

# Systematic Review: *ADVERSE DRUG REACTION DAN OUTCOME TERAPI ANTITUBERCULOSIS PADA PASIEN TB-MDR*

**Khoirunnisa Tri Utami; Apt. Hidayah Karuniawati, M.Sc., Ph.D**  
**MAGISTER FARMASI**  
**SEKOLAH PASCASARJANA**  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

## Abstrak

TB-MDR adalah suatu kondisi terjadinya resistensi terhadap dua obat lini pertama, rifampisin dan isoniazid dengan atau tanpa resistensi terhadap Antituberculosis lainnya. *Adverse Drugs Reactions (ADRs)* adalah respon tubuh terhadap obat yang berbahaya atau tidak diinginkan dan terjadi pada dosis yang biasa digunakan pada manusia. ADR seringkali muncul selama pengobatan terapi pada pasien TB MDR. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat gambaran *adverse drug reaction* dan *outcome* terapi antituberculosis pada pasien TB-MDR. Penelitian memiliki desain *systematic review* dari penelitian *cohort* dan *cross-sectional*. Artikel yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari beberapa database antara lain *PubMed* dan *Google Scholar*. Artikel yang digunakan dalam penelitian ini diterbitkan antara tahun 2011 dan 2022. Artikel dikumpulkan menggunakan *PRISMA flow diagram*. Sebanyak 16 artikel ditemukan, 3 artikel berasal dari Benua Eropa, 9 artikel dari Benua Asia dan 4 artikel dari Benua Afrika. Hasil penelusuran kejadian ADRs terdapat 1430 pasien yang mengalami minimal satu temuan ADRs dan 3012 temuan ADRs. Simpulan dari penelitian ini adalah *ADRs* yang terjadi dari terapi TB-MDR dialami oleh pasien, dengan angka kejadian ADR yang paling banyak muncul adalah Gangguan *gastrointestinal* (mual muntah, dispepsia, akut abdomen) sebanyak 845 pasien (35.82%), Hasil *outcome* yang diinginkan adalah sebesar 55.44% atau sebanyak 1730 pasien dengan rincian 47.95% atau 1441 pasien sembuh dan 9.62% atau 289 pasien selesai melakukan pengobatan. Sedangkan hasil *outcome* yang tidak diinginkan 42.49% atau 1280 pasien.

**Kata kunci:** *Adverse Drugs Reactions*, terapi antituberculosis, *Tuberculosis Multidrug resistant*

## Abstract

TB-MDR is a condition where resistance occurs against two first-line drugs, rifampicin and isoniazid, with or without resistance to other antituberculosis drugs. Adverse Drug Reactions (ADRs) are the body's response to harmful or unwanted drugs occurring at the usual doses used in humans. ADRs often emerge during the treatment of MDR-TB patients. The aim of this study is to provide an overview of adverse drug reactions and the outcomes of antituberculosis therapy in MDR-TB patients. This Study adopts a systematic review design of cohort and cross-sectional studies. Articles used in this study were obtained from various databases, including PubMed and Google Scholar. and were published between 2011 and 2022. Article collection followed the PRISMA flow diagram. A total of 16 articles were identified, with 3 articles from Europe, 9 articles from Asia, and 4 articles from Africa. The results of ADR occurrence search showed that 1430 patients experienced at least one ADR finding, with a total of 3012 ADR findings. The conclusion drawn from this study is that ADRs resulting from MDR-TB therapy are experienced by patients, with the most common ADR occurrence being gastrointestinal disorders (nausea, vomiting, dyspepsia, acute abdomen) in 845 patients (35.82%). The desired outcome was achieved in 55.44% or 1730 patients, with a breakdown of 47.95% (1441 patients) having recovered and 9.62% (289 patients) having completed the treatment. Meanwhile, the undesired outcome constituted 42.49% or 1280 patients.

**Keyword:** Adverse Drugs Reactions, Antituberculosis therapy, Tuberculosis Multidrug resistant

## 1. PENDAHULUAN

Tuberculosis Multidrug-Resistant (TB-MDR) merupakan penyakit infeksi menular kronis yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium Tuberculosis* yang telah resisten terhadap manfaat dua obat anti tuberkulosis (OAT) isoniazid dan rifampisin (Jang et al, 2020). Resistensi diantara pasien baru adalah kejadian resistensi terhadap OAT pada pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah mendapatkan OAT kurang dari 1 bulan. Pasien ini terinfeksi dari orang dengan kuman TB resisten. Sementara resistensi di antara pasien yang pernah diobati adalah resistensi yang terjadi pada pasien yang pernah mendapatkan pengobatan TB > 1 bulan, termasuk pasien gagal pengobatan, pasien kambuh atau kembali setelah putus berobat. Pasien ini bisa mendapatkan kuman resisten selama pengobatan, atau mengalami reinfeksi atau terinfeksi secara primer dari orang dengan kuman TB resisten (Kemenkes, 2020).

Tuberculosis resisten obat (TB-RO) masih menjadi ancaman dalam pengendalian TB dan merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat utama di banyak negara di dunia. Secara global pada tahun 2019, diperkirakan 3,3% dari pasien TB baru dan 17,7% dari pasien TB yang pernah diobati merupakan pasien TB Resistensi Obat (RO). Pada tahun 2019, diperkirakan terdapat 9,96 juta insidens TB di seluruh dunia, dimana 465.000 diantaranya merupakan TB-MDR/TB-RR. Dari perkiraan 465.000 pasien TB-RO tersebut, hanya 206.030 yang berhasil ditemukan dan 177.099 (86%) diobati, dengan angka keberhasilan pengobatan global 57% (WHO, 2020)

Penatalaksanaan klinis TB-MDR lebih rumit bila dibandingkan dengan TB-RO karena menggunakan obat anti-TB (OAT) lini I dan lini II (Kemenkes, 2020). Pada tatalaksana TB-RO hanya menggunakan 4 obat dan membutuhkan waktu 6 bulan, sedangkan pada tatalaksana TB-MDR mempergunakan minimal 5 obat dan berlangsung selama 18 sampai 24 bulan. Tatalaksana kasus TB-MDR ini sering dihubungkan dengan kejadian efek samping mulai dari yang ringan sampai yang berat (Prasad et al., 2018)

Adverse drugs reaction adalah keparahan yang terjadi akibat konsumsi obat pada dosis normal akibat reaksi obat yang tidak diinginkan. Dalam terapi TB-MDR, pasien menggunakan beberapa jenis obat sehingga dapat menyebabkan beberapa permasalahan dalam hal toleransi terhadap obat-obatan tersebut (Gupta et al., 2020). Respons masing-masing individu tidak dapat diprediksi, tetapi pengobatan tidak boleh dihentikan hanya karena ketakutan terhadap reaksi yang timbul. Oleh karena itu dibutuhkan manajemen

yang tepat terhadap pengobatan pasien TB-MDR. Tujuan dari manajemen TB-Resisten Obat (RO) ialah untuk memutus rantai penularan TB-RO di masyarakat dengan menemukan, mengobati semua kasus TB-RO serta menyediakan layanan TB-RO yang berkualitas dan mudah diakses oleh semua pasien TB-RO untuk mencegah kegagalan pengobatan (Kemenkes, 2020)

Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan kegagalan pengobatan TB, yaitu faktor yang bersumber dari penyedia layanan TB dan faktor yang berasal dari internal pasien itu sendiri. Faktor internal pasien berkaitan dengan kurangnya pengetahuan yang dimiliki pasien terhadap penyakit TB maupun pengobatan, serta ketidakpatuhan pengobatan yang dipengaruhi oleh Adverse drugs reaction. Kejadian Adverse drugs reaction pada pasien dengan TB-MDR dapat menjadi salah satu faktor kegagalan pengobatan karena berdampak pada mortalitas dan penurunan tingkat kesembuhan. Maka diperlukan kajian mendalam untuk solusi penanganan kejadian efek samping obat dan meningkatkan keberhasilan pengobatan (Zhang et al., 2017)

Berdasarkan data tersebut, penulis tertarik untuk mengetahui pengaruh pengaruh adverse drug reaction terhadap kegagalan terapi antituberculosis pada pasien TB-MDR. Systematic review digunakan dalam penelitian ini. Systematic review dilakukan melalui tinjauan beberapa studi dengan subjek yang sama, diambil penarikan kesimpulan yang valid dan reliabel, serta pengambilan besar sampel yang semakin banyak.

## **2. METODE**

### **2.1 Desain Studi**

Penelitian ini merupakan *systematic review* bersifat kualitatif dengan menggabungkan hasil dari studi independen yang berbeda dan menghasilkan suatu ringkasan penelitian. Data yang diperoleh berasal dari artikel penelitian terkait dengan *ADRs* pada pengobatan Tuberculosis pasien TB-MDR berdasarkan artikel yang dipublikasikan pada Juli 2010 sampai dengan Juli 2023.

Sumber data yang digunakan adalah artikel-artikel penelitian yang dikumpulkan melalui pencarian menggunakan database *Pubmed dan Google Scholar*. Subjek penelitian ini adalah pasien TB-MDR. Sedangkan objek penelitian ini adalah Artikel *full text* dan menyajikan data terkait *Adverse Drug Reaction* pada pasien TB-MDR.

Dalam pencarian artikel, kata kunci yang digunakan adalah “*Adverse Drug Reaction\*s*” OR “*Adverse Drug Event*” OR “*Adverse Reaction*” OR “*Adverse Event*” AND “*Multi Drug Resistant\*ance Tuberculosis*” OR “*Drug Resistant Tuberculosis*” OR “*Drug Resistant TB*” AND “*Outcome*” OR “*Failure*”.

## **2.2 Definisi Operasional**

Pencarian artikel dilakukan dengan mempertimbangkan kriteria kelayakan yang didefinisikan dengan menggunakan model PICO. Peneliti mendefinisikan kriteria inklusi dan eksklusi melalui PICO. *PICO (population, intervention, comparison and outcome) review* kali ini adalah *Population* yaitu Pasien TB-MDR, *Intervention* dan *Comparison* tidak ada, *Outcome* yaitu Kegagalan terapi.

Instrumen digunakan sebagai alat ukur dalam suatu studi. Instrumen dalam penelitian ini adalah *guideline* evaluasi terapi TB-MDR yang diterbitkan WHO tahun 2022 dan Petunjuk Teknis Penatalaksanaan TB RO Indonesia yang diterbitkan Kemenkes Indonesia tahun 2020.

## **2.3 Kriteria Inklusi**

Untuk memperjelas proses seleksi dan analisis penulis mengembangkan kriteria inklusi dan eksklusi lebih spesifik. Kriteria inklusi untuk artikel yang dapat dilakukan review adalah Artikel harus *full paper*, artikel menggunakan bahasa Inggris atau bahasa Indonesia, artikel menggunakan desain studi *cohort*, *cross-sectional*, *case-control*, quasi eksperimental dan *randomized controlled trial*, Intervensi yang diberikan adalah terapi Antituberculosis MDR, subjek penelitian adalah pasien dewasa usia 15-60 tahun TB-MDR.

## **2.4 Kriteria Eksklusi**

Sedangkan Kriteria eksklusi untuk artikel antara lain: subjek penelitian pasien tuberculosis *Multiple Drug Resistant* kondisi hamil dan anak-anak, pasien memiliki kondisi penyerta terinfeksi HIV.

## **2.5 Tahapan Penelitian dan Analisis Data**

Artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi selanjutnya ditinjau oleh dua reviewer yang akan meninjau ulang dalam proses ini peneliti akan meminta bantuan kepada tim dosen pembimbing untuk membantu

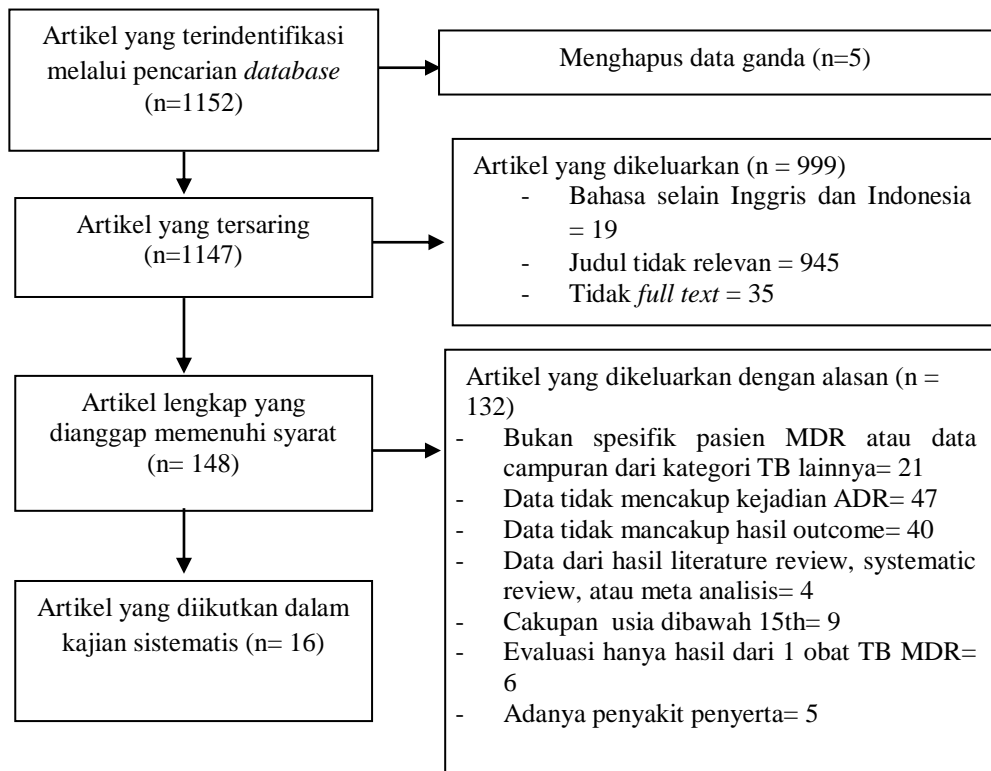
peninjauan ulang artikel. Proses selanjutnya proses ekstraksi yakni dengan membuat sebuah tabel data penelitian dari artikel yang telah dipilih berisikan nama penulis, tahun terbit, jumlah subjek penelitian, jenis terapi, dan lama pemberian. Artikel yang terpilih kemudian dilakukan penilaian untuk menentukan kualitas dari penelitian yang didapatkan.

Penelitian atau artikel yang telah dikumpulkan diseleksi dengan kriteria yang telah ditetapkan. Penelitian ini adalah systematic review. Studi ini melihat kesamaan jenis penelitian, sampel, pengaruh yang terjadi, dan hasil data.

### **3. HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **3.1 Hasil**

Berdasarkan hasil keseluruhan proses pencarian didapati sejumlah 16 artikel dengan rincian 11 artikel dengan desain studi cohort dan 5 cross-sectional. Tahun terbit artikel yang ditemukan dari 2011-2022. Data kejadian berasal dari 12 negara dengan jumlah sampel 3012 pasien TB-MDR usia diatas 15 tahun. Evaluasi hasil uji bakteri dilakukan tiap 30 hari, sedangkan evaluasi outcome pada rangkaian pengobatan TB-MDR dilakukan minimal sampai 18 bulan dan maksimal rangkaian pengobatan sampai 24 bulan. Ditemukan 1430 pasien yang mengalami minimal satu temuan kejadian ADR. Keseluruhan kejadian ADR yang ditemukan adalah sebesar 2356 kejadian yang diindikasikan berasal dari obat-obat terapi TB-MDR yang berjumlah 18 obat. Pemberian dan evaluasi terapi dalam berbagai temuan artikel berlangsung antara tahun 1998-2020. Proses pencarian artikel dengan melakukan pencarian melalui database dengan jurnal dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil PRISMA flow diagram



Gambar 2. Peta wilayah penelitian ADRs dan outcome Terapi Antituberculosis pasien TB-MDR

### 3.1.1 Ringkasan Artikel Sumber (*Summary of Source*)

Terdapat 21 artikel penelitian dengan 13 desain studi *cohort* dan 9 dengan desain studi *cross-sectional* sebagai sumber *systematic review Adverse Drug Reaction* dan *Clinical Outcome* pada pasien TB-MDR. Berikut ini adalah tabel deskripsi rangkuman penelitian yang digunakan:

Tabel 1. Deskripsi penelitian yang dimasukkan dalam *Systematic Review*

NO.	Penulis, Tahun	Judul Artikel	Negara	Desain Study, waktu	Sampel	Regimen Obat	Kejadian ADR	Outcome
1	Elmahallawy et al.(2012)	<i>Treatment outcomes among patients with multi-drug resistant tuberculosis in Abbassia Chest Hospital from July 2006 to June 2010</i>	Mesir	<i>Cohort</i>	200 Pasien TB-MDR mengalami ADR	Kanamycin, Ofloxacin, Cycloserin, Ethionamide, PAS	Hipotiroidisme 79 (39,5%), Neuropati Perifer 132 (66%), Depresi 53 (26,5%), Gangguan Saluran Gastrointestinal 177 (88,5%)	Tercapai hasil kesembuhan 132 (66%), Kegagalan terapi 19 (9,5%), Default 28 (14%), dan Meninggal 21 (10,5%)
2	Ganiyu et al.(2021)	<i>Prevalence of Adverse Drug Reactions to Second Line Anti Tuberculosis Drugs in Nigeria: A Cross-Sectional Study</i>	Nigeria	<i>Cross-Sectional</i>	119 Pasien TB-MDR dengan 118 pasien mengalami ADR	Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamide, Prothionamide, Clofazimine, Moxifloxacin, Aminoglycoside / cyclic peptide, capreomycin	Gangguan pendengaran 42 (35.3%), Gangguan keseimbangan elektrolit 15 (12,6%), Gangguan gastrointestinal 12 (10,1%), Neuropati Perifer 13 (10,9%), Gangguan Psikologis 12 (10,1%), Alergi 11 (9,2%), Gangguan hematologi 5 (4,2%), Gangguan Kardiovaskuler 3 (2,5%), Gynaecomastia 2 (1,7%), dan Superinfeksi 2 (1,7%)	Tercapai hasil kesembuhan 98 (82,35%), Kegagalan terapi 12 (10%), dan Meninggal 9 (7,5%)
3	Gualano et al. (2020)	<i>Putting in harm to cure: Drug related adverse events do not affect outcome of patients receiving treatment for multidrug-resistant Tuberculosis. Experience from a tertiary hospital</i>	Italia	<i>Cohort</i>	74 Pasien TB-MDR dengan 66 pasien mengalami ADR	moxifloxacin, amikacin, Ethionamide, PAS, Cycloserine, Pyrazinamide, Linezolid, Ethambutol, Clofazimine,	Gangguan gastrointestinal 134 (32,8%), Gangguan Pendengaran 47 (11,5%), Terkait kerusakan System saraf pusat 33 (8,6%), Gangguan hati 63 (8.1%)	Tercapai hasil kesembuhan 57 (77%), Meninggal 2 (2.7%), Tidak ada follow up 15 (20.3%)

				<i>in Italy</i>	Bedaquiline, Isoniazid			
4	Jain et al. (2014)	Treatment outcome of standardized regimen in patients with multidrug resistant tuberculosis	India	<i>Cohort</i>	130 Pasien TB-MDR dengan 36 pasien mengalami ADR	pyridoxine, kanamycin (Km), ofloxacin (Ofx) levofloxacin (Lvx), ethionamide (Eto), pyrazinamide (Z), ethambutol (E), cycloserine (Cs)	Nyeri sendi 11 (31%), gangguan saraf dan psikologis 9 (25%), berkurangnya pendengaran 3(9%), Gangguan GI 5 (15%), Jaundice 2 (6%), Alergi 2 (6%), Vertigo 2 (6%)	Sembuh 51 (39%), menyelesaikan pengobatan 7 (5%), Meninggal 25 (19%), default 30 (25%), dan gagal 17 (13%).
5	Joseph et al. (2011)	Outcome of standardized treatment for patients with MDR-TB from Tamil Nadu, India	India	<i>Cohort</i>	38 Pasien TB-MDR dengan 22 pasien mengalami ADR	kanamycin (Km), ofloxacin (Ofx), ethionamide (Eto), pyrazinamide (Z), ethambutol (E), and cycloserine (Cs)	Gastrointestinal 16 (72%), Giddiness 14 (63%), Arthralgia 11 (50%), Insomnia 7 (39%), Depression/Altered behavior 4 (18%), Convulsions 2 (9%), Impotence 1 (4,5%), Visual 1 (4,5%), Impaired hearing 1 (4,5%), Jaundice/Hepatitis 3 (13,6%), Cutaneous 6 (27%), Swelling/ pain 8 (36%)	Sembuh 25 (66%), Default 5 (13,15%), Meninggal 3 (7,89%), dan Gagal 5 (13,15%)
6	Khan et al. (2022)	<i>Assessment of Adverse Drug Events, Their Risk Factors, and Management Among Patients Treated for Multidrug-Resistant TB: A Prospective Cohort Study From Pakistan</i>	Pakistan	<i>Cohort</i>	116 Pasien TB-MDR dengan 60 pasien mengalami ADR	kanamycin (Km), ofloxacin (Ofx) or levofloxacin (Lvx), ethionamide (Eto), pyrazinamide (Z), ethambutol (E), and cycloserine (Cs)	Gangguan gastrointestinal 16 (26,7%), pusing 14 (23,3%), arthralgia 11 (18,3%), insomnia 7 (11,7%), gangguan depresi 4 (6,6%)	Sembuh 62 (53,4%), Selesai 9 (7,8), Gagal 4 (3,4%), Meninggal 28 (24,1%), Tidak ada follow up 13 (11,2%)
7	Kwak et al (2017)	<i>Changes in treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis</i>	Korea Selatan	<i>Cohort</i>	123 Pasien TB-MDR dengan 31 pasien mengalami ADR	kanamycin (Km), ofloxacin (Ofx) or levofloxacin (Lvx), ethionamide (Eto), pyrazinamide (Z), ethambutol (E), and cycloserine (Cs)	Ocular toxicity 2 (1.6%), Ototoxicity 5 (4.1%), Hepatotoxicity 9 (7.3%), Haematological abnormalities 4 (3.3%), Serious gastrointestinal trouble 12 (9.8%), Neurological abnormalities 3 (2.4%) , Allergic reaction 6 (4.9%)	Sembuh 92 (74.8%), selesai berobat 11 (8.9%), gagal 7 (5.8%), relapse 2 (1.6%) meninggal 5 (4,1%), 6 (4.8%) default



8	Lytvyenko et al (2014)	<i>Management of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis in Ukraine: how well are we doing?</i>	Ukraina	<i>Cohort</i>	484 Pasien TB-MDR dengan 175 pasien mengalami ADR	kanamycin (Km), ofloxacin (Ofx) or levofloxacin (Lvx), ethionamide (Eto), pyrazinamide (Z), ethambutol (E), and cycloserine (Cs)	Gangguan Gastrointestinal 80 (16.5%), Gangguan Hati 32 (6.6%), Gangguan pendengaran 52 (10.7)	Sembuh 100 (21%), selesai berobat 6 (1%), Gagal 110 (23%), meninggal 21 (4%), Tidak ada follow up 71 (15%), Tidak ada evaluasi 176 (36%)
9	Masjedi et al (2008)	<i>Outcome of treatment of MDR-TB patients with standardised regimens, Iran, 2002–2006</i>	Iran	<i>Cohort</i>	43 Pasien TB-MDR dengan 25 pasien mengalami ADR	Kanamycin, Ofloxacin, Cycloserin, Ethionamide, amikacin, Ethambutol, Pyrazinamide	hearing loss 20 (46%), followed by hepatitis 4 (9.2%), psychosis 3 (6.9), and tinnitus 1 (2.3%)	Sembuh 19 (44,2%), selesai 10 (23,3%), gagal 6 (14%), meninggal 8 (18.6%)
10	Nair et al (2017)	<i>Predictors of unfavourable treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis in India</i>	India	<i>Cohort</i>	788 Pasien TB-MDR dengan 187 pasien mengalami ADR	kanamycin (Km), ofloxacin (Ofx) or levofloxacin (Lvx), ethionamide (Eto), pyrazinamide (Z), ethambutol (E), and cycloserine (Cs)	Gastrointestinal 56 (30%), Psychiatric 54 (29%), Ototoxicity/hearing loss 34 (18%), Arthralgia 32 (17%), Hepatic 6 (3%), Renal 4 (2%)	Sembuh 393 (50%), Selesai pengobatan 76 (10%), Gagal 43 (6%), Meninggal 137 (17%), Hilang follow up 127 (16%), Transfer out 7 (1%), Lanjut ke XDR 5 (0,7%)
11	Nilamsari et al (2021)	<i>Adverse drug reaction and its management in tuberculosis patients with multidrug resistance: a retrospective study</i>	Indonesia	<i>Cross-sectional</i>	40 Pasien TB-MDR dengan 28 pasien mengalami ADR	Pyrazinamide, Levofloxacin, Kanamycin, Cycloserin, Ethambutol, Ethionamide, Amino Salicylic acid (aminoglikosida)	Hiperurisemia 21 (52,5%), Hipokalemia 11 (27,5%), Gangguan gastrointestinal 16 (40%), Ototoksisitas 15 (37,5%), Nefrotoksisitas 1 (2,5%), Athralgia 5 (12,5%), Pusing 4 (10%), Gangguan psikiatri 3 (7.5%), Alergi 5 (12,5%), Gangguan pengelihan 2 (5%)	Sembuh 39 (97,5%), Selesai 1 (2,5%)

12	Piparva <i>et al</i> (2018)	<i>Evaluation of treatment outcome and adverse drug reaction of directly observed treatment (DOT) plus regimen in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) patients at district tuberculosis centre Rajkot</i>	India	<i>Cross-sectional</i>	109 Pasien TB-MDR dengan 61 pasien mengalami ADR	kanamycin [Km], ofloxacin [Ofx] or levofloxacin [Lvx], ethionamide [Eto], pyrazinamide [Z], ethambutol [E], and cycloserine [Cs]	Lemas 23 (37.70%), Gastrointestinal 21 (Mual-mutah 17, kehilangan nafsu makan 3, nyeri perut 1) (34,42%), Ototoxicity 8 (Hilang pendengaran 7, vertigo 1) (13.11%), Sistem saraf pusat 4 (gangguan keseimbangan 1, pusing 1, depresi 1, gangguan psikologi 1) (8,1%), Nyeri otot 4 (6,5%), dan hepatotoksis 1	Sembuh 56 (51.85%), Default 18 (16,66%), Meninggal 19 (17,59%), Lanjut Pengobatan 8 (7,41), Transfer out 8 (7,41)
13	Shararo <i>et al</i> (2022)	<i>Prevalence and Determinant of Adverse Drug Reactions Among MDR-TB Patients Attending St. Peter's TB Specialized Hospital Addis Ababa Ethiopia</i>	Ethiopia	<i>Cross-sectional</i>	286 Pasien TB-MDR dengan 169 pasien mengalami ADR	Cm, Lfx, Pto/ Eto, Cs, Z	Ruam 12 (7,1%), Mual-mutah 97 (57,4%), Dispepsia dan Nyeri perut 74 (44%), Diare 8 (4,7%), Hepatitis 3 (1,8%), Nyeri sendi 73 (43,5%), Gangguan elektrolit 5 (3%), Nefrotoksisitas 9 (5,4%), Ototoksisitas 8 (4,8), Neuropati perifer 13 (7,7%), Depresi 12 (7,1%), Pusing 38 (22,5%), Gangguan psikologi 12 (7,1%), Kejang 2 (1,2%), Hipotiroidisme 2 (1,2%), Kecemasan 11 (6,5%), Insomnia 36 (21,3%), Gangguan pengelihatan 14 (8,3%), Nyeri musculoskeletal 10 (6%), Vestibular toksisitas 10 (6%), Anorexia 32 (18,9%), Nyeri bagian disuntik 5 (3%), dan lain lain (Demam, berkeringat, lemas, anemia, berat badan turun, palpitasi, infeksi jamur) 27 (16%)	Sembuh 78 (27%), Selesai 153 (53,5%), Hilang follow up 23 (8%) Meninggal 23 (8%), dan gagal 9 (2.1%)  Ada pengaruh kesembuhan terhadap kejadian ADRs dibanding pasien yang gagal AOR=10.012, 95% CI, (2.131 - 47.036)

14	Unsal <i>et al</i> (2013)	<i>Factors associated with treatment outcome in 64 HIV negative patients with multidrug resistant tuberculosis Ebru</i>	Turki	<i>Cross-sectional</i>	64 Pasien TB-MDR dengan 39 pasien mengalami ADR	Para-aminosalicylic acid, cycloserine, ofloxacin, amikacin, prothionamide, thioacetazone, amoxicillin-clavulanate and clarithromycin)	Gangguan gastrointestinal 32 (51,5%), Gangguan psikologis 10(15,6%), Gangguan kulit 8(12,5%), Gangguan neurologi 3(4,7%), Gangguan pengelihatan 2(3,1%), Alergi 3(3,1%), Vertigo 1(1,6%), Hepatitis 1(1,6%)	Sembuh 34 (53.1%), Default 18 (28,1%), Pengobatan berlanjut 8 (12,5%), Pengobatan gagal 1 (1,6%), dan Meninggal 3 (4,7%)
15	Wakjira <i>et al</i> (2022)	<i>Treatment outcomes of patients with MDR-TB and its determinants at referral hospitals in Ethiopia</i>	Ethiopia	<i>Cross-sectional</i>	136 Pasien TB-MDR dengan 91 pasien mengalami ADR	kanamycin (Km), ofloxacin (Ofx) or levofloxacin (Lvx), ethionamide (Eto), pyrazinamide (Z), ethambutol (E), and cycloserine (Cs)	73 (80,2%) pasien mengalami gangguan terkait gastrointestinal, 35 (38,5%) terkait neurologi, 26 (28,6%) terkait muskuloskeletal, 24 (26,4) terkait kardiovaskular, 13 (14,3) terkait gangguan elektrolit, 11 (12%) terkait psikologis, terkait pengelihatan 5 (5,5%), terkait penurunan imun 3 (3,2%), dan keliangan pendengaran 7 (7,7%)	Sembuh 65 (47,79%), Meninggal 56 (41,17%), Pengobatan selesai 11 (8%). Tidak ada follow up 3 (2%), dan pasien mengilang 1 (0,8%) Ada hubungan ADRs terhadap hasil ourcome, OR; 2,635 95% CI (1.088–6.384)
16	Zhang <i>et al</i> (2021)	<i>Treatment outcomes of patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Zhejiang, China</i>	China	<i>Cohort</i>	262 Pasien TB-MDR dengan 122 pasien mengalami ADR	pyrazinamide (Z), amikacin (Am), kanamycin (Km), or capreomycin (Cm); Levofloxacin (Lfx) or Moxifloxacin (Mfx); prothionamide (Pto) and para-aminosalicylic acid(PAS)/ethambutol (E); and cycloserine(Cs)	Gangguan gastrointestinal 98 (37,4%), Hepatotoksik 36 (13,74%), Alergi 17 (6,49%), Gangguan neurologi 5 (1,9%), Gangguan psikologis 2 (0,76%), Gangguan hematologi 2 (0,76%), Gangguan elektrolit 3 (1,15%), Gangguan ginjal 5 (1,91%), Nyeri sendi 25 (9,54%), dan Hipotiroid 10 (3,82%)	Sembuh 140 (53,44%), Selesai 5 (1,91%), Gagal 62, Meninggal 27 (10,31%), Default 16 (6,11%), Transfer out 12 (4,59%)

### 3.2 Pembahasan

#### 3.2.1 Kejadian ADRs Terapi TB-MDR

Terdapat 16 artikel penelitian *Cohort dan Cross-sectional* sebagai sumber *systematic review*. Dilakukan rekapitulasi data dari seluruh temuan ADR yang terjadi dan obat yang diduga menjadi penyebabnya, hasil diinterpretasikan dalam bentuk tabel.

Tabel 2. Kejadian ADR pada Terapi TB-MDR

No	ADR	n % (N= 2356)	Obat yang diduga Menjadi Penyebab
1	Gangguan Gastrointestinal	845 (35.82%)	Etionamid, Protionamid, Clofazimine, Isoniazid, Etambutol, Pirazinamid, Levofloxacin, Moxifloxacin, Linezolid, Bedaquiline, Delamanid, P-Aminosalicylic Acid, Linezolid, Bedaquiline, Cycloserin
2	Gangguan Pendengaran	243 (10.31%)	Amikasin, Streptomisin
3	Gangguan Kejiwaan	198 (8.40%)	Isoniazid, Levofloxacin, Moxifloxacin, Protionamid, Etionamid, Sikloserin
4	Gangguan Hati	160 (6.79%)	Pirazinamid, Isoniazid, Etionamid, Protionamid, Levofloxacin, Moxifloxacin, Linezolid, Bedaquiline, P-Aminosalicylic Acid
5	Neuropati Perifer	158 (6.70%)	Isoniazid, Etionamid, Protionamid, Linezolid
6	Arthralgia	136 (5.77%)	Pirazinamid, Levofloxacin, Moxifloxacin, Etionamid, Isoniazid, Bedaquiline
7	Kerusakan Sistem Saraf Pusat	92 (3.90%)	Linezolid, Kanamisin, Amikasin, Sikloserin
8	Hipotiroid	91 (3.89%)	Protionamid, Etionamid, P-Aminosalicylic Acid
9	gangguan ginjal	66 (2.80%)	Kapreomisin, Kanamisin, Isoniazid, Etambutol, Amikasin
10	Gangguan tidur	50 (2.12%)	Levofloxacin, Moxifloxacin, Sikloserin
11	Pusing	46 (1.92%)	Streptomisin, Amikasin
12	Alergi	44 (1.89%)	Linezolid, Bedaquiline, Delamanid, Cycloserin,
13	Gangguan Muscoloskeletal	36 (1.52%)	Linezolid, Ethionamide, Cycloserine
15	gangguan kardiovakuler	27 (1.14%)	Levofloxacin, Moxifloxacin, Clofazimine, Bedaquiline, Delamanid
16	gangguan penglihatan	26 (1.10%)	Etambutol, Linezolid
17	weakness	23 (0.97%)	Linezolid, Bedaquiline, Delamanid, Cycloserin,
18	hiperurisemia	21 (0.89%)	Pyrazinamid, Ethionamide, Bedaquiline
19	gangguan kulit	20 (0.84%)	Clofazimine
20	Vertigo	18 (0.76%)	Streptomisin, Amikasin
21	Gangguan Hematologi	11 (0.46%)	Linezolid
22	Vestibular Toksisitas	10 (0.42%)	Streptomisin, Amikasin
23	superinfeksi	8 (0.33%)	Linezolid, Bedaquiline, Delamanid, Cycloserine
24	swelling/pain	8 (0.33%)	Clofazimine
25	Diare	8 (0.33%)	Kapreomisin, Amikasin, Kanamisin
26	Nyeri Disuntik Bagian	5 (0,21%)	Clofazimine

27	Kejang	4 (0.16%)	Sikloserin, Levofloxacin, Moxifloxacin
28	Gynecomastia	2 (0.08%)	Amikasin, Isoniazid, Pirazinamid

Dari hasil penelusuran data, kejadian *ADRs* terjadi pada 1430 dari 2356 keseluruhan pasien TB-*MDR* yang menjalani terapi. Pasien-pasien tersebut mengalami minimal satu temuan *ADRs*, didapati 3012 temuan kejadian *ADRs*. Temuan kejadian *ADR* dalam penelitian ini dikelompokkan dalam 28 temuan *ADR* yang berbeda dan didapati 18 obat berbeda yang diduga menyebabkan *ADR*.

Untuk kejadian *ADR* paling banyak adalah jenis gangguan gastrointestinal sebanyak 845 (35.82%) seperti mual muntah, dispepsia, nyeri akut abdomen, berat badan turun, anorexia, dan hilang nafsu makan. Obat yang diduga menyebabkan gangguan gastrointestinal antara lain Etionamid, Protionamid, Clofazimine, Isoniazid, Etambutol, Pirazinamid, Levofloxacin, Moxifloxacin, Linezolid, Bedaquiline, Delamanid, P-Aminosalicylic Acid, Linezolid, Bedaquiline, dan Sikloserin. Kejadian *ADR* paling banyak ke dua adalah jenis gangguan pendengaran sebanyak 243 (10,31%). Obat yang diduga menyebabkan gangguan pendengaran antara lain Amikasin dan Streptomisin. Kejadian *ADR* paling banyak ke tiga adalah jenis gangguan psikiatrik 189 (8,40%) seperti depresi dan kecemasan. Obat yang diduga menyebabkan gangguan psikiatrik antara lain Isoniazid, Levofloxacin, Moxifloxacin, Protionamid, Etionamid, dan Sikloserin.

Untuk obat yang paling banyak diduga menimbulkan banyak jenis *ADR* paling besar adalah Linezolid dengan dugaan memberikan *ADR* antara lain: Gangguan gastrointestinal, hati, nefropati perifer, system saraf pusat, alergi muskuloskeletal, penglihatan, hematologi, dan superinfeksi. *Adverse Drug Reactions (ADRs)* atau Reaksi Obat yang Merugikan adalah efek yang tidak diinginkan yang terjadi setelah penggunaan obat. *ADR* dapat terjadi karena berbagai alasan, termasuk interaksi obat, reaksi metabolisme, faktor individu, dosis obat, atau kombinasi dari beberapa faktor tersebut (Patton & Borshoff, 2018). Pemahaman yang lebih baik mengenai toksisitas dari semua obat yang digunakan untuk mengobati tuberkulosis yang tahan terhadap banyak obat merupakan langkah pertama yang penting dan sangat dibutuhkan dalam meningkatkan pengelolaan pasien dan hasil pengobatan (Lan *et al*, 2020).

Hasil dari perbandingan berbagai penelitian TB *MDR* berkaitan tentang angka kejadian *ADR* dalam penelitian Ahmad tahun 2018 menemukan bahwa dibandingkan

dengan kegagalan atau kambuh, keberhasilan dipengaruhi pengobatan dengan penggunaan linezolid, levofloxacin, karbapenem, moxifloxacin, bedakuilin, dan klofazimin. Terdapat penurunan mortalitas dan penggunaan, levofloxacin moxifloxacin atau bedakilin. Dibandingkan dengan regimen tanpa obat suntikan apa pun, amikasin memberikan manfaat yang sedikit, namun kanamisin dan kapreomisin terkait dengan hasil yang lebih buruk. Obat-obatan lainnya terkait dengan perbaikan yang kecil atau tidak ada perbaikan dalam hasil (Ahmad *et al*, 2018).

### 3.2.2 Outcome Terapi TB-MDR

Terdapat 16 artikel penelitian dengan desain studi *cohort* dan *cross-sectional* sebagai sumber *systematic review* hasil *outcome* pada terapi TB-MDR. Evaluasi *outcome* berdasarkan definisi hasil akhir pemantauan pengobatan TB-MDR yang dikeluarkan Kementerian Kesehatan Indonesia 2020. Berikut ini adalah tabel *outcome* hasil *systematic review* terapi TB-MDR

Tabel 3. *Outcome* Hasil *Systematic Review* Terapi TB-MDR

<i>Outcome</i>	<b>n % (N=3012)</b>
Sembuh	1441 (47,95%)
Pengobatan Lengkap	289 (9,62%)
Gagal	367 (12,21%)
Meninggal	331 (11,01%)
Putus berobat	127 (4,06%)
Tidak ada evaluasi	455 (15,05%)

Hasil penelusuran data *outcome* terapi TB-MDR menunjukkan angka kesembuhan sebesar 1441 (47.95%) pasien. *Outcome* kesembuhan terjadi jika pasien sudah dievaluasi jangka panjang selama 18-24 bulan, pasien telah menyelesaikan durasi pengobatan hingga selesai, dan memenuhi kriteria dinyatakan sembuh dengan hasil negatif pemeriksaan biakan tiga kali berturut-turut dalam jarak minimum 30 hari (Kemenkes, 2020). Hasil untuk pengobatan lengkap sebesar 289 (9,62%) pasien. *Outcome* pengobatan lengkap didefinisikan jika pasien telah menyelesaikan durasi pengobatan yang ditetapkan dan tidak ada bukti yang mendukung untuk dinyatakan sembuh atau gagal (Kemenkes, 2020). Dalam evaluasi pada jurnal-jurnal yang telah ditelusuri, hasil sembuh dan pengobatan lengkap dikategorikan dalam *outcome* yang diinginkan atau *treatment success*. Total *outcome* yang diinginkan adalah sebesar 55,44% atau sebanyak 1730 pasien.

Hasil penelusuran data outcome TB-*MDR* yang tidak diinginkan atau *unfavorable outcome* terdiri dari terapi gagal, pasien meninggal, putus obat, dan tidak ada evaluasi. *Outcome* gagal menunjukkan hasil sebesar 367 (12,21%) pasien. Pasien dinyatakan gagal jika paduan pengobatan yang telah diberikan perlu untuk diubah atau dihentikan secara permanen dengan alasan tidak ada respon perbaikan klinis atau bakteriologis, dihentikan karena adanya efek samping obat yang berbahaya, dan dihentikan karena muncul bukti tambahan resistensi obat yang digunakan dalam terapi (Kemenkes, 2020). Pada *outcome* pasien yang meninggal sebesar 331 (11,01%) pasien. Pada *outcome* putus berobat sebesar 127 (4,06%) pasien. Putus berobat adalah kondisi pasien tidak meminum obat atau berhenti berobat selama 2 bulan berturut-turut atau lebih. *Outcome* terakhir adalah tidak dievaluasi, *outcome* ini memiliki hasil sebesar 455 (15,05%) pasien. Tidak dievaluasi jika pasien pindah lokasi berobat namun hasil akhir pengobatan tidak diketahui atau tidak dilaporkan kembali. Pasien yang tidak ada hasil pengobatan yang tercatat sampai periode pelaporan tercapai juga termasuk kategori tidak dievaluasi. Total untuk *outcome* yang tidak diinginkan atau *unfavourable outcome* sebesar 42,43% atau 1280 pasien.

Perbandingan data antara dua kelompok outcome sebagai berikut. Pada total outcome yang diinginkan adalah sebesar 57,57% atau sebanyak 1730 pasien dibanding dengan dengan total *outcome* yang tidak diinginkan 42,43% atau 1282 pasien. Meskipun *outcome* yang diinginkan memiliki nilai yang lebih besar, outcome yang tidak diinginkan dianggap peneliti memiliki rasio kegagalan yang besar, yaitu dalam tiap 100 pasien terapi TB-*MDR* ada hasil kegagalan berjumlah 42.

Pada pengobatan TB-*MDR* dilakukan rangkaian pengobatan yang panjang dan memerlukan kedisiplinan pasien dalam berobat. Pasien juga harus disiplin datang ke fasilitas layanan kesehatan TB untuk evaluasi uji dahak dilakukan setiap bulan dan uji resistensi dilakukan minimal tiap 3 bulan dan waktu selesai pengobatan sampai 24 bulan (Kemenkes, 2020). Berbagai sumber dapat mempengaruhi hasil dari outcome terapi, dalam penelitian Oh tahun 2022 prefalensi dan faktor prediksi tentang TB, keberhasilan dan kegagalan pada terapi TB dipengaruhi oleh umur, index masa tubuh, penyakit penyerta, riwayat merokok, riwayat kegagalan terapi, dan kejadian *ADR*. Pada

pengobatan TB-RO menggunakan lebih banyak obat, semakin perlu pentingnya pemantauan efek samping agar pengobatan lebih optimal (Oh *et al*, 2022).

Hasil dari perbandingan berbagai penelitian TB MDR berkaitan dengan outcome dalam penelitian Lan tahun 2020 dengan meta analisis, menemukan total 8622 dari 28 negara dengan rincian 2027 pasien dengan ADR dan 6595 tanpa ada ADR. Hasil outcome berhasil sebanyak 5455, gagal sebanyak 668, meninggal sebanyak 1214, dan hilang follow up sebanyak 1285 (Lan *et al.*, 2020). Pada temuan Ahmad tahun 2018 berkaitan dengan obat yang berhubungan dengan keberhasilan terapi TB-MDR. Dari 12.030 pasien yang berasal dari 25 negara dalam 50 studi, sebanyak 7.346 (61%) mengalami keberhasilan pengobatan, 1.017 (8%) mengalami kegagalan atau kambuh, dan 1.729 (14%) meninggal dunia (Ahmad *et al*, 2018).

#### **4. PENUTUP**

##### **4.1 Simpulan**

ADRs yang terjadi dari terapi TB-MDR dialami oleh pasien, dengan angka kejadian ADR yang paling banyak muncul adalah Gangguan gastrointestinal (mual muntah, dispepsia, akut abdomen) sebanyak 1253 pasien (25.14%). Hasil outcome yang diinginkan adalah sebesar 55.44% atau sebanyak 1730 pasien dengan rincian 47.95% atau 1441 pasien sembuh dan 9.62% atau 289 pasien selesai melakukan pengobatan penuh. Sedangkan hasil outcome yang tidak diinginkan 42.43% atau 1282 pasien dengan rincian gagal sebanyak 367 pasien (12,21%), meninggal sebanyak 331 pasien (11,01%), putus berobat sebanyak 127 pasien (4.06%), tidak ada evaluasi sebanyak 455 pasien (15.05%).

##### **4.2 Saran**

Petugas kesehatan khususnya petugas yang melakukan penanganan TB-MDR diharapkan dapat menambah pemahaman tentang ADRs yang kemungkinan terjadi. Pemangku kebijakan kesehatan dapat menggunakan rujukan systematic review tentang rangkuman kejadian ADR beserta outcome terapi TB-MDR dalam melakukan evaluasi dan mencari kebijakan yang lebih optimal kedepannya.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

Ajay Handa, Sahajal Dhooria, Inderpaul Singh Sehgal, & Ritesh Agarwal. (2018). Primary cavitory sarcoidosis: A case report, systematic review, and proposal of new diagnostic criteria. *Lung India*, 35(1), 41–46.



<https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia>

- Aromataris, 2015, *Checklist for Systematic Reviews and Research Syntheses*. (n.d.).
- Bastos, M. L., Lan, Z., & Menzies, D. (2017). An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 49(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00803-2016>
- Ding, P., Li, X., Jia, Z., & Lu, Z. (2017). Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) disease burden in China: A systematic review and spatio-temporal analysis. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 1–29. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2151-5>
- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
- Eni. (1967). 濟無No Title No Title No Title. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., 3(Mi), 5–24. <https://medium.com/@arifwicaksanaa/pengertian-use-case-a7e576e1b6bf>
- GB, P. (2011). Faktor-faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Resistensi Rifampicin dan Isoniazid pada Pasien Tuberkulosis Paru di BKPM Semarang. *Artikel Karya Tulis Ilmiah*, 1–24.
- Gupta, A., Kumar, V., Natarajan, S., & Singla, R. (2020). Adverse drug reactions & drug interactions in MDR-TB patients. *Indian Journal of Tuberculosis*, 67(4), S69–S78. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.09.027>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, October, 1–694. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
- Jang, J. G., & Chung, J. H. (2020). *Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. 37(4), 277–285.
- Kemendes. (2020). *Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat Di Indonesia*.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*.

- Kwon, Y. S., Chi, S. Y., Oh, I. J., Kim, K. S., Kim, Y. Il, Lim, S. C., & Kim, Y. C. (2013). Clinical characteristics and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly: A case control study. *BMC Infectious Diseases*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-121>
- Lan, Z., Ahmad, N., Baghaei, P., Barkane, L., Benedetti, A., Brode, S. K., Brust, J. C. M., Campbell, J. R., Chang, V. W. L., Falzon, D., Guglielmetti, L., Isaakidis, P., Kempker, R. R., Kipiani, M., Kuksa, L., Lange, C., Laniado-Laborín, R., Nahid, P., Rodrigues, D., ... Udwadia, Z. F. (2020). Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet. Respiratory Medicine*, *8*(4), 383–394. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30047-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3)
- Murti Bhisma. (2018). *Teori Kesehatan dan Promosi*.
- Mustafa, T., Shahzad, Y., & Kiani, A. (2018). A survey of knowledge, attitude, and practices of private retail pharmacies staff in tuberculosis care: Study from Dera Ismail Khan City, Pakistan. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, *11*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s40545-018-0134-1>
- O'Donnell, J. (1994). Adverse drug reactions. *Legal Medicine*, 229–267. [https://doi.org/10.5005/jp/books/12112\\_29](https://doi.org/10.5005/jp/books/12112_29)
- Organization, W. H. (2020). *Comprehensive TB guidelines for national tuberculosis program*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333647/TLS-NTP-manual-eng.pdf>
- Patton, K., & Borshoff, D. C. (2018). Adverse drug reactions. *Anaesthesia*, *73*, 76–84. <https://doi.org/10.1111/anae.14143>
- Pujiyani, H. (2019). Faktor Risiko Kejadian Preeklampsia. *Jurnal Ilmu Kesehatan Immanuel*, *12*(2), 30–36. <https://doi.org/10.36051/jiki.v12i2.65>
- Resende, L. S. O., & Santos-Neto, E. T. dos. (2015). Fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos antituberculose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, *41*(1), 77–89. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100010>
- Schnippel, K., Firnhaber, C., Berhanu, R., Page-Shipp, L., & Sinanovic, E. (2017). Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence

- settings: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(7), 1871–1879. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx107>
- Siswanto. (2010). Systematic Review Sebagai Metode Penelitian Untuk Mensintesis Hasil-Hasil Penelitian (Sebuah Pengantar) (Systematic Review as a Research Method to Synthesize Research Results (An Introduction)). *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 13(4), 326–333.
- Skrahina, A., Hurevich, H., Zalutskaya, A., Sahalchyk, E., Astrauko, A., Hoffner, S., Rusovich, V., Dadu, A., de Colombani, P., Dara, M., van Gemert, W., & Zignol, M. (2013). Tuberculosis multiresistente en Bielorrusia: Magnitud del problema y factores de riesgo asociados. *Bulletin of the World Health Organization*, 91(1), 36–45. <https://doi.org/10.2471/BLT.12.104588>
- Traore, B., Tsoumbou Bakana, G., Nani, S., & Hassoune, S. (2021). Risk Management Assessments of Anti-tuberculosis Adverse Drug Reaction: A Systematic Review. *E3S Web of Conferences*, 319. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202131901042>
- Tuberculosis*. (2020). <https://doi.org/10.1787/f494a701-en>
- WHO. (2022). WHO: operational handbook on tuberculosis. In *Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340256/9789240022614-eng.pdf>
- Wokas, J. A. J., Wongkar, M. C. P., & Surachmanto, E. (2015). Hubungan Antara Status Gizi, Sputum Bta Dengan Gambaran Rontgen Paru Pada Pasien Tuberkulosis. *E-CliniC*, 3(1). <https://doi.org/10.35790/ecl.3.1.2015.6833>
- World Health Organization. (2020). Are Updated Every Year . for the Tuberculosis. In *Global Tuberculosis Report*.
- Zhang, C., Wang, Y., Shi, G., Han, W., Zhao, H., Zhang, H., & Xi, X. (2016). Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in Henan province in China: a case control study. *BMC Public Health*, 16(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2711-z>
- Zhao, P., Li, X. J., Zhang, S. F., Wang, X. S., & Liu, C. Y. (2012). Social behaviour risk factors for drug resistant tuberculosis in mainland china: A meta-analysis. *Journal of International Medical Research*, 40(2), 436–445.

<https://doi.org/10.1177/147323001204000205>

- Ajay Handa, Sahajal Dhooria, Inderpaul Singh Sehgal, & Ritesh Agarwal. (2018). Primary cavitory sarcoidosis: A case report, systematic review, and proposal of new diagnostic criteria. *Lung India*, 35(1), 41–46. <https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia>
- Aromataris, 2015, Checklist\_for\_Systematic\_Reviews\_and\_Research\_Syntheses*. (n.d.).
- Bastos, M. L., Lan, Z., & Menzies, D. (2017). An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 49(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00803-2016>
- Ding, P., Li, X., Jia, Z., & Lu, Z. (2017). Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) disease burden in China: A systematic review and spatio-temporal analysis. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 1–29. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2151-5>
- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: Definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
- Eni. (1967). 濟無No Title No Title No Title. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., 3(Mi), 5–24. <https://medium.com/@arifwicaksanaa/pengertian-use-case-a7e576e1b6bf>
- GB, P. (2011). Faktor-faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Resistensi Rifampicin dan Isoniazid pada Pasien Tuberkulosis Paru di BKPM Semarang. *Artikel Karya Tulis Ilmiah*, 1–24.
- Gupta, A., Kumar, V., Natarajan, S., & Singla, R. (2020). Adverse drug reactions & drug interactions in MDR-TB patients. *Indian Journal of Tuberculosis*, 67(4), S69–S78. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.09.027>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, October, 1–694. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>
- Jang, J. G., & Chung, J. H. (2020). *Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. 37(4), 277–285.

- Kemenkes. (2020). *Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat Di Indonesia*.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*.
- Kwon, Y. S., Chi, S. Y., Oh, I. J., Kim, K. S., Kim, Y. Il, Lim, S. C., & Kim, Y. C. (2013). Clinical characteristics and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly: A case control study. *BMC Infectious Diseases*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-121>
- Lan, Z., Ahmad, N., Baghaei, P., Barkane, L., Benedetti, A., Brode, S. K., Brust, J. C. M., Campbell, J. R., Chang, V. W. L., Falzon, D., Guglielmetti, L., Isaakidis, P., Kempker, R. R., Kipiani, M., Kuksa, L., Lange, C., Laniado-Laborín, R., Nahid, P., Rodrigues, D., ... Udwadia, Z. F. (2020). Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet. Respiratory Medicine*, *8*(4), 383–394. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30047-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3)
- Murti Bhisma. (2018). *Teori Kesehatan dan Promosi*.
- Mustafa, T., Shahzad, Y., & Kiani, A. (2018). A survey of knowledge, attitude, and practices of private retail pharmacies staff in tuberculosis care: Study from Dera Ismail Khan City, Pakistan. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, *11*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s40545-018-0134-1>
- O'Donnell, J. (1994). Adverse drug reactions. *Legal Medicine*, 229–267. [https://doi.org/10.5005/jp/books/12112\\_29](https://doi.org/10.5005/jp/books/12112_29)
- Organization, W. H. (2020). *Comprehensive TB guidelines for national tuberculosis program*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333647/TLS-NTP-manual-eng.pdf>
- Patton, K., & Borshoff, D. C. (2018). Adverse drug reactions. *Anaesthesia*, *73*, 76–84. <https://doi.org/10.1111/anae.14143>
- Pujiyani, H. (2019). Faktor Risiko Kejadian Preeklampsia. *Jurnal Ilmu Kesehatan Immanuel*, *12*(2), 30–36. <https://doi.org/10.36051/jiki.v12i2.65>
- Resende, L. S. O., & Santos-Neto, E. T. dos. (2015). Fatores de risco associados à

- reações adversas a medicamentos antituberculose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 41(1), 77–89. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100010>
- Schnippel, K., Firnhaber, C., Berhanu, R., Page-Shipp, L., & Sinanovic, E. (2017). Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(7), 1871–1879. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx107>
- Siswanto. (2010). Systematic Review Sebagai Metode Penelitian Untuk Mensintesis Hasil-Hasil Penelitian (Sebuah Pengantar) (Systematic Review as a Research Method to Synthesize Research Results (An Introduction)). *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 13(4), 326–333.
- Skrahina, A., Hurevich, H., Zalutskaya, A., Sahalchyk, E., Astrauko, A., Hoffner, S., Rusovich, V., Dadu, A., de Colombani, P., Dara, M., van Gemert, W., & Zignol, M. (2013). Tuberculosis multiresistente en Bielorrusia: Magnitud del problema y factores de riesgo asociados. *Bulletin of the World Health Organization*, 91(1), 36–45. <https://doi.org/10.2471/BLT.12.104588>
- Traore, B., Tsoumbou Bakana, G., Nani, S., & Hassoune, S. (2021). Risk Management Assessments of Anti-tuberculosis Adverse Drug Reaction: A Systematic Review. *E3S Web of Conferences*, 319. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202131901042>
- Tuberculosis*. (2020). <https://doi.org/10.1787/f494a701-en>
- WHO. (2022). WHO: operational handbook on tuberculosis. In *Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340256/9789240022614-eng.pdf>
- Wokas, J. A. J., Wongkar, M. C. P., & Surachmanto, E. (2015). Hubungan Antara Status Gizi, Sputum Bta Dengan Gambaran Rontgen Paru Pada Pasien Tuberkulosis. *E-CliniC*, 3(1). <https://doi.org/10.35790/ecl.3.1.2015.6833>
- World Health Organization. (2020). Are Updated Every Year . for the Tuberculosis. In *Global Tuberculosis Report*.
- Zhang, C., Wang, Y., Shi, G., Han, W., Zhao, H., Zhang, H., & Xi, X. (2016). Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in Henan province in China: a case control study. *BMC Public Health*, 16(1), 1–8.

<https://doi.org/10.1186/s12889-016-2711-z>

Zhao, P., Li, X. J., Zhang, S. F., Wang, X. S., & Liu, C. Y. (2012). Social behaviour risk factors for drug resistant tuberculosis in mainland china: A meta-analysis. *Journal of International Medical Research*, 40(2), 436–445.  
<https://doi.org/10.1177/147323001204000205>