

SKRIPSI

NOVEMBER 2020

**POTENSI DAN FAKTOR YANG MEMENGARUHI HASIL
PENGOBATAN JANGKA PENDEK PADA PASIEN TUBERKULOSIS
KEBAL OBAT: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS**



Oleh:

Liani Elisabeth Enggy

C011171001

Pembimbing :

Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK (K)

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

**POTENSI DAN FAKTOR YANG MEMENGARUHI HASIL
PENGOBATAN JANGKA PENDEK PADA PASIEN TUBERKULOSIS
KEBAL OBAT: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Liani Elisabeth Enggy

C011171001

Pembimbing :

Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK (K)

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Mikrobiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“POTENSI DAN FAKTOR YANG MEMENGARUHI HASIL
PENGOBATAN JANGKA PENDEK PADA PASIEN TUBERKULOSIS
KEBAL OBAT: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS”**

Hari, Tanggal : **Senin, 30 November 2020**

Waktu : **08.00 WITA - selesai**

Tempat : **Online**

Makassar, 16 November 2020

Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK (K)

NIP.195704161985031001

HALAMAN PENGESAHAN




SKRIPSI

POTENSI DAN FAKTOR YANG MEMENGARUHI HASIL PENGOBATAN JANGKA
PENDEK PADA PASIEN TUBERKULOSIS KEBAL OBAT: SEBUAH KAJIAN
SISTEMATIS

Disusun dan Diajukan Oleh

Liani Elisabeth Enggy
C011171001

Menyetujui
Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK (K)	Pembimbing	1. 
2.	dr. Firdaus Hamid, Ph.D	Penguji I	2. 
3.	dr. Lisa Tenriesa, M.MedSc	Penguji II	3. 

Mengetahui :

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.
NIP.196711031998021001



Dr. dr. Siti Rafiah, M.Si.
NIP.196805301997032001

DEPARTEMEN MIKROBIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

**“POTENSI DAN FAKTOR YANG MEMENGARUHI HASIL
PENGobatan JANGKA PENDEK PADA PASIEN TUBERKULOSIS
KEBAL OBAT: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS”**

Makassar, 30 November 2020



Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK (K)

NIP.195704161985031001

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Liani Elisabeth Enggy
NIM : C011171001
Tempat & tanggal lahir : Makassar, 17 Februari 1999
Alamat Tempat Tinggal : Jalan Monumen Emmy Saelan no.25A
Alamat email : lianienggy@gmail.com
Nomor HP : 082290359944

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Potensi dan Faktor yang Memengaruhi Hasil Pengobatan Jangka Pendek pada Pasien Tuberkulosis Kebal Obat: Sebuah Kajian Sistematis" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, 30 November 2020

METERAI
TEMPEL
TGL 20
90AHF788627766
6000
ENAM RIBU RUPIAH

Yang Menyatakan,



Liani Elisabeth Enggy

C011171001

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas kasih dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini guna memenuhi salah satu persyaratan dalam mencapai Gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Adapun judul dari penulisan skripsi ini adalah

”Potensi dan Faktor yang Memengaruhi Hasil Pengobatan Jangka Pendek pada Pasien Tuberkulosis Kebal Obat: Sebuah Kajian Sistematis”.

Penulis menyadari bahwa keberhasilan penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak baik langsung maupun tidak langsung. Dalam kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terimakasih kepada:

1. Tuhan YME sumber segala hal selama penulisan ini, sumber pengetahuan utama, sumber inspirasi, sumber kekuatan, sumber sukacita yang telah memberikan berkat dan serta karya-Nya yang agung sepanjang hidup penulis, khususnya dalam proses penyelesaian skripsi ini.
2. Kedua orang tua dan keluarga penulis yang telah mendukung dan mendoakan agar penyusunan proposal ini terselesaikan dengan baik.
3. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
4. Dekan dan seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan ilmu dan motivasi untuk menjadi dokter yang baik.
5. Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK (K) sebagai dosen pembimbing yang telah memberikan koreksi dan bimbingan sehingga proposal penelitian ini dapat terselesaikan.
6. dr. Firdaus Hamid, Ph.D dan dr. Lisa Tenriesa, M.MedSc, selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan saran demi perbaikan skripsi penulis.
7. dr. Firdaus Kasim, MD, MSc yang telah mengajak dan juga membimbing pembuatan *scientific paper* yang dimodifikasi dan dijadikan sebagai judul skripsi.

8. Seluruh dosen dan staf bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah sabar membimbing dan membantu penulis dalam menyelesaikan segala aspek administrasi di bagian mikrobiologi untuk penyelenggaraan ujian proposal.
9. Teman-teman angkatan 2017 (Vitreous) yang telah menemani dan membantu penulis dalam dukungan moral hingga menyelesaikan skripsi ini.
10. Teman-teman Deklarasi Hasanuddin, Hey Tayo, Leony Octavia dan Gabrielle Natasha Sutanto yang sudah penulis anggap sebagai saudara sendiri serta selalu ada dalam suka maupun duka penulis selama menjalani kehidupan perkuliahan, termasuk dalam penyusunan skripsi ini.
11. Rekan kerja saya, Ahmad Taufik Fadhillah Zainal dan Naflah Dhia Bariza Yasta yang sudah ikut serta dalam mereview skripsi ini.
12. Semua pihak yang membantu dalam penyelesaian proposal penelitian namun tidak dapat kami sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa tidak ada yang sempurna dalam setiap sesuatu yang dikerjakan manusia untuk itu kritik dan saran dari berbagai pihak atas kekurangan dalam penyusunan skripsi ini sangat dibutuhkan. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat, baik bagi penulis maupun bagi orang lain. Akhirnya, semoga Tuhan senantiasa memberikan berkat dan rahmat yang melimpah bagi kita semua.

Makassar, November 2020

Penulis

SKRIPSI

FAKULTAS KEDOKTERAN, UNIVERSITAS HASANUDDIN

NOVEMBER 2020

Liani Elisabeth Enggy (C011171001)

Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK (K)

Potensi dan Faktor yang Memengaruhi Hasil Pengobatan Jangka Pendek pada Pasien Tuberkulosis Kebal Obat: Sebuah Kajian Sistematis

ABSTRAK

Latar Belakang: Pengobatan dasar *Tuberculosis Multidrug Resistant* (TB-MDR) dengan jangka panjang (20-24 bulan) yang dinilai belum efektif, efek samping yang berat, estimasi biaya yang mahal, dan penanganan yang sulit menjadi faktor yang berpengaruh pada turunnya angka kesembuhan pengobatan TB-MDR. Paduan pengobatan 9-12 bulan (*Bangladesh regimen*) yang direkomendasikan WHO dengan studi klinis yang minim dikatakan dapat menjadi solusi yang diterapkan secara global.

Tujuan: Mengkaji keefektifan, faktor prediktor keberhasilan dan kegagalan, dan efek samping dari implementasi pengobatan jangka pendek pada pasien TB-MDR.

Metode: Kajian sistematis berbasis *Cochrane* mengambil literatur dari PubMed, ScienceDirect, NIH, Directory of Open Access Journal (DOAJ), dan Epistemonikos menggunakan desain penelitian berupa studi observasional untuk mengetahui potensi pengobatan jangka pendek pada pasien TB-MDR.

Hasil: Dari 540 studi yang melibatkan 4688 pasien terkonfirmasi TB-MDR, keberhasilan pengobatan jangka pendek mencapai 80% yang dipengaruhi oleh golongan fluoroquinolone yaitu gatifloxacin. Status resistensi awal fluoroquinolone dan pyrazinamide, umur, dan HIV merupakan faktor kegagalan pengobatan.

Kesimpulan: Pengobatan jangka pendek berbasis pada generasi keempat fluoroquinolone terutama gatifloxacin sebagai lini pertama pengobatan TB-MDR di berbagai negara dinilai efektif dan memiliki angka kekambuhan yang rendah dibanding moxifloxacin dan levofloxacin. Pengembalian status gatifloxacin ke dalam daftar obat esensial WHO menjadi urgensi yang perlu diperhatikan.

Kata Kunci: *Bangladesh regimen; Multidrug-resistant tuberculosis; short course.*

Liani Elisabeth Enggy (C011171001)

Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.MK (K)

**The Potention and Factors Associated With Treatment Outcomes
of Standardised Shorter Regimens for Multidrug Resistant
Tuberculosis: A Systematic Review**

ABSTRACT

Introduction: *The long-term (20-24 months) basic treatment of Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) has rated ineffective with severe adverse effects, high expenses, and complicated management are major respinsible factors to its decreasing curative rate. The short-term regimen 9-12 months (Bangladesh regimen) which is recommended by WHO with low-evidence of clinical trials can be adopted globally as one of a solutions.*

Objectives: *To review effectiveness, factors contributing to success and failure rate, and adverse events of the short-term regimen for MDR-TB.*

Methods: *A systematic review based of Cochrane collects literatures from PubMed, ScienceDirect, NIH, Directory of Open Access Journal (DOAJ), and Epistemonikos using observational study design and clinical trials to evaluate the potency of short-course treatment in MDR-TB patients.*

Results: *From 540 studies including 4688 participants with confirmed MDR-TB, shown the curative rate above 80% with Fluoroquinolon especially gatifloxacin as the major contributing factor for successful rate. Resistance to fluorocuinolon and pyrazynamide, age and HIV status are the predictors for failure treatment.*

Conclusion: *Short-term treatment based on fourth generation of fluorocuinolon has been proven effectively and toralable in treating MDR-TB patients in some countries with low relapse, in contrast from moxifloxacin and levofloxacin. Gatifloxacin reintroduction in essential medicine list WHO should be prioritized.*

Keywords: *Bangladesh regimen; Multidrug-resistant tuberculosis; short course.*

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAM PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
PENDAHULUAN.....	1
METODE	2
Pencarian Studi Literatur	2
Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi	2
Pengumpulan Data.....	3
Sintesis Kualitatif	3
HASIL	4
Hasil Penyaringan dan Studi Literatur	4
Karateristik Studi Inklusi.....	4
PEMBAHASAN	7
Komposisi Regimen Pengobatan Jangka Pendek.....	7
Tingkat Keberhasilan Pengobatan Jangka Pendek TB-MDR	8
Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kegagalan Pengobatan Jangka Pendek TB-MDR	10
Efek Samping Pengobatan Jangka Pendek TB-MDR	13
PENUTUP	15
Kesimpulan.....	15
Saran	15
DAFTAR PUSTAKA	16
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....	19
Lampiran 1. Dokumentasi Kegiatan.....	19
Lampiran 2. <i>Supplementary Data</i> Seleksi Studi	21
Lampiran 3. Data Diri Peneliti	25

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi menular akibat *Mycobacterium tuberculosis* yang menyerang sistem pernapasan. Pada tahun 2019, tercatat sebesar 87% kasus TB baru berasal dari 30 negara, dimana salah satu penyumbang kasus terbanyak adalah Indonesia (WHO, 2020). Permasalahan ini diperparah dengan resistensi bakteri TB terhadap pengobatan yang biasanya diberikan. *Multidrug-resistant Tuberculosis* (TB-MDR) adalah TB kebal obat terhadap isoniazid dan rifampicin, dua pengobatan lini pertama anti-TB paling poten. Di Indonesia, angka penemuan kasus TB-MDR terus meningkat tiap tahunnya. Namun, pada tahun 2017, angka pengobatan pasien TB-MDR yang mencapai 59% mengalami penurunan pada tahun 2018 menjadi 51% (Kemenkes RI, 2020).

Masalah tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti, durasi pengobatan yang cukup lama yaitu 18-24 bulan, estimasi biaya obat yang mahal, paduan pengobatan yang rumit, dan timbulnya berbagai efek samping yang berat. Hal tersebut membuat pasien memilih untuk tidak menyelesaikan pengobatan yang diberikan. Sehingga berdampak pada angka keberhasilan pengobatan TB-MDR yang terus mengalami penurunan tiap tahunnya.

Untuk menangani masalah tersebut, diperlukan pengobatan yang lebih efektif dalam menangani kasus TB-MDR. Salah satu pengobatan yang menunjukkan hasil yang cukup menjanjikan dari berbagai penelitian yang telah dilakukan adalah pengobatan jangka pendek atau pemberian *short course* regimen. Pengobatan yang juga dikenal dengan *Bangladesh regimen* ini, memiliki durasi waktu yang lebih singkat, yaitu 9-12 bulan. Selain itu, di berbagai studi penelitian tercatat angka keberhasilan pengobatan jangka pendek dari 1.205 pasien di wilayah Afrika dan Asia berhasil mencapai 84% (WHO, 2016).

Di tahun yang sama, WHO mengeluarkan rekomendasi pengobatan jangka pendek dengan harapan mampu menurunkan jumlah penderita TB-MDR, namun dengan beberapa kondisi tertentu. Hal ini dikarenakan, meskipun tingkat keberhasilan pemberian regimen jangka pendek telah memberikan hasil yang cukup signifikan, studi uji klinis mengenai pengobatan ini terbilang masih kurang. Regimen tersebut meliputi kanamycin (injeksi), moxifloxacin, prothionamide, clofazimine, isoniazid, pyrazinamide dan ethambutol, yang diberikan pada fase

awal selama 4 bulan (diperpanjang hingga 6 bulan apabila hasil sputum tetap positif di akhir bulan keempat), kemudian diikuti dengan 5 bulan moxifloxacin, clofazimine, pyrazinamide, dan ethambutol.

4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-Hhigh-dose-E / 5 Mfx-Cfz-Z-E

Gambar 1. Regimen Pengobatan Jangka Pendek

(Sumber: WHO, 2016)

Hanya saja, evaluasi yang ketat perlu dilakukan ketika resistensi terhadap pengobatan lini kedua terbilang tinggi. Ditambah dengan bukti mengenai efektivitas dan keamanan *Bangladesh regimen* yang masih kurang, penggunaannya memerlukan perhatian khusus.

Oleh karena itu, kajian ini tidak hanya menganalisa faktor keberhasilan pengobatan jangka pendek pasien TB-MDR, tapi turut mengkaji faktor kegagalan, serta efek samping pasca pengobatan yang diharapkan mampu memberikan informasi yang dapat menunjang pengobatan TB-MDR lebih maksimal dan melihat peluang adaptasi regimen pengobatan beserta kombinasi obat terbaik dengan nilai efektivitas tinggi serta efek samping rendah.

METODE

Pencarian Studi Literatur

Pada kajian sistematis ini, akan dilakukan pencarian studi literatur pada tanggal 2-3 September 2020 dari berbagai database yaitu PUBMED, SCIENCE DIRECT, National Institutes of Health Clinical Trial (NIH), Directory of Open Access Journals (DOAJ) dan Epistemonikos, dengan menggunakan kata kunci (((*bangladesh regimen*) OR ((*short-term*) OR (*short term*))) OR (*short course*)) AND (((*multidrug-resistant tuberculosis*) OR (*multi-drug resistant tb*)) OR (*mdr tb*)). Selain itu, beberapa studi valid di luar dari database tersebut akan dimasukkan jika ditemukan dan sesuai dengan kriteria.

Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi

Adapun kriteria studi yang akan diinklusi dalam kajian sistematis ini yaitu: 1) Publikasi 10 tahun terakhir; 2) Desain penelitian berupa *observational study*

(cohort/case-control/cross-sectional) ataupun *clinical trial*; 3) Bahasa yang digunakan berupa Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris; 4) *Participant* dalam studi adalah pasien yang terdiagnosis *Multi-drug Resistance Tuberculosis* (MDR-TB); 5) *Exposure* berupa regimen jangka pendek 9-12 bulan.

Setelah dilakukan pencarian, terlebih dahulu akan diidentifikasi studi yang duplikat dari berbagai sumber lalu dieksklusi, kemudian dilakukan penyaringan studi literatur dengan membaca judul dan abstrak dari seluruh studi yang didapatkan dari pencarian. Proses penyaringan studi literatur dilakukan oleh 3 *reviewer* secara independen. Studi literatur yang sesuai dengan kriteria eligibilitas akan diinklusi sedangkan yang tidak sesuai dengan kriteria akan dieksklusi dengan alasan. Konflik dalam pengelompokan studi akan dibahas bersama hingga mencapai suatu keputusan. Hasil penyaringan studi literatur nantinya akan dilaporkan menggunakan kaidah *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA).

Pengumpulan Data

Pengumpulan data akan dilakukan pada seluruh studi yang terinklusi. Adapun data yang akan dikumpulkan antara lain: 1) Penulis utama; 2) Tahun publikasi; 3) Tempat dilakukannya penelitian; 4) Desain penelitian; 5) Jumlah sampel; 6) Waktu penelitian; 7) Jenis *Outcome*; 8) *Outcome* dari hasil studi; 9) Temuan studi.

Pengumpulan data dilakukan oleh 3 *reviewer* secara terbagi kemudian akan dilakukan pemeriksaan silang secara independen oleh *reviewer* lainnya. Apabila pada studi literatur yang terinklusi ada data yang tidak lengkap, maka *reviewer* akan menghubungi penulis dari studi tersebut, apabila penulis tidak merespon dalam jangka waktu tertentu, studi tersebut selanjutnya dieksklusi dengan kesepakatan *reviewer*.

Sintesis Kualitatif

Data yang telah dikumpulkan dari masing-masing literatur selanjutnya dilakukan sintesis kualitatif, dengan membandingkan tiap topik dan hasil pembahasan dari tiap studi yaitu, regimen pengobatan yang digunakan, dosis

pengobatan, tingkat keberhasilan, faktor yang memengaruhi kegagalan, *drug susceptibility test* (DST) golongan fluoroquinolone dan obat dampingan, HIV, dan efek samping selama terapi pengobatan jangka pendek. Hasil analisa, disajikan dalam bentuk narasi, tabel ataupun grafik.

HASIL

Hasil Pencarian dan Penyaringan Studi Literatur

Pada kajian sistematis ini, setelah dilakukan pencarian studi literatur dari berbagai database yaitu PUBMED, SCIENCE DIRECT, National Institutes of Health Clinical Trial (NIH), Directory of Open Access Journals (DOAJ) dan Epistemonikos, dengan menggunakan kata kunci (((*bangladesh regimen*) OR ((*short-term*) OR (*short term*))) OR (*short course*)) AND (((*multidrug-resistant tuberculosis*) OR (*multi-drug resistant tb*)) OR (*mdr tb*)) didapatkan 540 yang selanjutnya dilakukan penyaringan sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan.

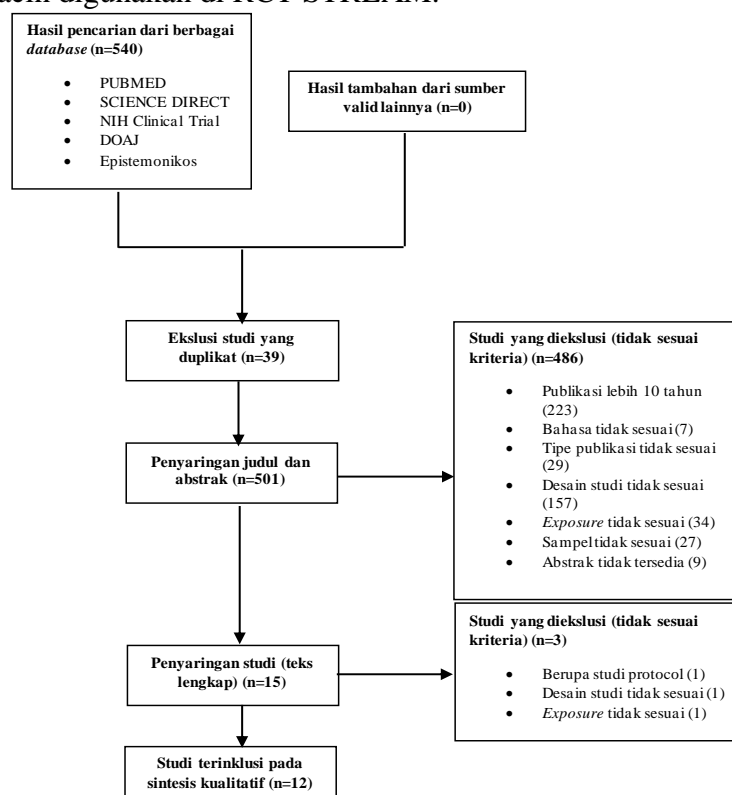
Sebelum dilakukan penyaringan 39 studi duplikat dieksklusi. Selanjutnya, 501 judul dan abstrak studi disaring secara independen oleh 3 *reviewer* (L.E; A.T; dan N.D). Sebanyak 486 studi dieksklusi karena tidak sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan. 15 studi selanjutnya dilakukan penyaringan dengan membaca teks menyeluruh. Hasilnya, 3 studi dieksklusi karena tidak sesuai dengan kriteria, sehingga tersisa 12 studi yang memenuhi kriteria dan inklusi untuk dilakukan analisis kualitatif. Rincian lengkap hasil pencarian dan penyaringan disajikan pada gambar 2.

Karakteristik Studi Inklusi

12 studi yang terinklusi merupakan penelitian primer yang dilakukan di 17 negara yang berbeda dengan total sampel berjumlah 4688. Seluruh studi yang terinklusi menggunakan desain cohort kecuali studi stimultan di Etiopia, Afrika Selatan, dan Mongolia yang menggunakan *STREAM randomized control trial* (RCT). 12 studi menilai *outcome* berupa tingkat keberhasilan terapi jangka pendek. Sampel yang digunakan tiap studi merupakan pasien yang terdiagnosis sebagai *Multi-drug resistance Tuberculosis* (TB-MDR) yang belum pernah diberikan terapi

second-line sebelumnya (<30 hari). Kebanyakan peneliti menggunakan definisi hasil pengobatan dari WHO, dengan kategori pengobatan sukses (sembuh dan/atau lengkap), *lost to follow up*, meninggal, pengobatan gagal dan kambuh. Resistensi fluoroquinolone bukan kriteria eksklusi di 3 studi terpublikasi (Bangladesh, Cameroon dan Niger). Jenis komorbid yang dijadikan kriteria eksklusi seperti kondisi sakit berat di Cameroon dan Gabon, insufisiensi kardiorespirasi di Bangladesh, penyakit hati berat di Bangladesh dan Niger, diabetes di Niger dan pemanjangan QT interval >500 ms EKG di Gabon, Barat/tengah Afrika dan STREAM trials.

Seperti terlihat pada tabel 1, durasi fase intensif dan kontinu serta komposisi regimen pengobatan sangat bervariasi. Fase intensif menetap di 4-6 bulan, bergantung pada konversi sputum. Fase kontinu dilaksanakan 5 bulan di 9 penelitian dan dapat diperpanjang hingga 8 bulan di penelitian Niger dan Cameroon. Gatifloxacin digunakan di Bangladesh, Niger dan Cameroon dimana 2 diantaranya menggunakan dosis tinggi (Bangladesh dan Niger). Dosis tinggi moxifloxacin digunakan di RCT STREAM.



Gambar 2. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)

Tabel 1. Karakteristik penelitian yang mengevaluasi paduan jangka pendek

No	First Author (year)	Country	Study design	Sample size	Exposure	Success rate and failure
1	Piubello et al, 2014	Niger	Cohort prospective	65	4-6(GFX)(KM)(PTH)(INH) (CFZ)(EMB)(PZA)/ 8(GFX)(CFZ)(EMB)(PZA)	Sembuh (89.2%); Mati (9.2%); <i>Loss to follow-up</i> (1.6%)
2	Aung et al, 2014	Bangladesh	Cohort prospective	515	4(GFX)(KM)(PTH)(INH) (CFZ)(EMB)(PZA)/ 5(GFX)(CFZ)(EMB)(PZA)	Sembuh (84.5%); Mati (5.6%); Gagal (1.4%); <i>Loss to follow-up</i> (7.8%); <i>Relapse</i> (0.8%)
3	Kuaban et al, 2015	Cameroon	Cohort prospective	150	4-6(GFX)(KM)(PTH)(INH) (CFZ)(EMB)(PZA)/ 8(GFX)(CFZ)(EMB)(PZA)(PTH)	Sembuh (89,3%); Mati (6.7%); Gagal (0.7%); <i>Loss to follow-up</i> (3.3%);
4	Wang et al, 2015	China	Cohort prospective	92	Grup A (6 Bulan, Mfx 0,6g) 6(MFX)(AMK)(PZH)(PZA) (RFB)(PTU) Grup A (9 Bulan, Mfx 0,4g) 9(MFX)(AMK)(PZH)(PZA) (RFB)(PTU)	Sembuh group A (82.61%) group B (84.78%)
5	Trebuq et al, 2018	9 negara di barat dan tengah Afrika	Cohort prospective	1006	4-6(MFX)(KM)(PTH)(INH) (CFZ)(EMB)(PZA)/ 5(MFX)(CFZ)(EMB)(PZA)	Sembuh (80.2%) Gagal (5.9%) Meninggal (7.8%) lost to follow up (4.8%) <i>relapse</i> (1.4%)
6	Van deun et al, 2019	Bangladesh, Niger, Cameroon	Cohort prospective	1530	Berbasis (GFX)(MFX)(LFX)	Sembuh GFX (97.5%) LFX (95.5%) MFX (94.7%)
7	Harouna et al, 2019	Niger	Cohort prospective	120	1) 4-6(GFX)(KM)(PTH)(INH) (CFZ)(EMB)(PZA)/ 8(GFX)(CFZ)(EMB)(PZA) 2) 4-6(GFX)(KM)(PTH)(INH) (CFZ)(EMB)(PZA)/ 5(GFX)(CFZ)(EMB)(PZA)	Sembuh (88%) pada orang dewasa dan remaja (83%) dengan pengobatan 9 bulan dan sembuh (90%) pada orang dewasa dan remaja (75%) selama pemberian regimen 12 bulan
8	Ateba-Ngoa et al, 2019	Gabon	Cohort prospective	11	4(MFX)(KM)(PTH)(INH) (CFZ)(EMB)(PZA)/ 5(MFX)(CFZ)(EMB)(PZA)	Sembuh (63.6%) Gagal (9.1%) Meninggal (18.2%) lost to follow up (9.1%)
9	Anh et al, 2019	Vietnam	Cohort prospective	302	4-6(LFX)(KM)(PTH)(INH) (CFZ)(EMB)(PZA)/ 5(LFX)(CFZ)(EMB)(PZA)	Sembuh (81.5%) Lengkap (4.3%) Gagal (5.3%) Meninggal (4.3%) lost to follow up (4.6%)

10	Nunn et al, 2019	Ethiopia, Afrika Selatan, Mongolia, Vietnam	RCT (STREAM)	245	4-6(MFX)(KM)(PTH)(INH) (CFZ)(EMB)(PZA)/ 5(MFX)(CFZ)(EMB)(PZA)	Sembuh (80.8%) Gagal (5.7%) Meninggal (7.8%) lost to follow up (2.4%)
11	Lempens et al, 2020	Bangladesh	Cohort prospective	449	4-6(GFX)(KM)(PTH)(INH) (CFZ)(EMB)(PZA)/ 5(GFX)(CFZ)(EMB)(PZA)	Sembuh (76.6%) Lengkap (2.7%) Gagal (4.2%) relapse (1.8%) Meninggal (6.0%) lost to follow up (8.7%)
12	Das and Ganguly, 2020	West Bengal	Cohort prospective	203	4(MFX)(KM)(PTH)(INH) (CFZ)(EMB)(PZA)/ 5(MFX)(CFZ)(EMB)(PZA)	Sembuh (44.3%) Lengkap (14.3%) Gagal (4.9%) Meninggal (3.9%) lost to follow up (13.7%) Ganti regimen (18.7%)

**Kanamycin (KM), Prothionamide (PTH), Isoniazid (INH), Gatifloxacin (GFX), Clofazimine (CFZ), Ethambutol (EMB), Pyrazinamide (PZA), Levofloxacin (LFX), Moxifloxacin (MFX), Amikacin (AMK), Pasiniazid (PZH), Rifabutin (RFB), Propylthiouracil isonicotinoyl amine (PTU)*

PEMBAHASAN

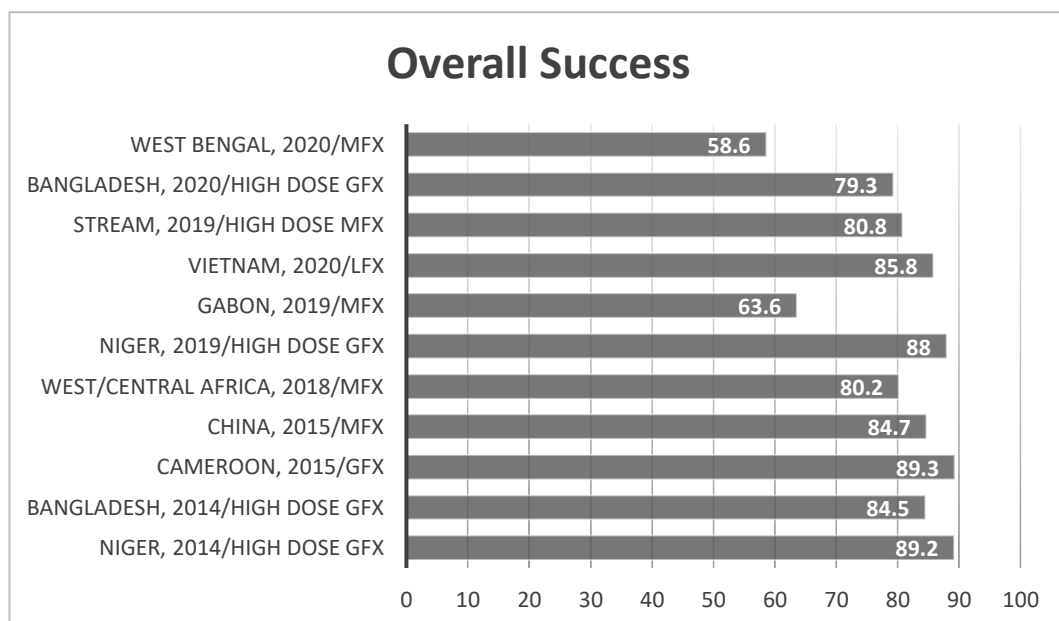
Komposisi Regimen Pengobatan Jangka Pendek

Rasio komposisi *Bangladesh regimen* terdiri dari obat inti fluoroquinolone (FQ) terutama GFX yang memiliki angka keberhasilan tertinggi dibanding MFX dan LFX. Kombinasi mekanisme bakterisidal dan sterilisasi awal yang tinggi membuat generasi keempat FQ ini dapat mempersingkat durasi pengobatan dari 20 menjadi 9 bulan (Piubello et al., 2014). GFX dosis tinggi digunakan di Bangladesh dan Niger karena bukti eksperimental mengenai efektivitasnya dalam meminimalkan bakteri resisten (Gumbo et al., 2004). Obat lainnya merupakan obat pendamping seperti mekanisme KM dalam menghambat pembelahan bakteri yang membantu mereduksi bakteri resisten penyebab kegagalan dalam pengobatan (WHO, 2016). PZA dan CFZ mengeliminasi bakteri dengan aktivitas metabolik yang rendah dan meminimalkan angka kekambuhan (Grosset et al., 2013). INH, EMB dan PTH digunakan untuk proteksi tambahan terhadap obat inti. Dosis tinggi INH lebih banyak digunakan dalam penelitian karena dapat mengatasi resistensi level rendah dan dapat berguna pada pasien dengan *cross-resistance* dari thioamide. PTH hanya diberikan pada fase intensif untuk membatasi efek samping

gastrointestinal yang merupakan penyebab utama *loss to follow-up* (Aung et al., 2014).

Tingkat Keberhasilan Pengobatan Jangka Pendek TB-MDR

Implementasi dari paduan jangka pendek memiliki rata-rata keberhasilan hampir 80% di 17 negara Asia dan Afrika (Gambar 3). Hasil yang kontras dengan 56% keberhasilan pengobatan jangka panjang (WHO, 2019). STREAM trial secara acak meneliti 383 pasien yang diberi pengobatan jangka pendek (9-12 bulan) ataupun pengobatan jangka panjang (20-24 bulan) sesuai dengan panduan WHO tahun 2011. Namun dalam penelitian ini, dosis tinggi GFX dalam *Bangladesh regimen* disubsitusi dengan dosis tinggi MFX, hasilnya menunjukkan paduan jangka pendek tidak lebih buruk di pasien TB-MDR dengan sensitif FQ dan aminoglycoside dengan keberhasilan 80.8%. Dari kajian sistematis ini, didapatkan angka keberhasilan tertinggi dilaporkan dari penelitian berbasis pada GFX terutama



Gambar 3. Grafik Sebaran Tingkat Keberhasilan Pengobatan dari Studi Inklusi

dosis tinggi. Meskipun belum direkomendasikan dalam panduan WHO untuk pengobatan pasien TB-MDR, Gatifloxacin (GFX) merupakan FQ yang paling efektif. Dosis tinggi GFX dilaporkan dapat mengatasi level rendah resistensi di berbagai negara dalam kajian sistematis ini. Penggunaan jenis FQ lainnya sebagai obat inti memiliki angka keberhasilan yang lebih rendah digambarkan di Gabon dan

West Bengal yang menggunakan MFX (standar panduan WHO) hanya mencapai 40-60%. Namun saat ini, belum terdapat jaminan sediaan GFX di pasaran dan golongan obat ini tidak dapat dibeli di beberapa negara menggunakan *Global Fund*. Memasukkan kembali GFX ke dalam daftar obat esensial WHO menjadi urgensi untuk pengobatan TB-MDR yang efektif (Chiang et al., 2018).

Pada tabel 2, amplifikasi/perluasan resistensi hanya dapat diakses pada pasien gagal atau *relapse*. Dari data pasien Bangladesh, Niger dan Cameroon, hanya 1/859 pasien yang diberikan pengobatan jangka pendek berbasis GFX yang mungkin memiliki resistensi FQ didapat akibat pengobatan. Sedangkan pasien yang diberikan LFX memiliki 9.9 per 1000 peluang mendapat resistensi FQ akibat pengobatan bahkan untuk MFX 17.5 per 1000 peluang (Vann Deun et al., 2019). Di penelitian 9 negara Afrika dan STREAM trial, pasien diberikan MFX dan memiliki peluang 14.0 per 1000 dan 20.3 untuk mendapatkan perluasan resistensi FQ (Trebucq et al., 2018) (Nunn et al., 2019). Jadi belum didapatkan data hasil penelitian yang menyatakan peluang perluasan resistensi FQ selama pengobatan jika menggunakan GFX dalam paduan jangka pendek, dan lebih banyak kasus ditemukan pada pengobatan berbasis MFX dan LFX bahkan dengan dosis tinggi.

Tabel 2. Amplifikasi Resisten Fluoroquiolone (FQ) diantara kasus sensitif pada awal pengobatan*

Settings, core drug	Initially Susceptible (A)	DST not performed	Suceptible [‡]	Acquired resistance (B)	Acquired resistance per 1000 (B/A)*1000
Bangladesh, Niger, Cameroon, GFX	859	1	2	0	0
Bangladesh, Niger, Cameroon, LFX	203	0	3	2	9.9
Bangladesh, Niger, Cameroon, MFX	228	4	1	4	17.5
West/Central Africa, MFX	571	25	8	8	14
STREAM, high dose MFX	246	N/A	N/A	5	20.3

N/A: not available. GFX: Gatifloxacin. LFX: Levofloxacin. MFX: Moxifloxacin.

*pada pasien gagal ataupun *relapse*.

[‡]Pasien yang gagal ataupun *relapse* namun DST tetap *susceptible*

Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kegagalan Pengobatan Jangka Pendek TB-MDR

Pada penelitian menggunakan LFX (Anh et al., 2020) didapatkan beberapa faktor yang berasosiasi dengan kegagalan pengobatan seperti pasien dengan HIV-positif. Kasus pasien TB-MDR disertai HIV jarang ditemui di Bangladesh dan Niger. Data hasil pengobatan untuk pasien HIV tersedia dari penelitian di 9 negara barat/tengah Afrika, Cameroon dan Vietnam (Tabel 3). Kematian lebih sering terjadi pada pasien positif HIV dibanding negatif HIV di penelitian 9 negara Afrika (19.0% vs 5%) dan di Cameroon (10.0% vs 5.8%). Frekuensi kegagalan, *lost to follow up*, dan *relapse* tidak menunjukkan perbedaan signifikan dari status HIV kecuali studi Vietnam, namun dalam studi ini, hanya satu dari tiga pasien TB HIV-positif yang menggunakan *anti retro viral* (ART) yang memperburuk kondisi pasien yang terinfeksi TB-MDR (Trebuq et al., 2018) (Kuaban et al., 2015) (Anh et al., 2019). Pada trial STREAM, 34% pasien dinyatakan positif HIV; dari 17.5% positif HIV meninggal vs 4.0% negatif HIV. Hasil pengobatan lain berdasarkan status HIV tidak dilaporkan (Nunn et al., 2019).

Tabel 3. Hasil pengobatan berdasarkan status HIV

Outcome	West/Central Africa		Cameroon		Vietnam	
	HIV pos n (%)	HIV neg n (%)	HIV pos n (%)	HIV neg n (%)	HIV pos n (%)	HIV neg n (%)
Sembuh	145 (72.5)	664 (82.4)	25 (83.3)	109 (90.8)	N/A	N/A
Gagal	9 (4.5)	51 (6.3)	0	0	2 (66.6)	35 (13.8)
Meninggal	38 (19.0)	40 (5.0)	3 (10.0)	7 (5.8)	N/A	N/A
<i>Lost to follow up</i>	8 (4.0)	37 (4.6)	2 (6.7)	4 (3.3)	N/A	N/A
<i>Relapse</i>	0	14 (1.7)	0	0	N/A	N/A
Total	200	806	30	120	3	253

N/A: not available; pos: positive; neg: negative.

Selain itu, usia ≥ 65 tahun juga memiliki risiko kegagalan pengobatan. Tidak ada perbedaan hasil pengobatan pada pasien TB-MDR dengan sensitif fluoroquinolone (FQ) dan resisten level rendah FQ. Penelitian di Bangladesh, Niger dan 9 negara Afrika menerima pengobatan tanpa mengetahui status resisten FQ. Data pasien yang ditemukan secara retrospektif resisten terhadap FQ di awal

pengobatan ditemukan memiliki peluang lebih besar dalam terjadinya kegagalan pengobatan (>50%) daripada kelompok pasien yang sensitif FQ (<20%) (Tabel 4). Pada studi perbandingan oleh Vann Deun et al, data pasien yang memiliki hasil pengobatan bakteriologi yang baik dengan sensitif FQ, resisten level rendah FQ dan resisten level tinggi FQ masing-masing 98.7%, 83.5%, dan 57.4%. Resisten level rendah (vs sensitif FQ; memiliki *adjusted odds ratio* (aOR) 16.0 (37.9-6.8)) dan resisten level tinggi (aOR 122.1 (343.4-47.9)) terhadap peluang terjadinya kegagalan dalam pengobatan (Vann Deun et al., 2019).

Tabel 4. Asosiasi antara status resistensi FQ terhadap hasil pengobatan (gagal dan *relapse*)

Settings	FQ Status	Failure and relapse n (%)	Total tested	OR (95% CI)
Bangladesh	Sensitif FQ	59 (13.4)	439	1
	Resisten level tinggi FQ	15 (51.7)	29	6.9 (3.2-15.0)
West/Central Africa	Sensitif FQ	112 (19.6)	571	1
	Resisten FQ	12 (44.4)	27	3.31 (1.5-7.2)
Niger	Sensitif FQ	32 (15.0)	214	1
	Resisten FQ	9 (69.2)	13	12.8 (3.7-44.1)
Bangladesh	Sensitif FQ	1 (0.3)	323	1
	Resisten level rendah FQ	4 (16.6)	24	2.9 (0.8-10.5)
	Resisten level tinggi FQ	22 (34.9)	63	10.3 (3.1-35.0)

Penelitian di Bangladesh menemukan korelasi antara resisten awal PZA dan ethionamide mempengaruhi luaran pengobatan. Namun, jika dikombinasikan dengan obat lain tidak ada korelasi dalam klinis maupun aspek bakteriologi luaran pengobatan karena angka keberhasilan yang tinggi. Di empat penelitian *prospective* (Bangladesh, 9 negara Afrika, Niger) tidak ditemukan korelasi antara resisten awal dari PZA atau EMB atau PTH pada pasien TB-MDR yang sensitif FQ (Tabel 5).

Tabel 5. Asosiasi antara status resistensi obat dampingan terhadap hasil pengobatan (gagal dan *relapse*)

Settings	Status Resistance	Failure and Relapse n (%)	Total Tested	OR (95% CI)
Bangladesh	Sensitif PTH	63 (16.0)	394	1
	Resisten PTH	11 (13.3)	83	0.93 (0.42-1.9)

	Sensitif PZA	16 (11.1)	144	1
	Resisten PZA	18 (17.6)	102	1.1 (0.47-2.7)
	Sensitif PTH	13 (17.6)	74	1
	Resisten PTH	31 (27.0)	115	1.73 (0.84-3.58)
West/Central Africa	Sensitif PZA	37 (20.9)	177	1
	Resisten PZA	30 (17.3)	173	0.79 (0.46-1.36)
	Sensitif EMB	5 (17.2)	29	1
	Resisten EMB	16 (24.6)	65	1.57 (0.51-4.79)
	Sensitif PTH	20 (11.9)	168	1
	Resisten PTH	6 (15.0)	40	1.3 (0.5-3.5)
Niger	Sensitif PZA	18 (16.2)	111	1
	Resisten PZA	8 (8.6)	93	0.5 (0.2-1.2)
	Sensitif EMB	8 (12.8)	63	1
	Resisten EMB	18 (12.4)	145	1.3 (0.5-3.5)
	Sensitif PTH	17 (5.4)	316	1
	Resisten PTH	10 (10.7)	94	1.2 (0.6-2.4)
Bangladesh	Sensitif PZA	9 (3.3)	275	1
	Resisten PZA	18 (13.3)	135	2.0 (1.1-3.8)
	Sensitif EMB	4 (2.9)	139	1
	Resisten EMB	23 (8.5)	271	1 (0.5-1.9)

Data dari kajian sistematis ini menunjukkan resistensi awal PZA atau thioamide atau etambutol bukan kontraindikasi paduan jangka pendek. Namun dalam panduan WHO 2019, tidak merekomendasikan pemberian paduan jangka pendek pada pasien golongan ini. Untuk itu panduan WHO 2019 yang mempertimbangkan tidak menggunakan paduan jangka pendek pada kelompok resisten obat apa saja (kecuali INH) perlu direvisi, terutama pada paduan pengobatan yang menggunakan dosis tinggi GFX. Untuk mengimplementasikan tes resistensi PZA atau ethionamide secara menyeluruh, tentu akan menyebabkan penundaan diagnosis yang lama karena metode *Drug Susceptibility Test* (DST) golongan obat ini biasanya tidak tersedia di negara dengan beban TB yang tinggi (Lempens et al., 2020). Kegagalan pengobatan tidak murni karena obat yang tidak efektif terhadap kondisi pasien, keadaan *lost to follow up* juga merupakan suatu kegagalan pengobatan. Angka *lost to follow up* dapat tereduksi dengan observasi langsung pengobatan, inisiasi *patient-friendly* seperti biaya hospitalisasi

diringankan, pengembalian biaya transpor dan klub *sharing* pasien untuk memberikan pengobatan adekuat yang multidimensi (Anh et al., 2020).

Efek Samping Pengobatan Jangka Pendek TB-MDR

Seluruh regimen pengobatan TB-MDR menimbulkan efek samping baik yang ringan maupun berat, dan WHO menyarankan untuk mengimplementasikan farmakovigilans serta informasi dari aDSM (*active drug safety and management*) (Borisov et al., 2019). Definisi dan pengelompokan efek samping sangat bervariasi, namun kebanyakan studi menggunakan skala internasional untuk menilai keparahan. Dalam aspek keamanan, dari STREAM trial melaporkan efek paduan jangka pendek hampir sama dengan paduan jangka panjang: 48.2% level keparahan 3-5 untuk paduan jangka pendek vs 45.4% untuk paduan jangka panjang dan untuk efek samping yang berat 32.3% vs 37.6% (Nunn et al., 2019).

Kelainan gastrointertinal merupakan keluhan utama yang dilaporkan diseluruh studi. Meskipun tidak mengancam jiwa, penting untuk diperhatikan karena merupakan penyebab utama putus obat pada pasien. Hampir semua obat dapat memicu mual dan muntah namun thioamide (PTH atau ethionamide) merupakan penyebab utama. Keluhan ini dapat berhenti saat diatasi dengan intake oral yang adekuat dan obat anti-emetik. Gangguan pendengaran bervariasi dari ringan sampai sedang juga dilaporkan beberapa studi dan suspek diakibatkan oleh kanamycin (KM) serta konsumsi streptomycin (SM) dengan durasi yang lama, substitusi KM dengan linezolid segera setelah didapatkan gangguan pendengaran di Niger memberikan hasil yang baik (Harouna et al., 2019). Di dalam panduan WHO tahun 2019, WHO masih merekomendasikan penggunaan paduan jangka pendek namun pengobatan jangka panjang dengan komposisi seluruh obat oral masih lebih disukai (rekomendasi terkondisi, karena bukti efikasi yang sangat minimal) karena obat injeksi dapat memperburuk hasil pengobatan mengesampingkan efek obat injeksi yang dapat mencegah terjadinya resistensi selama durasi pengobatan, intramuskular KM lebih banyak digunakan di negara-negara berkembang dan berdasarkan data negara berkembang, KM tidak meningkatkan hasil pengobatan yang buruk (Trebuq et al., 2018).

Penelitian pada kelompok usia tua (rata-rata 78 tahun dan sebagian besar memiliki diabetes) di Canada melaporkan risiko tinggi disglukemia dengan penggunaan GFX (Anh et al., 2020). Dari kajian kami, hasil tersebut tidak dapat diimplementasikan langsung pada pasien TB-MDR dalam studi kohort karena sebaran usia pasien lebih muda dan gizi kurang. Penelitian di Bangladesh dan Niger melaporkan kejadian disglukemia yang cukup jarang serta dapat teratasi dengan baik, keluhan ini juga *reversible* dan dapat diidagnosis dengan mudah saat pengobatan (Harouna et al., 2019). QT interval pada EKG menggambarkan aktivitas depolarisasi-repolarisasi dari sel miokard yang berefek pada kontraksi ventrikel. Pengobatan dengan MFX (panduan WHO saat ini) dilaporkan memiliki efektivitas bakteriologi yang lebih rendah dengan insidens tinggi dari pemanjangan QT interval dan aritmia yang lebih sulit dideteksi karena membutuhkan elektrokardiogram (Anh et al., 2020). MFX dan CFZ diduga meningkatkan risiko pemanjangan QT interval. Pemanjangan QT interval sangat jelas digambarkan dari STREAM trial yang menggunakan MFX sebagai inti pengobatan (Nunn et al., 2019).

Temuan ini mendukung pengembalian GFX ke pasar global yang memiliki versi generik serta biaya yang lebih murah.

Tabel 6. Efek samping pengobatan jangka pendek pada pasien TB-MDR

No	Penulis (Tahun)	Efek Samping
1	Piubello et al., 2014	Muntah (26.2%), Kelainan pendengaran (20%), Hiperglikemia (9.2%), Gastritis (7.7%), Artralgia (6.2%), Depresi (4.6%), Neuropati perifer (4.6%), Pigmentasi kulit (3.1%), Neuritis optik (3.1%)
2	Aung et al., 2014	Muntah (21.6%)
3	Kuaban et al., 2015	Mual dan muntah dan gangguan pendengaran
4	Wang et al., 2015	Reduksi WBC A (2.17%), B (10.87%) Kerusakan hati A (4.35%), B (10.87%) Gejala GI A (10.87%), B (30.45%) Gejala ggn saraf A (13.04%), B(26.09%)
5	Trebuq et al., 2018	Gastrointestinal (57.0%); Gangguan hati (48.8%); Gangguan saraf (27.0%); osteoarticular (18.2%); Gangguan ginjal (15.7%); gangguan pendengaran (44.4%)
6	Harouna et al., 2019	Muntah (60%), Kelainan pendengaran (20%), Hiperglikemia (7%), Kerusakan hati (5.2%), Artralgia (5%), Inflamasi lambung (4%), Depresi (3%), Ruam kulit (2%), Kelainan ginjal (3%), Inflamasi saraf mata (3%), Kerusakan ginjal (2%)
7	Ateba-Ngoa et al., 2019	Gejala gastro-intestinal Gangguan pendengaran Hipersensitivitas

8	Nunn et al., 2019	Aritmia (10.6%); Gastrointestinal (14.5%); Gangguan pendengaran (9.9%)
9	Das and Ganguly, 2020	Sakit kepala dan muntah (21%) Demam dan kulit merah (18,4%)

PENUTUP

Kesimpulan

Kajian sistematis ini mendapatkan pengobatan jangka pendek berbasis pada generasi keempat fluoroquinolone terutama GFX sebagai lini pertama pengobatan TB-MDR di berbagai negara dinilai efektif dan memiliki angka kekambuhan yang rendah dibandingkan penggunaan MFX (yang digunakan saat ini) sering dilaporkan menyebabkan pemanjangan QT interval serta penelitian penggunaan LFX masih sangat kurang, sehingga bukti efektivitasnya masih dipertanyakan. Level resistensi obat FQ, usia dan status HIV menjadi prediktor kegagalan pengobatan yang utama. Namun, level resistensi rendah FQ tetap menunjukkan hasil yang efektif seperti pada kelompok sensitif FQ. Terdapat beberapa efek samping seperti mual dan muntah namun dapat dikontrol tanpa interupsi pengobatan yang mayor.

Saran

Pengembalian status GFX ke dalam daftar obat esensial WHO menjadi urgensi karena GFX merupakan lini pertama pengobatan TB-MDR dengan efektivitas tinggi dan efek samping yang minimal serta biaya yang lebih murah untuk Global Fund. Penelitian lanjut dengan generalisasi pasien, pelaksanaan pada pasien dengan resistensi awal komponen obat lainnya dan randomized trials untuk membandingkan pengobatan jangka pendek dengan pengobatan konvensional lainnya. Penelitian pada pasien HIV juga masih perlu dilakukan karena kurangnya pasien HIV dalam studi yang didapatkan.