

Pemantauan Kadar Obat Dalam Darah Bedaquilin dan Linezolid Pada Pasien Tuberkulosis Resistensi Obat: Tinjauan Literatur

Ai Yeni Herlinawati¹, Santi Purnasari^{1*}, Retnosari Andrajati¹, dan Raden Rara Diah Handayani²

Artikel Penelitian

¹Fakultas Farmasi
Universitas Indonesia,
Depok Jawa Barat Indonesia
Jl. Lingkar Pondok Cina,
Kecamatan Beji, Kota Depok
JawaBarat 16424

²Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia,
Depok Jawa Barat Indonesia
Jl. Lingkar Pondok Cina,
Kecamatan Beji, Kota Depok
JawaBarat 16424.

Korespondensi:
santisari@farmasi.ui.ac.id

Abstract: : Tuberculosis remains a leading cause of global mortality and morbidity. Current TB elimination programs have not yet met their targets. Drug resistance poses a significant challenge, necessitating effective alternative treatments for drug-resistant TB patients. Bedaquiline and Linezolid are primary drugs (Category A) used to multi drug-resistant TB. However, they come with side effects and toxicity, have narrow therapeutic window, and exhibit pharmacokinetic variability. Therefore, therapeutic drug monitoring (TDM) is recommended to achieve desired treatment outcomes and prevent or minimize potential side effects or toxicity. The objective of this study is to assess the urgency of TDM implementation to address these issues. This research is a literature review involving the synthesis of data from 11 studies that met inclusion and exclusion criteria. Data sources include Science Direct, PubMed, and Nature. The results indicate that Bedaquiline and Linezolid exhibit pharmacokinetic variability and the occurrence of side effects. Therefore, TDM is recommended for Bedaquiline and Linezolid to achieve desired therapeutic effects and avoid the onset of side effects or toxicity.

Keywords: Drug-resistant Tuberculosis, Drug Side Effects, Therapeutic Drug Monitoring (TDM), Bedaquiline, Linezolid

Abstrak : Tuberkulosis tetap menjadi penyebab utama kematian dan morbiditas secara global. Program eliminasi TB belum mencapai target yang ditetapkan. Resistensi obat merupakan salah satu masalah yang harus dihadapi, sehingga memerlukan obat lain yang efektif untuk mengatasi pasien TB resistensi obat. Bedaquiline dan Linezolid merupakan obat utama (golongan A) untuk mengatasi TB resistensi obat. Bedaquiline dan Linezolid menyebabkan efek samping dan toksisitas, obat dengan indeks terapi sempit dan variasi farmakokinetik. Oleh karena itu dianjurkan untuk melakukan PKOD guna mencapai tujuan terapi yang diinginkan dan mencegah atau meminimalkan efek samping atau toksisitas yang mungkin terjadi. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat seberapa urgensinya PKOD dilakukan untuk mengatasi masalah-masalah tersebut. Penelitian ini merupakan tinjauan literatur (*literature review*). Proses sintesis data ini dilakukan dengan cara membandingkan 11 literatur yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan eklusi. Sumber data yang digunakan berasal dari *Science Direct*, *PubMed* dan *Nature*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Bedaquiline dan Linezolid menunjukkan variasi farmakokinetik dan munculnya efek samping. Sehingga untuk Bedaquiline dan Linezolid direkomendasikan

untuk dilakukan PKOD untuk mencapai efek terapi yang diinginkan dan menghindari efek samping atau toksisitas yang ditimbulkan.

Kata Kunci : Tuberculosis Resistensi Obat (TB-RO), Efek Samping Obat, Pemantauan Kadar Obat dalam Darah (PKOD), Bedaquiline, Linezolid.



Pendahuluan

Tuberkulosis adalah penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.¹

Secara global, diperkirakan sekitar 10,6 juta orang terinfeksi tuberkulosis (TB) pada tahun 2022.² Dua pertiga dari perkiraan 10 juta kasus tuberkulosis aktif baru secara global diperhitungkan di delapan negara, yaitu India (26%), Indonesia (9%), China (8%), Filipina (6%), Pakistan (6%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%), dan Afrika Selatan (4%).

Resistensi terhadap obat anti-tuberkulosis merupakan tantangan bagi pengobatan yang efektif. TB yang resisten terhadap berbagai jenis obat (TB-RO) sulit diobati dan membutuhkan terapi yang panjang, meningkatkan risiko pasien untuk mengalami efek samping dan kegagalan pengobatan. Tata laksana TB-RO menggunakan berbagai macam obat, diantaranya Bedaquilin dan Linezolid. Bedaquilin dan Linezolid merupakan obat utama untuk menangani TB-RO. Bedaquilin mempunyai efek samping diantaranya pemanjangan QTc, gangguan fungsi hati (peningkatan SGOT SGPT), gangguan penglihatan (*neuritis optica*), gangguan saluran pencernaan, *neuropati perifer*, gangguan hematologi (*anemia*, *trombositopenia*, *neutropeni*).³ Bedaquilin tidak dianjurkan untuk anak-anak, wanita hamil, atau menyusui.⁴

Pemantauan yang lebih ketat terhadap elektrokardiogram (EKG) pada awal pengobatan, setelah 2 minggu, dan setiap bulan selama pengobatan dianjurkan jika bedaquilin (BDQ) digunakan bersama dengan obat lain yang memperpanjang interval QT seperti fluoroquinolone (FQ) dan clofazimine (CFZ).⁵ Perpanjangan interval QT terjadi pada 9,7% pasien; penghentian penggunaan Bedaquilin akibat kejadian buruk terjadi pada 25 (5,8%) pasien.⁶

Salah satu cara untuk memantau risiko efek samping, toksisitas dan keberhasilan pengobatan adalah dengan Pemantauan Kadar Obat Dalam Darah (PKOD). PKOD dapat secara efektif membimbing formulasi regimen dosis yang

disesuaikan secara individual.⁷ Perluasan terapi individual yang disesuaikan dengan kebutuhan pasien menjanjikan kontribusi yang signifikan dalam pengendalian tuberkulosis resisten terhadap banyak obat (TB-RO) dan mengeliminasi TB pada tahun 2035.⁸

Berdasarkan hal-hal diatas, peneliti tertarik untuk melakukan tinjauan literatur mengenai PKOD Bedaquilin dan Linezolid untuk pasien TB-RO.

Metode Penelitian

1. Strategi Pencarian Data (*Search Strategy*)

Jenis penelitian ini adalah tinjauan literatur (*Literature Review*), yaitu metodologi penelitian atau riset tertentu dan pengembangan yang dilakukan untuk mengumpulkan serta mengevaluasi suatu penelitian yang terkait pada fokus topik tertentu.^{9,10}

Kegiatan penelitian terdiri dari menentukan strategi pencarian data dan/atau sumber informasi, seleksi studi melalui penilaian kualitas, sintesis data dan ekstraksi data.¹¹

Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur ini adalah “*therapeutic drug monitoring*” AND “*drug side effects*” AND “*tuberculosis*” AND “*multi drug resistance*” AND “*linezolid*” or “*bedaquiline*”

2. Sumber Informasi

Sumber database yang digunakan dalam mencari literatur dalam penelitian ini yaitu *Science Direct*, *Pubmed*, dan *Nature*.

3. Kriteria Eligibilitas

Dalam penelitian review artikel kali ini menggunakan Kriteria eligibilitas yang meliputi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah

- 1). Literatur berbentuk jurnal ilmiah dan/atau prosiding,
- 2). Sumber jurnal ilmiah dan/atau prosiding *PubMed*, *Nature*, *ScienceDirect*,
- 3). Jurnal ilmiah dan/atau prosiding memiliki akses terbuka,
- 4). Artikel harus dapat diakses full text,

- 5). Jurnal ilmiah dan atau prosiding menggunakan bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia,
- 6). Pembahasan dalam jurnal ilmiah dan prosiding meliputi PKOD Linezolid dan Bedaquilin untuk pasien TB-RO.

Sedangkan kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah bentuk denotasi dari kriteria eksklusi. Penelitian *literature review* kali ini menggunakan metode PICO (*Population/Problem, Intervention, Comparison, Outcomes*), Adapun PICO bisa dilihat dalam table 1.

4. Penilaian Kualitas

Seleksi literatur menggunakan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). PRISMA flow diagram dalam penelitian ini ditujukan pada gambar 1.

Berdasarkan metode PRISMA yang telah dilakukan dapat diperoleh bahwa identifikasi sumber literatur berasal dari *Science Direct, PubMed dan Nature*. Jumlah jurnal yang terkumpul adalah 21. Data terseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi adalah 11. sehingga Jurnal Ilmiah yang digunakan dalam studi literatur adalah 11. Penilaian kualitas artikel dalam penelitian ini menggunakan *Standards for Reporting Qualitative Research (SRQR)*.

5. Data Sintesis

Proses data sintesis penelitian ini dilakukan dengan cara membandingkan literatur yang telah memenuhi penilaian kualitas serta kriteria inklusi dan eksklusi. Data sintesis mengacu kepada tujuan penelitian yaitu PKOD Linezolid dan Bedaquilin pada pasien TB RO.

6. Ekstraksi Data

Adapun output ekstraksi data ditampilkan pada tabel yang terdiri dari No, Judul, Nama Penulis dan Tempat Penelitian. Tabel 2. menunjukan ekstraksi data untuk Bedaquilin dan Tabel 3. Menunjukan ekstraksi data untuk Linezolid.

Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian kualitas literatur dan ekstraksi data yang telah dilakukan, diketahui dari 11 literatur yang digunakan dalam penelitian ini.

Untuk Bedaquilin ada 3 literatur dan Linezolid 8 literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Tabel 4. Memperlihatkan jurnal Bedaquilin yang sudah memenuhi persyaratan inklusi dan eksklusi.

Bedaquiline (BDQ) merupakan sebuah inhibitor *ATP synthase*, adalah obat pertama yang disetujui untuk pengobatan tuberkulosis resisten terhadap banyak obat (MDR-TB) dalam beberapa dekade.¹² Meskipun BDQ telah menunjukkan efikasi yang sangat baik dalam uji klinis. Regimen dosis standar dalam pengobatan MDR-TB terdiri dari fase awal selama 2 minggu dengan dosis 400 mg setiap hari, diikuti dengan 22 minggu dengan dosis 200 mg tiga kali seminggu. Regimen dosis alternatif dengan 200 mg setiap hari selama 8 minggu pertama, kemudian 100 mg setiap hari, telah digunakan dalam uji klinis terbaru.¹³ Berdasarkan literatur Bedaquilin mempunyai data farmakokinetik dan farmakodinamik sebagai berikut: Bedaquilin mengalami metabolisme oksidatif yang menghasilkan pembentukan metabolit N-monodesmetil (M2). M2 tidak dianggap memberikan kontribusi signifikan terhadap efikasi klinis karena paparan rata-rata yang lebih rendah (23% hingga 31%) pada manusia dan aktivitas antimikobakteri yang lebih rendah (4 hingga 6 kali lebih rendah) dibanding senyawa induknya. Namun, konsentrasi plasma M2 ternyata berkorelasi dengan prolongasi interval QT. Bedaquiline menghambat *Mycobacterium tuberculosis* dengan konsentrasi hambat minimal (MIC) berkisar dari 0,002 hingga 0,06 µg/mL dan MIC50 sebesar 0,03 µg/mL. Setelah regimen dosis yang direkomendasikan dari Bedaquilin (400 mg selama 2 minggu diikuti dengan 200 mg tiga kali seminggu selama 22 minggu), *C_{max}* dan AUC_{0-24h} dihitung menjadi 1,659 µg/mL dan 25,863 µg jam/mL secara berturut-turut. Setelah pemberian dosis tunggal bedaquilin secara oral, konsentrasi plasma maksimum (*C_{max}*) biasanya dicapai sekitar 5 jam. *C_{max}* dan area di bawah kurva konsentrasi plasma-waktu (AUC) meningkat secara proporsional hingga dosis 700 mg (1,75 kali lipat dari dosis pemuatan 400 mg).¹⁴

Literatur yang pertama yaitu "Uji Multiplex HPLC-MS untuk Pemantauan Terapeutik Obat

Antibiotik Lini Pertama dan Kedua yang Relevan dalam Pengobatan Tuberkulosis Resistan Obat". Pada penelitian ini antibiotik di analisis menggunakan HPLC. Penelitian ini dilakukan di klinik pusat penelitian medis Borstel selama tiga tahun yaitu agustus 2018 sampai Agustus 2021. Metode ini diterapkan untuk dua pasien dengan resistensi obat. **Pasien 1** mengidap TB pre-XDR dengan resistensi terhadap rifampisin, rifabutin, isoniazid, levofloksasin, moksifloksasin, etambutol, delamanid, pirazinamid, dan protionamid. **Pasien 2** terinfeksi TB XDR tingkat lanjut dengan kepekaan hanya terhadap delamanid dan pretomanid serta resistensi terhadap rifampisin, rifabutin, isoniazid, levofloksasin, moksifloksasin, bedaquiline, linezolid, clofazimin, etambutol, pirazinamid, meropenem, amikasin, streptomisin, protionamid, dan Para-Aminosalicylic Acid (PAS). Kedua pasien menerima terapi dosis tinggi untuk mengatasi konsentrasi minimal inhibitory (MIC) dari strain *M. tuberculosis* mereka. Pasien 1 menerima dosis harian moksifloksasin ≥ 800 mg dan infusi meropenem yang diperpanjang. Pasien 2 menerima dosis harian moksifloksasin ≥ 800 mg, infus meropenem yang diperpanjang, serta terapi dosis tinggi tambahan dengan Bedaquiline ≥ 250 mg tiga kali seminggu, clofazimin 200 mg, dan terizidon ≥ 1000 per hari. Evaluasi akurasi, presisi dalam hari, antar-hari, serta deviasi yang diharapkan dari konsentrasi nominal menunjukkan hal-hal berikut ini: **Linezolid, Delamanid, Meropenem, dan Prothionamide**: Semuanya berada dalam rentang akurasi yang direkomendasikan oleh EMA/FDA yaitu 85–115%, dan presisi dalam hari dan antar-hari 0–15% Deviasi yang diharapkan dari konsentrasi nominal dalam bentuk interval toleransi ekspektasi beta 80% adalah hingga $\pm 30\%$ untuk meropenem, dan sekitar $\pm 40\%$ untuk linezolid, delamanid, dan prothionamide (linezolid: $-19,3\%$ hingga $+40,4\%$, ethambutol: $-9,7\%$ hingga $+41,0\%$). **Moxifloxacin, Clofazimine, Cycloserine, dan Ethambutol** Menunjukkan akurasi 80–120% dan presisi sekitar 0–20% (presisi antar-hari moxifloxacin: 20,6%, akurasi ethambutol: 123,4%, keduanya pada QCmed). Interval toleransi ekspektasi beta 80% berada dalam kisaran sekitar $\pm 40\%$ (moxifloxacin:

$-26,9\%$ hingga $+40,3\%$ pada QCmed, ethambutol: $-9,7\%$ hingga $+41,0\%$ pada QClow). **Rifampisin, Rifabutin, Levofloksasin, Bedaquilin, Pirazinamid, dan Para-Aminosalicylic Acid (PAS)**. Menunjukkan akurasi sekitar 80–120% dan presisi sekitar 0–20% dengan deviasi yang lebih tinggi pada QClow: rifampisin dengan akurasi 122,2%, rifabutin dengan presisi antar-hari 20,8%, dan bedaquiline dengan presisi antar-hari 24,4%. Secara correspondingly, rifampisin, rifabutin, levofloksasin, bedaquiline, pirazinamid, dan PAS menunjukkan deviasi yang lebih tinggi yang diharapkan pada konsentrasi rendah, dengan interval toleransi ekspektasi beta 80% hingga $\pm 60\%$ pada QClow dan $\pm 30\%$ pada QCmed dan QChigh untuk bedaquiline dan pirazinamid, serta $\pm 40\%$ pada QCmed dan QChigh untuk rifampisin, rifabutin, levofloksasin, dan PAS (PAS: $-23,3\%$ hingga $+42,9\%$ dan $-40,3\%$ hingga $+21,9\%$ pada QCmed dan QChigh, masing-masing). Untuk Pasien 1 : MIC yang dipersyaratkan dari Pustaka adalah 0,002–0,06 $\mu\text{g/ml}$, hasil dari penelitaian itu 0,015 artinya MIC sesuai dengan rentang MIC yang dipersyaratkan Pustaka. Kemudian untuk AUC/MIC targetnya adalah $>74,6$. Hasil dari pasien 1 adalah 2703,33. Adapun rekomendasi waktu pengambilan sampel adalah tepat sebelum dan beberapa saat setelah konsumsi obat. Literatur ke dua yaitu "Peran Pemantauan Obat Terapeutik dalam Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat". Dosis dewasa yang digunakan adalah 400 mg perhari atau 200 mg dua kali dalam seminggu Cmax yang diperoleh adalah minggu ke-2 : 2,8–3,3 mg/L, minggu ke-8 : 1,7 mg/L, minggu ke 24 : 1,3 mg/L. *T max* sesuai literatur adalah 5 jam sedangkan berdasarkan penelitian ini adalah 4–6 jam. Jadi *Tmax* ada dalam rentang sesuai literatur. Rekomendasi waktu pengambilan sampel adalah 2 dan 5–6 jam. Literatur ke tiga yaitu "Farmakokinetika Populasi Bedaquiline dan Metabolit M2 pada Pasien dengan Tuberkulosis Resistan Obat: Pengaruh Berat Badan dan Albumin yang Berubah Seiring Waktu". Penelitian di lakukan di Janssen Pharmaceuticals pada 335 pasien dengan MDR-TB yang menerima bedaquilin 24 minggu. Berat badan dan albumin saling berkorelasi, biasanya meningkat setelah dimulainya pengobatan, dan secara signifikan mempengaruhi distribusi

plasma bedaquilin dan M2. Selain itu, usia dan ras merupakan kovariat signifikan, sementara infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) yang bersamaan, jenis kelamin, atau TB resistan obat yang lebih luas tidak mempengaruhi distribusi plasma. Ini adalah model populasi pertama yang secara simultan mengkaraktirasi PK bedaquilin dan M2. Model yang dikembangkan akan digunakan untuk analisis respon-efikasi dan keamanan paparan. Dosis yang digunakan 400 mg untuk 14 hari, 200 mg 2 kali seminggu. Data dari 335 pasien dianalisa dalam penelitian ini. Total jumlah observasi farmakokinetika (PK) adalah 2.843 untuk bedaquilin dan 2.873 untuk M2. Sepuluh dari 335 pasien tidak memiliki observasi PK. Kurang dari 0,6% observasi PK berada di bawah batas kuantifikasi untuk setiap senyawa, yang kemudian dikeluarkan dari analisis. Dosis yang digunakan adalah 400 mg untuk 14 hari, 20 mg 2 kali seminggu. Konsentrasi Albumin awal 3,65 (3,61-3,7) g/dl, konsentrasi albumin pada keadaan *steady state* adalah 4,4 (4,01-4,07) g/dl, Waktu paruh sampai kembali ke keadaan *steady state* adalah 20,4 (17,7-23) dengan SIR (*Sampling Importance Resampling*) tingkat kepercayaan (CI) 95%.

Linezolid mempunyai data farmakokinetik sebagai berikut Linezolid adalah agen antibakteri dari golongan oksazolidinone yang efektif melawan sebagian besar strain bakteri Gram-positif aerobik dan mikobakteri. Linezolid bersifat bakteristatik terhadap *stafilokokus* dan *enterokokus*, serta bersifat bakterisida terhadap sebagian besar isolat *streptokokus*. Linezolid menunjukkan beberapa aktivitas *in vitro* terhadap bakteri *Gram-negatif* dan anaerob. Linezolid merupakan inhibitor enzim monoamine oxidase (MAO). Linezolid diserap secara ekstensif setelah pemberian oral dan memiliki ketersediaan hayati absolut sekitar 100%. Konsentrasi plasma maksimum dicapai dalam waktu sekitar 1 hingga 2 jam setelah pemberian dosis (*Tmax*) dan berkisar antara 8,1-12,9 mcg/mL setelah dosis tunggal serta 11,0-21,2 mcg/mL setelah pemberian dosis ganda. Penyerapan linezolid yang diberikan secara oral tidak terpengaruh secara signifikan oleh pemberian bersamaan dengan makanan, sehingga dapat diberikan tanpa

memperhitungkan waktu makan. Ekskresi melalui urine adalah cara utama ekskresi linezolid dan produk metabolitnya. Eliminasi melalui feses relatif kecil, dengan tidak ada obat induk yang teramati dalam feses dan hanya 6% dan 3% dari dosis yang diberikan ditemukan dalam feses sebagai metabolit *hidroksietil glisin* dan metabolit asam aminoetoksiasetat. Dalam kondisi *steady-state*, volume distribusi linezolid pada orang dewasa yang sehat adalah sekitar 40-50 liter. Total kliren linezolid diperkirakan sekitar 100-200 mL/menit, di mana sebagian besar tampaknya bersifat non-renal. Rata-rata kliren ginjal adalah sekitar 40 mL/menit, yang menunjukkan reabsorpsi tubular bersih, sementara kliren non-renal diperkirakan mencakup sekitar 65% dari total kliren, atau rata-rata 70-150 mL/menit. Waktu paruh linezolid diperkirakan antara 5 hingga 7 jam.¹⁵

Rekomendasi pengobatan selama 1 bulan dengan linezolid 600 mg dua kali sehari. Untuk pengobatan jangka panjang (jika ditoleransi hingga akhir pengobatan). Rekomendasi dosis maksimal 600 mg sekali sehari. Terlepas dari dosis yang digunakan, direkomendasikan pengawasan terapeutik obat (TDM) terhadap AUC dan penentuan MIC dari strain *Mycobacterium tuberculosis*. Target yang direkomendasikan adalah $AUC/MIC > 100$.¹⁴ Linezolid merupakan obat TB-RO dengan indeks terapi yang sempit.¹⁵ Linezolid harus mempertimbangkan *clearance* kreatinin dan berat badan untuk memaksimalkan pencapaian paparan terapeutik. Namun, karena variasi dosis individual yang tinggi, optimasi menggunakan TDM tampaknya diperlukan untuk menghindari toksisitas dan memaksimalkan dosis linezolid terutama jika pengobatan diperluakan dalam waktu yang lama.¹⁶ Penyesuaian dosis linezolid yang dipandu oleh PKOD dapat mengurangi variabilitas antarindividu dalam paparan obat dan meningkatkan tolerabilitas linezolid.¹⁷ Konsentrasi dasar linezolid meningkat secara signifikan pada pasien lanjut usia, sekitar 10 mg/L pada pasien berusia 65-80 tahun, diikuti dengan peningkatan tambahan 10 mg/L untuk setiap penambahan usia 10 tahun. PKOD direkomendasikan pada pasien lanjut usia yang menerima linezolid.²⁷

Literatur pertama yaitu “Optimasi Dosis Linezolid pada Pasien Kritis Berdasarkan Model Farmakokinetika Populasi: Studi Intervensi Prospektif di Dua tempat”. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek intervensi dari optimalisasi regimen linezolid yang dimediasi oleh apoteker klinis menggunakan model populasi farmakokinetika (PPK). Pasien yang diobati dengan linezolid di dua pusat pengobatan dari Januari 2020 hingga Juni 2021 secara retrospektif dimasukkan dalam kelompok kontrol; mereka yang diobati dari Juli 2021 hingga Juni 2022 secara prospektif dimasukkan dalam kelompok intervensi. Apoteker klinis mengoptimalkan regimen dosis sesuai dengan model PPK linezolid yang telah dipublikasikan pada kelompok intervensi. Pendekatan interrupted time series digunakan untuk menganalisis data. Insiden trombositopenia yang diinduksi linezolid (LIT), pencapaian target parameter farmakokinetik/farmakodinamik, dan reaksi obat merugikan (ADR) lainnya dibandingkan antara kedua kelompok. **Hasil:** Secara total, 77 dan 103 pasien masing-masing dimasukkan dalam kelompok kontrol dan intervensi. Kelompok intervensi memiliki insiden LIT dan ADR lainnya yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol (10,7% vs. 23,4%, $P = 0,002$; 1,0% vs. 7,8%, $P = 0,027$). Kelompok intervensi menunjukkan konsentrasi (C_{min}) dan rasio area di bawah kurva konsentrasi-waktu terhadap MIC (AUC_{24}/MIC) yang jauh lebih rendah ($P = 0,001$ dan $P < 0,001$). Tingkat C_{min} dan AUC_{24}/MIC dalam rentang target secara substansial lebih tinggi di kelompok intervensi (49,6% vs. 20,0%, P yang disesuaikan $< 0,05$; 48,1% vs. 25,6%, P yang disesuaikan $< 0,05$). Dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 600 mg 300 mg untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal ($eGFR < 60$ mL/min/1,73m²). Rekomendasi pengambilan sampel adalah sebelum penyesuaian dosis: 72 jam setelah pengobatan, 7-14 hari pengobatan. setelah penyesuaian dosis: 48 jam setelah penyesuaian dosis dan sebelum dosis berikutnya Kesimpulan dari penelitian ini adalah Intervensi oleh apoteker klinis mengurangi insiden LIT (*Linezolid Induce Thrombositopenia*) dan ADR lainnya. Implementasi dosis presisi yang

diinformasikan oleh model (MIPD) untuk linezolid secara signifikan meningkatkan tingkat C_{min} dan AUC_{24}/MIC dalam rentang target. Kami merekomendasikan pengurangan dosis linezolid yang dipandu MIPD untuk pasien dengan gangguan ginjal.

Literatur ke dua yaitu Pemantauan Linezolid untuk Meminimalkan Toksisitas (LIMMIT1): Tinjauan retrospektif multisenter untuk pasien yang menerima terapi Linezolid dan dampak Pemantauan Terapeutik Obat. Metode pada literatur ini adalah retrospektif untuk pasien yang diberikan linezolid antara Januari 2017 dan Desember 2019. Data dikumpulkan berdasarkan karakteristik pasien, terapi linezolid, dan hasilnya. Statistik deskriptif dilakukan pada semua pasien, dan perbandingan statistik dilakukan untuk semua pasien yang mengalami toksisitas linezolid dan yang tidak. Model regresi logistik multivariat dibangun untuk mengidentifikasi kovariat yang berkorelasi dengan toksisitas. Linezolid diberikan kepada 1050 pasien; dari jumlah tersebut, 381 tidak memenuhi kriteria inklusi dan 47 dikeluarkan karena terapi dihentikan karena alasan non-toksisitas. Dari 622 pasien yang tersisa, 105 (16,9%) dinilai mengalami toksisitas linezolid. Pasien yang mengalami toksisitas menunjukkan kreatinin dasar yang lebih tinggi (96,5 μ mol/L vs. 79 μ mol/L; $P = 0,025$), jumlah trombosit dasar yang lebih rendah ($225 \times 10^9/L$ vs. $278,5 \times 10^9/L$; $P = 0,002$), dan menerima terapi lebih lama (median 21 vs. 14 hari; $P < 0,001$) dibandingkan mereka yang tidak mengalami toksisitas. TDM linezolid dilakukan pada 144 pasien (23%). Regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa penyesuaian dosis yang dipandu TDM secara signifikan mengurangi kemungkinan toksisitas linezolid (aOR = 0,45; 95% CI 0,21–0,96; $P = 0,038$) dan durasi pengobatan lebih dari 28 hari tidak lagi secara signifikan terkait dengan toksisitas. Kesimpulan dari literatur ini adalah toksisitas yang membatasi pengobatan dengan linezolid tetap menjadi masalah dan menyarankan bahwa optimasi dosis yang dipandu TDM dapat mengurangi risiko toksisitas dan memfasilitasi durasi pengobatan yang lebih lama hingga lebih dari 28 hari

Literatur ke tiga yaitu “Pemantauan Kadar Obat Linezolid Dalam Darah: Analisis Retrospektif Monosentrik”. Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif observasional yang dilakukan pada pasien yang menerima dosis standar linezolid dan menjalani pemantauan kadar obat dalam darah rutin (TDM) untuk menilai variabilitas antar individu dalam paparan plasma, mengidentifikasi prevalensi pencapaian farmakodinamik optimal, dan menentukan apakah program TDM intensif diperlukan untuk beberapa kategori pasien. Analisis konsentrasi plasma linezolid dilihat dari C_{min} dan C_{max} dengan menggunakan metode kromatografi cair kinerja tinggi. Paparan obat harian diestimasi melalui AUC₂₄. Populasi penelitian dilakukan pada 92 orang yang mencakup 280 pengukuran untuk C_{min} dan 223 untuk pengukuran C_{max} . Dosis yang diberikan dalam penelitian kali ini adalah 600 mg setiap 12 jam (q12h) secara intravena ($n = 58$) atau oral ($n = 34$). Terdapat variabilitas yang luas pada nilai median (rentang interkuartil): 3,80 mg/liter (1,75 hingga 7,53 mg/liter) untuk C_{min} , 14,70 mg/liter (10,57 hingga 19,64) untuk C_{max} , dan 196,08 mg·h/liter (144,02 hingga 312,10 mg·h/liter) untuk AUC₂₄ yang diestimasi. C_{min} linezolid berkorelasi linear dengan AUC₂₄ yang diestimasi ($r^2 = 0,85$). Target farmakodinamik optimal (didefinisikan sebagai $C_{min} > 2$ mg/liter dan/atau rasio AUC₂₄/MIC₉₀ > 80) dicapai pada sekitar 60 hingga 70% kasus. Potensi paparan berlebihan (didefinisikan sebagai $C_{min} > 10$ mg/liter dan/atau AUC₂₄ > 400 mg·h/liter) didokumentasikan pada sekitar 12% kasus. Rekomendasi pengambilan sampel pada Linezolid Infus: Sebelum Pemberian dan 30 menit setelah infus intravena. Oral : selama 1 jam atau 2 jam setelah pemberian. Penelitian ini menunjukkan bahwa penerapan TDM mungkin sangat berharga pada sekitar 30% kasus dengan tujuan menghindari risiko toksisitas yang bergantung pada dosis atau kegagalan pengobatan. Ini menyoroti pentingnya TDM dalam memodifikasi dosis linezolid secara efektif untuk meminimalkan risiko efek samping dan memastikan keberhasilan terapi.

Literatur yang ke empat adalah “Hubungan antara Peningkatan Konsentrasi Plasma Linezolid dan

Kemunculan Toksisitas Berat dalam Pengobatan TB-MDR”.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara konsentrasi linezolid pada titik terendah dengan toksisitas berat. Metode yang digunakan adalah retrospektif. Pasien yang diambil sebagai sampel adalah pasien antara tahun 2011 sampai dengan 2017. Hasil utama adalah toksisitas mitokondria berat (*severe mitochondrial toxicity*/SMT) akibat linezolid, yang didefinisikan sebagai neurotoksisitas atau miotoksitas yang menyebabkan penghentian obat. SMT terjadi pada 57 dari 146 pasien yang termasuk (39%) dengan laju insiden 0,38 per tahun/orang (interval kepercayaan 95%, 0,30–0,49). Konsentrasi linezolid maksimum > 2 mg/L terdeteksi pada 52 pasien (35,6%), sementara konsentrasi rata-rata > 2 mg/L terdeteksi pada 22 pasien (15%). Rasio bahaya SMT adalah 2,35 (interval kepercayaan 95%, 1,26–4,38; $P = 0,01$) pada pasien dengan konsentrasi rata-rata > 2 mg/L dan 2,63 (1,55–4,47; $P < 0,01$) untuk SMT setelah deteksi pertama konsentrasi > 2 mg/L.

Literatur yang ke lima adalah “Paparan Linezolid Berkaitan dengan Anemia dan Trombositopenia pada Pasien yang Diberi Perawatan untuk TB-MDR”.

Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif pasien yang mendapat terapi TB-MDR di Georgia dari tahun 2015-2017. Pengambilan darah dilakukan 4 hingga 6 minggu setelah memulai pengobatan dengan linezolid 600 mg per hari dilakukan untuk analisis farmakokinetik (PK), termasuk konsentrasi linezolid terendah (C_{min}) dan area di bawah kurva dari 0 hingga 24 jam (AUC_{0–24}). Paparan linezolid didefinisikan menggunakan ambang batas yang dilaporkan dalam literatur. Sitopenia didefinisikan menggunakan skala kejadian *adverse event* (AE) NIH. Regresi logistik digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara paparan linezolid dan sitopenia. Di antara 76 pasien yang menerima linezolid dalam regimen pengobatan dasar dan memiliki data PK yang tersedia, kejadian AE sitopenia terjadi pada 30 (39,5%). Durasi median pengobatan linezolid adalah 526 hari. Tidak ada pasien yang memerlukan pengurangan dosis atau penghentian pengobatan karena sitopenia.

Median Cmin linezolid adalah 0,235 mg/L (rentang kuartil [IQR], 0,069 hingga 0,529), dan median AUC₀₋₂₄ adalah 89,6 mg h/L (IQR, 69,2 hingga 116,2). Sitopenia terkait dengan parameter farmakokinetik linezolid (Cmin $\geq$ 2 mg/L dan AUC₀₋₂₄ $\geq$ 160 mg). Sitopenia sering terjadi dengan penggunaan jangka panjang linezolid 600 mg/hari dan terkait dengan parameter farmakokinetik, tetapi tidak menyebabkan kebutuhan untuk menghentikan pengobatan MDR-TB.

Literatur yang ke 6 adalah “Neuropati yang Terkait dengan Linezolid pada Pasien dengan Tuberkulosis MDR/XDR di Shenzhen, Tiongkok, Cina”.

Pada penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan penggunaan Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) dan konsentrasi serum sebagai alat skrining toksisitas saraf dalam pengobatan pasien TB-MDR atau TB-XDR. Sebanyak 73 pasien yang menerima regimen TB-MDR/TB-XDR direkrut secara prospektif. MNSI digunakan untuk skrining neuropati perifer. Neuropati optic didiagnosa oleh dokter spesialis mata. Konsentrasi serum dicatat dan dihubungkan dengan neuropati.

Dari semua pasien, neuropati diamati pada 40% (29) selama pengobatan TB. Dari jumlah tersebut 20 (69%) mengalami neuropati perifer, dari jumlah tersebut, 20 (69%) mengalami neuritis perifer, tujuh (24%) neuritis optik, dan dua (7%) mengalami keduanya. Konsentrasi serum >2 mg/L teramati pada 17 (59%) pasien dengan neuropati dan 13 (30%) pasien tanpa neuropati. Terdapat perbedaan statistik yang signifikan antara kedua kelompok ($P=0,013$).

Waktu onset neuropati sejak dimulainya regimen yang mengandung linezolid adalah dalam 2 bulan pada delapan (28%) pasien, 2–6 bulan pada 18 (62%) pasien, dan >6 bulan pada tiga (10%) pasien. Enam belas (55%) pasien disesuaikan dengan dosis lebih rendah

300 mg linezolid per hari. Empat (14%) pasien dihapus linezolidnya secara permanen dari regimen mereka.

Literatur yang ke tujuh adalah Farmakokinetik dan Toksikodinamik Populasi Klinis. Penelitian ini dilakukan untuk menyelidiki hubungan antara farmakokinetik dan toksikodinamik linezolid serta menginformasikan strategi untuk mencegah dan mengelola toksisitas terkait linezolid. Empat puluh satu pasien menerima linezolid (600 mg setiap 12 jam). Model farmakokinetik/toksikodinamik berbasis mekanisme baru dikembangkan untuk menggambarkan pola waktu konsentrasi plasma linezolid dan trombosit. Konsentrasi linezolid 8,06 mg/liter (variabilitas antar pasien 101%) Simulasi memprediksi durasi pengobatan 5 dan 7 hari memiliki risiko yang jauh lebih rendah dibandingkan terapi 10 hingga 28 hari untuk trombosit $<100 \times 10^9$ /liter. Risiko toksisitas tidak berbeda secara signifikan antara terapi 14 dan 28 hari dan jauh lebih tinggi pada pasien dengan hitung trombosit dasar yang lebih rendah. Karena risiko toksisitas yang meningkat setelah durasi terapi linezolid yang lebih lama dan variabilitas antar pasien yang besar,

Penyesuaian dosis berdasarkan profil konsentrasi plasma linezolid dan hitung trombosit harus dipertimbangkan untuk meminimalkan trombositopenia yang terkait dengan linezolid. Secara keseluruhan, terapi oxazolidinon selama 5 hingga 7 hari bahkan pada dosis relatif tinggi diprediksi sama aman dengan terapi 10 hari linezolid 600 mg setiap 12 jam.

Literatur yang ke delapan adalah “Analisis Dry Blood Spot untuk Pemantauan Terapi Obat Linezolid pada Pasien dengan TB-MDR.

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan dan memvalidasi metode baru untuk TDM Linezolid pada pasien TB-MDR menggunakan pengambilan sampel darah (*Dry Blood Spot*). Sampel plasma, DBS Vena dan DBS kapiler di dapat secara bersamaan pada 8 pasien yang menerima Linezolid. Metode pengambilan sampel DBS dikembangkan dan divalidasi secara klinis dengan membandingkan hasil DBS dengan hasil plasma menggunakan regresi *Passing-Bablok* dan analisis *Bland-Altman*. Studi ini menunjukkan bahwa analisis DBS bersifat *reproducible*.

Nilai akurasi dan presisi antar-hari dan intra-hari dari tiga validasi, yang disajikan sebagai bias dan koefisien variasi (CV), kurang dari 17,2% untuk batas bawah kuantifikasi dan kurang dari 7,8% untuk tingkat lain. Metode ini menunjukkan tingkat pemulihan sekitar 95% dan efek matriks rendah kurang dari 8,7%. Spesimen DBS stabil pada 37°C selama 2 bulan dan pada 50°C selama 1 minggu. Rasio konsentrasi linezolid dalam sampel DBS terhadap konsentrasi dalam plasma adalah 1,2 (interval kepercayaan 95% [CI], 1,12 hingga 1,27). Paparan linezolid yang dihitung dari konsentrasi sampel DBS dan plasma menunjukkan kesesuaian yang baik. Kesimpulannya, analisis DBS untuk linezolid merupakan alat yang menjanjikan untuk mengoptimalkan pengobatan linezolid pada pasien TB-MDR.

Kesimpulan

Tuberkulosis tetap menjadi penyebab utama kematian dan morbiditas secara global. Program eliminasi TB belum mencapai target yang ditetapkan. Resistensi obat merupakan salah satu masalah yang harus dihadapi, sehingga memerlukan obat lain yang efektif untuk mengatasi pasien TB resistensi obat. Bedaquiline dan Linezolid merupakan obat utama (golongan A) untuk mengatasi TB resistensi obat. Bedaquiline dan Linezolid banyak menyebabkan efek samping diantaranya pemanjangan QTc, gangguan fungsi hati (peningkatan SGOT SGPT), gangguan penglihatan (*neuritis optica*), gangguan saluran pencernaan, *neuropati perifer*, gangguan hematologi (*anemia*, *trombositopenia*, *neutropenia*). Bedaquilin dan Linezolid juga merupakan obat dengan indeks terapi sempit. Selain itu Bedaquilin dan Linezolid mempunyai variasi farmakokinetik di beberapa pasien, sehingga dianjurkan untuk melakukan PKOD untuk mencapai tujuan terapi yang diinginkan dan mencegah atau meminimalkan efek samping atau toksisitas yang mungkin terjadi.

PKOD merupakan salah satu standar pelayanan kefarmasian di Rumah Sakit sesuai dengan PerMenkes No. 72 tahun 2016.¹⁹

PKOD sangat penting untuk dilakukan karena dengan PKOD kita bisa memastikan efektivitas dan keamanan pengobatan yang diberikan

berdasarkan kadar obat dalam darah, sehingga kita bisa mengetahui apakah obat yang kita berikan kadarnya memenuhi rentang terapi atau tidak, tetapi PKOD belum banyak dilakukan dalam pelayanan kefarmasian di Rumah Sakit yang ada di Indonesia, PKOD dilakukan hanya sebatas penelitian saja. Adapun yang menjadi kendala PKOD tidak bisa diimplenemtasikan adalah mahalnnya biaya pemeriksaan kadar obat di dalam darah dan belum tersedianya sarana dan prasarana laboratorium khusus pemeriksaan kadar obat dalam darah.

PKOD bisa digunakan sebagai salah satu cara untuk monitoring efektivitas dan keamanan penggunaan obat dengan kriteria indeks terapi sempit, obat bersifat nefrotoksik, Obat sitostatika, Obat antikoagulan, obat yang sering menimbulkan Reaksi Obat Tidak Diinginkan dan obat kardiovaskuler.

Salah satu cara yang mungkin bisa digunakan agar PKOD bisa berjalan di Indonesia adalah dengan cara PKOD menjadi salah satu parameter pemeriksaan pasien yang bisa ditanggung oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Kesehatan di Indonesia.

Daftar Referensi

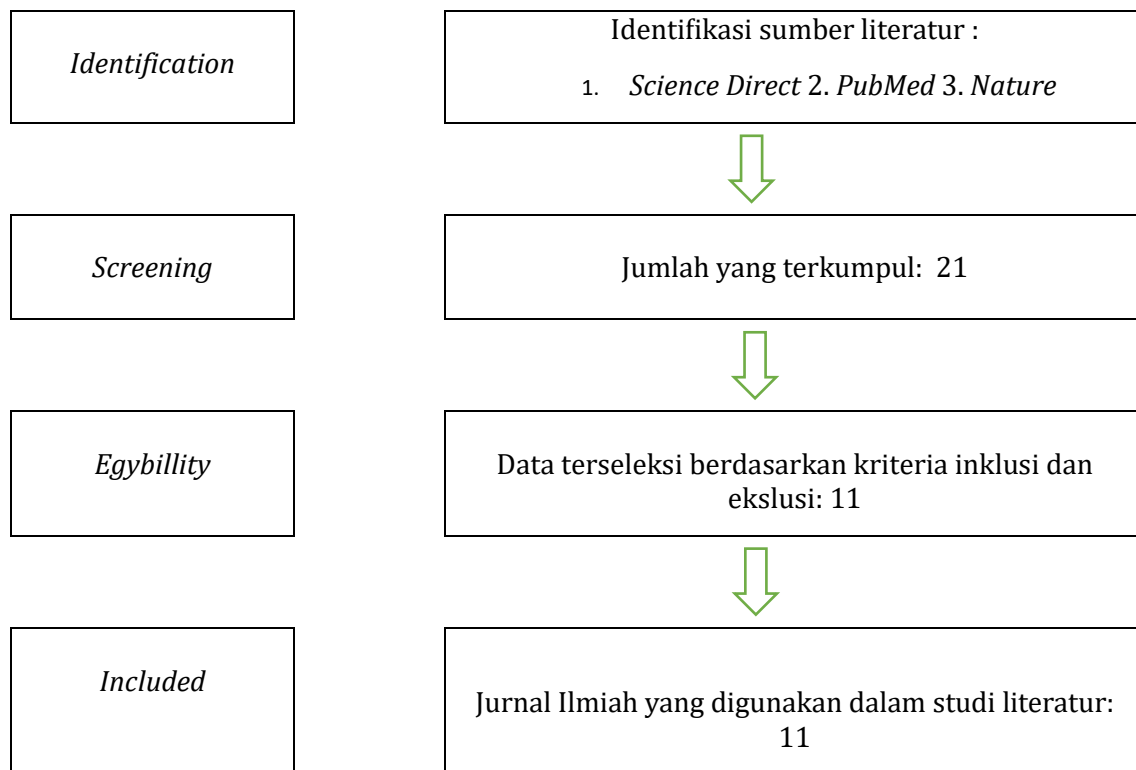
1. Kementrian Kesehatan RI , Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. HK.01.07/MENKES/755/2019 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis. Kementrian Kesehatan RI, 2019.
2. Global Tuberculosis Report 2023.; 2023. <https://iris.who.int/>.
3. Kementrian Kesehatan RI, Petunjuk Tekhnis Monitoring Efek Samping Obat secara Aktif (MESO Aktif) pada Pengobatan TBC Resistan Obat di Indonesia, Kementrian Kesehatan RI, 2022
4. Field SK. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Great promise or disappointment? *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(4):170-184. doi:10.1177/2040622315582325
5. Alffenaar JWC, Stocker SL, Forsman LD, et al. Clinical standards for the dosing and management of TB drugs. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.*

- 2022;26(6):483-499.
doi:10.5588/ijtld.22.0188
6. Koul A, Vranckx L, Dhar N, et al. Delayed bactericidal response of Mycobacterium tuberculosis to bedaquiline involves remodelling of bacterial metabolism. *Nat Commun.* 2014;5:3369. doi:10.1038/ncomms4369
7. Field SK. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Great promise or disappointment? *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(4):170-184. doi:10.1177/2040622315582325
8. Chang V, Ling R, Velen K, Fox G. Individualised treatment for multidrug-resistant tuberculosis in New South Wales, Australia. *Aust N Z J Public Health.* 2021;45(5):437-442. doi:10.1111/1753-6405.13144
9. Triandini E, Jayanatha S, Indrawan A, et al. Metode Systematic Literature Review Untuk Identifikasi Platform Dan Metode Pengembangan Sistem Informasi Di Indonesia. Vol 1. <https://www.google.com>
10. Siswanto, Systematic Review Sebagai Metode Penelitian Untuk Mensintesis Hasil-Hasil Penelitian: Sebuah Pengantar. Balitbangkes Kemenkes RI, 2010
11. Rahayu S, Hosizah H. Implementasi Sistem Rujukan Layanan Kesehatan: Systematic Literature Review. *Indonesian of Health Information Management Journal (INOHIM).* 2021;9(2):138-152. doi:10.47007/inohim.v9i2.312
12. Koul A, Vranckx L, Dhar N, et al. Delayed Bactericidal Response Of Mycobacterium Tuberculosis To Bedaquiline Involves Remodelling Of Bacterial Metabolism. *Nat Commun.* 2014;5:3369. doi:10.1038/ncomms4369
13. Sturkenboom MGG, Märtsen AG, Svensson EM, et al. Population Pharmacokinetics and Bayesian Dose Adjustment to Advance TDM of Anti-TB Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(6):685-710. doi:10.1007/s40262-021-00997-0
14. Ripamonti D, Cattaneo D, Sacco Hospital L, et al. Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring and Individualization of Linezolid.
15. Dheda K, Mirzayev F, Cirillo DM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1). doi:10.1038/s41572-024-00504-2
16. Wicha SG, Mair A, Chiriac U, et al. Population Pharmacokinetics And Toxicodynamics Of Continuously Infused Linezolid In Critically Ill Patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;59(5). doi:10.1016/j.ijantimicag.2022.106572
17. Cattaneo D, Gervasoni C, Cozzi V, Castoldi S, Baldelli S, Clementi E. Therapeutic Drug Management Of Linezolid: A Missed Opportunity For Clinicians? *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(6):728-731. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.08.023
18. Liu T, Yuan Y, Wang C, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Linezolid And Exploring Optimal Regimens and A Toxicity-Related Nomogram In Elderly Patients: A Multicentre, Prospective, Non-Interventional Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* Published online June 14, 2024. doi:10.1093/jac/dkae188
19. Kementerian Kesehatan RI, Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 72 Tahun 2016. Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit, Kementerian Kesehatan RI, 2019
20. Köhler N, Karaköse H, Grobbel HP, et al. A Single-Run HPLC-MS Multiplex Assay for Therapeutic Drug Monitoring of Relevant First- and Second-Line Antibiotics in the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. *Pharmaceutics.* 2023;15(11). doi:10.3390/pharmaceutics15112543
21. Maranchick NF, Peloquin CA. Role Of Therapeutic Drug Monitoring In The Treatment Of Multi-Drug Resistant Tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2024;36. doi:10.1016/j.jctube.2024.100444
22. Svensson EM, Dosne AG, Karlsson MO. Population Pharmacokinetics of Bedaquiline and Metabolite M2 in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis: The Effect of Time-Varying Weight and Albumin. *CPT*

- Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2016;5(12):682-691.
doi:10.1002/psp4.12147
23. Shi L, Zhang Y, Duan L, et al. Dose Optimisation Of Linezolid In Critically Ill Patients Based On A Population Pharmacokinetic Model: A Two-Centre Prospective Interventional Study. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(2). doi:10.1016/j.ijantimicag.2023.106881
 24. Lau C, Marriott D, Bui J, et al. Linezolid Monitoring To Minimise Toxicity (LIMMIT1): A Multicentre Retrospective Review Of Patients Receiving Linezolid Therapy And The Impact Of Therapeutic Drug Monitoring. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;61(5). doi:10.1016/j.ijantimicag.2023.106783
 25. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, et al. Therapeutic Drug Monitoring Of Linezolid: A Retrospective Monocentric Analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4605-4610. doi:10.1128/AAC.00177-10
 26. Graciaa DS, Kipiani M, Magee MJ, et al. Linezolid Exposure is Associated with Cytopenias in Patients Treated for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(9). doi:10.1128/aac.00408-22
 27. Zhang P, Li W, Chen X, et al. Linezolid-Associated Neuropathy in Patients with MDR/XDR Tuberculosis in Shenzhen, China. *Infect Drug Resist*. 2022;15:2617-2624. doi:10.2147/IDR.S365371
 28. Vu DH, Bolhuis MS, Koster RA, et al. Dried Blood Spot Analysis For Therapeutic Drug Monitoring Of Linezolid In Patients With Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5758-5763. doi:10.1128/AAC.01054-12

Tabel 1. Ringkasan PICO

Komponen	Keterangan
<i>Population/Problem</i>	Pemantauan Kadar Obat dalam Darah
<i>Intervention</i>	Pemantauan Kadar Obat dalam Darah pasien Tuberkulosis Resistensi Obat
<i>Comparison</i>	n/a
<i>Outcome</i>	Pemantauan Kadar Obat dalam Darah Bedaquilin dan Linezolid pasien Tuberkulosis Resistensi Obat



Gambar 1. Diagram Alir PRISMA

Tabel 2. Ekstraksi Data Bedaquiline

No	Judul	Penulis	Tempat Penelitian
1.	<i>A Single-Run HPLC–MS Multiplex Assay for Therapeutic Drug Monitoring of Relevant First- and Second-Line Antibiotics in the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis</i> ²⁰	Niklas Köhler, at al.	<i>Medical Clinic of the Research Center Borstel, Borstel, Germany between March 2019 and February 2020.</i>
2.	<i>Role of therapeutic drug monitoring in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis</i> ²¹	Nicole Maranchick, Charles Peloquin	F. <i>Department of Pharmacotherapy and Translational Research, College of Pharmacy, University of Florida, Gainesville, FL, USA</i> A.
3.	<i>Population Pharmacokinetics of Bedaquiline and Metabolite M2 in Patients With Drug-Resistant Tuberculosis: The Effect of Time-Varying Weight and Albumin</i> ²²	EM Svensson*, A-G Dosne and MO Karlsson	<i>Janssen Pharmaceuticals</i>

Tabel 3. Ekstraksi Data Linezolid

No	Judul	Penulis	Tempat Penelitian
1	<i>Dose optimisation of linezolid in critically ill patients based on a population pharmacokinetic model: A two-centre prospective interventional study</i> ²³	Shi, Y. Zhang, Duan et al.	<i>Intensive Care Unit (ICU) and emergency ICU of the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University and Suzhou Science and Technology Town Hospital (Suzhou, China).</i>
2	<i>Linezolid Monitoring to Minimise Toxicity (LIMMIT1): A multicentre retrospective review of patients receiving linezolid therapy and the impact of therapeutic drug monitoring</i> ^{23,24}	Cindy Lau, Deborah Marriott, Jessica Bui, at al	<i>Blacktown Hospital, Concord Hospital, Gosford and Wyong Hospitals, John Hunter Hospital, Prince of Wales Hospital, Royal North Shore Hospital, Royal Prince Alfred Hospital, St George Hospital, St Vincent's Hospital Sydney and Westmead Hospital.</i>
3	<i>Therapeutic Drug Monitoring of Linezolid: a Retrospective Monocentric Analysis</i> ²⁵	Federico Pea, Mario Furlanut, Piergiorgio Cojutti	<i>Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Azienda Ospedaliero-Universitaria, University of Udine</i>
4.	<i>Association Between increased Linezolid Plasma Concentrations and the Development of Severe</i>	Johannes Eimer, Mathilde Fréchet-	<i>Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris)</i>

<i>Toxicity in Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment</i> ²⁶		Jachym, Damien Le Dû, et al	
5.	<i>Linezolid Exposure is Associated with Cytopenias in Patients Treated for Multidrug-Resistant Tuberculosis</i> ²⁶	Daniel S. Gracia, Maria Kipiani, Matthew, et al	<i>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA</i>
6.	<i>Linezolid-Associated Neuropathy in Patients with MDR/XDR Tuberculosis in Shenzhen, China</i> ²⁷	Zhang peize, Li wie, Liu Miaona et. al	<i>Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Institute, Beijing, People's Republic of China</i>
7.	<i>Clinical Population Pharmacokinetics and Toxicodynamics of Linezolid.</i>	Boak lauren M, Rayner Cralg R, Grayson M Lindsay et al.	<i>Drug Delivery, Disposition and Dynamics, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Parkville, Australia</i>
8.	<i>Dried Blood Spot Analysis for Therapeutic Drug Monitoring of Linezolid in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis</i> ²⁸	Vu D H, Bolhuls M S, Koster R A. et al.	<i>University of Groningen, Department of Pharmacotherapy and Pharmaceutical Care, Groningen, The Netherlands</i>

Tabel 4. Parameter Farmakokinetik Bedaquiline

Reference	Dosis Dewasa	Parameter Farmakokinetik	Rekomendasi waktu pengambilan sampel
Niklas Köhler, at al.	600 mg 300 mg	Target AUC/MIC: >74,6 Pasien 1 MIC: 0.015 TDM: 2703,33 TDM: 2703,33 Pasien 2 MIC: 2 TDM: 54,03	Darah diambil tepat sebelum, dan beberapa saat setelah konsumsi obat
Nicole F. Maranchick, Charles A. Peloquin	400 mg daily or 200 mg TIW	Cmax: (mg/L) Week 2: 2.8–3.3, Week 8: 1.7, Week 24: 1.3. Cmin: (mg/L). Week 2 (24 h): 0.73–0.96, Week 8 (48 h): 0.62, Week 24 (48 h): 0.36	2 dan 5–6 jam
EM Svensson*, A-G Dosne	400 mg untuk 14 hari, 200	T max (h) :4-6 Ao 3,65 (3,61-3,7) g/dl, Ass 4,4 (4,01-4,07) g/dl, T1/2, 20,4 (17,7-23)	Sebelum pemberian dan 1, 3, 5, 6, 8, 12, dan 24

and MO mg 2 kali , SIR 95% CI. jam setelah pemberian
Karlsson seminggu obat

Tabel 5. Parameter Farmakokinetik Linezolid

Referensi	Dosis Dewasa	Parameter Farmakokinetik	Rekomendasi waktu pengambilan sampel
Shi, Y. Zhang, Duan et al.	600 mg 300 mg untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal (eGFR < 60 mL/min/1.73m ²)	Grup Kontrol AUC/MIC: 526.3 (330.2, 730.7) CL (L/h): 2.1 (1.6, 2.9) Vd (L): 33.8 (25.6, 49.1) Grup Intervensi AUC/MIC: 363.6 (273.0, 470.6) CL (L/h): 2.5 (1.9, 3.8) Vd (L): 39.9 (26.8, 56.2)	Sebelum penyesuaian dosis: 72 jam setelah pengobatan, 7-14 hari pengobatan. Setelah penyesuaian dosis: 48 jam setelah penyesuaian dosis dan sebelum dosis berikutnya.
Cindy Lau, Deborah Marriott, Jessica Bui, et al	1200 mg	Median kreatinin (88 µmol/L vs. 80 µmol/L; P = 0.037), Konsentrasi pertama yang diukur memiliki median 8.25 mg/L (IQR 2.75-14.78)	hari ke 5
Federico Pea, Mario Furlanut, Piergiorgio Cojutti	600 mg	Cmin: 3,80 mg/L [1,75 hingga 7,53 mg/L]. Cmax: 14,70 mg/L [10,57 hingga 19,64 mg/L]. AUC0-24: 196,08 mg h/L [144,02 hingga 312,10 mg h/L]	Infus: Sebelum Pemberian dan 30 menit setelah infus intravena. Oral: selama 1 jam atau 2 jam setelah pemberian
Johannes Eimer, Mathilde Fréchet-Jachym, Damien Le Dû, et al	600 mg	Toksistas Mitokondrial Parah (SMT) muncul pada 57/146 pasien dengan laju insiden 0,38 per orang-tahun (95% CI; 0,30-0,49). Konsentrasi palung maksimal sebesar >2 mg/L terdeteksi pada 52 pasien, dan nilai mean konsentrasi palung >2 mg/L sebanyak 22 pasien.	Tepat sebelum pemberian dosis dan setidaknya telah menerima terapi selama 4 Minggu
Daniel Gracia, Maria Kipiani, Matthew, et al	600 mg	Dari 76 pasien yang menerima terapi Linezolid, kejadian ES sitopenia terjadi pada 30 pasien dengan laju insiden 46/100 orang/tahun. Median durasi terapi dengan Linezolid adalah 526 hari. Tidak terdapat pasien yang membutuhkan pengurangan dosis atau interupsi lainnya sesuai kriteria yang telah ditentukan terkait kejadian ES	5-6 sampel darah pradosis dan 2, 4 hingga 6, 8 hingga 10, 12, dan 24 jam pasca pemberian dosis

		sitopenia. Median Cmin Linezolid adalah 0,235 mg/L (IQR, 0,069-0,529), dan median AUC0-24 adalah 89,6 mg.h/L (IQR,69,2-116,2), kejadian sitopenia dikaitkan dengan parameter PK Linezolid Cmin >2mg/L dan AUC0-24 >160 mg.h/L	
Zhang peize, Li wie, Liu Miaona et. Al	600 mg dan 300 mg	Sebanyak 73 pasien memenuhi kriteria sampel. Kejadian neuropati muncul pada 29 pasien; 20 mengalami neuritis perifer, 7 neuritis optik, dan 2 mengalami keduanya. Konsentrasi palung >2 mg/L ditemukan pada 17 pasien dengan neuropati dan 13 pasien tanpa neuropati; terdapat perbedaan signifikan secara statistik di antara keduanya. Waktu onset terjadinya neuropati muncul dalam 2 bulan pada 8 pasien, 2-6 bulan pada 18 pasien, dan >6 bulan pada 3 pasien. Terdapat 16 pasien yang mengalami penurunan dosis menjadi 300 mg sehari, dan 4 pasien dihentikan secara permanen dari regimen Linezolid.	0-30 menit sebelum pemberian dosis oral
Boak lauren M, Rayner Cralg R, Grayson M Lindsay et al.	600 mg	Sebanyak 41 pasien dengan rata-rata durasi pemberian 22 hari dan total seluruhnya terdapat 42 pengobatan yang evaluasi dimana 1 orang mendapatkan terapi Linezolid pada 2 kesempatan terpisah. Median AUC24 selama 7 hari sebesar 198 mg.h/L. IC50 diperkirakan sebesar 8,06 mg/L. Resiko toksisitas secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan angka awal platelet lebih rendah. Terjadi peningkatan resiko toksisitas pada penggunaan Linezolid jangka panjang sehingga membutuhkan pemantauan lebih ketat	Tepat sebelum pemberian dosis dan 2, 4, dan 8 jam setelah pemberian dosis
Vu D H, Bolhuls M S, Koster R A.	600 mg dan 300 mg	AUC0-12 (mg.h/L) dengan dosis 300mg 2x sehari (50,9) dan dosis 600mg 2x sehari (126,9); Cmax (mg/L) 8,8 dan 16,5; Tmax (h) 1,9 dan 1,9; t1/2 (h) 4,6 dan 7,5; Cl (L/h) 4,9 dan 3,1; Vd (L) 32,6 dan 34,8	VDBS: Tepat sebelum pemberian obat, dan 1, 2, 3, 4, dan 8 jam setelah pemberian dosis DBS: Tepat sebelum pemberian obat, 2 dan 8 jam setelah pemberian obat