

Review Article

Analisis Adverse Drug Reaction dan Faktor Risiko pada Penderita Multidrug-Resistant Tuberculosis: Tinjauan Pustaka

Agshal Almachzumi Andili¹, Budhi Setiawan², Fuad Ama³, Budiono Raharjo⁴

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

³Departemen Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

⁴Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

*Correspondence e-mail: Agshalmachzumiandili@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan: Pasien tuberkulosis harus rutin minum obat selama enam bulan berturut-turut tanpa jeda. *Metode Directly Observed Treatment Shortcourse (DOTS)* penting untuk mencegah resistensi terhadap obat anti-TB, yang dapat menghasilkan *Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB)* yang lebih kuat, resisten terhadap rifampisin dan isoniazid. *Adverse drug reaction (ADR)* dari obat ini meliputi gangguan saluran pencernaan, hepatotoksisitas, gangguan dermatologis, dan saraf yang serius, yang bisa membuat pasien menghentikan pengobatan. Ketidakpatuhan dalam minum obat dapat menghambat kesembuhan tuberkulosis karena pasien cenderung menghentikan pengobatan. Kepatuhan pasien dalam pengobatan merupakan faktor kunci yang memengaruhi keputusan mereka untuk melanjutkan pengobatan. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengeksplorasi hubungan antara ADR obat anti-TB dan faktor risiko pada pasien TB MDR aktif. **Metode:** Penelitian kualitatif ini menggunakan studi pustaka dengan database tahun 2014-2023 dan kata kunci sesuai judul. Dari pencarian ini, teridentifikasi 15 jurnal relevan, terdiri dari 11 jurnal internasional dan 4 jurnal nasional. **Hasil:** Hasil studi literatur ditemukan faktor yang paling banyak berpengaruh pada *adverse drug reaction* obat anti Tuberkulosis OAT pada penderita rawat jalan tuberkulosis MDR adalah riwayat pengobatan dan keteraturan minum obat. Sedangkan untuk faktor individu seperti usia jenis kelamin hampir seluruh jurnal rata rata mengatakan bukan merupakan faktor risiko terjadinya TB MDR. **Kesimpulan:** Berdasarkan tinjauan pustaka yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa faktor yang paling dominan berpengaruh pada *adverse drug reaction* OAT pada penderita rawat jalan tuberkulosis MDR adalah riwayat pengobatan dan keteraturan minum obat. Sedangkan untuk faktor individu seperti usia jenis kelamin hampir seluruh jurnal rata rata mengatakan bukan merupakan faktor risiko terjadinya TB MDR.

Kata kunci: *adverse drug reaction*, faktor risiko, *multidrug-resistant*, obat anti-tuberkulosis, *tuberculosis*

Analysis of Adverse Drug Reactions and Risk Factors in Multi-Drug Resistant Tuberculosis Patients: Literature Review

Agshal Almachzumi Andili¹, Budhi Setiawan², Fuad Ama³, Budiono Raharjo⁴

¹Student Faculty of Medicine Wijaya Kusuma Surabaya University

²Department of Pharmacology Faculty of Medicine Wijaya Kusuma Surabaya University

³Department of Molecular Biology Faculty of Medicine Wijaya Kusuma Surabaya University

⁴Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Wijaya Kusuma University Surabaya

*Correspondence e-mail: Agshalmachzumiandili@gmail.com

Abstract

Introduction: Tuberculosis patients must adhere to a six-month uninterrupted course of medication. The DOTS method is crucial in preventing resistance to anti-TB drugs, which can lead to stronger MDR-TB strains resistant to rifampicin and isoniazid. ADRs from these drugs include gastrointestinal disturbances, hepatotoxicity, dermatological and serious neurological disorders, prompting patients to discontinue treatment. Non-adherence can hinder tuberculosis recovery as patients tend to stop treatment. Patient compliance is pivotal in their decision to continue treatment. Therefore, further research is needed to explore the relationship between ADRs to anti-TB drugs and risk factors in active MDR-TB patients.

Method: This qualitative study conducted a literature review using databases from 2014 to 2023 and keywords relevant to the study's title. Fifteen relevant journals were identified, comprising 11 international and 4 national journals. **Results:** The literature review found that the most influential factors in adverse drug reactions to OAT in outpatient MDR-TB patients were treatment history and medication adherence. Regarding individual factors such as age and gender, most journals indicated they are not significant risk factors for MDR-TB.

Conclusion: Based on the literature review, it can be concluded that the most dominant factors affecting adverse drug reactions to OAT in outpatient MDR-TB patients are treatment history and medication adherence. As for individual factors like age and gender, nearly all journals indicate they are not significant risk factors for MDR-TB.

Keywords: adverse drug reaction, anti-tuberculosis drugs, multi-drug resistant tuberculosis, risk factors

ARTICLE HISTORY:

Received 17-1-2024

Revised 30-6-2024

Accepted 30-6-2024

PENDAHULUAN

Penyakit Tuberkulosis sendiri ialah suatu penyakit kronik yang menular atau *Infectious Diseases* dimana umumnya bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang merupakan penyebab utama tuberkulosis, memiliki morfologi berbentuk batang dan ciri khas tahan terhadap pewarnaan asam, sehingga sering disebut sebagai Basil Tahan Asam (BTA). Secara umum, sebagian besar *Mycobacterium tuberculosis* menginfeksi parenkim paru dan menghasilkan tuberkulosis paru (*intra-pulmonal*), meskipun bakteri ini juga mampu menginfeksi organ tubuh lainnya atau menyebabkan tuberkulosis ekstra paru (*extra-pulmonal*) (R. Kemenkes, 2019).

Pengobatan tuberkulosis dilaksanakan selama periode enam bulan secara teratur. Terputusnya atau ketidaksesuaian pengobatan dengan standar Directly Observed Treatment, Short course atau DOTS dapat mengakibatkan kekambuhan penyakit dan meningkatkan risiko terbentuknya resistensi sekunder pada kuman TB terhadap obat anti-Tuberkulosis, yang dikenal sebagai *Multi Drug Resistance* (MDR) (Biomedika *et al.*, 2018).

Tuberkulosis *Multi Drug Resistant* (MDR-TB) masih menjadi salah satu masalah utama dalam topik penyakit menular, Tuberkulosis Multi Drug Resistant (MDR-TB) sendiri merupakan tantangan global yang semakin meningkat, terutama berasal dari kombinasi kelalaian medis dan kegagalan pasien untuk mematuhi protokol pengobatan selama pengelolaan TB yang peka terhadap obat. MDR-TB ditandai oleh tuberkulosis yang disebabkan oleh galur *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap baik Rifampisin maupun Isoniazid. Peningkatan insiden MDR-TB merupakan salah satu faktor kontributor yang menjelaskan kembali munculnya epidemi tuberkulosis secara global (Xi, 2022).

Kementerian Kesehatan (Kemenkes) melaporkan bahwa pada tahun 2020, tercatat 351.936 kasus tuberkulosis (TB) di Indonesia, menunjukkan penurunan sebesar 38% dibandingkan tahun sebelumnya yang mencatat total 568.987 kasus TB. Mayoritas penderita TB dilaporkan berusia produktif, dengan persentase tertinggi pada kelompok usia 45-54 tahun sebesar 17,3%, diikuti oleh kelompok usia 25-34 tahun sebesar 16,8%, dan kelompok usia 15-24 tahun sebesar 16,7%. Kelompok usia 35-44 tahun mencatatkan persentase 16,3%, sedangkan sekitar 14,6% penderita TB berusia 55-64 tahun (Kemenkes RI, 2021).

Pada tahun 2020, catatan kasus tuberkulosis (TBC) mencapai 93.000, dan melonjak signifikan menjadi 144.000 pada tahun 2021. Sementara itu, tingkat kejadian per 100.000 penduduk juga naik dari 34 pada 2020 menjadi 52 pada tahun 2021. Menyusul insiden TBC sebanyak 969.000 kasus setiap tahun, terdapat pemberitahuan terhadap 724.309 kasus TBC pada tahun 2022 (75%). Namun, masih tersisa 25% kasus yang masih terpendam, entah karena belum terjangkau, belum terdeteksi, atau bahkan tidak sempat dilaporkan. Estimasi jumlah kasus TBC MDR/RR pada 2021 mencapai 28.000, setara dengan 10 kasus per 100.000 penduduk. Adanya kenaikan sekitar 17% dari jumlah kasus pada tahun 2020 yang mencapai 24.000, dengan tingkat kejadian per 100.000 penduduk mencapai 15%. Penemuan kasus TBC resisten obat (RO) mencapai angka 12.531, dengan cakupan mencapai 51%.

Pada tahun 2022, terdapat estimasi sebanyak 2803 kasus Tuberkulosis *Multidrug-Resistant/ Rifampicin-Resistant* (TBC MDR/RR) di Provinsi Jawa Timur. Dari jumlah tersebut, 57% atau sekitar 1595 kasus merupakan penemuan kasus TBC yang resisten terhadap obat. (Kemenkes RI, 2023).

Menurut Riskesdas 2018 juga memberikan informasi mengenai karakteristik demografis dari penderita penyakit TB, yaitu usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, jenis pekerjaan dan lokasi tempat tinggal. Berdasarkan aspek usia diketahui bahwa semua kelompok umur penyakit TB, dimana angka prevalensi penderita penyakit TB dominan pada kelompok usia (Kemenkes RI, 2018). Tuberkulosis di Jawa Timur pada Sebuah Studi Ekologi 13 demografis, yaitu usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, jenis pekerjaan serta lokasi tempat tinggal (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Riset Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa salah satu penyebab rendahnya angka kesembuhan pasien TB adalah ketidakpatuhan terhadap aturan pengobatan yang telah ditetapkan. Karena efek samping obat TBC, beberapa

pasien memutuskan untuk berhenti minum obat anti-tuberkulosis karena merasa efek sampingnya terasa tidak nyaman (Rahmi *et al.*, 2017).

Efek samping yang khas dari terapi obat adalah *Adverse Drug Reaction* (ADR). Salah Satu studi menemukan bahwa 7,3 kasus per 100 orang, atau sekitar 30% pasien yang menerima pengobatan konvensional Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, dan Etambutol untuk tuberkulosis, mengalami reaksi obat merugikan atau *Adverse Drug Reaction* yang signifikan. Menurut penelitian lain, sekitar 56 dari 100 pasien mengalami lebih dari satu bentuk reaksi obat yang merugikan atau *Adverse Drug Reaction* (ADR) setelah terapi.

Adverse Drug Reaction dapat terjadi berupa gangguan saluran cerna, hepatotoksisitas, kelainan dermatologis dan saraf, hepatotoksisitas mayor, kejadian neurologik dan dermatitis dapat menyebabkan pengobatan dihentikan, dan salah satu atau seluruh obat OAT (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide, dan Ethambutol) dapat dihentikan (Schaberg *et al.*, 1996)

Menurut laporan Kementerian Kesehatan RI tahun 2018, pasien tuberkulosis mengalami efek samping dari obat anti-tuberkulosis (OAT). Efek samping yang dapat ditimbulkan oleh OAT meliputi hilangnya nafsu makan, mual, muntah, nyeri perut, sakit kepala, gatal-gatal pada kulit, nyeri pada sendi, kesemutan, gangguan penglihatan, gangguan pendengaran, dan perubahan warna urin menjadi kemerahan (Akhmadi, 2017).

Efek samping yang serius dari Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang sering dialami oleh pasien TB dapat berpengaruh pada tingkat kepatuhan mereka dalam menjalani pengobatan. Ketidakepatuhan dalam pengobatan dapat menyebabkan pasien menghentikan pengobatan sehingga menghambat proses kesembuhan dari penyakit TB. Tingkat kepatuhan dalam pengobatan merupakan faktor kritis yang memengaruhi perilaku pasien dalam mengambil keputusan terkait pengobatan mereka (Rozaqi *et al.*, 2018).

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menerapkan metode Literature review, suatu rangkaian kegiatan yang melibatkan pengumpulan data dari berbagai sumber pustaka. Dalam proses ini, penelitian melakukan pembacaan dan pencatatan sebagai referensi terhadap tujuan penelitian yang telah ditetapkan. Database yang digunakan dalam pencarian mencakup rentang waktu dari tahun 2014 hingga 2023, dengan kata kunci sesuai dengan judul penelitian. Setelah mengidentifikasi sumber referensi, dilakukan proses penyaringan hingga ditemukan 15 jurnal, terdiri dari 11 jurnal internasional dan 4 jurnal nasional.

HASIL

Proses pencarian literatur secara keseluruhan, dari 6683 pencarian awal pada database Science Direct dan Google Scholar, di keculikan menurut judul dan abstrak sehingga ditemukan 15 jurnal yang sesuai dengan tujuan penelitian.

Tabel 1. Tabel Ringkasan Faktor Risiko Kejadian MDR-TB

No.	Penulis	Judul	Tahun	Variabel yang diteliti	Hasil
1.	Haregewoin Bezu, et.al (Bezu <i>et al.</i> , 2014)	<i>Prevalence and Risk Factors of Adverse Drug Reactions Associated Multidrug Resistant Tuberculosis Treatments in Selected Treatment Centers in Addis Ababa Ethiopia</i>	2014	Variabel bebas: usia, jenis kelamin, konsumsi obat-obatan terlarang, alkoholisme dan merokok Variabel terikat: ADR	Hasil analisis: Pada 72 pasien, ditemukan setidaknya 2 ADR. Pada penelitian ini efek samping obat (ADR) yang paling banyak ditemukan adalah: anoreksia 83,3%, mual dan muntah 82%, gastritis 64%, arteralgia 47%, ruam dan gatal kulit 45%, sakit kepala 29,2%, depresi 22,2% dan penglihatan kabur 19,4%. Menggunakan model regresi logistik biner usia lebih tua (COR 8,71, 95% [CI] 1,06 – 71,9), alkoholisme (COR 4,05, 95% [CI] 1,05 – 15,6), merokok (COR

					0,24, 95% [CI] 0.06 - 0.87) dan asupan obat secara bersamaan (COR 0,14, 95% [CI] 0,03 - 0,76) merupakan prediktor independen untuk ADR
2.	Charoen Chuchottaworn, et al. (Chuchottaworn et al., 2015)	<i>Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand</i>	2015	Variabel bebas: 2-episode TB paru sebelumnya, durasi sakit >60 hari, basil tahan asam sputum smear 3+, adanya rongga paru, adanya efusi pleura Variabel terikat: MDR-TB	Hasil analisis: (1) 2 episode TB paru sebelumnya (rasio ganjil [OR] 39,72, 95% interval kepercayaan (95% CI) 7,86–200,66), (2) durasi sakit >60 hari (OR 3,08, 95% CI 1,52 –6,22), (3) basil tahan asam sputum smear 3+ (OR 13,09, 95% CI 4,64–36,91), (4) adanya rongga paru (OR 3,82, 95% CI 1,89–7,73), dan (5) adanya efusi pleura (OR 2,75, 95% CI 1,06–7,16).
3.	Laise Soares Oliveira Resende, and Edson Theodoro dos Santos-Neto (Resende & Santos-Neto, 2015)	<i>Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs</i>	2015	Variabel bebas: fenotip asetilator NAT2 yang cepat atau menengah, berusia 35 tahun atau lebih, dan berjenis kelamin laki-laki Variabel terikat: Kejadian ADR	Hasil analisis: Laki-laki (gabungan OR = 0,38; 95% CI: 0,20-0,72) dan menunjukkan fenotip asetilator N-asetiltransferase 2 yang cepat/menengah (gabungan OR = 0,41; 95% CI: 0,18- 0,90).
4.	Mohammad A, et.al (Tag El Din et al., 2015)	<i>Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital</i>	2015	Variabel bebas: Komorbid dan efek samping obat Variabel terikat: MDR-TB	Hasil analisis: Komorbid diabetes (29,9%) dan penyakit paru obstruktif kronik (11,2%). Efek samping obat adalah; 57% manifestasi GIT, 53,3% neuritis perifer, hipokalemia 26,2%, sindrom iritasi usus besar 22,4%, ototoksitas 17,8%, reaksi kulit 10,3%, hipotiroidisme 10,3%, hepatotoksitas 9,3%, hipoalbuminemia 5,6%, depresi 3,7%, artritis 0,9%, ginekomastia 2,8%,
5.	Sangita Vashrambhai P. et.al. (Patel et al., 2015)	<i>Adverse Drug Reactions in Patients put on Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment in Seven Districts of Central Gujarat</i>	2015	Variabel bebas: arthralgia, penurunan pendengaran dan reaksi kulit Variabel terikat: MDR-TB	Hasil analisis: Setelah 6 bulan pengobatan, 48,59% (69) pasien mengalami ADR dan antara 6 bulan hingga 24 bulan pengobatan, 54,93% (78) pasien mengalami ADR dari total 142 pasien pada kedua tahap tersebut. Gangguan GI sebesar 54,9% pada follow up pertama dan 46,54% pada follow up kedua. Efek samping lain seperti sakit kepala, arthralgia, penurunan pendengaran dan reaksi kulit juga dilaporkan dalam frekuensi yang bervariasi. Durasi rata-rata ADR adalah 60-90 hari pada kedua masa tindak lanjut. 62,68% dari seluruh ADR dikelola dengan pengobatan simtomatik dan pengurangan dosis dilakukan pada 4,47% pasien pada tindak lanjut kedua.

6.	Solomon Molalign and Eshetu Wencheke (Molalign & Wencheke, 2015)	<i>Risk factors of mortality in patients with multi-drug resistant TB</i>	2015	Variabel bebas: faktor kematian pasien (berat badan, usia, merokok) Variabel terikat: MDR-TB	Hasil analisis: Berat badan: sekitar HR = 0,39 dengan CI 95% (0,37, 0,40). Usia: HR =1,20 dan CI 95% (1,17, 1,23). Merokok: 2,4 kali lebih tinggi dibandingkan bukan perokok; angka ini bisa mencapai 1,03 kali atau setinggi 5,63 kali lebih besar dengan keyakinan 95% dibandingkan dengan pasien bukan perokok
7.	Anita Kumari, et.al. (Kumari et al., 2018)	<i>Adverse Drug Reactions in Patients on Second Line Anti-Tubercular Drugs for Drug Resistant Tuberculosis in Rural Tertiary Care Hospital in North India</i>	2018	Variabel bebas: Reaksi Obat yang Merugikan pada Pasien yang Menggunakan Obat Anti-Tuberkuler Lini Kedua Variabel terikat: kejadian Tuberculosis Resisten Obat	Hasil analisis: 87% pasien mengalami reaksi obat yang merugikan. Total 346 ADR dilaporkan. Yang paling umum adalah gastritis (65%) dan arthralgia (60,6%), yang lainnya adalah mual (35,6%), muntah (32,7%), hiperurisemia (30,8%), pusing (27%), anoreksia (17,3), kelemahan umum (15,4), insomnia (10,6%), psikosis (8,6%), gangguan pendengaran (6,7%), reaksi hipersensitivitas (5,8%), neuropati perifer (4,8%), gangguan penglihatan (3,8%), nefrotoksisitas (2,9%), pelupa (2,9%), ginekomastia (1,9%), hipotiroidisme (1%), kejang (1%), dan trombositopenia (1%).
8.	Eyob Abera Mesfin, et.al. (Mesfin et al., 2018)	<i>Drug-resistance patterns of Mycobacterium tuberculosis strains and associated risk factors among multi drug-resistant tuberculosis suspected patients from Ethiopia</i>	2018	Variabel bebas: koinfeksi TB/HIV, merokok, minum alkohol, masuk rumah sakit, kunjungan Variabel terikat: kejadian MDR-TB	Hasil analisis: Faktor risiko seperti koinfeksi TB/HIV (AOR = 5,59, p = 0,00), merokok (AOR = 3,52, p = 0,045), minum alkohol (AOR = 5.14, p = 0,001) masuk rumah sakit (AOR = 3,49, p = 0,005) dan kunjungan (AOR = 3,34, p = 0,044).
9.	Aulia Mashidayanti, et.al. (Mashidayanti et al., 2020)	Faktor Risiko Yang Berpengaruh Pada Kejadian Tuberculosis dengan Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) di RSUD Ulin Banjarmasin	2020	Variabel bebas: Keteraturan minum obat Variabel terikat: MDR-TB	Hasil analisis: keteraturan minum obat memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kejadian TB-MDR, dengan nilai p-value kurang dari 0,05 (p-value < 0,05).

10.	Nugi Nurdin (Nurdin, 2020)	Analisis faktor - faktor Risiko Individu terhadap Tuberculosis Multidrug Resistant (TB MDR) di Provinsi Sumatera Selatan	2020	Variabel bebas: kepatuhan minum obat, pendidikan, riwayat sakit TB, riwayat pengobatan TB, komorbid (DM), akses sulit ke fasyankes. Variabel terikat: kejadian TB MDR	Hasil analisis: faktor-faktor risiko terhadap kejadian TB MDR adalah pendidikan dasar ($p=0,000$, $OR=13$; 95% $CI:5,69, 13$), pendidikan menengah ($p=0,000$, $OR=2,16$; 95% $CI:3,22611,450$), riwayat sakit TB ($p=0,000$, $OR=8,0$; 95% $CI:3,80116,648$), hasil pengobatan TB gagal ($p=0,000$, $OR=3,5$; 95% $CI:1,858-6,728$), riwayat putus berobat TB ($p=0,041$, $OR=5,2$; 95% $CI:0,260-1,745$). Penderita TB dengan diabetes mellitus berisiko ($p=0,004$, $OR=3,0$; 95% $CI: 1,258-6,326$), dak patuh makan obat ($p=0,000$, $OR=17$; 95% $CI:8,007-38,299$), akses sulit ke fasilitas pelayanan kesehatan ($p=0,006$, $OR= 2$; 95% $CI:0,2990, 821$).
11.	Adin Hakim Kurniawan, Harpolia Cartika dan Siti Aisyah (Kurniawan et al., 2021)	<i>Adverse drug reactions associated with successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in Cempaka Putih Islamic Hospital Central Jakarta</i>	2021	Variabel bebas: keberhasilan pengobatan Variabel Terikat: kejadian ADR	Hasil analisis: Korelasi yang bermakna didapatkan antara kejadian ADR dan keberhasilan pengobatan dengan nilai $p = 0,024$; odd ratio = 2,526; $CI = 1,193 - 17,892$.
12.	Arto Yuwono Soeroto, et.al (Soeroto et al., 2021)	<i>Factors affecting outcome of longer regimen multidrug-resistant tuberculosis treatment in West Java Indonesia: A retrospective cohort study</i>	2021	Variabel bebas: Usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, riwayat pengobatan TBC, waktu konversi dahak, BTA sputum tahan asam, infeksi HIV, penyakit ginjal kronis, dan lesi kavitas Variabel terikat: peningkatan keberhasilan pengobatan	Hasil analisis: Konversi kultur dahak ≤ 2 bulan dan riwayat pengobatan TBC merupakan faktor utama yang mempengaruhi keberhasilan hasil pengobatan TB dengan $p<0.001$.
13.	Lemlem Bogale, et.al (Bogale et al., 2022)	<i>A Score to Predict the Risk of Major Adverse Drug Reactions among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Southern Ethiopia, 2014–2019</i>	2022	Variabel bebas: nefrotoksitas, hepatotoksitas hipokalemia, hipotiroidisme, dan kelainan hematologi Variabel terikat: MDR-TB	Hasil analisis: Penggunaan regimen obat jangka panjang dan adanya gangguan bersamaan (komorbiditas) merupakan prediktor <i>Adverse Events</i> . Skor ini memiliki kekuatan diskriminatif yang memadai ($AUC = 0,77$, 95% $CI: 0,68, 0,82$) dan kalibrasi yang sederhana ($Prob > \chi^2 = 0,2043$).

14.	Soesanti dan Abd Hakim Husen (Soesanti & Husen, 2022)	Analisis Faktor Determinan Demografi Dengan Kejadian Tuberculosis Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)	2022	Variabel bebas: usia Variabel terikat: MDR-TB	Hasil analisis: Hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian TB-MDR baik pada kasus baru dan kasus kambuh $p=0,157 < \alpha=0,005$.
15.	Fathul R. S. Imam, Jootje M. L. Umboh, dan Josef S. B. Tuda (Imam <i>et al.</i> , 2023)	Faktor-faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian <i>Multidrug-Resistant Tuberculosis</i> (TB-MDR) di Kota Ternate, Maluku Utara	2023	Variabel bebas: jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, riwayat HIV-AIDS, riwayat diabetes melitus (DM), dan riwayat pengobatan TB variabel terikat: kejadian TB-MDR	Hasil analisis: Riwayat diabetes melitus ($p=0,021$; OR=4,2; 95% CI: 1,181, 937). Riwayat pengobatan TB ($p=0,010$; OR=6,818; 95%CI: 1,356-34,274) dengan kejadian TBMDR. Riwayat pengobatan TB merupakan variabel yang paling kuat hubungannya dengan kejadian TB-MDR (OR=5,493; 95% CI:1,034-29,175).

PEMBAHASAN

Pada bagian ini, 15 jurnal tersebut telah diidentifikasi dan dilakukan review. Berikut merupakan pembahasan mengenai hubungan antara adverse drug reaction OAT dengan faktor risiko yang terjadi pada Penderita rawat jalan tuberkulosis MDR.

Hasil review 15 jurnal menunjukkan bahwa faktor yang paling banyak berpengaruh pada adverse drug reaction OAT pada Penderita rawat jalan tuberkulosis MDR adalah riwayat pengobatan dan keteraturan minum obat hal ini terbukti dengan adanya hubungan yang signifikan pada faktor tersebut. Adapun penelitian yang menunjukkan jika riwayat pengobatan merupakan faktor risiko kejadian TB-MDR adalah penelitian Fathul *et al.* (2023), Arto *et al.* (2021), Kurniawan *et al.* (2021), Nurdin (2020) dan Kumari (2018).

Studi yang dilakukan oleh Janan (2019) menunjukkan bahwa individu yang telah mengalami pengobatan TB sebelumnya memiliki risiko lima kali lebih tinggi untuk mengembangkan TB MDR dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah mengalami pengobatan TB. Temuan dari penelitian Wahyuni (2019) juga mengonfirmasi bahwa riwayat pengobatan TB sebelumnya merupakan faktor risiko utama dalam munculnya TB MDR, dengan individu yang memiliki riwayat TB sebelumnya memiliki risiko 31 kali lebih tinggi untuk mengalami TB MDR dibandingkan dengan individu tanpa riwayat pengobatan TB. Selain itu, penelitian Nurdin (2020) menemukan bahwa risiko ini khususnya terjadi pada pasien TB yang tidak konsisten dalam minum obat, yang disebabkan oleh kurangnya kesadaran akan pentingnya kepatuhan dalam mengonsumsi OAT secara teratur.

Pengobatan pasien tuberkulosis dapat mengalami kegagalan, seperti ketidakhadiran konversi BTA pada bulan 2, 5, atau 6 saat akhir masa pengobatan. Beberapa studi menyoroiti berbagai masalah terkait dengan penggunaan obat, seperti tingkat kepatuhan yang rendah, Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan (ADR), dosis yang tidak tepat, dan interaksi antar obat. Untuk mencapai kesembuhan sepenuhnya dan mencegah resistensi, pengobatan TB biasanya memakan waktu 6-8 bulan. Namun, banyak pasien TB tidak patuh dalam penggunaan obat dan tidak konsisten karena durasi pengobatan yang panjang, yang dapat meningkatkan risiko resistensi. Selain itu, masalah lain yang sering muncul selama pengobatan TB adalah ADR dan interaksi obat, seperti mual, muntah, peningkatan *Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase*

(SGPT) atau *Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase* (SGOT), serta ruam kulit. (Ying Xi *et al.*, 2022).

Penelitian yang menunjukkan jika keteraturan minum obat merupakan faktor risiko kejadian TB-MDR adalah penelitian Sarwani *et al.* (2012), Mashidayanti *et al.* (2020), Nurdin (2020) dan Kurniawan *et al.* (2021). Ketidapatuhan dalam konteks pengobatan tuberkulosis, faktor yang signifikan dalam munculnya resistensi obat adalah ketidapatuhan pasien. Sebagian besar pasien yang mengalami TB aktif atau TB-MDR (*Multi-Drug Resistant*) setidaknya pernah mengalami kejadian tidak minum obat atau tidak melakukan pemeriksaan dahak ulang sesuai dengan jadwal yang disarankan oleh tenaga kesehatan.

Penelitian yang dilakukan oleh Sarwani (2012) menunjukkan bahwa adanya ketidapatuhan dalam menjalani pengobatan merupakan faktor risiko terjadinya TB MDR. Pasien TB yang tidak konsisten dalam pengobatan juga memiliki risiko 2,3 kali lebih tinggi untuk mengalami TB MDR dibandingkan dengan mereka yang konsisten dalam pengobatan. Hal ini dapat disebabkan oleh persepsi pasien yang merasa terbebani dengan durasi pengobatan yang panjang dan jumlah obat yang harus diminum, sehingga mereka cenderung enggan untuk melanjutkan proses pengobatan.

Hasil ini diperkuat oleh penelitian yang dilakukan oleh Mashidayanti (2020), yang menemukan bahwa ketidapatuhan dalam pengobatan berkaitan dengan kejadian TB MDR. Ketidapatuhan dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti rasa malas, lupa minum obat, serta perasaan jenuh dan bosan karena harus mengonsumsi banyak obat setiap hari. Studi Janan (2019) juga menemukan bahwa kepatuhan dalam minum obat merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kejadian TB MDR.

Hasil ini sejalan dengan temuan dari penelitian Wahyuni (2019), yang menunjukkan bahwa pasien yang tidak konsisten dalam minum obat memiliki risiko 6,5 kali lebih tinggi untuk mengalami TB MDR dibandingkan dengan mereka yang patuh dalam minum obat. Temuan yang lebih ekstrem diperoleh dari penelitian Maria (2015), yang menyimpulkan bahwa pasien yang tidak patuh dalam minum obat memiliki risiko 32 kali lebih tinggi untuk mengalami TB MDR dibandingkan dengan pasien yang patuh dalam minum obat.

Faktor individu seperti usia jenis kelamin hampir seluruh jurnal rata-rata mengatakan bukan merupakan faktor risiko terjadinya TB MDR. Penelitian Soeroto (2021) dan penelitian Soesanti dan Husen (2022). Penelitian Soeroto (2021) dimana studi-studi tersebut menemukan bahwa tidak ada korelasi signifikan antara usia dan jenis kelamin dengan kejadian TB MDR. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh jumlah sampel yang terbatas serta penggunaan formula persentase yang menunjukkan perbedaan yang sangat kecil antara kelompok kontrol dan kasus pada semua faktor risiko. Di sisi lain, penelitian yang dilakukan oleh Soesanti dan Husen (2022) menemukan bahwa usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, status pekerjaan, tingkat pendapatan, status gizi, dan jarak rumah ke fasilitas pelayanan kesehatan tidak memiliki korelasi dengan kejadian TB MDR. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh lokasi penelitian yang berbeda, yang mempengaruhi perilaku masyarakat dan akibatnya, hasil dari penelitian tersebut.

Berdasarkan gambaran yang telah disampaikan, terlihat bahwa faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian TB MDR dapat sangat bervariasi. Beberapa studi menunjukkan bahwa kondisi tertentu dapat menjadi faktor risiko yang signifikan, sedangkan penelitian di lokasi lain menghasilkan temuan yang berbeda. Perbedaan dalam faktor-faktor yang mempengaruhi TB MDR di setiap lokasi penelitian menunjukkan pentingnya melakukan identifikasi khusus untuk setiap daerah, mengingat adanya kemungkinan pengaruh besar dari faktor lingkungan, kebiasaan sosial masyarakat, kondisi sosioekonomi, dan variabel lainnya terhadap patogenesis TB MDR.

KESIMPULAN

Faktor yang paling banyak berpengaruh pada *Adverse Drug Reaction* OAT pada penderita rawat jalan tuberkulosis MDR adalah Riwayat Pengobatan dan Keteraturan atau Kepatuhan

minum obat, sedangkan faktor risiko yang berupa faktor individu seperti usia, jenis kelamin, pekerjaan, dan pendidikan hampir seluruh jurnal rata-rata mengatakan bukan merupakan faktor risiko terjadinya TB MDR dan hanya menjadi parameter variabel terikat maupun variabel bebas penelitian terkait.

Saran yang bisa diberikan antara lain pengobatan primer perlu diberikan penekanan khusus, termasuk skrining sporadis untuk sensitivitas obat sebelum memulai pengobatan, dan membangun database strain TB untuk penelusuran dan studi molekuler yang mendalam. Terapi observasi langsung dan program kursus singkat perlu dilakukan oleh lembaga kesehatan terkait, karena kedua hal ini dianggap sebagai salah satu alasan rendahnya prevalensi TB yang resistan terhadap obat pada penelitian studi literatur review.

UCAPAN TERIMA KASIH

Saya ingin mengucapkan terima kasih kepada bapak dosen pembimbing, dosen pendamping, dosen penguji, teman, sahabat, serta keluarga saya atas bimbingan yang mendalam dan arahan yang berharga dalam penelitian ini. Karena dengan jurnal ini secara pribadi dapat memberikan wawasan yang sangat berarti untuk mengarahkan dan mengembangkan ide-ide serta metodologi penelitian kedepannya dan berkembang menjadi mahasiswa yang dapat mengimplementasikan esensi kemahasiswaannya di dunia luas nanti.

DAFTAR PUSTAKA

- Aini, N., & Hatta, H. R. (2017). Sistem pakar pendiagnosa penyakit tuberkulosis. 12(1), 56–63.
- Amorosa, H. (2020). Tuberculosis. *Emedicine.Medscape.Com*.
<https://emedicine.medscape.com/article/230802-overview#a7>
- Bezu, H., Seifu, D., Yimer, G., & Mebrhatu, T. (2014). Prevalence and Risk Factors of Adverse Drug Reactions Associated Multidrug Resistant Tuberculosis Treatments in Selected Treatment Centers in Addis Ababa Ethiopia. *Journal of Tuberculosis Research*, 02(03), 144–154. <https://doi.org/10.4236/jtr.2014.23018>
- Biomedika, J., Devi, C., Magdalena, A., & Belakang, L. (2018). Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya Multi Drug Resistance Tuberkulosis (MDR-TB). *Jurnal Biomedika dan Kesehatan* 1(1), 65–74. <https://doi.org/10.18051/JBiomedKes.2018.v1.65-74>
- Bogale, L., Tenaw, D., Tsegaye, T., Abdulkadir, M., & Akalu, T. Y. (2022). A Score to Predict the Risk of Major Adverse Drug Reactions Among Multi-Drug Resistant Tuberculosis Patients in Southern Ethiopia, 2014–2019. *Infection and Drug Resistance*, 15, 2055–2065. <https://doi.org/10.2147/IDR.S351076>
- CDC, C. for disease control and prevention. (2013). Core Curriculum on Tuberculosis : What the Clinician Should Know (C. for disease control and prevention CDC (ed.); 6th ed.). CDC. www.cdc.gov/tb/0A1f
- Chuchottaworn, C., Thanachartwet, V., Sangsayunh, P., Than, T. Z. M., Sahassananda, D., Surabotsophon, M., & Desakorn, V. (2015). Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among patients with pulmonary tuberculosis at the central chest institute of Thailand. *PLoS ONE*, 10(10), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139986>
- Denholm, J. T. (2014). Adverse effects of isoniazid preventative therapy for latent tuberculosis infection: A prospective cohort study. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 6, 145–149. <http://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=22116%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=2015214031>
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur. (2021). Profil Kesehatan Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur 2021. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur, tabel 53.
- Fadhilah, M. D., Masria, S., & Yulianti, A. B. (2018). Scoping Review : Faktor Risiko Terkait Tuberculosis Multidrug Resistant (TB-MDR). 258–264.
- Fauzy, A., Isfarudi, I., Pd, M., Suhardi, D. A., Si, S., Canty, A., Zamil, F., Des, S., Junianto, H., & Kom, S. (2019). Metode Sampling (A. Canty (ed.); 2nd ed.). Universitas Terbuka.
- Imam, F. R. S., Umboh, J. M. L., & Tuda, J. S. B. (2023). Faktor-faktor Risiko yang Berhubungan

- dengan Kejadian Multidrug-Resistant Tuberculosis (TB-MDR) di Kota Ternate, Maluku Utara. *E-CliniC*, 11(3), 260–268. <https://doi.org/10.35790/ecl.v11i3.44459>
- Kaufman, G. (2016). Adverse drug reactions : classification , susceptibility and reporting. 50, 53–61.
- Kemendes & Germas. (2022). Sejarah TBC di Indonesia. <https://tbindonesia.or.id/>.
https://tbindonesia.or.id/pustaka_tbc/sejarah-tbc-di-indonesia/
- Kemendes, P. (2020). Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resisten Obat di Indonesia.
- Kemendes, R. (2016). Permenkes No. 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis.
- Kemendes, R. (2019). KEMENKES RI, Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran : Tata Laksana Tuberkulosis. In Kemendes RI (Ed.), Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran : Tata Laksana Tuberkulosis. MENKES RI. <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>
- Kemendes RI. (2021). Penderita Tuberkulosis Terbanyak dari Usia Produktif pada 2021. 2020, 2021.
- Kemendes RI. (2023). Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis Tahun 2022. Kemendes RI, 1–156. https://tbindonesia.or.id/pustaka_tbc/laporan-tahunan-program-tbc-2021/
- Kemendes RI, R. (2018). Laporan Riskesdas 2018 Nasional.
- Kumari, A., Sharma, P. K., Kansal, D., Bansal, R., & Negi, R. (2018). Adverse Drug Reactions in Patients on Second Line Anti-Tubercular Drugs for Drug Resistant Tuberculosis in Rural Tertiary Care Hospital in North India. *Journal of Tuberculosis Research*, 06(03), 207–214. <https://doi.org/10.4236/jtr.2018.63019>
- Kurniawan, A. H., Cartika, H., & Aisyah, S. (2021). Adverse drug reactions associated with successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in Cempaka Putih Islamic Hospital Central Jakarta. *Pharmacy Education*, 21(2), 15–21. <https://doi.org/10.46542/pe.2021.212.1521>
- Mashidayanti, A., Nurlily, N., & Kartinah, N. (2020). Faktor Risiko Yang Berpengaruh Pada Kejadian Tuberkulosis dengan Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) di RSUD Ulin Banjarmasin. *Jurnal Pharmascience*, 7(2), 139. <https://doi.org/10.20527/jps.v7i2.7928>
- Mesfin, E. A., Beyene, D., Tesfaye, A., Admasu, A., Addise, D., Amare, M., Dagne, B., Yaregal, Z., Tesfaye, E., & Tessema, B. (2018). Drug-resistance patterns of mycobacterium tuberculosis strains and associated risk factors among multi drug-resistant tuberculosis suspected patients from Ethiopia. *PLoS ONE*, 13(6), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197737>
- Molalign, S., & Wencheko, E. (2015). Risk factors of mortality in patients with multi-drug resistant TB. *Ethiopian Journal of Health Development*, 29(2), 82–88.
- Moule, M. G., & Cirillo, J. D. (2020). Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. 10(February), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00065>
- Narasimhan, P. ., Wood, J. ., MacIntyre, C. R. ., & Mathai, D. . (2013). Risk Factors for Tuberculosis. *Pulmonary Medicine*, 2013, 1–11.
- Nurdin, N. (2020). Analisis faktor-faktor determinan Individu terhadap Tuberculosis Multidrug Resistant (TB MDR) di Provinsi Sumatera Selatan. *Jurnal Kesehatan Komunitas*, 6(1), 63–67. <https://doi.org/10.25311/keskom.vol6.iss1.385>
- Pai, M., Behr, M. A., Dowdy, D., Dheda, K., Divangahi, M., Boehme, C. C., Ginsberg, A., Swaminathan, S., Spigelman, M., Getahun, H., Menzies, D., & Raviglione, M. (2016). Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
- Patel, S. V., Bhikhubhai, N. K., Patel, A. B., Shringarpure, K. S., Mehta, K. G., & Shukla, L. K. (2015). Adverse Drug Reactions in Patients put on Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) treatment in seven districts of central Gujarat. *Journal of Young Pharmacists*, 7(4), 425–431. <https://doi.org/10.5530/jyp.2015.4s.3>
- Rahman, K. (2019). Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB): Epidemiology, Causes, Pathophysiology, Diagnostic Approaches, Preventive Interventions, and Treatment Challenges/Opportunities – (An Evidence-Based Narrative Literature Review). *Texila International Journal of Clinical Research*, 6(1), 12–25.

- <https://doi.org/10.21522/tijcr.2014.06.01.art003>
- 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>
- Rozaqi, M. F., Andarmoyo, S., & Rahayu, Y. D. (2018). Kepatuhan Minum Obat Pada Pasien Tb Paru. *Health Sciences Journal*, 2(1), 104. <https://doi.org/10.24269/hsj.v2i1.81>
- Smith, I. (2003). Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. 16(3), 463–496. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.3.463>
- Soeroto, A. Y., Pratiwi, C., Santoso, P., & Lestari, B. W. (2021). Factors affecting outcome of longer regimen multidrug-resistant tuberculosis treatment in West Java Indonesia: A retrospective cohort study. *PLoS ONE*, 16(2 February), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246284>
- Soesanti, & Husen, A. H. (2022). Analisis Faktor Determinan Demografi Dengan Kejadian Tuberculosis Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). *Jurnal Nursing Update*, 13(2), 42–47.
- Tag El Din, M. A., El Maraghy, A. A., & Abdel Hay, A. H. R. (2015). Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 64(4), 939–952. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2015.03.004>
- Wayan, N., & Rattu, A. A. J. M. (2015). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Keteraturan Minum Obat Penderita Tuberkulosis Paru Di Wilayah Kerja Puskesmas Modayag , Kabupaten Bolaang Mongondow Timur Factors Associated With Take Drug Regularity of Patients Pulmonary TB In the Work Area of Moday. 157–168.
- WHO. (2020). Global Tuberculosis Report, 2020. *In Global Tuberculosis Report*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89954-3.00010-7>
- Xi, Y. (2022). Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis: A worldwide systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 17(6 June), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270003>