



Efektivitas dan keamanan terapi dengan rejimen yang mengandung linezolid dalam pengobatan multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): Kajian Sistematis

Gusti Ayu Putu Laksmi Puspa Sari¹, Fauna Herawati^{2*}

¹Program Studi Magister Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

²Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

INFO ARTIKEL

Sejarah artikel:

Penerimaan naskah: 9 September 2021
Penerimaan naskah revisi: 16 Maret 2022
Disetujui untuk dipublikasikan: 27 Mei 2022

Kata kunci :

Keamanan;
Khasiat;
Linezolid;
Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB);
Tolerabilitas

A B S T R A K

Tujuan: Meninjau efektivitas dan keamanan terapi dengan rejimen yang mengandung linezolid dalam pengobatan multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).

Sumber data: Menggunakan basis data PubMed, Cochrane dan ScienceDirect.

Metode review: Penelusuran pustaka tanpa pembatasan tipe penelitian maupun tahun publikasi dimana artikel terpublikasi hingga tanggal 14 Maret 2021 dilibatkan dalam kajian literatur ini. Proses penelusuran pustaka dilakukan menggunakan basis data PubMed, Cochrane dan ScienceDirect dengan kata kunci "linezolid", "treatment", "tuberculosis" dan "multi drug resistant" yang dikombinasikan dengan Boolean operator yaitu "AND".

Hasil: Total tujuh penelitian diikutsertakan dalam kajian akhir. Linezolid menunjukkan memiliki khasiat terhadap pasien MDR-TB dengan tingkat keberhasilan pengobatan pada kelompok terapi linezolid jauh lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol (tidak menggunakan linezolid). Namun efek samping yang banyak terjadi dikategorikan sebagai hematologi, gastrointestinal, neurologis dan dermatologi yang umumnya terjadi setelah penggunaan 278 hari. Diare parah dan mual tidak lama setelah memulai pengobatan dirasakan pada 12,5% pasien. Efek samping utama yang dikaitkan dengan linezolid (anemia, trombositopenia dan/atau polineuropati), yang umumnya membutuhkan penghentian dilaporkan dalam 1 artikel dan membutuhkan penghentian dalam 27 (77%) kasus. Efek samping yang paling utama adalah neuropati perifer, sehingga perlu untuk dilakukan monitoring dilaporkan oleh 5 artikel dalam kajian akhir.

Kesimpulan: Bukti yang tersedia menunjukkan linezolid efektif terhadap pengobatan MDR-TB. Diperlukan pemantauan ketat efek samping utama neurotoksisitas (neuropati perifer atau optik). Untuk meminimalkan efek samping dan meningkatkan hasil klinis, dosis tinggi gabungan (1200 mg setiap hari) untuk fase intensif diikuti dengan dosis yang lebih rendah (300-600 mg setiap hari) untuk fase berkelanjutan diusulkan bersama dengan monitoring efek samping.

Kata Kunci: Keamanan; Khasiat; Linezolid; *Multidrug resistant tuberculosis* (MDR-TB); Tolerabilitas

Efficacy and safety of therapy with regimens containing linezolid in the treatment of Multidrug - resistant tuberculosis (MDR-TB): A Systematic Literature Review

Keywords:

Efficacy;
Linezolid;
Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB);
safety; tolerability

A B S T R A C T

Objective: To systematically evaluate the existing evidence regarding the efficacy and safety of therapy with regimens containing linezolid in the treatment of Multidrug - resistant tuberculosis (MDR-TB).

Data source: The search strategy was undertaken using PubMed, Cochrane, and ScienceDirect databases.

Review method: Searching the literature without changing the type of research or year of publication in which articles published until March 14, 2021, are involved in this literature review. The search strategy undertaken using PubMed, Cochrane, and ScienceDirect with the keywords "linezolid", "treatment", "tuberculosis" and "multidrug-resistant" which were combined with the use of a Boolean operator "AND".

Results: A total of seven studies were included in the final study. Linezolid had efficacy in MDR-TB patients with a much higher level of treatment support in the linezolid therapy group than in the control group (not using linezolid). However, the side effects that occurred were categorized as hematologic, gastrointestinal, neurological, and dermatological which generally occurred after 278 days of use. Severe diarrhea and nausea shortly after starting treatment were felt in 12.5% of patients. The main side effects controlled with linezolid (anemia, thrombocytopenia, and/or polyneuropathy), which generally required discontinuation were reported in 1 study and required discontinuation in 27 (77%) cases. The most important side effect is peripheral neuropathy, necessary to monitor the report by the 5 articles included in the final study.

Conclusion: Available evidence has shown linezolid therapy to be effective against MDR-TB treatment. Monitored for the incidence of major adverse neurotoxicity (peripheral or optic neuropathy). To follow side effects and improve clinical outcomes, a combined high dose (1200 mg daily) for the intensive phase followed by a lower dose (300-600 mg daily) for the continuous phase is recommended along with an effective patient to increase the current dose and monitoring.

Keywords: Efficacy; Linezolid; Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB); safety; tolerability

1. Pendahuluan

Tuberkulosis adalah penyebab utama kematian kesembilan di seluruh dunia dan penyebab utama kematian dari penyakit infeksi, dimana tuberkulosis mendapatkan peringkat di atas HIV/AIDS.1-3 Negara-negara BRICS (yaitu, Brasil, Rusia, India, Cina, dan Afrika Selatan) menyumbang 53% dari semua kasus tuberkulosis di dunia.2 Penyebaran TB yang resistan terhadap obat (MDR-TB; didefinisikan sebagai resistansi *in vitro* terhadap setidaknya rifampisin dan isoniazid, dua obat lini pertama yang paling ampuh untuk pengobatan TB) merupakan tantangan paling mendesak dan sulit yang dihadapi dalam pengendalian TB global. 2,4-6

Pengobatan MDR-TB menimbulkan tantangan sendiri karena merupakan pengobatan yang dilakukan dalam jangka panjang, adanya interaksi antara pengobatan TB, masalah toksisitas dan kepatuhan pasien.7,8 Di semua negara, rejimen untuk mengobati kasus MDR-TB disesuaikan dengan uji resistensi, dimana menurut rekomendasi WHO dapat menggunakan fluoroquinolon, obat suntik dan obat oral lini kedua lainnya.9-11 Dalam menangani MDR-TB dengan terapi jangka panjang, World Health Organization (WHO) 2019 mengelompokkan obat antituberkulosis (OAT) ke dalam Grup A, Grup B dan Grup C menurut potensinya dan memastikan bahwa pengobatan dimulai dengan setidaknya empat agen TB yang mungkin efektif. Linezolid harus disertakan dalam pengobatan pasien MDR-TB dengan rejimen yang lebih lama (rekomendasi kuat, kepastian sedang dalam perkiraan efek).12,13.

Linezolid adalah kelas oksazolidinon, dimana kelas antibiotik relatif baru yang utamanya digunakan untuk pengobatan infeksi bakteri gram positif dan merupakan agen yang paling terkenal dari golongan oksazolidinon. Linezolid telah menunjukkan aktivitas antibakteri *in vitro* yang tinggi terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dan telah digunakan untuk menangani kasus rumit dari MDR-TB dalam beberapa program.14-16

Data *in vitro* dan farmakologis menunjukkan bahwa linezolid dapat efektif dalam mengobati infeksi mikobakteri, termasuk MDR-TB meskipun data klinis mengenai keamanan, tolerabilitas dan kemanjurannya masih kurang dan data tentang penggunaan linezolid untuk mengobati MDR-TB masih terbatas.9,17 Pada pengobatan MDR-TB linezolidin mampu menembus makrofag sehingga dapat melawan bacilli intraseluler.18,19 Linezolid akan terikat pada 23S rRNA sehingga terjadi halangan interaksi antara tRNA pada sisi P dan A.20-22 Spesifiknya linezolid mengganggu inisiasi sintesis protein dengan menghambat pembentukan ikatan peptide antara ujung karboksil dari residu kompleks N- formilmethionin-tRNA pada sisi P dan ujung amino dari asam amino- tRNA pada sisi A.21,23 Linezolid tersedia tanpa batasan apa pun, kecuali di Belarusia yang diresepkan selama maksimal 3 bulan untuk mengoptimalkan penggunaan obat, mengingat ketersediaannya yang terbatas di negara tersebut.9

Di Indonesia linezolid terdaftar di Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) pada tahun 2015; hingga tahun 2021 hanya terdapat beberapa nama produk dengan komposisi linezolid diantaranya ZYVOX, KABIZOLID dan LINETERO.24 Mengingat data klinis tentang penggunaan linezolid untuk mengobati MDR-TB terbatas mengenai keamanan, tolerabilitas dan kemanjurannya; sehingga peneliti tertarik untuk meneliti efektivitas linezolid pada terapi kombinasi untuk pengobatan MDR-TB khususnya untuk diterapkan di Indonesia yang merupakan peringkat kedua dari delapan negara yang menyumbang dua pertiga dari total TB global.

2. Metode

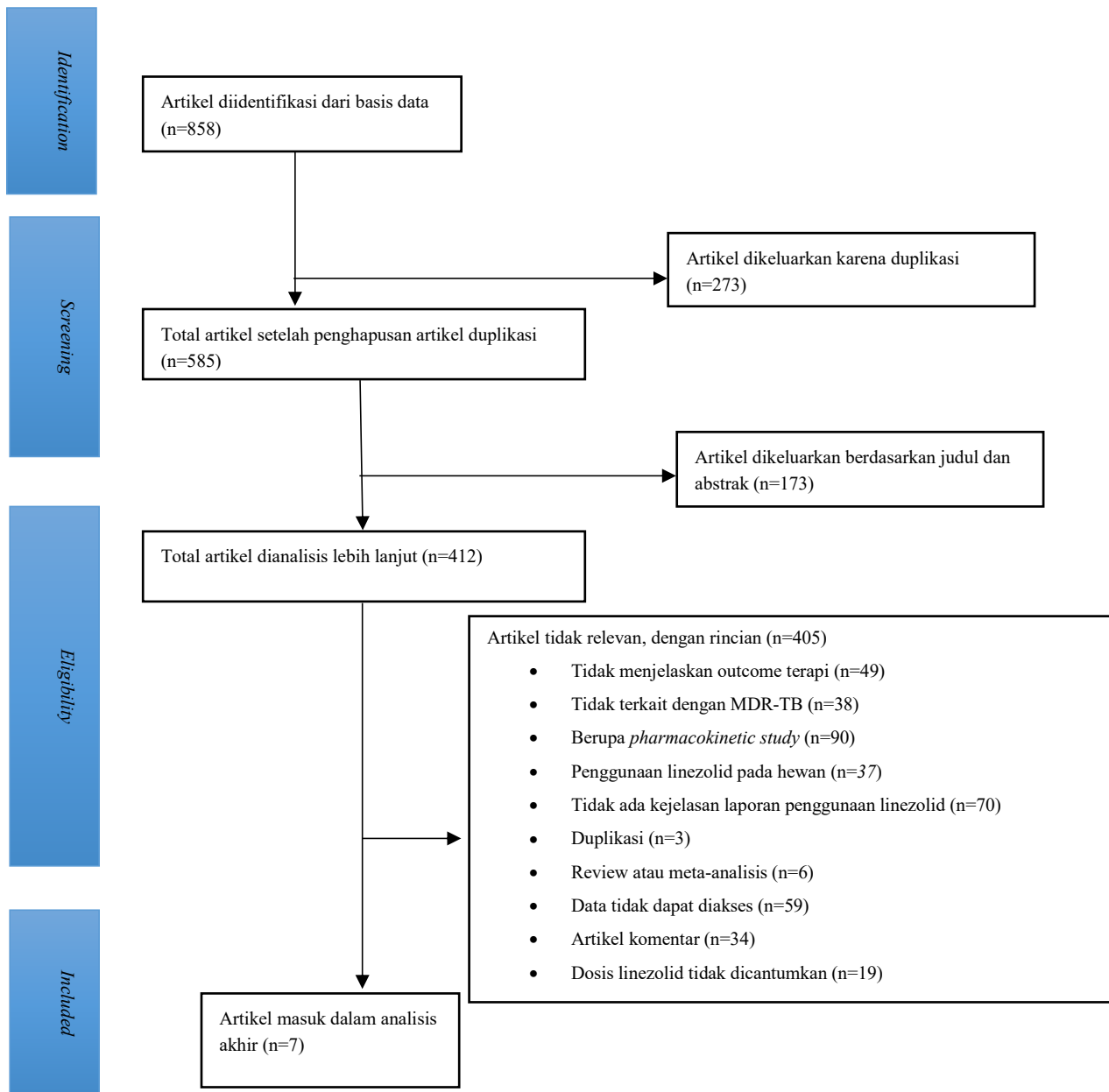
Penelusuran pustaka terpublikasi dilakukan secara mandiri oleh peneliti menggunakan basis data online PubMed, Cochrane dan ScienceDirect tanpa dilakukan pembatasan tipe penelitian maupun tahun publikasi. Kata kunci yang digunakan dalam penelitian yaitu “linezolid”, “treatment”, “tuberculosis” dan “multi drug resistant” yang dikombinasikan dengan Boolean operator yaitu “AND”. Dalam pencarian sistematis ini, seluruh artikel terpublikasi sampai dengan tanggal 14 Maret 2021 berpotensi untuk dilibatkan dalam kajian sistematis ini. Seluruh artikel yang memenuhi kriteria inklusi, walaupun terbit lebih dari 10 tahun sejak dilakukannya kajian sistematis ini, tetap digunakan dalam analisis demi mendapatkan gambaran yang komprehensif. Data yang diekstraksi dari setiap artikel penelitian meliputi: 1) identitas artikel (nama jurnal, nama peneliti, dan tahun penelitian), 2) setting negara pelaksanaan penelitian, 3) sample size, 4) jenis intervensi yang diberikan, 5) metodologi dan 6) outcome penelitian.

Kriteria inklusi artikel penelitian adalah artikel yang memuat: 1) MDR-TB yang dialami pada subjek manusia, 2) kasus MDR-TB disertai terapi regimen pengobatan, 3) memuat linezolid sebagai obat pengganti/tambahan pada terapi kombinasi MDR-TB. Kriteria eksklusi artikel penelitian adalah: 1) review linezolid; 2) studi laboratorium; 3) studi hewan; dan 4) penelitian di mana MDR-TB tidak dikonfirmasi oleh kultur *M. tuberculosis*. Langkah pertama dari tinjauan sistematis adalah menerapkan penyaringan judul/abstrak. Tujuan dari langkah ini adalah untuk menghapus semua publikasi yang tidak membahas linezolid pada terapi regimen pengobatan MDR-TB. Secara keseluruhan 858 artikel diidentifikasi dari pencarian basis data.

3. Hasil dan Diskusi

Jumlah artikel yang teridentifikasi pada saat proses penelusuran pustaka adalah 858 artikel, dan hanya sejumlah 79,25-30 dari antaranya yang digunakan dalam kajian akhir (**Gambar 1**). Artikel yang masuk dalam kajian akhir berasal dari delapan (8) negara yang berbeda. Artikel yang masuk dalam kajian akhir dimasukkan dalam **Table 1** guna memudahkan dalam menyajikan hasil dari uji.

Gambar 1 Alur Penelusuran dan Pemilihan Pustaka



Sebagian besar studi adalah *retrospektif study*. Di sebagian besar penelitian, linezolid dimasukkan ke dalam rejimen pengobatan setelah kegagalan pengobatan terhadap rejimen pengobatan sebelumnya. Linezolid umumnya diberikan dengan dosis minimum harian 300 mg hingga dosis maksimum 1200 mg. Durasi pengobatan berkisar antara 1 sampai 24 bulan. Semua studi menunjukkan dosis linezolid dan rejimen pengobatan individual berdasarkan hasil uji resistensi. Di antara 7 penelitian ini, enam penelitian^{9,25-30} memberikan linezolid dengan dosis 600 mg. Hanya satu penelitian²⁸ yang memberikan dosis 300 mg. Penelitian Ramírez-Lapausa *et al.* 2016²⁷ menggunakan Linezolid, dengan dosis 1200 atau 600 mg setiap hari.

Penelitian Tang *et al.* 2015³⁰ menggunakan dosis awal 1200 mg per hari selama 4-6 minggu dan kemudian diikuti dengan dosis 300–600 mg per hari.

Peristiwa buruk yang terkait dengan linezolid diamati di semua penelitian.^{9,25-30} Penelitian oleh Koh *et al.* 2012²⁸ diketahui 14 (27%) melaporkan menghentikan pengobatan karena neurotoksisitas (neuropati perifer atau optik) setelah rata-rata 278 hari. Efek samping yang menyebabkan penghentian linezolid juga diamati pada penelitian oleh Migliori *et al.* 2009⁹ dimana dari 35 (41,2%) dari 85 mengalami efek samping utama yang dikaitkan dengan linezolid (anemia, trombositopenia dan/atau polineuropati), membutuhkan penghentian dalam 27 (77%) kasus. Di sisi lain, dalam lima penelitian tidak ada kejadian penghentian linezolid karena efek samping pada pasien.^{25- 27,29,30.}

Penelitian oleh Zhang *et al.* 2014²⁵ diketahui empat puluh persen dari 15 pasien (6/15) memiliki efek samping setelah memulai pengobatan linezolid yang dikategorikan sebagai hematologi (26,6%, 4/15), gastrointestinal (20,0%, 3/15), neurologis (6,7%, 1/15) dan dermatologis (13,3%, 2/15). Penelitian serupa oleh Liu *et al.* 2015²⁶ dimana dari 2 pasien dengan data dan kultur qPCR positif yang persisten karena mengalami diare yang parah dan mual tidak lama setelah memulai pengobatan. 6 pasien mengalami anemia ringan sampai sedang dan trombositopenia sedangkan Neuropati perifer terjadi pada 3 pasien. Penelitian oleh Ramirez-Lapausa *et al.* 2016²⁷ anemia diamati pada dua pasien yang diobati dengan 1200 mg per hari. Penelitian oleh Udwadia *et al.*, 2010²⁹ dan Tang *et al.* 2015³⁰ didapat hasil keamanan (efek merugikan) yang paling utama adalah Neuropati perifer.

Efektivitas terapi dengan rejimen yang mengandung linezolid dalam pengobatan MDR-TB dari kajian 7 penelitian ini diketahui linezolid diberikan dalam kombinasi dengan obat anti tuberkular lain untuk mencapai keberhasilan pengobatan. Zhang *et al.* 2014²⁵ diketahui di antara 43 pasien, 15 pasien (34,9%) memperoleh hasil klinis yang baik, termasuk 9 (60,0%) dari kelompok linezolid dan 6 (21,4%) dari kelompok kontrol tanpa linezolid. Analisis statistik menunjukkan bahwa persentase hasil yang diinginkan pada kelompok linezolid secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok kontrol (P = 0,011). Semua pasien dengan resistensi linezolid memiliki hasil klinis yang merugikan, sementara sebagian besar pasien yang terinfeksi MDR-TB yang sensitif terhadap linezolid memiliki hasil klinis yang menguntungkan (81,8%, 9/11). Dimana dari penelitian ini menunjukkan bahwa linezolid memiliki khasiat terhadap pasien MDR-TB, bahkan dalam jangka waktu pemberian yang lebih singkat. Penelitian Liu *et al.* 2015²⁶ diketahui tiga pasien ntrol (34,4%, p = 0,004)

(18,75%) masih menerima pengobatan, dan ketiganya telah menunjukkan perbaikan klinis dan radiografi. Data menunjukkan bahwa linezolid adalah pengobatan yang dapat ditoleransi dengan baik dan efisien untuk extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) pada pasien Cina.^{4,26} Penelitian Ramirez-Lapausa *et al.* 2016²⁷ hasil pengobatan dan status klinis pada kontak terakhir dibandingkan antara pasien dengan rejimen yang mengandung linezolid dan dengan yang tanpa regimen yang mengandung linezolid. Dosis harian 600 mg linezolid dapat ditoleransi dengan baik tanpa menghentikan pengobatan kasus. Kemanjuran pengobatan dan hasilnya pada semua kelompok sama pada linezolid dan non-linezolid. Penelitian Koh *et al.* 2012²⁸ didapat hasil pengobatan yang menguntungkan (keberhasilan pengobatan atau masih dalam pengobatan setelah konversi kultur) dicapai pada 40 pasien (78%) dengan konversi kultur pada median 55 hari (IQR 41-91 hari) sejak dimulainya terapi linezolid. Linezolid dengan dosis harian 300 mg efektif melawan MDR-TB yang tidak dapat diatasi. Penelitian Migliori *et al.* 2009⁹ linezolid 600 mg q.d. ditambahkan ke rejimen multidrug individual dapat meningkatkan kemungkinan konversi bakteriologis, memberikan peluang yang lebih baik untuk keberhasilan pengobatan hanya pada kasus MDR/XDR-TB yang paling rumit. Profil keamanannya tidak menjamin penggunaan jika ada alternatif lain yang lebih aman. Penelitian Udwadia *et al.*, 2010²⁹ dimana linezolid terbukti efektif tetapi sangat toksik pada pasien India dengan MDR-TB. Hal ini memerlukan kewaspadaan yang tinggi bila obat ini digunakan untuk jangka waktu yang lama pada pasien MDR-TB. Penelitian Tang *et al.* 2015³⁰ diketahui tingkat keberhasilan pengobatan pada kelompok terapi linezolid adalah 69,7%, jauh lebih tinggi dibandingkan pada kelompok ko

Tabel 1. Analisa data pada artikel yang digunakan

<i>Authors & Year Published</i>	Negara	Sample Size	Intervensi	Kontrol Grup	Jenis studi	Durasi Pengobatan LZD	Efek Merugikan Utama	Outcomes
Zhang <i>et al.</i> 2014 ²⁵	China	Sebanyak 43 pasien TB yang resistan terhadap obat, 15 (34,9%) menerima LZD sebagai bagian dari rejimen pengobatan individual.	600 mg LZD setiap hari	Iya	<i>Retrospective study</i>	Rentang = 1-5 bulan	Empat puluh persen dari 15 pasien (6/15) memiliki efek samping setelah memulai pengobatan LZD yang dikategorikan sebagai hematologi (26,6%, 4/15), gastrointestinal (20,0%, 3/15), neurologis (6,7%, 1/15) dan dermatologis (13,3%, 2/15)	Di antara 43 pasien, 15 pasien (34,9%) memperoleh hasil klinis yang baik, termasuk 9 (60,0%) dari kelompok LZD dan 6 (21,4%) dari kelompok kontrol tanpa LZD. Analisis statistik menunjukkan bahwa persentase hasil yang diinginkan pada kelompok LZD secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok kontrol (P = 0,011). Semua pasien dengan resistensi LZD memiliki hasil klinis yang merugikan,

									sementara sebagian besar pasien yang terinfeksi MTB yang sensitif terhadap LZD memiliki hasil klinis yang menguntungkan (81,8%, 9/11). Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa LZD memiliki khasiat terhadap pasien TB paru MDR, bahkan dalam jangka waktu pemberian yang lebih singkat.
Liu <i>et al.</i> 2015 ²⁶	China	16 pasien TB yang resistan menerima LZD rejimen pengobatan individual.	600 mg setiap hari,	Tidak	<i>Retrospective case series</i>	Rentang = 3–21 bulan Rata-rata = 9,53 bulan	2 pasien dengan data dan kultur qPCR positif yang persisten karena mengalami diare yang parah dan mual tidak lama setelah memulai pengobatan. 6 pasien mengalami anemia ringan sampai sedang dan trombositopenia, Neuropati perifer terjadi pada 3 pasien	Tiga pasien (18.75%) masih menerima pengobatan, dan ketiganya telah menunjukkan perbaikan klinis dan radiografi. LZD dihentikan untuk 2 pasien dengan data dan kultur qPCR positif yang persisten karena mereka mengalami diare yang parah dan mual tidak lama setelah memulai pengobatan. Data menunjukkan bahwa LZD adalah pengobatan yang dapat ditoleransi dengan baik dan efisien pada pasien Cina.	
Ramírez-Lapausa <i>et al.</i> 2016 ²⁷	Spain	55 pasien MDR-TB menerima pengobatan. 21 pasien ditambahkan LZD.	LZD, dengan dosis 1200 atau 600 mg setiap hari,	Iya	<i>Retrospective study</i>	Median administrasi LZD adalah 23,9 bulan	Anemia diamati pada dua pasien yang diobati dengan 1200 mg per hari	Hasil pengobatan dan status klinis pada kontak terakhir dibandingkan antara pasien dengan rejimen yang mengandung LZD dan dengan yang tanpa yang mengandung LZD. Dosis harian 600 mg LZD dapat ditoleransi dengan baik tanpa menghentikan pengobatan kasus. Kemanjuran pengobatan dan hasilnya pada semua kelompok sama pada LZD dan non-LZD.	
Koh <i>et al.</i> 2012 ²⁸	Korea Selatan	51 pasien MDR-TB menggunakan LZD sebagai bagian dari rejimen obat anti-TB	300 mg LZD, sekali sehari	Tidak	<i>Retrospective case series</i>	Median = 413 hari	14 (27%) menghentikan pengobatan karena neurotoksisitas (neuropati perifer atau optik) setelah rata-rata 278 hari (IQR 174-412 hari).	Hasil pengobatan yang menguntungkan (keberhasilan pengobatan atau masih dalam pengobatan setelah konversi kultur) dicapai pada 40 pasien (78%) dengan konversi kultur pada median 55 hari (IQR 41-91 hari) sejak dimulainya terapi	

									LZD Sebelas pasien (22%) memiliki hasil yang tidak menguntungkan (kegagalan pengobatan atau kematian) dan LZD dengan dosis harian 300 mg efektif melawan MDR TB yang tidak dapat diatasi, dan mungkin terkait dengan efek samping neuropatik yang lebih sedikit daripada dosis harian 600 atau 1200 mg.
Migliori <i>et al.</i> 2009 ⁹	Belarusi, Jerman, Italia, Swiss	Dari 195 pasien MDR-TB, 85 diobati dengan LZD	600 mg q.d. atau b.i.d.	Iya	<i>Retrospective, nonrandomised, unblinded observational study</i>	Mean = 7 bulan Median = 3 bulan	Dari jumlah tersebut, 35 (41,2%) dari 85 mengalami efek samping utama yang dikaitkan dengan LZD (anemia, trombositopenia dan/atau polineuropati), membutuhkan penghentian dalam 27 (77%) kasus.		LZD 600 mg q.d. ditambahkan ke rejimen multidrug individual dapat meningkatkan kemungkinan konversi bakteriologis, memberikan peluang yang lebih baik untuk keberhasilan pengobatan hanya pada kasus MDR / XDR-TB yang paling rumit. Profil keamanannya tidak menjamin penggunaan jika ada alternatif lain yang lebih aman.
Udwadia <i>et al.</i> 2010 ²⁹	India	18 dari 78 pasien MDR-TB menerima LZD	600 mg, sekali sehari	Tidak	Kohort prospektif non-acak 78 pasien MDR-TB	Durasi rata-rata terapi dengan obat itu selama 20,6 bulan	Keamanan (efek merugikan) 600 mg q.d., 11 (61%) dari 18 Yang paling utama adalah Neuropati perifer pada 38,88%		11 pasien sembuh, empat gagal pengobatan dan tiga mangkir. 11 (61.1%) dari 18 Sembuh: 11; kegagalan pengobatan: 4; mangkir: 3 LZD terbukti efektif tetapi sangat toksik pada pasien India dengan MDR-TB. Hal ini memerlukan kewaspadaan yang tinggi bila obat ini digunakan untuk jangka waktu yang lama pada pasien MDR-TB
Tang <i>et al.</i> 2015 ³⁰	China	65 pasien TB resistan obat secara acak ditugaskan ke kelompok terapi LZD atau kelompok kontrol.	Dosis awal 1.200 mg per hari selama 4-6 minggu dan kemudian diikuti dengan dosis 300–600 mg per hari.	Iya	<i>Prospective multicenter randomized controlled study</i>	Rentang = 2–24 bulan	27 (81,8%) pasien mengalami efek samping yang signifikan secara klinis pada kelompok LZD di antaranya 25 (93%) pasien mengalami kejadian yang mungkin atau mungkin terkait dengan LZD.		Tingkat keberhasilan pengobatan pada kelompok terapi LZD adalah 69,7%, jauh lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol (34,4%, p = 0,004)

4. Kesimpulan

Bukti yang tersedia dari 7 artikel penelitian observasi telah menunjukkan terapi linezolid efektif terhadap pengobatan MDR-TB.^{9,25-30} Berdasarkan 5 artikel diketahui bahwa pasien harus dipantau secara ketat untuk kejadian efek samping utama neurotoksisitas (neuropati perifer atau optik).^{9,25,26,28,29} Untuk meminimalkan efek samping dan meningkatkan hasil klinis, dosis tinggi gabungan (1200 mg setiap hari) untuk fase intensif diikuti dengan dosis yang lebih rendah (300-600 mg setiap hari) untuk fase berkelanjutan diusulkan bersama dengan pemantauan pasien yang efektif untuk menginformasikan penyesuaian dosis saat yg dibutuhkan.³⁰ Diperlukan monitoring dan pengawasan dalam mengatasi efek samping yang dapat ditimbulkan agar tidak mengganggu kenyamanan pasien dalam melanjutkan terapi.

5. Ucapan Terima Kasih

Ayu Laksmi ingin mengucapkan terima kasih khususnya untuk kesabaran, perhatian, dan dukungan dari Agung Ari selama ini. Terima kasih karena selalu ada dan terus berusaha. Terima kasih telah bertahan sejauh ini dan mari terus berjuang bersama-sama. *I said, "Yes, I will"*.

6. Daftar Pustaka

1. Zaman K. Tuberculosis: A global health problem. *J Heal Popul Nutr.* 2010;28(2):111-113. doi:10.3329/jhpn.v28i2.4879
2. Carvalho F, Mello DQ, Silva DR. Tuberculosis : where are we ? 2018;44(2):6820.
3. Houda Ben A, Makram K, Chakib M, et al. Extrapulmonary Tuberculosis: Update on the Epidemiology, Risk Factors and Prevention Strategies. *Int J Trop Dis.* 2018;1(1):1-6. doi:10.23937/ijtd-2017/1710006
4. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Published online 2015:1-20.
5. Günther G. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: A review of current concepts and future challenges. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2014;14(3):279-285. doi:10.7861/clinmedicine.14-3-279
6. Soedarsono S. Tuberculosis: Development of New Drugs and Treatment Regimens. *J Respirasi.* 2021;7(1):36. doi:10.20473/jr.v7-i.1.2021.36-45
7. Efsen AMW, Schultze A, Post FA, et al. Major challenges in clinical management of TB/HIV coinfecting patients in Eastern Europe compared with Western Europe and Latin America. *PLoS One.* 2015;10(12):1-17. doi:10.1371/journal.pone.0145380
8. Bagiada IM, Primasari NLP. Faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat ketidakpatuhan penderita tuberculosis dalam berobat di poliklinik dots rsup sanglah Denpasar abstract. *J Penyakit Dalam.* 2019;11(3):158-163.
9. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2009;34(2):387-393. doi:10.1183/09031936.00009509
10. Stosic M, Vukovic D, Babic D, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: A case-control study. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1-8. doi:10.1186/s12889-018-6021-5
11. Chuchottaworn C, Thanachartwet V, Sangsayunh P, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among patients with pulmonary tuberculosis at the central chest institute of Thailand. *PLoS One.* 2015;10(10):1-17. doi:10.1371/journal.pone.0139986
12. World Health Organization (Organization). Consolidated Guidelines on Tuberculosis Treatment.; 2019. <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>
13. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *Int J Infect Dis.* 2020;92:S15-S25. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.042
14. Anger HA, Dworkin F, Sharma S, Munsiff SS, Nilsen DM, Ahuja SD. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000-06. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(4):775-783. doi:10.1093/jac/dkq017
15. Gregory WA, Forbes M, Pharmaceuticals M, Haven W. Oxazolidinones, a New Class of Synthetic Antibacterial Agents: In Vitro and In Vivo Activities of DuP 105 and DuP 721. 1987;31(11):1791-1797.
16. Leach KL, Brickner SJ, Noe MC, Miller PF. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1222(1):49-54. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.05962.x
17. Ford CW, Zurenko GE, Barbachyn MR. The discovery of linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Curr Drug Targets Infect Disord.* 2001;1(2):181-199. doi:10.2174/1568005014606099
18. Iacobino A, Fattorini L, Giannoni F. Drug-resistant tuberculosis 2020: Where we stand. *Appl Sci.* 2020;10(6):1-17. doi:10.3390/app10062153
19. Schmitt & Segert. The path of anti TBC drugs from blood to lesions to mycobacterial cells. *Nat Rev Microbiol.* 2014;23(1):1-7. doi:10.1038/nrmicro3200.The
20. Srivastava S, Magombedze G, Koeuth T, et al. Linezolid dose that maximizes sterilizing effect while minimizing toxicity and resistance emergence for tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(8):1-12. doi:10.1128/AAC.00751-17
21. Irianti, Kuswandi, Nanang, Ratih. Anti-Tuberculosis. *Curr Bioact Compd.* 2016;2(1):105-105. doi:10.2174/1573407210602010105

22. n, Eunsung Mouradian MM. Multidrug-resistant tuberculosis treatment with linezolid- containing regimen. *Int J Mycobacteriol.* 2013;23(1):1-7. doi:10.1016/j.ijmyco.2013.09.002.Multidrug-resistant
23. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(12):3251-3255. doi:10.1128/aac.42.12.3251
24. RI BPO dan M. Cek Produk BPOM.
25. Zhang L, Pang Y, Yu X, et al. Linezolid in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Infection.* 2014;42(4):705-711. doi:10.1007/s15010-014-0632-2
26. Tang S, Yao L, Hao X, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: A study in China. *Eur Respir J.* 2015;45(1):161-170. doi:10.1183/09031936.00035114
27. Koh WJ, Kang YR, Jeon K, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: Updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(6):1503-1507. doi:10.1093/jac/dks078
28. Ramírez-Lapausa M, Pascual Pareja JF, Carrillo Gómez R, Martínez-Prieto M, González-Ruano Pérez P, Noguero Asensio A. Retrospective study of tolerability and efficacy of linezolid in patients with multidrug-resistant tuberculosis (1998-2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(2):85-90. doi:10.1016/j.eimc.2015.04.003
29. Udwardia ZF, Sen T, Moharil G. From the authors. *Eur Respir J.* 2010;35(4):935-936. doi:10.1183/09031936.00187109
30. Liu Y, Bao P, Wang D, et al. Clinical outcomes of linezolid treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China: A hospital-based retrospective study. *Jpn J Infect Dis.* 2015;68(3):244-247. doi:10.7883/yoken.JJID.2014.222