



## **BAB II**

# **TINJAUAN PUSTAKA**

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan Pustaka**

##### **2.1.1 Definisi**

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri MTB (OECD/WHO, 2024). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) tahun 2024 melaporkan bahwa jumlah kasus tuberkulosis di Indonesia telah mencapai 1.060.000, menunjukkan adanya peningkatan dibandingkan dengan tahun-tahun sebelumnya.

Perubahan struktur genom atau struktur DNA pada *Mycobacterium* dapat menimbulkan resistensi terhadap obat tertentu. Kondisi resistensi tersebut menjadikan pengendalian serta pengobatannya menjadi lebih kompleks. (Khawbung, Nath and Chakraborty, 2021). Jenis resistensi terhadap OAT diklasifikasikan menjadi beberapa bentuk, yaitu TB RO yang menunjukkan resistensi terhadap rifampisin (RIF) saja, TB MDR yang mengalami resistensi terhadap RIF dan isoniazid (INH) baik dengan maupun tanpa resistensi terhadap obat lini pertama lainnya, serta TB *Extensively Drug-Resistant* (XDR) yang ditandai dengan resistensi terhadap seluruh golongan fluoroquinolon dan minimal satu jenis obat suntik lini kedua. (Koch, Cox and Mizrahi, 2018).

##### **2.1.2 Epidemiologi TB RO**

Data WHO melaporkan bahwa jumlah kasus TB-MDR/Rifampisin-Resisten (RR)-TB cenderung stabil selama periode 2020 hingga 2023, dengan perkiraan kasus sekitar 400.000 pada tahun 2023. Tahun 2023, WHO mencatat jumlah kematian

akibat TB-MDR/RR-TB di seluruh dunia diperkirakan mencapai sekitar 150.000 kasus. Berdasarkan data tahun 2023, WHO melaporkan bahwa terdapat lima negara utama penyumbang kasus TB-MDR/RR-TB tertinggi di dunia, yaitu India dengan kontribusi 23% dari total kasus global, diikuti oleh Federasi Rusia dan Indonesia masing-masing sebesar 7,4%, Tiongkok sebesar 7,3%, serta Filipina sebesar 7,2% (WHO, 2024).

Indonesia diperkirakan memiliki angka kasus TB RO sekitar 2,4% pada pasien TB baru dan 3,3% pada pasien yang pernah menjalani pengobatan, dengan total insiden mencapai sekitar 24.000 kasus atau setara dengan 8,8 per 100.000 penduduk. Provinsi Lampung mencatat peningkatan jumlah kasus TB RO dibandingkan tahun-tahun sebelumnya, dengan total sebanyak 87 kasus hingga tahun tersebut. (Anisah, Sumekar *and* Budiarti, 2021).

### **2.1.3 Penularan dan patogenesis**

Bakteri MTB merupakan salah satu agen penyebab terjadinya penyakit TB. Bakteri ini merupakan jenis yang paling umum ditemukan dan dapat menular antar manusia melalui penularan udara berupa percikan. Penularan tuberkulosis umumnya terjadi antar manusia melalui droplet berukuran kurang dari 5 mikron yang dilepaskan saat penderita batuk, bersin, atau berbicara. Partikel percik renik berukuran 1 hingga 5  $\mu\text{m}$  ini mampu membawa sekitar 1–5 bakteri TB, memiliki tingkat infektivitas yang tinggi, serta dapat bertahan di udara selama kurang lebih empat jam. Faktor lingkungan, kualitas ventilasi ruangan, serta durasi paparan seseorang terhadap udara yang terkontaminasi menjadi penentu utama dalam tingkat penularan penyakit tuberkulosis (Kemenkes RI, 2019).

Bakteri MTB termasuk dalam kelompok bakteri tahan asam yang dapat berikatan dengan pewarna *Ziehl-Neelsen*. Pada individu imunokompeten yang belum pernah terpapar sebelumnya, infeksi MTB akan memicu pembentukan kekebalan tubuh yang dimediasi oleh sel-sel kekebalan, yang menargetkan antigen tertentu dan menimbulkan reaksi hipersensitivitas jaringan terhadap antigen TB (Maulida *et al.*, 2024).

Ketika MTB berhasil masuk ke dalam tubuh, bakteri ini akan difagositosis oleh makrofag. Namun, MTB memiliki kemampuan untuk menghindari proses destruksi fagositik dengan menghambat fusi antara lisosom dan vakuola fagosit, sehingga bakteri mampu berkembang biak di dalam sel makrofag. Kondisi ini dikenal sebagai tuberkulosis primer, yang biasanya terjadi dalam tiga minggu pertama setelah infeksi. Pada fase awal ini, sebagian besar penderita TB akan mengalami kondisi bakteremia tanpa gejala khas (asimtomatik) atau hanya menunjukkan keluhan ringan yang menyerupai flu biasa (Maulida *et al.*, 2024).

Pada beberapa orang dengan polimorfisme gen *Natural Resistance-Associated Macrophage Protein 1* (NRAMP 1), penyakit TB ini dapat berlanjut tanpa adanya pembentukan respon imun yang efektif. Protein NRAMP 1 merupakan protein yang berperan sebagai pengangkut ion transmembran dan terletak pada membran lisosom dan endosom. NRAMP 1 ini diduga berfungsi dalam mekanisme penghancuran mikroorganisme patogen. Sekitar tiga minggu setelah terpapar oleh MTB akan terjadi perkembangan respons imun yang dimediasi oleh sel. Antigen MTB yang telah terproses akan menuju ke kelenjar getah bening, kemudian disajikan kepada sel T kluster diferensiasi (CD) 4+ melalui perantara sel dendritik serta makrofag. Dibawah stimulasi interleukin (IL)-12 yang

dihasilkan oleh makrofag, sel T CD4+ akan terdiferensiasi menjadi subset sel T *Helper* (TH) 1 yang dapat memproduksi interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ). IFN- $\gamma$  yang dihasilkan oleh sel T CD4+ ini berperan penting untuk mengaktivasi makrofag. Makrofag yang teraktivasi selanjutnya akan melepaskan berbagai mediator dan meningkatkan regulasi gen tertentu dengan efek lanjut yang krusial, salah satunya adalah *tumor necrosis factor* (TNF). TNF ini berfungsi menarik monosit ke area infeksi yang kemudian akan diaktifkan dan mengalami diferensiasi menjadi *histiosit epiteloid* (Maulida *et al.*, 2024).

Perkembangan penularan TB RO dapat terjadi melalui dua mekanisme utama, yaitu mekanisme didapat, yang disebabkan oleh mutasi gen pada MTB sehingga menimbulkan resistensi, serta mekanisme penularan langsung dari individu yang telah terinfeksi TB RO (Dheda *et al.*, 2017). Pada tahap awal infeksi, pasien TB umumnya berada dalam fase subklinis sebelum berkembang menjadi penyakit TB ketika granuloma mengalami nekrosis dan ruptur. Pada kasus dengan resistensi yang didapat, mekanisme resistensi dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti ketidakpatuhan pasien dalam mengonsumsi OAT, kesalahan dalam pemberian dosis obat, serta penghentian terapi sebelum waktunya. Selain itu, penyakit komorbid yang dimiliki pasien juga berperan dalam meningkatkan kemungkinan terjadinya resistensi MTB terhadap OAT. Berbeda dengan patogen bakteri lainnya, resistensi obat pada MTB hanya terjadi akibat mutasi pada gen kromosom yang berhubungan dengan mekanisme kerja obat (Ditse, Lamers *and* Warner, 2017). Penyakit immunosupresi seperti HIV/ *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), dapat menyebabkan pelemahan imunitas tubuh. Hal ini menyebabkan

MTB secara tidak langsung dapat menjadi resisten terhadap obat yang dikonsumsi (Liebenberg, Gordhan *and* Kana, 2022).

#### **2.1.4 Manifestasi klinis**

Pada tahun 2021, insiden TB RO, terutama jenis MDR-TB, tercatat mencapai sekitar 450.000 kasus, dengan peningkatan sebesar 3,1% dibandingkan tahun sebelumnya. Secara klinis, gejala yang umum dijumpai pada penderita meliputi batuk yang berlangsung selama dua minggu atau lebih, batuk berdarah maupun berdarah, demam, nyeri dada, sesak napas, keringat malam, penurunan nafsu makan, serta penurunan berat badan (Zalfa, Kulsum *and* Suryadinata, 2024).

#### **2.1.5 Faktor risiko**

Secara umum, faktor resiko terhadap penyakit TB didasari dari gaya hidup dan juga keadaan sosial seperti pada penyakit diabetes melitus tipe 2 (DM-2). Beberapa studi mengatakan bahwa penyakit diabetes dapat menyebabkan seseorang yang terjangkit penyakit TB berkembang menjadi TB RO, meskipun belum ada penjelasan terkait hubungan tersebut (Silva *et al.*, 2018). Selain dari penyakit, faktor risiko terhadap TB RO juga dapat disebabkan oleh jenis kelamin, status sosial, tempat tinggal, dan riwayat terkena penyakit TB sebelumnya. Studi di Amerika (Brazil dan Amerika Serikat) menunjukkan kasus TB RO lebih tinggi pada orang belum menikah dibandingkan TB SO. Sementara studi di Asia Barat (Iran dan Israel) menyebutkan wanita lebih rentan terhadap TB MDR. (Pradipta *et al.*, 2018).

#### **2.1.6 Penegakan diagnosis**

Diagnosis TB dapat ditegakkan melalui pemeriksaan mikrobiologi (sputum, cairan serebrospinal, pleura, urin, darah, dan feses). Tes amplifikasi asam nukleat (NAATs) juga dapat memprediksi terkait resistensi terhadap obat lini pertama dan

kedua berdasarkan mutasi penyebab resistensi (Lange *et al.*, 2018). Selain itu, *Line Probe Assays* (LPAs) dapat mengidentifikasi resistensi terhadap obat lini pertama dan kedua. Metode *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (PCR) memiliki kemampuan untuk mendeteksi adanya mutasi genetik yang menyebabkan resistensi pada MTB. Selain itu, Xpert MTB/RIF dan Xpert MTB/RIF Ultra, yang merupakan tes cepat molekuler (TCM) berbasis PCR, telah direkomendasikan oleh WHO sebagai alat diagnostik untuk mendeteksi keberadaan MTB sekaligus mengidentifikasi resistensi terhadap rifampisin pada kasus yang dicurigai. (Nguyen *et al.*, 2019).

### **2.1.7 Tatalaksana**

Indonesia menempati peringkat ketiga dunia dengan kasus TB RO terbanyak menurut data WHO 2024. Penanganan TB RO di Indonesia telah diatur oleh Kemenkes RI tahun 2020. Pengobatan harus dimulai maksimal 7 hari setelah diagnosis ditegakkan. Saat ini, Indonesia menggunakan panduan pemberian obat TB RO tanpa injeksi (Juknis TB RO, 2020)

Penatalaksanaan pasien TB RO disesuaikan dengan kriteria pasien dan mengacu pada alur pengobatan yang ditetapkan oleh Program TBC Nasional. Beberapa pilihan paduan pengobatan meliputi paduan 6 bulan BPaL/M (Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid, dan Moxifloksasin), paduan 6 bulan BPaL (Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid), paduan 9 bulan (dengan variasi etionamid atau linezolid), serta paduan jangka panjang (individual) (Juknis TB RO, 2024).

**Tabel 2.1** Paduan Pengobatan TB RO Berdasar Pola Resistensi dan Kondisi Pasien

Paduan pengobatan	TB RR/MDR (FQ sensitif)	TB pre-XDR	TB XDR	TB paru lesi luas	TB ekstraparu	Usia <14 tahun
BPaL/M	Bisa (BPaLM)	Bisa (BPaL)	Tidak	Bisa	Bisa kecuali TB ekstraparu berat**	Tidak
9 bulan	Bisa	Tidak	Tidak	Tidak	Bisa, kecuali TB ekstraparu berat**	Bisa
Jangka panjang	Bisa*/Tidak	Bisa*/Tidak	Bisa	Bisa	Bisa	Bisa
Faktor lain yang perlu diperhatikan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intoleransi obat atau efek samping</li> <li>- Riwayat pengobatan sebelumnya, paparan OAT, pertimbangan efektivitas obat, kontak erat dengan pasien TB RO</li> <li>- Pilihan pasien</li> </ul>					

\*) Hanya diberikan bila paduan BPaL/M dan paduan 9 bulan tidak dapat diberikan.

\*\*\*) TB ekstraparu berat: TB yang melibatkan sistem saraf pusat (SSP) (meningitis TB), TB milier, osteoartikuler, pericarditis.

Sumber: (Juknis TB RO, 2024).

### 2.1.8 Macam-macam OAT TB RO di Indonesia

Pada tahun 2020, Program Penanggulangan TB Nasional telah melakukan pembaharuan berdasarkan dari rekomendasi WHO tahun 2018. Pengelompokan ini didasari oleh studi mendalam terkait manfaat obat dan efek samping obat-obatan tersebut. Tabel di bawah ini memuat klasifikasi lengkap TB RO yang berlaku di Indonesia, di mana seluruh regimen tersebut dikelompokkan secara sistematis ke dalam Grup A, Grup B, dan Grup C. (Juknis TB RO, 2020).

**Tabel 2.2** Pengelompokan OAT TB RO

Grup A	Levofloksasin/	Lfx
	Moxifloksasin	/ Mfx
	Bedaquiline	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grup B	Clofazimine	Cfz
	Sikloserin atau	Cs
	Terizidone	Trd

**Tabel 2.2** Lanjutan

Grup C	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamid	Z
	Imipenem-silastatin	Ipm-Cln
	Meropenem	Mpm
	Amikasin <u>atau</u>	Amk
	Streptomisin	S
	Etionamid <u>atau</u>	Eto
	Protionamid	Pto
<i>p-aminosalicylic acid</i>	PAS	

Sumber: (Juknis TB RO, 2020)

### 2.1.9 Regimen pengobatan TB RO

Regimen pengobatan TB RO di Indonesia mulai berubah sejak 2023. Kini, pengobatan dibagi menjadi tiga jenis: paduan 6 bulan (BPaL/M dan BPaL), paduan 9 bulan (dengan etionamid dan linezolid), serta paduan 18-20 bulan yang disesuaikan secara individu, berdasarkan kriteria tertentu. (Juknis TB RO,2024).  
 pengelompokan dan kriteria paduan pengobatan TB RO:

#### 1. Paduan Pengobatan BPaL/M & BPaL

Perbedaan pemberian BPaL/M (Bedaquilin, Pretonamid, Levofloksasin, Moxifloksasin) dan BPaL (Bedaquilin, Pretonamid, Levofloksasin) ditentukan oleh kondisi pasien. TB RR/MDR diobati dengan BPaL/M, sementara TB pre-XDR dengan BPaL. Kriteria BPaL/M mencakup pasien TB RR/MDR, usia >14 tahun tanpa HIV, TB paru terkonfirmasi atau TB ekstraparu (kecuali SSP, osteoartikular, dan milier), serta belum pernah menggunakan bedaquiline, pretomanid, linezolid, atau delamanid selama >1 bulan. Jika pasien pernah menggunakan obat-obat tersebut selama >1 bulan, BPaL/M tetap dapat diberikan jika tidak ada resistensi, dengan persetujuan Tim Ahli Klinis (TAK). Durasi BPaL/M maksimal 26

minggu dan tidak dapat diperpanjang, tetapi jika beralih ke BPaL, durasi pengobatan dapat lebih panjang. (Juknis TB RO, 2024).

**Tabel 2.3** Dosis OAT pada Paduan BPaL/M

Jenis obat (sediaan)	Dosis OAT
Bedaquilin (Bdq) (Tablet 100 mg)	400 mg 1 kali/hari selama 2 minggu pertama setiap hari, dilanjutkan dengan 200 mg 3 kali/minggu
Pretomanid (Pa) (Tablet 200 mg)	200 mg 1 kali/hari setiap hari
Linezolid (Lzd) (Tablet 600 mg)	600 mg 1 kali/hari setiap hari
Moksifloksasin (Mfx) (Tablet 400 mg)	400 mg 1 kali/hari setiap hari

Sumber: (Kemenkes RI, 2024)

**Tabel 2.4** Dosis OAT pada Paduan BPaL

Jenis obat (sediaan)	Dosis OAT
Bedaquilin (Bdq) (Tablet 100 mg)	400 mg 1 kali/hari selama 2 minggu pertama setiap hari, dilanjutkan dengan 200 mg 3 kali/minggu
Pretomanid (Pa) (Tablet 200 mg)	200 mg 1 kali/hari setiap hari
Linezolid (Lzd) (Tablet 600 mg)	1 kali/hari setiap hari

Sumber: (Kemenkes RI, 2024)

Jika pasien yang pernah mendapatkan pengobatan dengan bedaquilin/linezolid dan masih masuk dalam kriteria BPaL/M, maka pengobatan dapat mengikuti aturan pada tabel dibawah berikut.

**Tabel 2.5** Durasi Pengobatan BPaL/M

Waktu Konversi Biakan Sputum	Durasi Pengobatan BPaL/M
Bulan 1-4 pengobatan	26 minggu
Bulan 5-6 pengobatan	26 minggu
Tidak terjadi konversi biakan hingga akhir pengobatan (6 bulan)	Pasien dinyatakan "gagal pengobatan" BPaL/M harus dialihkan ke paduan pengobatan TB RO jangka panjang.
Waktu Konversi Biakan Sputum	Durasi Pengobatan BPaL

Sumber: (Kemenkes RI, 2024)

**Tabel 2.6** Durasi Pengobatan BPaL

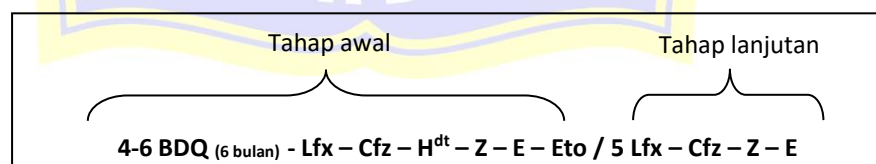
<b>Waktu Konversi Biakan Sputum</b>	<b>Durasi Pengobatan BPaL</b>
Bulan 1-4 pengobatan	26 minggu
Bulan 5-6 pengobatan	39 minggu
Tidak terjadi konversi hingga akhir pengobatan (bulan 9)	Pasien yang telah dinyatakan “gagal pengobatan” BPaL, setelah itu pindahkan ke paduan pengobatan TB RO jangka panjang.

Sumber: (Kemenkes RI, 2024)

## 2. Paduan Pengobatan 9 Bulan

Paduan 9 bulan diberikan kepada pasien yang tidak memenuhi kriteria BPaL/M. Pasien TB RR/MDR dengan resistensi rifampisin terkonfirmasi dan tanpa resistensi terhadap fluorokuinolon dapat menjalani pengobatan ini. Program TBC Nasional menyediakan dua variasi paduan pengobatan 9 bulan, yaitu:

- a. Variasi etionamid diberikan kepada pasien dengan hemoglobin, neutrofil, atau trombosit rendah, neuropati perifer (grade 1, 2, berat), atau masalah penglihatan di awal pengobatan.
- b. Variasi linezolid diberikan jika Hb > 8 g/dL, neutrofil > 0,75 x 10<sup>9</sup>/L, trombosit > 150 x 10<sup>9</sup>/L, serta tidak ada neuropati perifer atau tanda neuropati optik toksik di awal pengobatan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024)



**Gambar 2.1** Paduan Pengobatan 9 Bulan Variasi Etionamid  
(Sumber: Kemenkes RI, 2024)



usia  $\leq 14$  tahun, dan alasan tertentu tidak dapat diberikannya pengobatan 9 bulan pada pasien TB RO dewasa (Juknis TB RO, 2024).

**Tabel 2.8** Paduan Pengobatan TB RO Jangka Panjang

Kelompok Obat	Nama Obat
Grup A Pilih semua (tiga) obat	Levofloksasin (Lfx) atau Moxifloksasin (Mfx) Bedaquilin (Bdq) Linezolid (Lzd)
Grup B Pilih satu atau kedua obat	Clofazimin (Cfz) Sikloserin (Cs) atau Terizidon (Trd)
Grup C Tambahkan jika grup A dan C belum terpenuhi.	Etambutol (E) Delamanid (Dlm) Pirazinamid (Z) Amikasin (Am) atau Streptomisin (S) Etionamid (Eto) atau Protionamid (Pto) P-asam aminosalisilat (PAS)

Sumber: (WHO, 2019)

**Tabel 2.9** Durasi Paduan Pengobatan Jangka Panjang (18-20 bulan)

Waktu Konversi Biakan (Bulan ke-)	Durasi Total Paduan Jangka Panjang
1-2	18 bulan
3	19 bulan
4-6	20 bulan
> 6	Pasien yang telah dinyatakan “gagal pengobatan” jangka panjang, maka harus diulang berdasarkan hasil uji kepekaan terbaru

Sumber: (Juknis TB RO, 2024)

### 2.1.10 Definisi anemia

Pengertian anemia sering didasarkan pada rendahnya kadar sel darah merah (RBC) dalam sirkulasi darah. Diagnosis terjadinya anemia secara umum sering didasari oleh hasil hemoglobin (Hb) atau hematokrit (Hct) yang rendah, meski penyebab anemia juga dapat diketahui dari pemeriksaan hitungan darah seperti nilai MCV, jumlah retikulosit, dan analisis darah (Chaparro *and* Suchdev, 2019)

Hemoglobin adalah struktur yang terdiri dari heme dan protein globulin. Fungsi utamanya adalah mengikat dan mengangkut oksigen ( $O_2$ ) ke seluruh tubuh.

Selain itu, Hb juga berperan dalam katalisis (misalnya, sebagai nitrit reduktase), metabolisme nitrit oksidase, pengaturan proses metabolisme, dan keseimbangan pH (Ahmed, Ghatge *and* Safo, 2020).

Hematokrit adalah persentase volume RBC dalam darah. Nilai normal Hct berbeda antara pria dan wanita dan bergantung pada produksi eritropoietin oleh ginjal, yang diatur oleh tekanan oksigen arteri. Rendahnya nilai Hct atau anemia merupakan masalah umum dalam hematologi dan mempengaruhi seperempat populasi dunia (Reinhart, 2016).

#### **2.1.11 Anemia penyakit kronis**

Kondisi anemia yang disebabkan oleh suatu penyakit kronis yang sering disebut dengan anemia penyakit kronis (APK), atau anemia karena inflamasi (AI) (Ismail *and* Srouji, 2020). Anemia dapat disebabkan oleh keganasan, infeksi mikroorganisme, atau autoimun. Sel darah merah yang sudah tua akan difagositosis oleh makrofag dan zat besi dari hemoglobin akan disimpan didalamnya. Zat besi tersebut kemudian digunakan kembali untuk pembentukan Hb dan proses eritropoiesis (Weiss, Ganz *and* Goodnough, 2019).

Anemia pada penyakit kronis dapat terjadi melalui mekanisme yang saling terkait. Salah satu penyebab utamanya adalah penurunan cadangan zat besi untuk sintesis heme, yang dipengaruhi oleh hepsidin berlebih. Hepsidin, protein yang diproduksi hati sebagai respons terhadap stimulasi sitokin, berfungsi menghambat penyerapan zat besi dari saluran cerna dan mengurangi pelepasan zat besi ke aliran darah. Sitokin inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , dan TNF- $\alpha$  menjadi pemicu utama peningkatan hepsidin. Kadar hepsidin yang tinggi dalam darah dapat menyebabkan anemia pada penyakit kronis. (Wiciński *et al.*, 2020).

## 2.2 Hasil Akhir Tinjauan Pustaka

### 2.2.1 Pengaruh penggunaan OAT TB RO terhadap timbulnya efek sampingnya

Resistensi obat pada tuberkulosis dapat disebabkan oleh dua hal yaitu, resistensi yang ditransmisikan dari lingkungan sekitar dan resistensi yang didapat akibat mutasi pada MTB itu sendiri. (Liebenberg, Gordhan *and* Kana, 2022). Bakteri TB ditularkan melalui udara maupun droplet yang mengandung bakteri TB (Centers for Disease Control and Prevention, 2019).

Pengobatan TB sering menimbulkan kekhawatiran pasien terkait efek sampingnya ditimbulkan. OAT lini kedua memiliki kemanjuran lebih rendah, biaya lebih mahal, dan efek toksik lebih tinggi dibandingkan OAT lini pertama. (Prasad, Singh *and* Gupta, 2021). Linezolid merupakan golongan dari kelas oxazolidinon sintesis antimikroba (Katzung, 2018). Obat ini juga direkomendasikan untuk regimen pengobatan pada pasien TB MDR. Namun, obat ini aman digunakan jika penggunaan <28 hari untuk penyakit lain selain TB (Oehadian *et al.*, 2022).

Linezolid adalah antibiotik sintetis yang bekerja dengan mencegah sintesis protein bakteri melalui pengikatan ke *ribosomal Ribonucleic Acid* (rRNA) pada subunit ribosom 30S dan 50S. Linezolid juga menghambat ekspresi virulensi, mengurangi racun dari patogen bakteri Gram-positif. Selain itu, linezolid berikatan dengan membran glikoprotein IIB/IIIa-immunoglobulin G (IgG), membentuk kompleks linezolid-platelet-IgG, dan mengganggu *fosforilasi miosin light chain 2* pada megakariosit, yang mengurangi pelepasan platelet. (Hashemian, Farhadi *and* Ganjparvar, 2018) (Oehadian *et al.*, 2022).

Pencegahan sintesis protein pada mitokondria ini dapat mengakibatkan disfungsi pada mitokondria. Hal ini secara tidak langsung juga terdampak pada sumsum tulang yang menyebabkan produksi adenosin trifosfat (ATP) pada mitokondria di sumsum tulang berkurang. Oleh karena adanya supresi sumsum tulang, maka produk pembentukan darah juga ikut terganggu (Oehadian *et al.*, 2022).

Efek samping toksisitas linezolid adalah sistem hematologi dan bersifat reversibel serta umumnya ringan. Anemia dan neuropati juga dapat terjadi, terutama pada pasien dengan predisposisi supresi sumsum tulang. Efek samping ini diduga disebabkan oleh penghambatan sintesis protein mitokondria oleh linezolid. Pasien dengan penggunaan OAT linezolid akan memunculkan kondisi myelosupresi setelah 2 minggu pengobatan (Katzung, 2018) (Thuy *et al.*, 2025).

Bedaquilin merupakan salah satu OAT yang dikonsumsi oleh pasien TB RO. Mekanisme kerja obat ini dalam pengobatan TB RO adalah dengan cara menghambat sintesis ATP pada bakteri (Sarathy, Gruber *and* Dick, 2019). Meskipun anemia bukan efek utama, penelitian di Afrika Selatan tentang TB MDR menunjukkan bahwa subjek yang menerima pengobatan bedaquiline memiliki angka anemia lebih tinggi (5,1%) dibandingkan dengan yang menerima pengobatan non-bedaquilin (0,2%). (Pai *et al.*, 2022).

Etionamide merupakan OAT yang digunakan pada tahap awal pengobatan jangka pendek maupun jangka panjang (Deshpande *et al.*, 2018). Obat ini dapat dengan baik diserap oleh tubuh, baik dalam keadaan ada maupun tanpa makanan. Mekanisme kerja obat ini adalah dengan menghambat sintesis asam lemak pada dinding bakteri. Efek samping yang dapat ditimbulkan adalah gangguan pada

gastrointestinalis, termasuk gejala turunnya nafsu makan, muntah, diare (Chauhan *and* Pundir, 2023).

Pretomanid adalah obat anti-mikrobakteri yang digunakan dalam pengobatan pada pasien TB RO yang masuk dalam regimen BpaLM dan BpaL. Pretonamid merupakan *prodrug* yang memerlukan aktivasi oleh MTB melalui enzim *deazaflavin dependent-nitrorereduktase* (ddn) yang dapat mengubah pretomanid menjadi bentuk tiga metabolit utama. Mekanisme kerja obat ini adalah dengan menghambat pembentukan protein dan lemak, yang mana hal tersebut penting untuk keberlangsungan hidup MTB. Efek samping dapat timbul pada pasien yang mengonsumsi obat ini, berupa gangguan gastrointestinalis (28,4%), gangguan hati (25,5%) dengan adanya peningkatan *analine aminotransferase* (ALT) dan *asparate aminotransferase* (AST) (19,2%), gangguan kulit atau jaringan subkutan (16,6%), dan nyeri kepala (11,0%) (Occhineri *et al.*, 2022).

Penentuan status anemia pada penelitian ini didasarkan pada kadar Hb sebagai parameter utama sesuai jenis kelamin. Sementara itu, kadar Hct digunakan sebagai parameter pelengkap untuk mendukung evaluasi kondisi hematologis subjek penelitian.

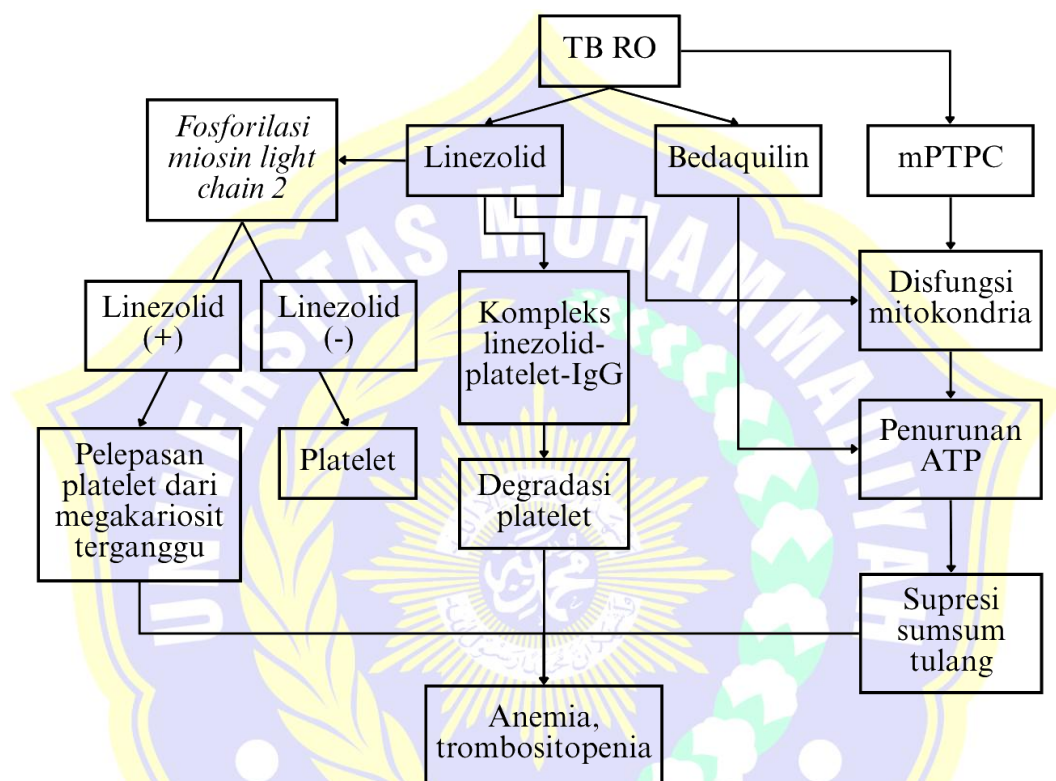
**Tabel 2.10** Parameter Status Anemia

Jenis Kelamin	Status Anemia	
	Kadar Hemoglobin	Kadar Hematokrit
Laki-laki	Normal: $\geq 13$ g/dl	
	Anemia ringan: 11-12,9 g/dl	
	Anemia sedang: 8-10,9 g/dl	39,0%-51,0%
	Anemia berat: $< 8$ g/dl	

Tabel 2.10 Lanjutan

Jenis Kelamin	Status Anemia	
	Kadar Hemoglobin	Kadar Hematokrit
Perempuan	Normal: $\geq 12$ g/dl	
	Anemia ringan: 11-11,9 g/dl	
	Anemia sedang: 8-10,9 g/dl	34,0%-46,0%
	Anemia berat: $< 8$ g/dl	

Sumber: (WHO, 2024), (Yavorkovsky, 2021)



**Gambar 2.3** Bagan Mekanisme Efek Obat Terhadap Anemia

### 2.2.2 Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Bedaquiline merupakan agen antimikobakteri golongan diarylquinoline yang diberikan secara oral dan bekerja dengan menghambat enzim ATP sintase pada *Mycobacterium tuberculosis*, sehingga mengganggu proses pembentukan energi di dalam sel bakteri. Obat ini memiliki karakteristik farmakokinetik berupa ikatan protein plasma yang sangat tinggi (>99%) serta sifat lipofilik yang menyebabkan

distribusi luas dan akumulasi pada berbagai jaringan tubuh. Bedaquiline mengalami biotransformasi di hati terutama melalui enzim sitokrom P450, khususnya CYP3A4, yang menghasilkan metabolit aktif N-monodesmetil (M2) yang masih berkontribusi terhadap aktivitas antimikobakteri. Akumulasi jaringan yang luas ini berperan dalam memperpanjang waktu paruh eliminasi, yang dapat mencapai sekitar 5,5 bulan. Eliminasi utama obat berlangsung melalui ekskresi fekal, sedangkan ekskresi melalui urin hanya terjadi dalam jumlah yang sangat kecil. Secara farmakodinamik, bedaquiline menunjukkan aktivitas bakterisidal yang kuat, termasuk terhadap *M. tuberculosis* yang resisten terhadap obat lini pertama (Katzung, 2018).

Linezolid termasuk dalam golongan antibiotik oxazolidinone yang bekerja dengan cara menghambat proses sintesis protein pada subunit ribosom 50S milik bakteri. Secara farmakokinetik, obat ini menunjukkan absorpsi hampir sempurna setelah pemberian oral, memiliki distribusi yang luas ke berbagai jaringan tubuh, serta dimetabolisme di hati menjadi metabolit yang tidak aktif. Dari sisi farmakodinamik, linezolid bersifat bakteristatik terhadap sebagian besar bakteri gram positif, dan juga memiliki aktivitas terhadap MTB (Roger, Roberts and Muller, 2018).

Isoniazid diabsorpsi melalui sistem pencernaan. Hepar merupakan organ yang menjadi tempat metabolisme dari obat ini. Obat ini terutama dimetabolisme melalui proses asetilasi yang dikatalisis oleh enzim *N-acetyltransferase 2*. Kecepatan proses metabolisme tersebut dapat berbeda pada setiap individu karena adanya variasi genetik, sehingga pasien dapat dikelompokkan sebagai asetilator cepat atau asetilator lambat. Setelah dimetabolisme, obat dan hasil metabolitnya

sebagian besar dikeluarkan dari tubuh melalui ginjal (Katzung, 2018; Thomas *et al.*, 2022). Efek sitotoksik isoniazid terhadap *Mycobacterium tuberculosis* terjadi melalui penghambatan sintesis asam mikolat, yaitu komponen penting yang berperan dalam menjaga struktur dan ketahanan dinding sel bakteri. Gangguan pada pembentukan asam mikolat ini menyebabkan kekuatan dinding sel menurun, sehingga pertumbuhan dan kelangsungan hidup bakteri terganggu. Efek samping dari penggunaan isoniazid dapat berupa reaksi imunologi, seperti lupus eritematosus dan efek paling umum dapat menyebabkan hepatitis (Katzung, 2018).

Ethambutol bekerja dengan menghambat enzim arabinosyltransferase yang berperan dalam pembentukan arabinogalaktan, salah satu komponen penting dinding sel mikobakteri. Hambatan ini mengganggu proses sintesis dinding sel sehingga pertumbuhan bakteri terhambat. Oleh karena itu, ethambutol digolongkan sebagai obat yang bersifat bakteriostatik (Ma *et al.*, 2026). Jalur absorpsi obat ini dengan cara pemberian secara oral dengan bioavailabilitas sekitar 70–80% dan didistribusikan secara ke berbagai jaringan tubuh, termasuk cairan serebrospinal (CSS). Metabolismenya berlangsung terutama di hati, sedangkan eliminasi utamanya terjadi melalui ekskresi ginjal dalam bentuk urin. Efek samping paling umum yang dapat timbul dari penggunaan obat ini adalah neuritis retrobulbar yang dapat menyebabkan gangguan visual dan buta warna pada warna merah-hijau (Katzung, 2018).

Pyrazinamide diserap dengan baik melalui saluran cerna setelah pemberian oral dan memiliki distribusi yang luas ke berbagai jaringan tubuh. Obat ini juga mampu menembus sawar darah otak sehingga dapat mencapai konsentrasi yang memadai di CSS. Eliminasi pyrazinamide dan metabolitnya berlangsung

melalui ginjal, dengan ekskresi yang sebagian besar bergantung pada proses filtrasi glomerulus (Katzung, 2018). Pyrazinamide merupakan prodrug yang perlu diaktifkan terlebih dahulu oleh enzim pyrazinamidase yang dimiliki oleh *MTB*, sehingga terbentuk asam pirazinoat sebagai bentuk aktifnya. Metabolit aktif ini bekerja optimal pada kondisi asam, terutama di lingkungan intraseluler seperti dalam lisosom makrofag. Mekanisme kerjanya meliputi gangguan terhadap potensial membran serta inhibisi sistem transpor energi bakteri, yang pada akhirnya menghambat kelangsungan hidup *MTB* (Katzung, 2018; Lamont, Dillon and Baughn, 2020). Efek samping yang paling besar dari penggunaan obat ini adalah hepatotoksik, mual, muntah, demam, fotosensitif, dan tingginya kadar asam urat (Katzung, 2018).

Levofloxacin memiliki profil farmakokinetik yang baik dengan absorpsi oral yang tinggi, sehingga bioavailabilitasnya mendekati 100% (80% - 95%). Eliminasi obat ini terutama terjadi melalui ginjal, dengan mekanisme berupa filtrasi glomerulus dan sekresi tubular aktif. Akibatnya, sebagian besar obat diekskresikan ke dalam urin dalam bentuk tidak berubah (Katzung, 2018). Aktivitas bakterisidal levofloxacin didasarkan pada kemampuannya menghambat enzim DNA gyrase (topoisomerase II) serta topoisomerase IV pada bakteri. Penghambatan ini mengganggu proses supercoiling dan pemisahan DNA, sehingga replikasi dan transkripsi asam nukleat menjadi terhambat dan pertumbuhan bakteri terganggu (Katzung, 2018).