dibandingkan dengan paduan pengobatan dengan Bedaquiline (17). Literatur lainnya menunjukkan paduan pengobatan TB RO dengan bedaquiline menurunkan risiko terjadinya efek samping sebesar 80% (aOR 0,2; 95% CI: 0,07-0,59). Bedaquiline merupakan obat baru yang disetujui WHO untuk pengobatan TB-MDR. Paduan pengobatan berbasis bedaquiline terdiri dari bedaquiline, linezolid, levofloxacin, clofazimine, cycloserin yang diberikan selama total 9 bulan. Durasi masa pengobatan yang lebih pendek dengan paduan bedaquiline dan lebih rendahnya insiden interaksi obat dengan obat lain dalam paduan dapat menjelaskan efek samping yang lebih rendah dengan penggunaan paduan berbasis bedaquiline (20). Hasil tersebut konsisten dengan meta-analisis yang dilakukan oleh Lan *et al.*, yang menunjukkan tingkat kejadian efek samping yang menyebabkan penghentian obat paling rendah terjadi pada bedaquiline dan fluoroquinolones sedangkan tertinggi pada penggunaan obat lini kedua injeksi (amikasin, kanamisin, dan kapreomisin) serta asam aminosalisilat. dan linezolid. Obat lini kedua injeksi merupakan salah satu obat dalam paduan pengobatan jangka pendek dan jangka panjang pengobatan pasien TB-MDR. Kombinasi fluoroquinolone dan bedaquiline mempunyai efikasi yang baik dan toksisitas yang rendah sedangkan obat injeksi lini kedua dan *aminossalicylic acid* mempunyai efikasi yang sedang dengan toksisitas lebih tinggi (27).

### Faktor Risiko Terkait Gaya Hidup

Faktor risiko lainnya yang berhubungan dengan terjadinya efek samping adalah faktor terkait gaya hidup yaitu konsumsi alkohol dan perokok aktif. Satu literatur dalam tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa perokok aktif meningkatkan risiko efek samping 4,2 kali lebih tinggi (aOR 4.20; 95%CI:1,31-13,4) dibandingkan yang tidak merokok pada pengobatan TB-MDR (17). Pasien TB-MDR yang aktif merokok dapat meningkatkan risiko komplikasi dan menurunkan efektivitas pengobatan TB RO. Asap rokok mengandung bahan kimia berbahaya sehingga dapat melemahkan sistem kekebalan tubuh dan menurunkan kemampuan tubuh merespon pengobatan. Risiko efek samping toksisitas hati dan masalah paru-paru/pernafasan bisa menjadi lebih tinggi (28).

Berdasarkan hasil tinjauan sistematis pasien yang mengkonsumsi alkohol 20% lebih mungkin mengalami efek samping (adj.PR1,2; 95%CI:1,05-1,43) karena pengobatan TB-MDR tersebut dapat menyebabkan pasien depresi dan sangat kesakitan. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa 14% pasien cenderung mengalami depresi dan gangguan tidur sebagai efek samping saat menjalani pengobatan TB-MDR (16). Alkohol mempengaruhi metabolisme banyak obat dan mempengaruhi perkembangan terjadinya efek samping. Interaksi obat dengan alkohol kemungkinan dapat mengubah intensitas perkembangan efek samping sehingga menjadi lebih toksik atau berbahaya bagi pasien baik secara farmakokinetik atau farmakodinamik. Alkohol juga dapat mempengaruhi fungsi hati hingga mengakibatkan sirosis hati yang akan mempengaruhi kemampuan hati untuk memetabolisme obat-obatan (3). Hal tersebut konsisten dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Y.Ma *et al.*, yang menunjukkan pasien TB perokok dan peminum alkohol lebih besar kemungkinannya mengalami efek samping serta memberikan dampak buruk terhadap respon pengobatan yang berakibat kegagalan pengobatan TB (28,29).

### Faktor Risiko Lainnya

Faktor lain yang secara tidak langsung mempengaruhi terjadinya efek samping obat pada pengobatan TB-MDR adalah status pasien yang bekerja, tidak memperoleh transportasi untuk melakukan kontrol bulanan, mendapatkan pasokan makanan, menerima *directly observed therapy* (DOT) dari fasilitas kesehatan perifer dan keterlambatan pelaporan kasus TB-MDR lebih dari 1 bulan.

Dari 6 literatur, terdapat satu literatur yang menunjukkan pasien TB-MDR yang bekerja cenderung mengalami lebih banyak efek samping dibandingkan yang tidak bekerja (aOR 3,445; 95%CI: 1,188-9,993) selama pengobatan. Penjelasan yang mungkin terkait hal tersebut terkait dengan gaya hidup aktif dan kesadaran tentang efek samping obat pada pekerja yang lebih besar sehingga menjadi lebih khawatir dan melaporkan jika ada efek yang tidak diinginkan kepada tenaga kesehatan (15). Selain hal tersebut pasien yang bekerja mungkin cenderung kesulitan mengatur jadwal karena aktivitas bekerja yang sibuk sehingga terkendala dalam minum obat secara teratur dan berakibat pada ketidakpatuhan dalam pengobatan (23).



Berdasarkan hasil tinjauan, satu literatur menunjukkan bahwa pasien yang tidak menerima biaya transportasi untuk pemantauan klinis bulanan cenderung mengalami efek samping lebih tinggi 1,9 kali (adj. PR 1,9; 95%CI:1.21-3.11) dibandingkan pasien yang menerima transportasi. Sesuai dengan pedoman TB-MDR, pasien TB-MDR direkomendasikan agar melakukan pemeriksaan klinis bulanan selama menjalani pengobatan untuk memantau efek samping obat selama pengobatan TB-MDR. Kesulitan dalam transportasi akan menghambat pasien melakukan pemeriksaan klinis bulanan secara teratur sehingga akan berpengaruh pada konsistensi/kepatuhan pengobatan, deteksi dan manajemen efek samping yang dialami pasien selama pengobatan TB-MDR (16,30).

Hasil penelitian menunjukkan pasien yang menerima pengobatan DOT di fasilitas kesehatan perifer memiliki kemungkinan 60% lebih besar mengalami efek samping dibandingkan dengan pasien yang menerima pengobatan harian di fasilitas inisiasi di (Adj PR 1,6; 95% CI:1,10-2,41). Hal tersebut mungkin disebabkan karena tenaga kesehatan di fasilitas perifer kurang terlatih dalam mengelola efek samping sehingga ada kemungkinan salah dalam menangani pasien. Selain itu fasilitas kesehatan perifer mungkin tidak memiliki fasilitas dan peralatan untuk mendiagnosis efek samping dan mencegahnya secara dini seperti fasilitas kesehatan inisiasi (16).

Keterlambatan pelaporan kasus TB ke pusat TB-MDR lebih dari 1 bulan berisiko meningkatkan efek samping 4 kali lebih besar (aOR 4,03; 95% CI: 1,34-12,1) dibandingkan dengan keterlambatan pelaporan kurang dari 1 bulan (17). Keterlambatan pelaporan berakibat pada keterlambatan diagnosa dan inisiasi pengobatan TB-MDR yang menyebabkan penyakit menjadi lebih serius, masa penularan menjadi lebih panjang dan kondisi tubuh lebih buruk sehingga memerlukan paduan pengobatan TB yang lebih kompleks dan kemungkinan terjadinya efek samping lebih tinggi (31).

Faktor yang berhubungan dengan kemungkinan pasien mengalami efek samping lebih kecil berdasarkan tinjauan literatur adalah menerima pasokan makanan (adj. PR 0,61, 95%CI; 0,51-0,71). Pemberian makanan kepada pasien yang menjalani pengobatan anti-TB lini kedua membantu mengurangi risiko efek samping. Konsumsi obat TBC MDR setelah makan akan mengurangi efek samping seperti mual, muntah, dan iritasi pada lambung. Sebagian besar pasien TB-MDR mempunyai tingkat ekonomi yang rendah sehingga mungkin tidak mampu makan setiap hari. Intervensi berupa menyediakan makanan bagi pasien TB-MDR kemungkinan akan mengurangi risiko efek samping dari obat tersebut. Tinjauan sistematis oleh Fasil *et al.* konsisten menunjukkan bahwa dukungan makanan (nutrisi) akan berpengaruh pada peningkatan kepatuhan pengobatan TB (16,32).

Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan, pertama literatur terbatas pada literatur berbahasa Inggris dan dapat diakses secara gratis sehingga apabila ada literatur relevan yang tidak berbahasa Inggris tidak diikutkan dalam penelitian. Hal tersebut dapat membatasi pemahaman dan membatasi generalisasi sehingga berpotensi menyebabkan bias publikasi. Kedua, populasi pada penelitian ini dibatasi pada pasien TB-MDR sehingga dapat mengurangi relevansi temuan bagi populasi TB resisten obat yang lebih luas. Ketiga, penelitian hanya menganalisis 6 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari 468 artikel yang ditemukan sehingga hasil penelitian mungkin tidak mencerminkan seluruh spektrum penelitian yang tersedia dan belum menggambarkan variabilitas penelitian. Keempat, tidak adanya penjelasan mengenai perhitungan jumlah sampel sebelum pelaksanaan studi pada semua penelitian mungkin dapat berpengaruh pada kekuatan asosiasi secara statistik dan generalisasi hasil penelitian. Kelima, bias informasi mungkin terjadi karena adanya heterogenitas dalam identifikasi atau klasifikasi efek samping antar penelitian dalam analisis antar studi. Keenam, heterogenitas desain studi, karakteristik pasien, Paduan obat yang digunakan, serta kapabilitas tenaga kesehatan terkait efek samping berpotensi mengakibatkan variabilitas dan keterbatasan dalam generalisasi hasil penelitian. Ketujuh analisis faktor risiko efek samping secara multivariat telah dilakukan untuk mengontrol faktor confounding pada keenam studi yang masuk dalam tinjauan literatur ini, tetapi masih ada kemungkinan faktor risiko efek samping obat lainnya yang belum diperhitungkan dalam analisis seperti faktor obat yang digunakan untuk mengatasi komorbiditas, status sosial ekonomi pasien dan tingkat pelayanan di fasilitas kesehatan berkaitan dengan *under reporting* efek samping obat. Hal ini berpotensi penelitian kurang dapat memprediksi faktor risiko efek samping sebenarnya.

Terlepas dari keterbatasan penelitian ini, informasi dari hasil penelitian memberikan implikasi klinis terkait pentingnya deteksi, pemantauan dan pengelolaan efek samping selama pengobatan pasien TB-MDR di fasilitas kesehatan terutama pada pasien yang memiliki faktor risiko efek samping. Kebijakan pemilihan paduan pengobatan yang tepat pada pasien TB-MDR dengan mempertimbangkan jenis paduan pengobatan dengan tingkat efek samping rendah dengan durasi pengobatan yang pendek namun tetap efektif penting untuk meningkatkan keberhasilan pengobatan.

## KESIMPULAN

Studi ini menyimpulkan bahwa prevalensi terjadi efek samping pada pasien TB-MDR selama pengobatan TB lini kedua berkisar antara 43,1% - 87,7% dengan mayoritas prevalensi efek samping pada pengobatan TB-MDR cukup tinggi (>50%) dan seringkali terjadi selama pengobatan TB-MDR. Faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya peningkatan efek samping selama pengobatan TB-MDR adalah usia tua (>46 tahun), berat badan

tinggi, status pasien yang bekerja, riwayat efek samping sebelumnya, riwayat pengobatan TB SO sebelumnya, komorbiditas, konsumsi alkohol, dan perokok aktif, jenis paduan pengobatan TB-MDR (paduan jangka panjang injeksi, paduan individual, dan paduan tanpa bedaquiline), tidak memperoleh transportasi pemantauan klinis bulanan, menerima DOT dari layanan kesehatan perifer, dan keterlambatan pelaporan kasus ke pusat TB-MDR. Sedangkan faktor yang menurunkan terjadinya risiko efek samping adalah paduan pengobatan dengan bedaquiline, underweight (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) dan menerima pasokan makanan. Pasien dengan faktor risiko efek samping tersebut perlu dilakukan pemantauan sehingga efek samping obat yang mungkin terjadi dapat dicegah atau dikelola dengan baik agar pasien tetap patuh berobat dan berhasil dalam pengobatan TB-MDR.

## SARAN

Berdasarkan studi ini tenaga kesehatan direkomendasikan untuk melakukan pemantauan dan evaluasi efek samping obat secara berkala pada pasien yang sedang menjalani pengobatan TB-MDR dan juga melakukan pengelolaan efek samping secara tepat terutama pasien dengan faktor risiko seperti usia lebih tua, berat badan/BMI tinggi, konsumsi alkohol, perokok aktif, memiliki komorbiditas, memiliki riwayat efek samping dan pengobatan TB SO sebelumnya. Selain itu, pemberian paduan pengobatan TB-MDR yang tepat, efektif, durasi pengobatan yang lebih pendek dan dengan risiko efek samping yang minimal dapat menurunkan risiko terjadinya efek samping pada pasien TB-MDR. Penggunaan paduan pengobatan dengan Bedaquiline diketahui dapat menurunkan risiko efek samping berdasarkan hasil studi.

Rekomendasi bagi program penanggulangan TB-MDR melakukan pemahaman dan edukasi pada pasien terkait efek samping obat, khusus bagi tenaga kesehatan berupa pelatihan terkait deteksi dan pengelolaan efek samping secara tepat dan meningkatkan pelayanan DOT dengan sumber daya manusia yang terlatih, dukungan layanan transportasi bagi pasien untuk pemantauan klinis serta pemberian makanan bergizi bagi pasien TB-MDR.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis Tahun 2021. 2022.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
3. Alomar MJ. Factors Affecting the Development of Adverse Drug Reactions (Review Article). Saudi Pharmaceutical Journal. April 2014;22(2):83–94.
4. Gupta A, Kumar V, Natarajan S, Singla R. Adverse Drug Reactions & Drug Interactions in MDR-TB Patients. Indian Journal of Tuberculosis. Desember 2020;67(4):S69–78.
5. Prasad R, Singh A, Gupta N. Adverse Drug Reactions with First-Line and Second-Line Drugs in Treatment of Tuberculosis. Ann Natl Acad Med Sci. Januari 2021;57(1):15–35.
6. Wu S, Zhang Y, Sun F, Chen M, Zhou L, Wang N, dkk. Adverse Events Associated With the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. American Journal of Therapeutics. 2013;
7. Gao JT, Du J, Wu GH, Pei Y, Gao MQ, Martinez L, dkk. Bedaquiline-Containing Regimens in Patients with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis in China: Focus on the Safety. Infect Dis Poverty. Desember 2021;10(1):32.
8. Grover G, Takkar J. Recent Advances in Multi-Drug-Resistant Tuberculosis and RNTCP. Indian J Community Med. 2008;33(4):219.
9. Ahmed A, Gudagunti AK, . S, Hagalur Nayak V, Swamy HM. Frequency and Type of Adverse Drug Reactions Related to Multidrug-Resistant Tuberculosis Therapy. Int J Adv Med. 2021;8(8):1086.
10. Ahmad N, Javaid A, Syed Sulaiman SA, Afridi AK, Zainab, Khan AH. Occurrence, Management, and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Multidrug Resistant Tuberculosis Patients. American Journal of Therapeutics. 2018;25(5):e533–40.
11. Muñoz-Torrico M, Caminero-Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, dkk. Diabetes is Associated With Severe Adverse Events in Multidrug-Resistant Tuberculosis. Archivos de Bronconeumología (English Edition). 2017;53(5):245–50.
12. Nasasira M, Kalyango JN, Mupere E, Baluku JB. Incidence and Predictors of Adverse Drug Events Among People Receiving Drug Resistant Tuberculosis Treatment in Uganda: 8-Year Retrospective Cohort Study. Ther Clin Risk Manag. 2022;18:1117–27.
13. Merid MW, Gezie LD, Kassa GM, Muluneh AG, Akalu TY, Yenit MK. Incidence and Predictors of Major Adverse Drug Events Among Drug-Resistant Tuberculosis Patients on Second-Line Anti-Tuberculosis Treatment in Amhara Regional State Public Hospitals; Ethiopia: A Retrospective Cohort Study. BMC Infect Dis. 27 Maret 2019;19(1):286.

14. Javaid A, Khan MA, Jan F, Rauf M, Khan MA, Basit A, dkk. Occurrence of Adverse Events in Patient Receiving Community-Based Therapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Pakistan. *Tuberk Toraks*. Maret 2018;66(1):16–25.
15. Atif M, Ahmed W, Nouman Iqbal M, Ahmad N, Ahmad W, Malik I, dkk. Frequency and Factors Associated With Adverse Events Among Multi-Drug Resistant Tuberculosis Patients in Pakistan: A Retrospective Study. *Front Med*. 1 Maret 2022;8:790718.
16. Ategyeka PM, Muhoozi M, Naturinda R, Kageni P, Namugenyi C, Kasolo A, dkk. Prevalence and Factors Associated with Reported Adverse-Events Among Patients on Multi-Drug-Resistant Tuberculosis Treatment in Two Referral Hospitals in Uganda. *BMC Infect Dis*. 10 Maret 2023;23(1):149.
17. Khan FU, Khan A, Khan FU, Hayat K, Rehman A ur., Chang J, dkk. Assessment of Adverse Drug Events, Their Risk Factors, and Management Among Patients Treated for Multidrug-Resistant TB: A Prospective Cohort Study From Pakistan. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2022 [dikutip 5 Oktober 2023];13. Tersedia pada: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.876955>
18. Yohanna KA, Isaakidis P, Hinderaker SG, Van den Bergh R, Ali E, Obembe BO, dkk. Doing No Harm? Adverse Events in a Nation-Wide Cohort of Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis in Nigeria. *PLoS One*. Maret 2015;10(3):e0120161.
19. Said A, Lyakurwa D, Sasi P, Mvungi H, Mpagama S, Mugusi S. Prevalence and Predictors of Adverse Events Among Patients Receiving Multi-Drug Resistant Tuberculosis Treatment at Kibong'oto Infectious Disease Hospital, Tanzania: A Retrospective Study. *Tanzania Journal of Health Research*. 26 Maret 2023;24(2):107–20.
20. Kushemererwa O, Nuwagira E, Kiptoo J, Yadesa TM. Adverse Drug Reactions and Associated Factors in Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Retrospective Review of Patient Medical Records at Mbarara Regional Referral Hospital, Uganda. *SAGE Open Medicine* [Internet]. 2023 [dikutip 13 Juli 2023];11. Tersedia pada: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20503121231171350>
21. Nilamsari WP, Rizqi MF, Regina NO, Wulaningrum PA, Fatmawati U. Adverse Drug Reaction and Its Management in Tuberculosis Patients with Multidrug Resistance: A Retrospective Study. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 25 Juni 2021;32(4):783–7.
22. Zhang Y, Wu S, Xia Y, Wang N, Zhou L, Wang J, dkk. Adverse Events Associated with Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in China: An Ambispective Cohort Study. *Med Sci Monit*. 18 Mei 2017;23:2348–56.
23. Kurniawan AH, Cartika H, Aisyah S. Adverse Drug Reactions Associated with Successful Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Cempaka Putih Islamic Hospital Central Jakarta. *Pharm Educ*. 28 Juli 2021;21(2):15–21.
24. Chung-Delgado K, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, Velez-Segovia E, Soria-Montoya A, Nuñez-Garbin A, dkk. Factors Associated with Anti-Tuberculosis Medication Adverse Effects: A Case-Control Study in Lima, Peru. *Pai M, editor. PLoS ONE*. 16 November 2011;6(11):e27610.
25. Rifat M, Hall J, Oldmeadow C, Husain A, Hinderaker SG, Milton AH. Factors Related to Previous Tuberculosis Treatment of Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis in Bangladesh. *BMJ Open*. 8 September 2015;5(9):e008273.
26. Isaakidis P, Varghese B, Mansoor H, Cox HS, Ladomirská J, Saranchuk P, dkk. Adverse Events Among HIV/MDR-TB Co-Infected Patients Receiving Antiretroviral and Second Line Anti-TB Treatment in Mumbai, India. *PLoS One*. 2012;7(7):e40781.
27. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK, dkk. Drug-Associated Adverse Events in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):383–94.
28. Chumovатов NV, Ereemeev VE, Ergeshov AE. Effect of Tobacco Smoke and Nicotine on Immune Response in Tuberculosis Infection and Other Lung Diseases. *Med immunol*. 13 Juli 2022;24(3):455–62.
29. Ma Y, Che NY, Liu YH, Shu W, Du J, Xie SH, dkk. The Joint Impact of Smoking Plus Alcohol Drinking on Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 April 2019;38(4):651–7.
30. Massud A, Syed Sulaiman SA, Ahmad N, Shafqat M, Chiau Ming L, Khan AH. Frequency and Management of Adverse Drug Reactions Among Drug-Resistant Tuberculosis Patients: Analysis From a Prospective Study. *Front Pharmacol*. 2 Juni 2022;13:883483.
31. Asres A, Jerene D, Deressa W. Delays to Treatment Initiation Is Associated with Tuberculosis Treatment Outcomes Among Patients on Directly Observed Treatment Short Course in Southwest Ethiopia: A Follow-up Study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2 Mei 2018;18(1):64.

32. Wagnew F, Gray D, Tsheten T, Kelly M, Clements ACA, Alene KA. Effectiveness of Nutritional Support to Improve Treatment Adherence in Patients with Tuberculosis: A Systematic Review. *Nutrition Reviews* [Internet]. 2023 [dikutip 19 November 2023];00(0):1-10. Tersedia pada: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/advance-article/doi/10.1093/nutrit/nuad120/7284364>