

## Pengaruh Linezolid terhadap Timbulnya Neuropati Optik pada Tuberkulosis Paru *Multidrug Resistance*: Laporan Kasus

Yuni Aryanti<sup>1</sup>, Fauna Herawati<sup>2</sup>, Umi Fatmawati<sup>3</sup>, Soedarsono<sup>4,5</sup>, Lukisiari Agustini<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup>Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

<sup>3</sup>Instalasi Farmasi Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

<sup>4</sup>KSM Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

<sup>5</sup>Subbagian Pulmonologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia

<sup>6</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

<sup>7</sup>KSM Ilmu Kesehatan Mata, Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

### Abstrak

Penemuan kasus tuberkulosis (TB) resisten obat (RO) di Indonesia adalah sebesar 12.531 dengan cakupan 51% di tahun 2022. Linezolid merupakan antibiotik dari kelompok oksazolidinon, dan merupakan salah satu obat dalam terapi TB RO. Linezolid memiliki farmakokinetika nonlinier, distribusi di mata 40%, ikatan obat protein 15%, diperlukan penyesuaian dosis dan frekuensi pemberian secara individual. Kasus neuropati optik akibat linezolid di Indonesia hingga kini masih jarang ditemukan, sehingga menjadi nilai lebih bagi laporan kasus di Dr. Soetomo General Academic Hospital ini. Pasien wanita 46 tahun dengan berat badan 40 kg dan tinggi badan 157 cm (*underweight*), didiagnosis TB *multidrug resistance* (MDR) primer dan hipotiroid. Pasien menjalani pemeriksaan awal mata, dinyatakan normal fundus dan tidak ada kelainan. Pasien memulai terapi TB regimen individual (pengobatan jangka panjang) sejak 25 Mei 2023 dengan fase intensif enam bulan, yaitu kombinasi bedakuinin 400 mg, levofloksasin 750 mg, linezolid 450 mg, clofazimin 100 mg, sikloserin 500 mg, dan vitamin B6 100 mg. Neuropati optik muncul setelah penggunaan linezolid selama enam bulan yang ditandai dengan skotoma sentral. Linezolid dihentikan tanggal 18 Januari 2024, dan setelah 5 bulan kondisi mata pasien mengalami perbaikan. Neuropati optik akibat linezolid adalah proses reversibel, dan memiliki kemungkinan 2,6 kali lebih besar pada BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup> sehingga dosis linezolid 300 mg tiap 24 jam dapat disarankan pada pasien *underweight*. Pemantauan awal dan berkala setiap bulan efek neuropati optik akibat linezolid selama pengobatan sangat diperlukan, terutama pada pasien *underweight*.

**Kata kunci:** linezolid, neuropati optik, tuberkulosis *multidrug resistance*, *underweight*

## Effect of Linezolid on the Onset of Optic Neuropathy in Multidrug-Resistance Pulmonary Tuberculosis: a Case Report

### Abstract

Drug resistance tuberculosis (DR-TB) case-finding in Indonesia is 12,531 with 51% coverage by 2022. Linezolid is an antibiotic from the oxazolidinone group and is one of the drugs in the treatment for DR-TB. Linezolid has non-linear pharmacokinetics, distribution in the eye is 40%, protein drug binding is 15%, requiring individualized dose and frequency of administration adjustments. Cases of linezolid-induced optic neuropathy in Indonesia are still rare, which is an added value for this case report at Dr Soetomo General Academic Hospital. The patient was a 46-year-old female with a weight of 40 kg and a height of 157 cm (*underweight*), diagnosed with primary multidrug resistance (MDR) TB and hypothyroidism. The patient underwent an initial eye examination, which revealed a normal fundus and no abnormalities. The patient started an individualized TB regimen (long-term treatment) on 25 May 2023 with a six-month intensive phase, which included a combination of bedaquiline 400 mg, levofloxacin 750 mg, linezolid 450 mg, clofazimine 100 mg, cycloserine 500 mg, and vitamin B6 100 mg. Optic neuropathy appeared after six months of linezolid, characterized by central scotoma. Linezolid was discontinued on 18 January 2024, and after 5 months the patient's eye condition had improved. Linezolid-induced optic neuropathy is a reversible process, and has a 2.6 times greater likelihood in BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup> so a linezolid dose of 300mg every 24 hours can be advised in underweight patients. Early and periodic monthly monitoring of the effects of linezolid-induced optic neuropathy during treatment is necessary especially in underweight patients.

**Keywords:** linezolid, multidrug resistance tuberculosis, optic neuropathy, underweight

**Korespondensi:** Fauna Herawati, Departemen Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, email: fauna@staff.ubaya.ac.id

## Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) di Indonesia masih menduduki peringkat ketiga di dunia. Insiden TB di Indonesia sebesar 969.000 kasus per tahun, terdapat notifikasi kasus TB tahun 2022 sebesar 724.309 kasus (75%), atau masih terdapat 25% yang belum ternotifikasi.<sup>1</sup> TB disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).<sup>2</sup> TB resisten obat (TB RO) terdiri dari resisten terhadap rifampisin, kondisi ini disebut TB *rifampicin-resistance* (TB-RR) dan MTB yang resisten terhadap minimal rifampisin dan isoniazid yang disebut TB *multidrug resistance* (TB-MDR).<sup>2</sup>

Estimasi kasus TB-MDR atau TB-RR tahun 2021 adalah sebanyak 28.000, yang mengalami peningkatan sebesar 17%, dan *rate* per 100.000 penduduk mengalami peningkatan sebesar 15% dari tahun 2020.<sup>1</sup> Pada tahun 2022, penemuan kasus TB RO sebanyak 12.531 dengan cakupan 51%, capaian kasus TB RR dan/atau TB MDR yang memulai pengobatan lini kedua sebesar 65% dan angka keberhasilan pengobatan TB RO sebesar 51%.<sup>1</sup> Keberhasilan pengobatan tersebut memerlukan pemantauan terapi baik efektivitas maupun keamanannya.

Linezolid merupakan antibiotik dari kelompok oksazolidinon, dan merupakan salah satu obat dalam regimen terapi TB RO.<sup>2</sup> Linezolid memiliki farmakokinetika non linier dengan distribusi di mata sebanyak 40%, dengan ikatan obat protein sebanyak 15%, diperlukan penyesuaian dosis dan frekuensi pemberian secara individual.<sup>3</sup> Pasien TB yang *underweight*, memiliki kadar albumin yang rendah sehingga berisiko distribusi obat ke jaringan termasuk mata meningkat yang berisiko menyebabkan neuropati optik.

Studi observasional pemantauan keamanan obat linezolid oleh jaringan tuberkulosis global World Health Organization (WHO) yang dilakukan di 45 pusat penelitian di 26

negara antara Juli 2017 dan Agustus 2019 menunjukkan 518 pasien yang menerima regimen yang mengandung linezolid menunjukkan jumlah *adverse event* (AE) neuropati optik sebesar 1,6%.<sup>4</sup> Di Indonesia, pelaporan kejadian tidak diharapkan (KTD) terbanyak pada TB RO antara lain mual, muntah ringan, nyeri persendian, nafsu makan berkurang, rasa kebas/kesemutan pada tangan atau kaki, indikasi rawat inap hingga meninggal.<sup>1</sup> Hal tersebut menunjukkan bahwa kasus neuropati optik yang ditimbulkan oleh linezolid di Indonesia juga jarang terjadi. Laporan kasus ini ingin memaparkan kejadian neuropati optik yang ditimbulkan oleh linezolid di Indonesia khususnya pada pasien *underweight*. Laporan kasus ini telah mendapatkan persetujuan dari keluarga pasien.

## Presentasi Kasus

Pasien wanita, 46 tahun, dengan berat badan 40 kg dan tinggi badan 157 cm (*underweight*), datang ke Poli TB-MDR pada 25 Mei 2023 sebagai rujukan dari rumah sakit lain dengan keluhan sesak napas sejak satu tahun terakhir. Sesak terutama terjadi saat beraktivitas dan pada malam hari. Pasien juga mengalami batuk berdahak sejak satu tahun lalu, disertai keringat dingin, dan penurunan berat badan yang drastis. Hasil pemeriksaan GeneXpert sputum pada 6 April 2023 dan 12 Mei 2023 menunjukkan MTB *detected* dan *rifampicin resistance detected*. Hasil foto toraks tanggal 25 Mei 2023 menunjukkan fibroinfiltrat disertai *multiple* cavitas di suprahilar kanan dan parahilar kiri, tampak pola reticulonodular di paru kanan dan parahilar kiri. Hasil pemeriksaan tiroid pada 17 April 2023 menunjukkan kadar *free thyroxine* (FT4) 0,59 ng/dL dan *thyroid-stimulating hormone* (TSH) 4,144  $\mu$ UI/mL. Pasien memiliki riwayat penyakit *rheumatoid arthritis* (RA) sejak 2013

dengan pengobatan metilprednisolon tablet 4 mg setiap 12 jam per oral dan tablet asam mefenamat tablet 500 mg, tetapi pasien tidak rutin kontrol ke dokter. Hasil pemeriksaan penunjang dapat dilihat pada Tabel 1.

Pasien didiagnosis TB-MDR primer dan hipotiroid. Pasien menjalani pemeriksaan awal terkait kondisi mata tanggal 19 Mei 2023, yang menunjukkan *visus oculi dextra* (VOD) 5/5 dan *visus oculi sinistra* (VOS) 5/5 tes Ishihara *oculi dextra* (OD) 38/38 dan *oculi sinistra* (OS) 38/38. Konfrontasi dan gerak bola mata (GBM) ODS dalam batas normal, serta funduskopi ODS dalam batas normal. Pada 22 Mei 2023, hasil pemeriksaan mata menunjukkan VOD, VOS, tes Ishihara, konfrontasi, GBM, funduskopi ODS dalam batas normal sama seperti sebelumnya dengan *optical coherence tomography* (OCT) *oculi dextra sinistra* (ODS) dalam batas normal serta *humphrey field analyzer* (HFA) tidak ada defek lapang pandangan ODS.

Pasien memulai terapi TB regimen individual (pengobatan jangka panjang) sejak 25 Mei 2023, dengan fase intensif, yang terdiri dari terapi kombinasi: bedakuinin (Bdq) 400 mg, levofloksasin (Lfx) 750 mg, linezolid (Lzd) 450 mg, clofazimin (Cfz) 100 mg, sikloserin (Cs) 500mg, dan vitamin B6 100 mg setiap 24 jam per oral. Pasien juga mendapatkan obat oral levotiroksin 100 mcg setiap 24 jam per oral.

Bulan November 2023, pasien mengeluh pandangan kedua matanya kabur dan mata terasa kering serta berpasir setelah 6 bulan mengonsumsi antituberkulosis (OAT) oral. Pada 18 Januari 2024, pasien ke poli mata dengan hasil pemeriksaan mata yaitu VOD 6/38 PHNI; VOS 6/38 ph 6/30; tekanan intraokular *dextra sinistra* (DS) 12/13 mmHg; tes Ishihara *oculi dextra* (OD) 32/38 dan *oculi sinistra* (OS) 36/38; OCT ODS didapatkan penebalan *retinal nerve fiber layer* (RNFL) *inferior OD, thinning RNFL superior OS*,

**Tabel 1 Hasil Pemeriksaan Penunjang**

| Pemeriksaan Penunjang                    | Tanggal                                                       |           |                                                               |                                                                                                                                                                                   |              |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                          | 6-Apr-23                                                      | 17-Apr-23 | 12 Mei 2023                                                   | 25 Mei 2023                                                                                                                                                                       | 23 Juni 2024 |
| GeneXpert sputum                         | MTB <i>detected</i> dan <i>rifampicin resistance detected</i> |           | MTB <i>detected</i> dan <i>rifampicin resistance detected</i> |                                                                                                                                                                                   |              |
| <i>Free thyroxine</i> (FT4)              | 0,59 ng/dL                                                    |           | 0,53 ng/dL                                                    |                                                                                                                                                                                   |              |
| <i>Thyroid-stimulating hormone</i> (TSH) | 4,144 μUI/mL                                                  |           | 1,887 μUI/mL                                                  |                                                                                                                                                                                   |              |
| Foto toraks                              |                                                               |           |                                                               | Fibroinfiltrat disertai <i>multiple cavitas</i> di <i>suprahilar</i> kanan dan <i>parahilar</i> kiri, tampak pola <i>reticulonodular</i> di paru kanan dan <i>parahilar</i> kiri. |              |

**Tabel 2 Hasil Pemeriksaan Mata**

| <b>Tanggal</b>   | <b>Hasil Pemeriksaan</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19 Mei 2023      | VOD 5/5 dan VOS 5/5<br>Tes Ishihara, OD 38/38 dan OS 38/38<br>Konfrontasi dan GBM ODS dalam batas normal<br>Funduskopi ODS dalam batas normal                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 22 Mei 2023      | VOD 5/5 dan VOS 5/5<br>Tes Ishihara OD 38/38 dan OS 38/38<br>Konfrontasi dan GBM ODS dalam batas normal<br>Funduskopi ODS dalam batas normal<br>OCT pada ODS dalam batas normal<br>HFA tidak ada defek lapang pandangan ODS                                                                                                                                                                                                   |
| 18 Januari 2024  | VOD 6/38 PHNI; VOS 6/38 ph 6/30<br>Tekanan intraokular DS 12/13 mmHg<br>Tes Ishihara, OD 32/38 dan OS 36/38<br>Konfrontasi dan GBM ODS dalam batas normal<br>Funduskopi ODS dalam batas normal<br>OCT pada ODS, didapatkan penebalan RNFL <i>inferior</i> OD; <i>thinning</i> RNFL <i>superior</i> OS<br>HFA pada ODS, didapatkan skotoma sentral<br>Kesimpulan: ODS <i>suspect optic neuropathy ec</i> linezolid.            |
| 15 Februari 2024 | VOD 6/19 ph 6/15 dan VOS 6/24 ph 6/25<br>Tekanan intraokular DS 14/14 mmHg<br>Tes Ishihara, OD 32/38 dan OS 36/38<br>Konfrontasi dan GBM ODS dalam batas normal<br>Funduskopi ODS dalam batas normal<br>OCT pada ODS, didapatkan penebalan RNFL <i>inferior</i> OD, <i>thinning</i> RNFL <i>superior</i> OS<br>HFA pada ODS, didapatkan skotoma sentral<br>Kesimpulan: ODS <i>suspect toxic optic neuropathy ec</i> linezolid |

VOD (*visus oculi dextra*); VOS (*visus oculi sinistra*); OD (*oculi dextra*); OS (*oculi sinistra*); GBM (gerak bola mata); ODS (*oculi dextra sinistra*); OCT (*optical coherence tomography*); RNFL (*retinal nerve fiber layer*); HFA (*humphrey field analyzer*); DS (*dextra sinistra*)

HFA ODS: didapatkan skotoma sentral dan pasien didiagnosa ODS *suspect optic neuropathy ec* Lzd (hasil pemeriksaan mata dapat dilihat pada Tabel 2). Pasien menerima terapi larutan steril tetes mata natrium klorida 4,4 mg dan kalium klorida 0,8 mg sebanyak 1 tetes setiap 6 jam, Lzd dihentikan, serta OAT (Lfx 750 mg, Cfz 100 mg, dan Cs 500 mg) tetap dilanjutkan hingga bulan ke-12. Pada 15 Februari 2024, evaluasi kondisi mata menunjukkan adanya perbaikan pada VOD 6/19 ph 6/15 dan VOS 6/24 ph 6/25; tekanan intraokuler DS 14/14 mmHg; tes Ishihara OD 32/38 dan OS 36/38 dengan hasil OCT pada ODS masih didapatkan penebalan RNFL *inferior* OD, *thinning* RNFL *superior* OS;

serta pemeriksaan HFA pada ODS masih didapatkan skotoma sentral. Pemberian obat tetes mata tetap dilanjutkan, dan penambahan terapi asam folat 1 mg tiap 24 jam per oral.

Pada 20 Juni 2024, saat pasien rawat inap, diketahui hasil foto toraks *anteroposterior* menunjukkan TB paru dan *schwarte* kanan atas, *cor* tidak tampak kelainan, dan adanya riwayat ODS *toxic optic neuropathy ec* Lzd. Pada 23 Juni 2024, didapatkan hasil FT4 0,53 ng/dL dan TSH 1,887  $\mu$ UI/mL.

### **Pembahasan**

Pasien didiagnosis TB-MDR primer dan hipotiroid, di mana hipotiroid dan RA

menjadi faktor risiko individu mudah tertular penyakit TB. Penelitian kohort berbasis populasi retrospektif menunjukkan insiden TB paru 2,99 kali lebih besar pada kelompok RA dibandingkan kelompok non-RA (25,3 vs 8,46 per 10.000 orang-tahun).<sup>5</sup> Setelah dilakukan penyesuaian usia, jenis kelamin, dan *Charlson Comorbidity Index* (CCI), maka dilakukan penyesuaian *hazard ratio* (HR) TB paru untuk kelompok RA masing-masing adalah 2,87 kali (95% CI, 2,55–3,23) dibandingkan dengan kelompok non-RA 5. Pasien memiliki riwayat RA sejak 10 tahun lalu, dengan terapi imunosupresan metilprednisolon meningkatkan risiko individu terinfeksi bakteri MTB ataupun reinfeksi TB. Selain itu, pasien hipotiroid juga berperan dalam peningkatan risiko individu terinfeksi MTB. Penelitian kohort retrospektif longitudinal, dengan total 3.976 individu dengan hipotiroidisme dan 35.120 orang dengan TB menunjukkan insiden risiko terkena TB pada pasien hipotiroidisme 2,91 lebih tinggi dibandingkan kepada mereka yang tidak menderita hipotiroidisme (95% CI, 1,50–3,65).<sup>6</sup>

Pasien memulai terapi TB regimen individual (pengobatan jangka panjang) dengan fase intensif selama enam bulan menggunakan Lzd 450 mg. Dosis Lzd tersebut sudah sesuai petunjuk teknis penatalaksanaan TB resisten obat di Indonesia, pada pasien dengan usia diatas 15 tahun dengan berat badan 40kg (di atas 34kg) menggunakan dosis 0,75 dari tablet 600mg yaitu 450mg.<sup>2</sup> Dosis Lzd 600 mg–1200 mg/hari dikaitkan dengan timbulnya AE.<sup>7</sup> Kadar Lzd dalam darah lebih dari 50% lebih rendah pada pasien obesitas dibandingkan dengan non obesitas.<sup>8</sup> Kondisi pasien dengan BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup> memiliki kemungkinan 2,6 kali lebih besar untuk mengalami AE terkait neuropati optik, hal tersebut dikaitkan dengan penurunan ikatan obat dengan protein, klirens Lzd, hingga terjadi peningkatan konsentrasi

obat dalam darah dan meningkatkan risiko timbulnya AE.<sup>7,9</sup> Penyesuaian dosis Lzd berdasarkan berat badan harus dipertimbangkan pada kondisi *underweight*, berdasarkan rekomendasi WHO, dosis Lzd yang digunakan yaitu 600 mg setiap 24 jam dan dapat diturunkan menjadi 300 mg bila terjadi AE<sup>4</sup>, sehingga pada pasien ini dosis Lzd yang dapat disarankan adalah 300 mg setiap 24 jam.

Neuropati optik dapat disebabkan oleh penggunaan sikloserin dan/atau Lzd.<sup>4</sup> Neuropati optik selain disebabkan Lzd juga dapat dipicu oleh kekurangan vitamin B6 (piridoksin) akibat penggunaan sikloserin.<sup>10</sup> Sikloserin merupakan OAT bakteriostatik lini kedua yang mempunyai efek samping berupa gangguan sistem saraf pusat melalui mekanismenya sebagai antagonis piridoksin dan meningkatkan ekskresi piridoksin.<sup>10</sup> Suplementasi piridoksin pada pasien ini berperan dalam pencegahan neuropati optik, melalui biosintesis neurotransmitter dan menjaga kadar homosistein normal, juga terlibat dalam glukoneogenesis, glikogenolisis, fungsi kekebalan, dan pembentukan hemoglobin, sehingga sangat berperan penting untuk menjaga kesehatan sistem saraf, termasuk saraf optik.<sup>11</sup> Neuropati optik pasien terduga (*suspect*) karena Lzd mendapatkan terapi larutan steril tetes mata natrium klorida 4,4 mg dan kalium klorida 0,8 mg sebanyak 1 tetes setiap 6 jam, serta penghentian Lzd. Hasil monitoring setelah kurang lebih satu bulan terapi menunjukkan adanya perbaikan pada VOD dan VOS. Tetapi masih didapatkan skotoma sentral, sehingga kemungkinan besar neuropati optik pasien disebabkan oleh penggunaan Lzd.

Neuropati optik yang dialami pasien dengan *underweight* pada kasus ini ditandai dengan pandangan kedua mata kabur, kering, berpasir dan hasil pemeriksaan mata diperoleh skotoma sentral. Mekanisme Lzd terkait neuropati optik dihubungkan dengan

penghambatan sintesis protein dengan cara mengikat RNA ribosom dari subunit ribosom bakteri.<sup>12</sup> Ribosom bakteri mirip dengan ribosom mitokondria sehingga Lzd juga merusak saraf optik dengan mengganggu oksidatif fosforilasi mitokondria yang disebut sebagai mitokondria optik neuropati.<sup>12</sup> Mitokondria menyediakan sebagian besar energi selama konduksi melalui fosforilasi oksidatif yang melibatkan transfer elektron sepanjang rantai kompleks.<sup>12</sup> Ketika elektron transfer tidak lengkap, oksigen reaktif dihasilkan.<sup>12</sup> Efek gabungan dari penipisan energi dan oksidatif stres menyebabkan kebocoran sitokrom c dari pori mitokondria yang menyebabkan apoptosis dan kerusakan saraf.<sup>12</sup> Apoptosis didahului oleh tahapan pembesaran mitokondria, melambatnya transportasi aksonal dan pembengkakan akson.<sup>12</sup> Kerusakan gangguan fungsional bersifat reversibel apabila tanpa kerusakan akson.<sup>12</sup> Apoptosis dan kerusakan saraf akibat Lzd menyebabkan titik buta pada bagian tengah penglihatan yang dinamakan skotoma sentral pada pasien ini.

Penggunaan Lzd jangka panjang dapat menyebabkan risiko efek samping neuropati optik seperti pasien pada kasus ini.<sup>13,14</sup> Hasil penelitian *systematic review* terhadap kasus-kasus neuropati optik dikaitkan dengan Lzd pada September 2002 hingga April 2018, menunjukkan sebanyak 33 kasus dari 26 artikel independen dianalisis dan diperoleh usia rata-rata adalah  $44,97 \pm 21,40$  tahun, dengan waktu rata-rata paparan hingga timbulnya gejala adalah  $8,5 \pm 8,6$  bulan, pasien dewasa menerima Lzd 600 mg/24 jam (46,2%) dan sebanyak 90,9% kehilangan penglihatan ketajaman. Lzd dihentikan pada semua kasus setelah diagnosis dikonfirmasi, dan diperoleh perbaikan klinis pada 31 kasus (93,9%).<sup>15</sup> Penelitian lainnya, prospektif, multisenter, dan acak pada 65 pasien TB resisten obat di Tiongkok untuk melihat efektivitas dan keamanan Lzd bila dibandingkan dengan

tanpa Lzd, hasil penelitian menunjukkan sebanyak 18,2 % mengalami neuropati optik pada kelompok Lzd dengan dosis awal 1200 mg per hari (4–6 minggu) dan diikuti dosis 300–600 mg per hari.<sup>16</sup> Neuropati optik yang ditimbulkan setelah penggunaan Lzd dapat muncul bila digunakan lebih dari 28 hari dan kehilangan penglihatan terjadi biasanya sekitar bulan kelima hingga keenam pengobatan.<sup>16</sup> Berdasarkan beberapa hasil penelitian diatas diketahui bahwa kejadian neuropati optik terkait Lzd bersifat reversibel dan pada penggunaan jangka panjang.

Neuropati optik yang berhubungan dengan Lzd merupakan proses reversibel pada sebagian besar kasus, dan gejalanya membaik setelah antibiotik dihentikan,<sup>15</sup> begitu pula pada pasien ini. Waktu rata-rata yang dibutuhkan dalam pemulihan efek neuropati sejak Lzd dihentikan adalah 4–6 bulan.<sup>13</sup> Pada 20 Juni 2024, saat pasien rawat inap, diketahui riwayat ODS *toxic optic neuropathy* ec Lzd setelah 5 bulan Lzd dihentikan. Pemantauan awal dan berkala terutama pada pasien *underweight* setelah lebih dari 2–4 bulan terapi dengan cara pemeriksaan dini adanya risiko neuropati optik selama pengobatan sangat diperlukan.<sup>16</sup> Langkah antisipasi awal untuk mencegah neuropati optik pada penggunaan Lzd pemberian jangka panjang adalah melakukan tindak lanjut multidisiplin terkait penyesuaian dosis dan pemeriksaan dini serta berkala kondisi mata pasien. Limitasi penelitian ini yaitu pengambilan data secara retrospektif dan tidak diperoleh gambar hasil pemeriksaan mata pasien.

## Kesimpulan

Pengobatan TB MDR di Dr. Soetomo General Academic Hospital relatif dilakukan pemeriksaan mata secara *baseline* di awal pengobatan, mengingat efek neuropati optik akibat Lzd. Neuropati optik yang berhubungan dengan Lzd adalah proses

reversibel, dan memiliki kemungkinan 2,6 kali lebih besar pada BMI  $<18,5$  kg/m<sup>2</sup> sehingga dosis Lzd 300 mg setiap 24 jam dapat disarankan pada pasien *underweight*. Pemantauan awal dan berkala setiap bulan efek neuropati optik akibat Lzd selama pengobatan sangat diperlukan terutama pada pasien *underweight*.

## Referensi

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Program Penanggulangan Tuberkulosis 2022. [Accessed on: 19 Juli 2024]. Available at: [https://tbindonesia.or.id/pustaka\\_tbc/laporan-tahunan-program-tbc-2021/](https://tbindonesia.or.id/pustaka_tbc/laporan-tahunan-program-tbc-2021/)
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resisten Obat di Indonesia. 2024. [Accessed on: 31 Maret 2025]. Available at: <https://repository.kemkes.go.id/book/1284>
3. Szadancovic P, Jankovic SM, Kostic M, Dimitrijevic A, Stefanovic S. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(6):595–600.
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 Dec 15 [cited 31 Mar 2025]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>
5. Yeh JJ, Wang YC, Sung FC, Kao CH. Rheumatoid Arthritis Increases the Risk of Nontuberculosis Mycobacterial Disease and Active Pulmonary Tuberculosis. *Plos One*. 2014;9(10).
6. Cheng LT, Chung CH, Peng CK, Shu CC, Wu SY. Bidirectional Relationship Between Tuberculosis and Hypothyroidism: An 18-Year Nationwide Population-Based Longitudinal Cohort Study. *Front Med*. 2022;9(July):1–11.
7. Oehadian A, Bastos ML, Centis R, D'Ambrosio L, Migliori GB, Santoso P, Ruslami R, Menzies D. Occurrence and predictors of adverse events associated with Linezolid in the treatment of patients with MDR-TB. *Pulmonology*. 2024;30(2):184–187.
8. Pan SD, Zhu LL, Chen M, Xia P, Zhou Q. Weight-based dosing in medication use: what should we know? *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:549–560.
9. Echeverría-Esnal D, Retamero A, Pardos SL, Grau S. Severe thrombocytopenia caused by linezolid poisoning in an underweight critically ill patient with renal impairment treated with the recommended doses. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(3):213–4.
10. Banjuradja I, Purnama A. Penanganan Tuberkulosis Resistan Obat pada Daerah Terpencil: Mission Impossible? *J Respirasi*. 2017;3(1):12–7.
11. Rincon M, Rodriguez HA, Herrera AL, Al-zubidi N, Suleiman AO, Rincon M, et al. Nutritional Optic Neuropathy Epidemiology - History Pathophysiology Diagnosis Clinical diagnosis Laboratory test. In: *Nutritional Optic Neuropathy*. 2024. p. 7–10.
12. Agashe P, Doshi A. Linezolid induced optic neuropathy in a child treated for extensively drug resistant tuberculosis : A case report and review of literature. *Saudi J Ophthalmol*. 2019;188–91.
13. Zhang P, Li W, Liu M, Zhan S, Zhang H, Deng G, Chen X. Linezolid-Associated Neuropathy in Patients with MDR/XDR Tuberculosis in Shenzhen, China. *Infect Drug Resist*. 2022;15:2617–2624.
14. Letswee G, Kamau H, Gaida R, Truter I. Haematological adverse effects associated with linezolid in patients with drug-resistant tuberculosis: an exploratory study. *Int J Pharm Pract*.

- 2019;27(6):575–577.
15. Comín A, Brandariz-núñez D, Hernández-corredoira V, Guarc-prades E, García-navarro B. Optic neuropathy associated with linezolid. *Farm Hosp.* 2019;43:61–5.
  16. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, et al. Efficacy , safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB : a study in China. *Eur Respir.* 2015;(2009):161–70.