

**BAB I****PENDAHULUAN****1.1 Pendahuluan**

Linezolid adalah antibiotika golongan oxazolidinone yang sensitif terhadap bakteri gram positif pada infeksi yang disebabkan oleh methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* dan *vancomycin-resistant enterococcus*. bekerja dengan mengikat 23S RNA ribosom dari subunit 50s dan mencegah pembentukan kompleks inisiasi subunit 70s yang merupakan komponen penting pada proses translasi (Hashemian, et al., 2018). Pada awal penemuannya di tahun 2001, linezolid digunakan untuk menangani pneumonia yang disebabkan oleh *Staphylococcus aureus*, bacteremia yang disebabkan *Vancomycin-resistant enterococcus*, infeksi kulit seperti gangrene serta meningitis. Seiring dengan berkembangnya waktu dan banyaknya penelitian, linezolid ditemukan dapat menjadi obat yang sangat potensial untuk pasien Tuberkulosis Resisten obat (TB RO) diantaranya *multidrug-resistant tuberkulosis* (MDR-TB) dan *extensively drug-resistant TB* (XDR-TB) (Zhang, et al., 2015). Linezolid menunjukkan aktivitas bakteristatik in vitro terhadap *Mycobacterium tuberkulosis*, termasuk pada TB MDR dan XDR, dengan konsentrasi penghambatan minimum kurang dari 1 µg/mililiter (Lee, et al., 2012)

*Multi Drug Resistant Tuberkulosis* (MDR-TB) atau TB MDR adalah TB yang resistan terhadap minimal 2 obat anti TB yang utama yaitu isoniazid dan rifampisin secara bersama sama atau disertai resisten terhadap obat anti TB lini pertama lainnya seperti etambutol, streptomisin dan pirazinamide. Menurut kajian epidemiologi dari WHO, terdapat 186.772 kasus TB MDR/ TB RR secara global yang terdeteksi dan terkonfirmasi pada tahun 2018. Sementara di Indonesia terdapat 24.000 total insiden TB MDR pada tahun 2018, dan Indonesia berada di peringkat 3 dari 30 negara dengan beban prevalensi TB tertinggi serta kematian akibat TB MDR tertinggi di dunia (WHO, 2019). Pengobatan yang tidak standar terhadap pasien TB merupakan penyebab

banyaknya resistansi bakteri TB, selain itu lama pengobatan serta angka kejadian efek samping yang tinggi pada pasien TB MDR merupakan faktor yang menghambat dalam menurunkan angka penyebaran dan angka populasi TB MDR (Falzon & Harausz, 2017).

Pada tahun 2018 menurut pedoman WHO, Linezolid merupakan obat yang masuk ke dalam Grup A bersama bedaquilin dan fluorokuinolon yang digunakan pada pasien TB RO yang mendapatkan terapi Individual. Pada awalnya linezolid dikategorikan sebagai obat kelas 5 dalam pedoman *World Health Organization* (WHO) tahun 2011 untuk tuberkulosis resisten obat. Kelompok tersebut tidak direkomendasikan untuk digunakan sebagai obat utama, karena data *safety* dan *efficacy* yang belum memadai (WHO, 2011). Namun pada panduan pengobatan WHO 2016 linezolid dimasukkan sebagai grup C sebagai agen lini kedua utama. dimana agen tersebut merupakan regimen utama sebagai terapi individual / Individual (WHO, 2016). Lalu pada pedoman terakhir tahun 2018 linezolid masuk ke dalam grup A yang merupakan obat yang harus diprioritaskan untuk diberikan (WHO, 2018).

Pada umumnya, linezolid memiliki toleransi yang baik jika digunakan jangka pendek, namun beberapa efek samping akan muncul seiring lamanya penggunaan dan kenaikan dosis. Beberapa efek samping yang telah diteliti diantaranya efek samping pada saluran cerna, hematologi, serta efek samping pada sel syaraf sehingga pasien sering mengalami neuropati (Singh, et al., 2019). Efek samping hematologi diidentifikasi sebagai menurunnya jumlah sel darah merah/eritrosit, sel darah putih/leukosit, dan keping darah/platelet sehingga dapat memicu anemia, leukopenia, dan trombositopenia.

Dosis linezolid yang digunakan untuk pasien TB-MDR adalah 600 mg sekali sehari, pada dosis tersebut efek samping hematologi akan mulai muncul, penurunan eritrosit dan retikulosit, juga terjadi dampak pada sel darah putih serta jumlah trombosit (Gerson, et al.,

2002). Meskipun pasien TB mendapatkan dosis 600 mg/hari yang tergolong rendah, namun panjang terapi yaitu minimal selama 6 bulan yang akan menyebabkan terjadi akumulasi dosis dalam tubuh sehingga potensi efek samping akan tinggi (Maartens & Benson, 2015). Efek samping hematologi pada linezolid telah dievaluasi secara preklinis pada binatang tercatat bersifat *dose dependent*. Penelitian dilakukan dengan dosis 300 mg dan 600 mg (Vinh & Rubinstein, 2009). penelitian *clinical trial* menunjukkan penggunaan linezolid selama kurang dari 28 hari tidak menunjukkan toksisitas hematologi dibandingkan dengan grup pembanding, namun hasil pemeriksaan menunjukkan terdapat kecenderungan untuk mengarah kepada anemia dan trombositopeni yang muncul pada minggu ke 2 pemakaian linezolid (Ramachandran & Swaminathan, 2015).

Terdapat 2 mekanisme yang bertanggung jawab atas terjadinya efek samping tersebut. Pertama adalah penekanan sumsum tulang / myelosupresi dan kedua adalah fenomena yang dimediasi sistem imun. Penelitian yang dilakukan oleh Gerson mendukung mekanisme myelosupresi menyebutkan bahwa penurunan jumlah trombosit disebabkan oleh toksisitas yang mengakibatkan penekanan dari produksi trombosit oleh sumsum tulang dan sel hematopoietik. Hal ini ditandai dengan penurunan jumlah retikulosit yang merupakan sel darah merah yang belum matang yang merupakan penyebab awal dari anemia, serta diketahui terdapat efek jangka pendek yang mempengaruhi eritropoesis / pembentukan sel darah merah (Gerson, et al., 2002). Pada sisi lain, Bernstein et al. menunjukkan bahwa efek samping hematologi yang diinduksi linezolid tidak disebabkan oleh penekanan sumsum tulang, tetapi oleh destruksi langsung sel darah terutama trombosit oleh reaksi imun dengan antibodi spesifik. Dalam penelitiannya Bernstein menyebutkan beberapa bukti yang menjadi alasan bahwa efek samping hematologi tidak disebabkan karena myelosupresi diantaranya adalah tidak adanya splenomegali yang

terdeteksi, terdapat *giant platelet* pada apusan darah tepi, dan terdapat megakaryosit yang cukup dalam biopsi sumsum tulang (Bernstein & Richard F Trotta, 2003). Hal ini juga didukung oleh penelitian pre-klinis yang dilakukan oleh Nishijo. Pada penelitian tersebut menyebutkan bahwa penurunan jumlah trombosit tidak disertai dengan penurunan sel darah putih dan hematokrit yang menandakan efek samping hematologi tidak disebabkan oleh penekanan sumsum tulang (Nishijo, et al., 2017).

Penelitian terkait tentang penggunaan linezolid pada pasien TB-MDR menunjukkan efek samping anemia terjadi pada 38,1% pasien dan trombositopenia terjadi pada 11,8% pasien (Gerson, et al., 2002). Penelitian serupa di Cina pada 65 pasien TB MDR yang mendapatkan regimen linezolid menunjukkan anemia terjadi pada 51,5% pasien (Tang, et al., 2015). Penelitian lebih lanjut dilakukan pada pasien dengan TB-XDR yang menunjukkan pemberian linezolid dengan dosis yang lebih tinggi berkaitan dengan meningkatnya kejadian efek samping obat (Lee, et al., 2012). Sementara penelitian pada anak-anak menunjukkan hasil yang serupa dengan menurunnya level trombosit namun bersifat *reversible* dan akan pulih dalam 2 minggu (Meissner, et al., 2003). Selain linezolid regimen TB-MDR yang dapat menyebabkan gangguan hematologi adalah kapreomisin dan *para aminosalicylic acid* namun tidak setinggi insidensi pada linezolid (Ramachandran & Swaminathan, 2015).

Efek samping obat juga memiliki faktor resiko, penelitian terkait faktor resiko linezolid telah banyak dilakukan di Jepang, faktor resiko yang diteliti antara lain dari faktor pasien, faktor obat, komorbid, serta interaksi obat. Dari penelitian yang banyak dilakukan belum juga mendapatkan hasil yang konsisten diantaranya penelitian oleh Hanai (2016) menyebutkan durasi penggunaan linezolid yang menjadi faktor tunggal penyebab anemia (Hanai, et al., 2016). Takahashi (2011) menyebutkan durasi penggunaan, dan klirens kreatinin yang menjadi faktor

resiko trombositopeni (Takahashi, et al., 2010). Penelitian yang dilakukan Natsumoto (2014) menyebutkan DKPD dan serum kreatinin yang menjadi faktor resiko terjadinya trombositopeni (Natsumoto, et al., 2014). Faktor resiko efek samping ini perlu diketahui agar klinisi menjadi lebih hati hati dan meningkatkan frekuensi monitoring terutama pada pasien pasien yang memiliki faktor resiko.

Dari sekian banyak penelitian tentang efek samping hematologi karena penggunaan linezolid, belum ada penelitian terkait faktor resiko linezolid pada pasien tuberkulosis serta belum ada data prevalensi efek samping hematologi dari Linezolid yang terjadi di Indonesia. sehingga penelitian ini menjadi penting dilakukan untuk mengkaji dan melaporkan efek samping linezolid pada pasien TB RO serta melihat faktor resiko apa saja yang meningkatkan resiko seseorang terkena efek samping guna meningkatkan kualitas pelayanan serta sebagai masukan untuk rekomendasi pedoman pengobatan TB d Indonsia dan dunia.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana prevalensi kejadian efek samping hematologi serta faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya efek samping hematologi pada pasien TB MDR yang mendapatkan terapi linezolid?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisis profil hematologi seperti kadar Hb, leukosit, trombosit, dan *absolute neutrophil count* (ANC) dan faktor resiko efek samping hematologi pada pasien TB RO yang menggunakan linezolid pada terapi individual.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis besarnya insidensi dan waktu terjadinya efek samping hematologi pada pasien TB RO setelah pemberian terapi
2. Melihat ketepatan manajemen / upaya yang dilakukan untuk mengatasi efek samping yang muncul
3. Menganalisis faktor resiko yang dapat mempengaruhi munculnya efek samping diantaranya dari faktor pasien, faktor obat, serta komorbid.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Memberikan gambaran informasi mengenai efek samping hematologi setelah pemberian terapi linezolid pada pasien TB RO di RSUD. Dr. Soetomo.
2. Bagi praktisi kesehatan sebagai sarana evaluasi dan pengawasan penggunaan terapi pada pasien TB RO.
3. Bagi farmasis yang berperan di bidang pelayanan diharapkan dapat meningkatkan kualitas pelayanan kefarmasian terkait penggunaan terapi pada pasien TB RO.