

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Umumnya bakteri penyebab TBC akan menyerang organ paru dan menimbulkan penyakit TBC Paru dan organ selain paru yang disebut sebagai TBC ekstraparu atau *extrapulmonary tuberculosis*. Penyebaran utama bakteri TBC adalah melalui udara, misalnya pada pasien TBC aktif yang batuk maka bakteri TBC dapat bertransmisi ke orang lain. Penyakit infeksi TBC bersifat kronis dan dapat menurunkan kualitas hidup pasien akibat dari gejala yang dirasakan. Manifestasi klinis yang umum terlihat pada pasien TBC adalah batuk, demam, penurunan berat badan, rasa lelah, lemas, dan keringat di malam hari. Gejala yang lebih berat seperti batuk berdarah (*hemoptysis*) nampak pada pasien TBC yang telah memiliki lesi kavitas yang besar di paru-paru (Namdar & Peloquin, 2020). Penyakit TBC dapat diklasifikasikan berdasarkan: manifestasi klinis yang terjadi pada pasien, organ tubuh yang terinfeksi, riwayat pengobatan maupun kekambuhan gejala pasien, dan profil sensitivitas pasien terhadap obat anti tuberkulosis (OAT). Klasifikasi tersebut penting untuk diidentifikasi pada pasien terkonfirmasi TBC sebab akan memengaruhi regimen terapi OAT yang digunakan. TBC masih menjadi permasalahan kesehatan yang mengancam seluruh negara di dunia terutama dengan semakin meningkatnya laporan kasus pasien TBC *multidrug-*

resistant tuberculosis (TB-MDR) dan *extensively drug-resistant tuberculosis* (TB-XDR) selama masa pandemi COVID-19.

Berdasarkan WHO *Global Tuberculosis Report 2020*, diperkirakan terdapat 10 juta kasus TBC baru dan 1,5 juta orang meninggal dunia akibat TBC pada tahun 2020. Data tersebut menjadikan TBC berada pada peringkat ke-13 sebagai penyebab kematian terbanyak di seluruh dunia. Kasus TB-MDR pada pasien pediatri secara universal juga terjadi, namun memiliki prevalensi yang rendah (<3%; Smith *et al*, 2017) dan data mengenai penelitian TB-MDR pada pasien pediatri masih berupa *case report* dan atau *case series* dengan total subjek maksimal 5 pasien sehingga TB-MDR pediatri tidak akan dimasukkan pada penelitian ini. Benua Asia masih menjadi kontributor tertinggi jumlah kasus baru pasien TBC, salah satunya adalah Indonesia. Menurut *Global Report TBC 2020*, Indonesia masih masuk dalam daftar 30 negara dengan prevalensi TBC di seluruh Dunia. Selain peningkatan prevalensi kasus TBC baru yang meningkat, prevalensi kasus TBC resisten OAT juga mulai meningkat di seluruh negara khususnya Asia dan Afrika. Menurut WHO, pada tahun 2019 hampir setengah juta orang terinfeksi TBC ternyata resisten terhadap OAT jenis rifampisin atau yang umum disebut *rifampicin-resistant tuberculosis* (RR-TBC) dan 78% kasus TB-MDR. Peningkatan kasus TB- MDR mulai nampak di Indonesia, meskipun belum ada data secara global mengenai prevalensi di Indonesia tetapi beberapa kota mulai melaporkan munculnya kasus TB-MDR maupun TB-XDR. Sebuah penelitian yang dilaksanakan di Palembang menunjukkan bahwa sebanyak 1,4% dari 1403 sampel pasien TBC terkonfirmasi sebagai TB-MDR (Tjekyan dkk, 2017). Diperkirakan tingkat insiden kasus TBC resisten OAT di Indonesia sebanyak 24 pasien per 1000 populasi (WHO, 2019). Pasien yang terkonfirmasi TBC resisten OAT akan memiliki regimen terapi yang berbeda dan lebih kompleks.

Berdasarkan profil sensitivitas terhadap OAT, TBC dapat diklasifikasi menjadi: TBC mono-resisten OAT, *Rifampisin Resistant Tuberculosis* (RR-TBC), *Multidrug resistant Tuberculosis* (TB-MDR), dan *Extensively Drug Resistant Tuberculosis* (TB-XDR). TB-MDR merupakan penyakit dimana bakteri *Mycobacterium tuberculosis* telah bermutasi dan mampu membentuk suatu pertahan terhadap kombinasi 2 (dua) OAT lini pertama seperti rifampisin dan isoniazid disertai dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lini pertama lainnya. Apabila pasien TB-MDR juga terkonfirmasi resisten terhadap antibiotik golongan fluorokuinolon dan salah satu di antara obat injeksi lini kedua maka dikategorikan sebagai TB-XDR (WHO, 2013; Namdar & Peloquin, 2020). Pemilihan regimen OAT perlu mempertimbangkan beberapa hal seperti: jenis kasus TBC, riwayat pengobatan OAT sebelumnya (lanjutan atau *relaps* atau putus obat), lokasi organ yang terinfeksi, kontraindikasi, dan ketersediaan OAT di masing-masing daerah. Standar regimen untuk pasien TBC kasus baru adalah 2HRZE/4HR. Selama 2 bulan pasien TBC diwajibkan untuk mengonsumsi kombinasi rifampisin, isoniazid, pirasinamid, dan etambutol setiap hari sebagai fase awal. Setelah menjalani terapi fase awal selama 2 bulan, untuk mengoptimalkan eradikasi bakteri *M. tuberculosis* maka pasien TBC diwajibkan untuk melanjutkan terapi OAT selama 4 bulan terapi dengan kombinasi isoniazid dan rifampisin setiap hari. Regimen standar tersebut akan berubah dari segi durasi maupun kombinasi OAT apabila pasien terkonfirmasi TBC resisten OAT baik satu maupun lebih dari satu OAT.

Menurut pedoman WHO (2019) yang fokus membahas mengenai TBC resisten OAT menjelaskan bahwa, pasien terkonfirmasi TB-RR dan TB-MDR dapat diberikan regimen OAT dengan 2 pilihan durasi yaitu regimen terstandar durasi pendek (*shorter standardized regimen*) dan regimen *individualized* durasi panjang (*individualized longer regimen*). Regimen terstandar durasi pendek memiliki keuntungan berupa durasi pengobatan yang lebih pendek yaitu 9 – 12 bulan sehingga dapat memperbaiki permasalahan yang umum terjadi yaitu pasien putus obat karena ketidakpatuhan. Meskipun dapat memberikan tingkat kepatuhan minum obat yang lebih baik, tidak seluruh pasien TBC multi resisten OAT memungkinkan untuk diberikan regimen tersebut dan mewajibkan mereka untuk menjalani *individualized longer therapy* selama 20 bulan. Prinsip pemilihan OAT yang akan dimasukkan dalam regimen durasi jangka panjang adalah berdasarkan pengelompokan obat atas efektivitas dan efek samping. WHO (2019) mengklasifikasikan OAT lini kedua menjadi kelompok A (efektivitas tinggi dan rekomendasi *evidence* tinggi seperti levofloksasin, bedaquiline, dan linezolid), kelompok B (pilihan kedua seperti klofazimin, sikloserin, dan terizidone), dan kelompok C (rasio keuntungan dan efek samping seimbang etambutol, delamanid, dan pirasinamid). Pasien TB-MDR yang direkomendasikan untuk menjalani terapi OAT dengan regimen *individualized longer* disarankan untuk diberi kombinasi menggunakan setidaknya salah satu obat dari kelompok A. OAT lini kedua kelompok A memiliki efektivitas tinggi dan telah terbukti oleh *evidence based medicine* yang kuat. Selain memiliki efektivitas yang baik, OAT kelompok A memiliki efek samping yang paling minimal dengan angka kematian terendah. Salah satu OAT kelompok A yang baru saja disahkan oleh FDA di tahun 2012 adalah bedaquiline (WHO, 2019).

Bedaquiline fumarate (Bdq) merupakan antibiotik golongan *diarylquinolone* yang telah direkomendasikan oleh FDA (2012) sebagai salah satu regimen terapi untuk pasien TB-MDR. Bedaquiline memiliki mekanisme kerja menghambat aktivitas ATP *Mycobacterium tuberculosis* dan mengikat sub-unit C pada bakteri sehingga mencegah bakteri membentuk ATP dan akan membunuh sel bakteri (Katzung *et al.*, 2018). Aktivitas antimikobakterium yang dimiliki oleh bedaquiline bersifat *dose-dependant* dengan durasi kerja 5 jam. Resiko munculnya efek samping Bedaquiline meningkat dengan adanya peningkatan dosis oleh sebab itu dosis bedaquiline perlu sangat diperhatikan. Rekomendasi dosis bedaquiline menurut WHO untuk terapi TB-MDR dibedakan berdasarkan waktu pemberiannya. Pada minggu pertama hingga kedua terapi Bdq diberikan 400 mg setiap 24 jam dan dilanjutkan 200 mg 3 kali dalam seminggu untuk minggu ke-3 hingga minggu ke-24. Bedaquiline memiliki waktu paruh panjang yaitu 4 – 5 bulan dan berikatan dengan protein hingga 99% sehingga akumulasi obat dalam tubuh dapat terjadi pada penggunaan regimen. Meminum obat bersama dengan makanan kaya kandungan lemak dapat meningkatkan absorpsi dari Bedaquiline hingga 95% (Chahine *et al.*, 2014). Meskipun beberapa penelitian menunjukkan potensi yang baik dari regimen OAT yang mengandung bedaquiline, semakin berkembangnya mutasi gen pada *Mycobacterium tuberculosis* secara signifikan dapat menurunkan efektivitas dari bedaquiline. Selain perkembangan mutasi gen yang dapat menyebabkan kegagalan terapi menggunakan bedaquiline, isu mengenai efek samping dan interaksi mayor OAT baru bedaquiline pun masih terus berkembang.

Borisov *et al.*, (2017) menganalisis efektivitas dan keamanan kombinasi OAT yang mengandung bedaquiline dalam studi observasional *multicenter* 15 Negara di 5 Benua dengan total 428 kultur sampel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa persentase kelompok yang mendapatkan

regimen mengandung bedaquiline memiliki waktu median kultur konversi setelah 60 hari terapi. Prosentase subjek yang dinyatakan sembuh sebesar 62,4% pada kelompok yang mendapat regimen terapi bedaquiline. Sebanyak 5,8% subjek tidak bisa melanjutkan penelitian karena efek samping serius dari bedaquiline dan 1 subjek meninggal dunia. Meskipun terdapat 1 subjek yang meninggal dunia dengan profil prolongasi QT abnormal, hasil investigasi menunjukkan bahwa korelasi bedaquiline sebagai penyebab kematian sangat lemah. Efek samping lain yang dilaporkan pada kelompok yang diberi kombinasi OAT mengandung bedaquiline antara lain adalah gangguan saluran cerna berupa mual dan muntah yang cukup mengganggu subjek penelitian. Penelitian lain dengan desain penelitian kohort di Perancis dengan menggunakan 35 subjek menunjukkan kultur konversi sebesar 97% setelah 6 bulan terapi dengan waktu median konversi adalah 85 hari (Guglielmetti *et al.*, 2015). Hasil tersebut sedikit berbeda dengan hasil penelitian Borisov *et al.*, (2017). Perbedaan waktu kultur konversi pada penggunaan bedaquiline dapat disebabkan beberapa faktor seperti: kombinasi regimen OAT penyerta dan faktor pasien (besarnya kavitas paru, penyakit komorbid, dan kepatuhan pasien). Faktor tersebut dapat memengaruhi waktu kultur konversi pada pasien TBC multi resisten dengan regimen yang mengandung Bedaquiline.

Disamping banyak faktor dari segi regimen OAT maupun pasien, kegagalan terapi menggunakan regimen bedaquiline juga dapat disebabkan oleh mutasi genetik pada bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Hingga saat ini terdapat 2 laporan kasus mengenai kegagalan terapi menggunakan bedaquiline pada subjek di Tibet yang bermigrasi dari Switzerland pada Desember 2010. Sputum kultur pada subjek tersebut menunjukkan adanya 9 mutasi gen pada *Mycobacterium tuberculosis* dengan salah satunya mutasi gen *atpE* dan *mmpR*. Mutasi pada gen tersebut dapat berkontribusi pada

kegagalan terapi bedaquiline akibat perubahan target. Gen *atpE* bertanggung jawab dalam koding pembentukan sub-unit C dari *mycobacterium* ATP synthase dan adanya mutasi pada gen tersebut dapat menyebabkan perubahan target bedaquiline sehingga sintesis ATP akan terjadi pada bakteri (Singh *et al.*, 2017).

Hambatan lain dalam penggunaan bedaquiline adalah efek samping dan potensi interaksi obat-obat terutama dengan obat yang bersifat induktor ataupun inhibitor enzim CYP 3A4 yang terdapat pada OAT lainnya. Efek samping serius terkait gangguan irama jantung seperti takikardia, dan *heart failure* yang dihasilkan oleh bedaquiline dapat terjadi apabila bedaquiline dikombinasikan dengan obat-obatan yang menyebabkan prolongasi QT seperti antibiotik Florokuinolon, dan klofazimin karena regimen pengobatan yang digunakan dengan bedaquiline umumnya juga menghambat isoenzim CYP3A4. Selain perpanjangan interval QT, peningkatan serum liver (ALT dan AST) perlu dikaji dikarenakan beberapa OAT lain yang dikombinasikan dengan Bedaquiline juga memiliki potensi *drug induced liver injury*. Menurut penelitian yang dilaksanakan oleh Borisov *et al.*, (2017), efek samping yang dilaporkan pada subjek yang mendapat bedaquiline adalah gangguan irama jantung dan peningkatan enzim liver. Sebanyak 20% subjek mengalami interval prolongasi QT hingga ≥ 60 ms dan 6% subjek mengalami peningkatan ALT maupun AST.

Bedaquiline merupakan obat dengan potensi yang tinggi untuk penderita *MDR-TBC*. Kajian mengenai rasio keuntungan dan risiko keamanan perlu menjadi prioritas penting bagi OAT yang masih relatif baru. Hingga saat ini penelitian mengenai efektivitas dan keamanan regimen OAT yang mengandung bedaquiline masih terus berjalan dengan hasil yang bervariasi. Efektivitas maupun efek samping sangat dipengaruhi oleh kombinasi OAT lainnya dan kondisi pasien. Penelitian ini merupakan suatu

penelitian desain kajian pustaka tradisional yang mengkaji efektivitas dan profil keamanan kombinasi regimen OAT yang mengandung Bedaquiline. Parameter efektivitas yang akan diamati adalah prosentase kesembuhan dan waktu kultur konversi. Durasi kultur konversi merupakan waktu yang dibutuhkan pada pasien yang awalnya terdeteksi positif terdapat perkembangan *Mycobacterium tuberculosis* menjadi negatif. Berdasarkan penelitian yang dilaksanakan oleh Holtz *et al.*, (2006), menunjukkan pasien TB-MDR yang tidak mencapai kultur konversi setelah 60 hari menjadi salah satu prediktor kegagalan terapi. Pada kelompok subjek yang tidak mengalami konversi kultur setelah 60 hari memiliki prognosis kesembuhan yang lebih buruk dibandingkan subjek yang mengalami konversi kultur dalam waktu 60 hari. Kajian mengenai durasi kultur konversi dapat menjadi rekomendasi penting terkait durasi terapi bedaquiline. Parameter efek samping yang akan dikaji adalah prolongasi QT, enzim liver (ALT dan AST), dan frekuensi gangguan pencernaan. Berdasarkan dari latar belakang di atas maka penting untuk dilakukan kajian pustaka yang komprehensif berdasarkan penelitian yang telah dilakukan hingga saat ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana kajian pustaka terkait efektivitas regimen obat anti tuberkulosis yang mengandung bedaquiline pada pasien TB-MDR berdasarkan parameter durasi kultur konversi, sputum konversi, prosentase kesembuhan, dan tingkat mortalitas?
2. Bagaimana kajian pustaka terkait profil keamanan regimen obat anti tuberkulosis yang mengandung bedaquiline pada pasien TB-MDR berdasarkan parameter frekuensi kejadian

gangguan saluran cerna, prolongan interval QT (irama jantung), dan peningkatan enzim liver (ALT dan AST)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengkaji efektivitas (durasi waktu kultur konversi, konversi sputum, prosentase kesembuhan dan tingkat mortalitas) penggunaan regimen OAT yang mengandung bedaquiline pada pasien TB-MDR.
2. Untuk mengkaji profil keamanan (frekuensi kejadian prolongasi QT, gangguan pencernaan, dan peningkatan enzim liver ALT dan AST) penggunaan regimen OAT yang mengandung bedaquiline pada pasien TB-MDR.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan rekomendasi untuk bahan pertimbangan dalam meningkatkan mutu pelayanan kesehatan terutama pada penyakit TB-MDR terkonfirmasi.
2. Sebagai data dan bahan pertimbangan bagi petugas kesehatan dalam pengambilan keputusan terapi lebih lanjut terkait pengobatan pasien TB-MDR terkonfirmasi.
3. Dengan dilakukan penelitian ini, diharapkan penderita TB-MDR terkonfirmasi mendapatkan manajemen terapi yang lebih efektif dan aman selama proses pengobatan.