

Algoritma Naranjo sebagai Metode Identifikasi Dini Efek Samping Obat pada Pasien Tuberkulosis Resisten Obat di RS Muhammadiyah Lamongan


Devi Ristian Octavia ^{a, 1*}, Rully Yuliandhari ^{a,b, 2}, Suci Wulansari ^{b, 3}, Dimas Prayogo Pangestu ^{a, 4}

^a Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Lamongan, Lamongan, Indonesia

^b Instalasi Farmasi, RS Muhammadiyah Lamongan, Lamongan, Indonesia

¹ devioctavia1987@gmail.com*; ² rully1bpmm@gmail.com ; ³ icuswulansari91@gmail ; ⁴ dimasae1818@gmail.com

*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
<p>Sejarah artikel: Diterima : 19-12-2024 Revisi : 04-07-2024 Disetujui : 06-07-2024</p> <p>Kata kunci: Algoritma Naranjo Efek samping Obat TB-MDR TB-RO</p> <p>Key word: Naranjo Algorithm Drug side effects MDR-TB TB-RO</p>	<p>Mengelola TB-MDR memerlukan pengobatan jangka panjang dengan campuran beberapa obat lini kedua. Obat-obatan ini terkait dengan beragam efek samping yang dapat menyebabkan ketidakefektifan pengobatan, sehingga memerlukan dilakukannya investigasi untuk memastikan efek samping obat. Penilaian kausalitas memiliki peran penting dalam praktik klinis serta pengembangan obat. Penelitian ini bertujuan mengetahui kausalitas kejadian tidak diinginkan akibat efek samping obat dengan algoritma Naranjo pada pasien TB-MDR. Penelitian ini merupakan penelitian prospektif <i>observasional cross-sectional design</i>. Populasi merupakan seluruh pasien rawat jalan Poliklinik TB-MDR RS Muhammadiyah sejumlah 72 pasien, sampel diambil dengan teknik <i>purposive sampling</i> dan didapatkan sampel penelitian sejumlah 45 pasien. Dilakukan wawancara kepada pasien TB-MDR terkait efek samping yang dirasakan oleh pasien selama pengobatan OAT lini kedua. Kejadian kelainan fungsi hati yang di sebabkan oleh penggunaan obat Bedaquiline (13,33%), Linezolid (11,11%) dan Levofloxacin (15,56%) serta kelainan hematologi (anemia) karena penggunaan obat Linezolid (33,33%) menjadi kasus dengan highly probable menyebabkan kelainan fungsi hati karena efek hepatotoksitas dari obat tersebut. Metode identifikasi dini efek samping obat dengan menggunakan Algoritma Naranjo mampu mengidentifikasi potensi efek samping obat pada pasien TB-MDR sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam <i>care plan</i> pengobatan pasien dan menghindari penggunaan obat yang berbahaya.</p> <p>ABSTRACT</p> <p>Managing MDR-TB necessitates extended treatment with a blend of multiple second-line medications. These medications are linked to diverse adverse effects that can lead to treatment ineffectiveness, thus necessitating the conduction of investigations to ascertain drug side effects. Causality assessment has an important role in clinical practice as well as drug development. This study aims to determine the causality of undesirable events due to drug side effects using the Naranjo algorithm in MDR-TB patients. This research is a prospective observational cross-sectional design study. The population was all outpatients of the MDR-TB Polyclinic at Muhammadiyah Hospital totaling 72 patients, samples were taken using purposive sampling technique and a research sample of 45 patients was obtained. Interviews were conducted with MDR-TB patients regarding the side effects experienced by patients during second-line OAT treatment. The incidence of liver function disorders caused by the use of the drugs Bedaquiline (13.33%), Linezolid (11.11%) and Levofloxacin (15.56%) as well as hematological disorders (anemia) due to the use of the drug Linezolid (33.33%) became cases with a highly probable cause of liver function abnormalities due to the hepatotoxic effects of the drug. The early identification method for drug side effects using the Naranjo Algorithm is able to identify potential drug side effects in MDR-TB patients so that it can be taken into consideration in the care plan for patient treatment and avoid the use of dangerous drugs.</p> <p></p> <p>This is an open access article under the CC-BY-SA license.</p>

Pendahuluan

Sejak ditetapkan sebagai *Global Public Health Emergency* oleh *World Health Organisation* (WHO) pada tahun 1993, Tuberkulosis (TB) terus menjadi masalah global yang signifikan di bidang kesehatan masyarakat. Di Indonesia, TBC menduduki peringkat kedua penyebab kematian diantara penyakit menular. Selain itu, negara ini menempati posisi ketiga secara global dalam hal beban TB paru terbesar, dengan total 420.994 kasus yang dilaporkan pada tahun 2017. Dalam tahun 2021 terdapat 10,6 juta kasus baru TB dengan angka kematian sebesar 4,8 juta orang meninggal tiap tahunnya (WHO, 2022). Di Indonesia, jumlah total kasus baru TB paru berjumlah total 255.812 (Kemenkes RI, 2018). Sedangkan menurut Badan Pusat Statistik Provinsi Jawa Timur (2020) angka TB Paru di Jawa Timur mencapai 54 863 kasus dalam tahun 2018, angka tersebut meningkat pada tahun sebelumnya yaitu pada tahun 2017 sebesar 48.183 kasus.

Prosedur pengobatan pada kasus TB terdiri dari 2 tahap yaitu, terapi intensif selama 2 bulan dilanjutkan fase lanjutan 4 sampai 7 bulan (Bea Sungho *et al.*, 2021). Hasil penelitian (Abubakar *et al.*, 2022) Banyak pasien tuberkulosis yang menghentikan pengobatannya sebelum waktunya karena salah tafsir terhadap penyakitnya, dengan asumsi bahwa mereka akan sembuh jika dalam keadaan sehat. Padahal masa pengobatannya lama dan memerlukan jumlah obat tertentu yang harus diminum. Hal ini dapat menjadi penghambat keberhasilan penyelesaian terapi tuberkulosis. Kegagalan dalam mematuhi pengobatan akan menyebabkan peningkatan kegagalan pengobatan yang signifikan pada penderita tuberkulosis paru, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya penyakit, kematian, dan munculnya Bakteri Tahan Asam (BTA) yang resisten terhadap pengobatan standar, yang biasa disebut dengan TBC. sebagai TB Resistensi Multi Obat. Pasien mengalami kegagalan pengobatan pada kasus tuberkulosis yang resistan terhadap beberapa obat atau *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (TB-MDR) yang mengakibatkan hasil terapi tidak berhasil (Pameswari *et al.*, 2016).

Pesatnya pertumbuhan TB-MDR dapat terjadi karena kurangnya kesadaran pasien dan keluarga mengenai penyakit ini, kepatuhan yang tidak memadai terhadap obat anti-tuberkulosis, pemberian terapi individu yang tidak tepat, ketidakteraturan dalam pengobatan, kurangnya

motivasi pasien, dan kurangnya motivasi pasien. pasokan obat, dan bioavailabilitas serta kualitas obat yang kurang optimal, yang semuanya berkontribusi pada pengembangan resistensi obat sekunder (Tama *et al.*, 2016). Pada tahun 2017, terdapat sekitar 230.000 kematian akibat TB-MDR dari total 558.000 kasus di seluruh dunia. Hampir setengah dari orang yang terkena penyakit ini pada tahun itu meninggal karenanya. Di Indonesia, hanya 47% pasien yang mencapai hasil pengobatan yang efektif, sedangkan 53% sisanya mengalami kegagalan terapi, kematian, mangkir, penghentian obat, atau ketidakpatuhan selama pengobatan (Widodo *et al.*, 2017).

Kepatuhan terhadap pengobatan merupakan komponen yang sangat berpengaruh dalam upaya menekan atau mengendalikan terjadinya penyakit tuberkulosis (Kemenkes RI, 2018). Berbagai faktor, termasuk pengobatan, penyakit, dan tindakan pasien sendiri, mungkin berkontribusi terhadap kegagalan pengobatan tuberkulosis. Faktor obat meliputi kombinasi obat yang tidak mencukupi, dosis obat yang buruk, pemberian obat yang tidak konsisten, jangka waktu pengobatan yang tidak memadai, dan timbulnya resistensi obat. Faktor penyakit biasanya muncul dari lesi yang signifikan, timbulnya berbagai penyakit, dan adanya kelainan imunologi. Faktor penentu utamanya adalah tantangan bawaan pasien, termasuk kurangnya pemahaman tentang penyakit TBC, kesulitan sosial-ekonomi, dan persepsi bahwa mereka telah mencapai kesembuhan total (Kondoy *et al.*, 2014). Terjadinya efek samping obat merupakan salah satu faktor penyebab penghentian terapi. Kegagalan terapi tuberkulosis disebabkan oleh munculnya efek samping farmakologis sehingga menyebabkan ketidakpatuhan terhadap pengobatan (Rahmah *et al.*, 2021).

Morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan tuberkulosis masih menjadi masalah yang signifikan, terutama karena terjadinya efek samping obat. Akibatnya, beberapa orang yang menderita tuberkulosis mungkin merasa kesulitan untuk menanggung efek samping yang ditemui selama terapi. Polifarmasi yang diperluas menyebabkan spektrum Efek Samping Obat (ESO) yang berkisar dari ringan hingga berat (Abdulkadir *et al.*, 2022). Efek samping yang mungkin terjadi antara lain anoreksia, mual, muntah, nyeri perut, vertigo, cephalalgia, pruritus, paresthesia, arthralgia, gangguan penglihatan, ototoksitas, dan hematuria (Dasopang *et al.*, 2019). Sangat penting untuk mengidentifikasi secara akurat efek samping OAT

dan memberikan pengobatan yang tepat. Selama masa terapi, penting untuk memantau status klinis pasien secara ketat agar dapat segera mengidentifikasi dan mengatasi potensi efek samping secara memadai (Seniantara *et al.*, 2018). Algoritma Naranjo adalah metode yang didukung oleh Kementerian Kesehatan untuk mengidentifikasi efek samping. Algoritma Naranjo diaplikasikan dalam mendeteksi secara kuantitatif reaksi obat yang tidak diinginkan (ROTD) atau efek samping farmakologis. Kuesioner Naranjo dimaksudkan untuk memastikan apakah efek samping yang diamati disebabkan oleh obat itu sendiri atau variabel lain yang berkontribusi. Metode Naranjo menawarkan manfaat dalam menilai kausalitas pengobatan secara individual, memungkinkan pengurangan poin jika efek samping mungkin disebabkan oleh keadaan lain. Adanya efek samping farmakologis tidak boleh menghalangi permulaan terapi.

Pengobatan TB-MDR lebih kompleks jika dibandingkan dengan TB Sensitif obat, sehingga sangat penting untuk melakukan studi farmakovigilans, terutama terhadap reaksi obat yang merugikan. Konsekuensi dari ROTD meliputi berkurangnya efektivitas, berkembangnya resistensi *Mycobacterium tuberculosis*, dan kegagalan terapi. Alasan utama pasien menghentikan pengobatan adalah terjadinya efek samping obat (Amal *et al.*, 2021). Sinha *et al.*, (2013), melaporkan 38% pasien menghentikan pengobatan karena efek obat yang tidak dikehendaki. Identifikasi dini efek samping pengobatan TB-MDR dengan algoritma Naranjo belum pernah dilaporkan sebelumnya, sehingga penelitian ini bertujuan mengetahui karakteristik pasien TB- MDR dan kausalitas kejadian tidak diinginkan akibat efek samping obat sesuai algoritma Naranjo dalam pasien TB-MDR.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif *observasional cross-sectional design*. Populasi merupakan seluruh pasien rawat jalan Poliklinik TB-MDR RS Muhammadiyah sejumlah 72 pasien, sampel diambil dengan teknik *purposive sampling* dan didapatkan sampel penelitian sejumlah 45 pasien. Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien TB-MDR rawat jalan yang menjalani pengobatan OAT lini kedua periode Januari-Mei 2023, berusia 17-63 tahun. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien dengan penyakit penyerta dan pasien yang *drop out, loss*

to follow up atau meninggal. Instrumen yang digunakan pada penelitian ini adalah lembar observasi berdasar pada algoritma Naranjo. Dilakukan wawancara kepada pasien TB-MDR terkait efek samping yang dirasakan oleh pasien selama pengobatan OAT lini kedua. Data sekunder diperoleh dari rekam medis pasien tuberkulosis multidrug-resisten (TB-MDR) di RS Muhammadiyah Lamongan. Data tersebut mencakup periode Januari hingga Mei 2023 dan dianalisis menggunakan rekomendasi Naranjo. Efek samping yang didokumentasikan dalam penelitian ini adalah efek samping yang dialami atau dilaporkan oleh pasien yang disebabkan oleh pemberian obat TB-MDR. Data efek samping mengacu pada data nominal yang kemudian diorganisasikan dan disajikan dalam bentuk persentase. Setiap item pertanyaan pada algoritma Naranjo akan diberikan skor dan ditotal untuk selanjutnya akan diklasifikasikan menjadi total skor 0 (*ragu-ragu/doubtful*), 1-4 (*cukup mungkin/possible*), 5-8 (*mungkin/probable*), serta 9+ (*sangat mungkin/highly probable*) (BPOM, 2012).

Hasil dan Pembahasan

Angka kejadian dan kematian akibat tuberkulosis merupakan permasalahan yang sangat signifikan, terutama karena dampak buruk yang ditimbulkan dari pemberian OAT. Penghentian pengobatan akibat reaksi merugikan menyebabkan berkembangnya resistensi kuman, sehingga memperbesar dampak dan beban penyakit pada pasien (Seniantara, *et. al.*, 2018). Kegagalan dalam mematuhi pengobatan akan menyebabkan peningkatan kegagalan pengobatan yang signifikan pada penderita tuberkulosis paru, sehingga meningkatkan kemungkinan sakit dan kematian. Selain itu, hal ini juga akan berkontribusi terhadap munculnya pasien tuberkulosis paru yang terinfeksi basil tahan asam (BTA) yang resisten terhadap pengobatan standar, sehingga mengakibatkan kegagalan pengobatan dan ketidakmampuan mencapai hasil terapi yang diinginkan (Pameswari *et al.*, 2016). Karakteristik Pasien TB-MDR periode Januari-Mei 2023 di RS Muhammadiyah Lamongan (Tabel 1) menunjukkan bahwa sebagian besar TB-MDR 56,94% berjenis kelamin Perempuan dan sebagian kecil 29,15% berusia 36-55 tahun.

Tabel 1. Karakteristik pasien TB-MDR Januari-Mei 2023 RS Muhammadiyah Lamongan

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	31	43,06
Perempuan	41	56,94
Usia		
12-16 tahun	3	4,17
17-35 tahun	14	19,44
36-45 tahun	10	13,89
46-55 tahun	21	29,16
56-64 tahun	13	18,06
65-80 tahun	11	15,28

Temuan penelitian menunjukkan bahwa sampel penelitian MDR-TB didominasi oleh 56,95% responden perempuan, berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Horton *et al.*, (2016) Insiden tuberkulosis yang resistan terhadap berbagai obat (TB-MDR) lebih besar pada laki-laki dibandingkan perempuan. Data Dinkes Kabupaten Lamongan (2022) juga menunjukkan bahwa kasus TB-MDR pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan. Menurut Dewanty *et al.*, (2015) pada laki-laki lebih mudah terinfeksi sehingga lebih rentan mengalami TB-MDR Sementara itu, pada perempuan yang terinfeksi TB-MDR disebabkan oleh beberapa faktor yaitu adanya riwayat kontak dengan penderita TB-MDR yang tinggal dalam satu rumah, atau seringnya terpapar asap dapur dengan ruangan ventilasi yang tidak sesuai standar sehingga terinfeksi TB-MDR. Pernyataan tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Tri *et al.*, (2018) Sebuah penelitian menemukan bahwa wanita yang rutin terpapar asap dapur memiliki risiko 4,1 kali lebih tinggi untuk tertular MDR-TB dibandingkan wanita yang jarang terpapar asap dapur. Kehadiran bahan kimia beracun dalam asap masakan dapat menyebabkan penurunan kadar oksigen paru-paru, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi Mycobacterium Tuberculosis. Namun demikian, Riskesdas (2013) Analisis data Riskesdas tahun 2013 Diindikasikan tidak terdapat korelasi substansial antara gender dengan kejadian tuberkulosis. Distribusi kasus TBC berdasarkan gender hampir sama, namun terdapat perbedaan jumlah absolut kasus antara laki-laki dan perempuan. Fenomena ini dapat disebabkan oleh alasan lain, seperti variasi perilaku, dimana proporsi laki-laki (96,3%) yang merokok jauh lebih tinggi dibandingkan perempuan (3,7%). Berdasarkan sebaran usia responden, persentase tertinggi (29,16%) terdapat pada individu berusia

46-55 tahun. Azwar *et al.*, (2016) dan Emma Novita, (2017) menyebutkan pada usia tersebut merupakan usia produktif. Pada usia produktif, individu sangat rentan tertular penyakit akibat seringnya bertemu dengan orang lain dan meningkatnya mobilitas, sehingga sangat meningkatkan kemungkinan penularan penyakit kepada orang-orang di sekitarnya.

Tabel 2. Jenis Efek Samping OAT

Jenis Efek Samping Obat	Nama OAT					n (%)
	Bdq	Cl	Cys	Lfx	Lzd	
Gangguan elektrolit (hipokalemia)	3	3				6
Kelainan Fungsi Hati	6			7	5	18
Depresi			1	1		2
Gangguan jantung perpanjangan QTc				1		1
Gangguan Muskuloskeletal (Nyeri persendian)				1		1
Kelainan Hematologi (Anemia)					15	15

*Bdq = Bedaquiline; Cl=Clofazimin; Cys = Cycloserin; Lfx = Levofloxavin; Lzd = Linezolid

Hasil penelitian tentang jenis efek samping OAT yang di keluhkan oleh pasien TB-MDR di Rumah Sakit Muhammadiyah Lamongan Periode Januari – Mei 2023 (Tabel 2) menunjukkan bahwa kelainan fungsi hati (18 kejadian) dan kelainan hematologi (anemia) (15 kasus) menjadi efek samping yang paling banyak dialami oleh pasien TB-MDR RS Muhammadiyah Lamongan.

Mengelola tuberkulosis yang resistan terhadap banyak obat memerlukan pengobatan jangka panjang yang melibatkan pemberian kombinasi beberapa obat lini kedua. Obat-obatan ini dikaitkan dengan serangkaian efek buruk yang dapat mengakibatkan penyakit serius, seperti gangguan pendengaran, dan dalam kasus tertentu, dapat menyebabkan kematian (Lan *et al.*, 2020). Jenis efek samping OAT yang paling banyak dialami oleh pasien TB-MDR RS Muhammadiyah Lamongan (Tabel 2) ialah efek samping yang berat yaitu kelainan fungsi hati dan hematologi (anemia). Kejadian ESO tersebut dihubungkan dengan penggunaan obat Bedaquiline, linezolid dan levofloxasine.

Mekanisme bedaquiline menyebabkan peningkatan serum aminotransferase kemungkinan karena produksi zat beracun melalui metabolismenya (Patel *et al.*, 2019). Bedaquiline dimetabolisme oleh hati melalui sistem P450 (terutama CYP3A4) kemungkinan terjadi fosfolipidosis dan rentan terhadap interaksi obat-obat dengan agen yang menginduksi atau menghambat CYP3A4 (*LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, 2012).

Levofloxacin termasuk antibiotik golongan Fluorokuinolon memiliki transporter BCRP untuk melintasi usus halus (penyerapan), ginjal, hati (eliminasi), dan otak yakni sel endotel kapiler yang terdiri dari BBB yang terdistribusi terutama pada sisi apikal epitel usus berfungsi memompa keluar xenobiotik yang terlibat dalam disposisi asam urat (Mohabbat & Wilkinson, 2023). Fluorokuinolon juga bertindak sebagai antagonis selektif reseptor GABA yaitu menurunkan afinitas pengikatan GABA ke reseptornya. GABA tidak menghambat targetnya dengan baik, berpotensi mengarah ke overaktivasi SSP. Fluorokuinolon berdampak pada fungsi vagal baik pada tingkat SSP dan nervus enterik menyebabkan disfungsi saraf vagal. Mekanismenya dengan memblokir input GABAergik dari NTS ke DMV terjadi peningkatan tekanan intragastrik dan motilitas

pilorus akibat menurunkan reseptor GABA serta output eferen vagal ke perut.

Gejala neuropati perifer mungkin berupa mati rasa, kesemutan, paresthesia (sensasi seperti ditusuk), atau kelemahan otot. Peristiwa ini disebabkan melalui mekanisme keracunan mitokondria (Pratiwi *et al.*, 2016). Gangguan replikasi mDNA, yang penting untuk pembentukan sel, mengakibatkan kematian sel. Apoptosis seluler dapat menyebabkan penurunan pengiriman oksigen ke saraf tepi, sehingga mengakibatkan kerusakan pada jaringan saraf. Efek samping signifikan linezolid adalah gangguan darah efeknya reversibel dan umumnya bersifat ringan. Trombositopenia adalah dijumpai pada terutama jika obat diberikan selama lebih dari 2 minggu. Metabolit mengikat glikoprotein IIb/IIIa membran trombosit, IgG berikatan dengan kompleks ini di permukaan trombosit. Bagian Fc dari IgG yang terikat pada permukaan trombosit kemudian berikatan dengan makrofag, kemudian menyerang trombosit dan membersihkannya dari sirkulasi. Anemia dan neutropenia juga dapat terjadi, terutama pada pasien dengan predisposisi atau yang mengidap supresi sumsum tulang. Efek samping ini diduga berkaitan dengan inhibisi sintesis protein mitokondria yang dipicu oleh linezolid (Bertram G Katzung *et al.*, 2014).

Tabel 3. Penilaian Kausalitas berdasarkan Algoritma Naranjo

Nama Obat	Jumlah Kejadian ESO	Manifestasi	Jumlah ESO	%	Naranjo scale	Jumlah	%
Bedaquiline	9	Gangguan elektrolit (hipokalemia)	3	6.67	Probable	3	6.67
		Kelainan Fungsi Hati	6	13.33	Highly Probable	3	6.67
					Probable	3	6.67
Clofazimin	3	Gangguan elektrolit (hipokalemia)	3	6.67	Probable	3	6.67
Linezolid	20	Kelainan Fungsi Hati	5	11.11	Highly Probable	3	6.67
					Probable	2	4.44
		Kelainan Hematologi (Anemia)	15	33.33	Highly Probable	2	4.44
					Probable	13	28.89
Levofloxacin	12	Depresi	1	2.22	Probable	1	2.22
		Gangguan elektrolit (hipokalemia)	2	4.44	Probable	2	4.44
		Gangguan jantung perpanjangan QTc	1	2.22	Probable	1	2.22
		Gangguan Muskuloskeletal (Nyeri persendian)	1	2.22	Probable	1	2.22
		Kelainan Fungsi Hati	7	15.56	Highly Probable	3	6.67
Probable	4				8.89		
Cysloserin	1	Depresi	1	2.22	Probable	1	2.22

Skala algoritma Naranjo sering digunakan untuk mengevaluasi kemungkinan dampak negatif. Metode ini menilai terjadinya reaksi merugikan melalui kuesioner. Analisis kausalitas menggunakan algoritma Naranjo untuk menilai setiap pasien dan menentukan pengobatan yang tepat untuk diberikan (Dasopang *et al.*, 2019). Penilaian kausalitas memiliki peran penting dalam praktik klinis serta pengembangan obat (Belhekar *et al.*, 2014). Hasil analisa ESO pasien TB-MDR dengan menggunakan algoritma Naranjo (Tabel 3) menunjukkan bahwa Kejadian kelainan fungsi hati yang di sebabkan oleh penggunaan obat Bedaquiline (13,33%), Linezolid (11,11%) dan Levofloxacin (15,56%) serta kelainan hematologi (anemia) karena penggunaan obat Linezolid (33,33%) menjadi kasus dengan highly probable menyebabkan kelainan fungsi hati karena efek hepatotoksitas dari obat tersebut.

Hepatotoksitas mengacu pada keadaan di mana kadar *alanine* (ALT) atau *aspartate transaminase* (AST) di hati meningkat hingga tiga kali *upper limit of normal* (ULN), disertai gejala seperti sakit perut, mual, muntah, dan penyakit kuning. /ikterus. Alternatifnya, hepatotoksitas juga dapat terjadi ketika kadar ALT atau AST meningkat hingga lima kali lipat ULN tanpa gejala apa pun yang menyertainya. Penyakit kuning, juga dikenal sebagai hiperbilirubinemia, adalah suatu kondisi klinis yang terjadi ketika kadar bilirubin dalam darah melebihi 3 mg/dL. Hal ini ditandai dengan adanya perubahan warna kuning pada kulit, sklera, dan selaput lendir. Tanda yang paling dapat diandalkan adalah warna sklera, yang harus dinilai di bawah pencahayaan putih yang intens. Efek samping jantung berdebar-debar, nyeri dada, dan pemanjangan interval QT biasanya disebabkan oleh pemberian Levofloxacin, Bedaquiline, dan Clofazimine. Levofloksasin dan Klofazimin diberikan di kedua tahap sehingga durasi pemakaian obat yang lama dan dosis yang digunakan banyak dapat menyebabkan efek samping yang berat hingga mengancam jiwa. Efek samping anemia berat dialami oleh 1 pasien yang sebelumnya tidak terdapat komorbid dan mengalami anemia. Hb pasien mencapai 3 g/dl. Hal ini diduga diakibatkan oleh Linezolid dan kemungkina pasien dengan predisposisi supresi sumsum tulang karena efek samping ini termasuk jarang diantara efek samping pasien lainnya dan mengancam jiwa.

Asumsi bahwa suatu obat merupakan atau pernah menjadi penyebab suatu penyakit mungkin

mempunyai konsekuensi yang luas terhadap pengobatan pasien saat ini atau di masa depan. Keputusan untuk menghentikan suatu obat yang efektif, atau kesimpulan bahwa suatu obat atau sekelompok obat dikontraindikasikan untuk penggunaan di masa depan, dapat merugikan dan bahkan membahayakan pasien. Pada masing-masing pasien, hasil algoritma penilaian dapat memperkuat kesimpulan namun tidak menggantikan diagnosis klinis (Belhekar *et al.*, 2014).

Simpulan dan Saran

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien TB-MDR periode Januari-Mei 2023 di RS Muhammadiyah Lamongan sebagian besar TB-MDR 56,94% berjenis kelamin Perempuan dan sebagian kecil 29,15% berusia 36-55 tahun. Kejadian kelainan fungsi hati yang di sebabkan oleh penggunaan obat Bedaquiline (13,33%), Linezolid (11,11%) dan Levofloxacin (15,56%) serta kelainan hematologi (anemia) karena penggunaan obat Linezolid (33,33%) menjadi kasus dengan highly probable menyebabkan kelainan fungsi hati karena efek hepatotoksitas dari obat tersebut. Penilaian kausalitas dengan Algoritma Naranjo memiliki peran penting dalam praktik klinis serta pengembangan obat. Keputusan untuk menghentikan suatu obat yang efektif, atau obat dikontraindikasikan untuk penggunaan di masa depan, dapat merugikan dan bahkan membahayakan pasien. Pada masing-masing pasien, hasil algoritma penilaian dapat memperkuat kesimpulan namun tidak menggantikan diagnosis klinis.

Daftar Pustaka

- Abdulkadir, W., Djuwarno, N., Rasdianah, N., & Hiola, F. (2022). Gambaran Efek Samping Obat Antituberkulosis Pada Pasien Tuberkulosis. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(1), 267–274.
- Abubakar, A., Blandina, O. A., & Cabu, R. (2022). KEPATUHAN PASIEN DALAM PENGOBATAN TUBERCULOSIS (TBC) DI PUSKESMAS KOTA MABA , HALMAHERA TIMUR The level of Tuberculosis patient treatment adherence at the Puskesmas Kota Maba , PENDAHULUAN Tuberkulosis adalah penyakit menular yang secara langsung diseba. 2(1), 27–34.

- Amal, S., Hidayah, H., & Cahyadi, A. (2021). Studi Farmakovigilans Terhadap ADRS Obat Antituberkulosis Pada Pasien TB Paru di Rumah Sakit 'X' Karawang. *Pharma Xplore*, 6(1), 11–22.
- Azwar, G. A., Noviana, D. I., & Hendriyono, F. X. (2016). KARAKTERISTIK PENDERITA TUBERKULOSIS PARU DENGAN MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR-TB) DI RSUD ULIN BANJARMASIN.
- Bea Sungho, Hyesung Lee, et al. (2021). Aderence and Associated Factors of Treatment Regimen in Drug-Susceptible Tuberculosis Patient. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.625078>
- Belhekar, M. N., Taur, S. R., & Munshi, R. P. (2014). A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian Journal of Pharmacology*, 46(1), 117–120. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.125192>
- Bertram G Katzung, Masters, S. ., & Trevor A.J. (2014). *Farmakologi Dasar & Klinik* (R. Soeharsono (ed.); 12th ed.). Penerbit Buku Kedokteran.
- BPOM. (2012). *Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (Meso) Bagi Tenaga Kesehatan*. BPOM RI.
- Central Bureau of Statistics of East Java Province. (2020). *Number of Disease Cases by District/City and Type of Disease in East Java Province*. Central Bureau of Statistics of East Java Province. <https://jatim.bps.go.id/statictable/2021/09/06/2227/jumlah-kasus-penyakit-menurut-kabupaten-kota-dan-jenis-penyakit-di-provinsi-jawa-timur-2020.html>
- Dasopang, E. S., Hasanah, F., Nisak, C., & Tjut. (2019). ANALISIS DESKRIPTIF EFEK SAMPING PENGGUNAAN OBAT ANTI TUBERCULOSIS PADA PASIEN TBC DI RSUD Dr . PIRNGADI MEDAN The bacteria Mycobacterium tuberculosis causes tuberculosis . That bacteria is a very strong bacterium , so it should used some antibiotics to k. *Jurnal Penelitian Farmasi Herbal*, 2(1), 44–49.
- Dewanty, L. I., Haryanti, T., Kurniawan, T. P., Masyarakat, F. K., Veteran, U., & Nusantara, B. (2015). Kepatuhan berobat penderita tb paru di puskesmas nguntoronadi i kabupaten wonogiri. *February*, 39–43.
- Emma Novita, dan Z. I. (2017). *Studi Karakteristik Pasien TB-RO Di Puskesmas Seberang Ulu I Palembang*. 6(4).
- Horton, K. C., Macpherson, P., Houben, R. M. G. J., White, G., & Corbett, E. L. (2016). *Sex Differences in Tuberculosis Burden and Notifications in Low- and Middle-Income Countries : A Systematic Review and Meta-analysis*. 21, 1–23. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002119>
- Kemendes RI. (2018). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2018 Ministry of Health Indonesia*.
- Kondoy, P. P. H., Rombot, D. V., Palandeng, H. M. F., & Pakasi, T. A. (2014). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kepatuhan Berobat Pasien Tuberkulosis Paru di Lima Puskesmas di Kota Manado. *Jurnal Kedokteran Komunitas Dan Tropik*, 11, 1–8.
- 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-Laborin, R., Nahid, P., Rodrigues, D., ... Menzies, D. (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)
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. (2012). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Mohabbat, A. B., & Wilkinson, J. M. (2023). Central Sensitization: When It Is Not “all in Your Head.” *American Family Physician*, 107(1), 92–96.
- Pameswari, P., Halim, A., & Yustika, L. (2016). Tingkat Kepatuhan Penggunaan Obat pada Pasien Tuberkulosis di Rumah Sakit Mayjen H. A Thalib Kabupaten Kerinci. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2(2), 116. <https://doi.org/10.29208/jsfk.2016.2.2.60>
- Patel, H., Pawara, R., Pawara, K., Ahmed, F., Shirkhedkar, A., & Surana, S. (2019). A structural insight of bedaquiline for the cardiotoxicity and hepatotoxicity. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 117, 79–84.

- <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.06.005>
- Pratiwi, N., Yowani, S., & Sajinadiyasa, I. (2016). Hubungan Lama Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis Dengan Efek Samping Pada Pasien Tb Mdr Rawat Jalan Di Rsup Sanglah Denpasar. *Archive of Community Health*, 3(2), 39–48.
- Rahmah, S., Ariyani, H., Hartanto, D., Farmasi, F., & Naranjo, S. (2021). Studi Literatur Analisis Efek Samping Obat pada Pasien Tuberkulosis (Literature Study Analysis of Drug Side Effects on Tuberculosis Patients). *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 395–405.
- RI, K. K. (2018). *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Riskesdas. (2013). *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.
- Seniantara, Gabrilinda, Yohana, Adang, Theresia, Ivana, I. K. (2018). Pengaruh Efek Samping Oat (Obat Anti Tuberculosis) Terhadap Kepatuhan Minum. *Jurnal Keperawatan Suaka Insan (Jksi)*, 3(2), 1–12.
- Seniantara, Gabrilinda, Yohana, A., Theresia, Ivana, & Kadek, I. (2018). Pengaruh Efek Samping Oat (Obat Anti Tuberculosis) Terhadap Kepatuhan Minum. *Jurnal Keperawatan Suaka Insan (Jksi)*, 3(2), 1–12.
- Sinha, K., Marak, I. T., & Singh, Wa. (2013). Adverse drug reactions in tuberculosis patients due to directly observed treatment strategy therapy: Experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of Imphal, Manipur, India. *The Journal of Association of Chest Physicians*, 1(2), 50. <https://doi.org/10.4103/2320-8775.123213>
- Tama, T. D., Adisasmita, A. C., & Burhan, E. (2016). Indeks Massa Tubuh dan Waktu Terjadinya Konversi Sputum pada Pasien Tuberkulosis Paru BTA Positif di RSUP Persahabatan Tahun 2012. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*, 1(1), 1–8. <https://doi.org/10.7454/epidkes.v1i1.1309>
- Tri, D., Lukmono, H., Suwondo, A., Kedokteran, F., Diponegoro, U., Masyarakat, K., & Diponegoro, U. (2018). *Faktor-Faktor yang Berpengaruh terhadap Kejadian Tuberkulosis pada Wanita (Studi Kasus di RSUD Kabupaten Brebes)*. 3(1), 48–53.
- WHO. (2022). *Global Tuberculosis Report*.
- Widodo, W., Irianto, A., & Pramono, H. (2017). Karakteristik Morfologi Mycobacterium tuberculosis yang Terpapar Obat Anti TB Isoniazid (INH) secara Morfologi. *Biosfera*, 33(3), 109. <https://doi.org/10.20884/1.mib.2016.33.3.316>