

## The Side Effect Analysis of Anti-Tuberculosis Drugs Using K-Means Clustering at RSUD Prof. Dr. H. Aloei Saboe Kota Gorontalo

### Analisis Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis Menggunakan *K-Means Clustering* di RSUD Prof. Dr. H. Aloei Saboe Kota Gorontalo

Ahmad Fahrian Hipmi <sup>a\*</sup>, Made Hariadi Wijaya <sup>a</sup>, Siti Nur Rahmatiya Abas <sup>a</sup>, Endang Darmawan <sup>a</sup>, Lolita Lolita <sup>a</sup>, Lalu Muhammad Irham <sup>a</sup>, and Sugiyarto Surono <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of pharmacy, Faculty of pharmacy, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta, Indonesia

<sup>b</sup>Mathematics and Natural Sciences Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta, Indonesia.

\*Corresponding Authors: [fahrianahmad98@gmail.com](mailto:fahrianahmad98@gmail.com)

#### Abstract

**Background:** The side effects of anti-tuberculosis drugs (OAT) experienced by patients often interfere with their daily activities and affect their compliance in completing relatively long-term treatment. This is one of the reasons patients discontinue OAT therapy unilaterally, which can lead to treatment failure for tuberculosis (TB). **Objective:** To analyse the side effects of OAT in patients at Prof. Dr. H. Aloei Saboe General Hospital in Gorontalo City using k-means clustering. **Methods:** Data including gender, age, OAT regimen, laboratory results, comorbidities, and types of OAT side effects were analyzed using the k-means method to determine patient clustering patterns. **Research Results:** The analysis yielded three clusters. Cluster 1 (25 patients) was predominantly male (80%), aged 45–54 years, received first-line OAT (88%), experienced elevated SGPT/SGOT levels (88%), had hypertension as the most common comorbidity (28%), and primarily experienced liver dysfunction as the main side effect (96%). Cluster 2 (348 patients) was predominantly male (58%), aged 35–44 years, receiving OAT line 1 (96.1%), no increase in SGPT and SGOT levels (0%), almost no increase in urea and creatinine levels (0.2%), the most common comorbidity being diabetes mellitus (22.1%). The main side effect being gastrointestinal disorders (58.9%). Cluster 3 (40 patients) was predominantly male (70%), aged 45–54 years, received OAT line 1 (97.5%), experienced an increase in urea and creatinine levels (97.5%), and the most common comorbidity was diabetes mellitus (47.5%). The main side effect was renal dysfunction (95%). **Conclusion:** The k-means algorithm is effective in generating clusters of patient characteristics. This clustering supports specific interventions such as comorbidity therapy management and monitoring of side effect risks, thereby optimising individualised tuberculosis (TB) treatment.

**Keywords:** Tuberculosis, Side Effects, Anti-Tuberculosis Drugs, Clustering, K-Means.

#### Abstrak

**Latar Belakang:** Efek samping obat anti tuberkulosis (OAT) yang dialami pasien sering mengganggu aktivitas sehari-hari pasien dan berdampak pada kepatuhan pasien dalam menyelesaikan pengobatan yang relatif lama. Hal ini menjadi salah satu penyebab pasien menghentikan terapi OAT secara sepihak, akibatnya akan berdampak pada kegagalan pengobatan tuberkulosis (TB). **Tujuan:** Menganalisis efek samping OAT pada pasien di RSUD Prof. Dr. H. Aloei Saboe Kota Gorontalo menggunakan *k-means clustering*. **Metode:** Data meliputi jenis kelamin, usia, lini OAT, hasil laboratorium, komorbiditas dan jenis efek samping OAT, di analisis menggunakan metode *k-means* untuk menentukan pola pengelompokan pasien. **Hasil Penelitian:** Analisis menghasilkan 3 (tiga) klaster. Klaster 1 (25 pasien) mayoritas laki-laki (80%), usia 45-54 tahun, menerima lini OAT 1 (88%), mengalami kenaikan nilai SGPT SGOT (88%), komorbiditas terbanyak hipertensi (28%), dan efek samping utama gangguan hati (96%). Klaster 2 (348 pasien) didominasi laki-laki (58%), usia

35-44 tahun, menerima lini OAT 1 (96,1%), tidak ada kenaikan nilai SGPT SGOT (0%), hampir tidak ada kenaikan nilai ureum kreatinin (0,2%), komorbiditas terbanyak diabetes melitus (22,1%) dan efek samping utama gangguan gastrointestinal (58,9%). Klaster 3 (40 pasien) mayoritas laki-laki (70%), usia 45-54 tahun, menerima lini OAT 1 (97,5%), mengalami kenaikan nilai ureum kreatinin (97,5%), komorbiditas terbanyak diabetes melitus (47,5%) dan efek samping utama gangguan ginjal (95%). **Kesimpulan:** Algoritma *k-means* efektif dalam menghasilkan klaster karakteristik pasien. Pengelompokan tersebut mendukung intervensi spesifik seperti manajemen terapi komorbiditas dan pemantauan risiko efek samping, sehingga dapat mengoptimalkan pengobatan tuberkulosis (TB) secara individual.

**Kata Kunci:** Tuberkulosis, Efek Samping, Obat Anti Tuberkulosis, Clustering, K-Means.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

#### Article History:

Received: 30/05/2025,  
Revised: 08/10/2025,  
Accepted: 09/10/2025,  
Available Online: 27/10/2025.

#### QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i4.1041>

## Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) disebabkan oleh infeksi dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) yang bersifat tahan asam, umumnya disebut Basil Tahan Asam (BTA) dan sifatnya sangat menular [1]. Kasus TB baru di dunia memiliki prevalensi hingga 7,5 juta di tahun 2022 dan lebih dari 10 juta orang pertahun terus jatuh sakit karena TB [2]. Menurut *World Health Organization* (WHO), tercatat sebanyak 10,6 juta orang mengidap TB di tahun 2022, naik dari tahun 2021 (10,3 juta) dan tahun 2020 (10,0 juta). Gejala TB dapat berupa hemoptisis, sesak nafas, kelelahan, nafsu makan menurun, berat badan menurun, rasa tidak enak badan, keringat di malam hari tanpa aktivitas fisik berlebihan, dan mengalami demam yang lebih dari satu bulan [3]. Indonesia merupakan negara yang memiliki kasus tuberkulosis ke dua tertinggi di dunia yang memiliki kasus TB [4]. Pada tahun 2022, angka kasus TB di Indonesia meningkat dari 969.000 (2021) menjadi 1.060.000 (2022). Salah satu provinsi dengan beban tuberkulosis tertinggi di Indonesia adalah Gorontalo. Jumlah kasus TB di Provinsi Gorontalo (2022) sebesar 3.340 kasus [5]. Kota Gorontalo menyumbang 643 kasus pada tahun 2022 (69,51% dari perkiraan 925 kasus), dimana jumlah tertinggi terdapat di Puskesmas Kota Tengah dengan 92 kasus, sedangkan Puskesmas Hulonthalangi (36 kasus) dan Puskesmas Piloloda'a (29 kasus) jumlah terendah [5].

Tantangan lain yang kerap dihadapi pasien selama menjalani terapi TB adalah efek samping obat anti tuberkulosis (OAT), yang menjadi salah satu penyebab peningkatan risiko kegagalan dalam terapi pengobatan TB karena dapat mempengaruhi kepatuhan minum obat pada pasien. Kegagalan terapi dapat menyebabkan memperpanjang durasi pengobatan, yang berisiko menimbulkan efek samping OAT yang lebih berat dan dapat merugikan berbagai organ tubuh [6]. Perhatian utama dalam praktik klinis sering kali difokuskan pada efek samping yang melibatkan fungsi hati dan ginjal. Hal ini disebabkan oleh tingginya risiko hepatotoksitas dan nefrotoksitas dari regimen lini terapi OAT. Isoniazid dan rifampisin dapat menyebabkan kerusakan hati pada sebagian pasien [7]. Resiko *drug-induced liver injury* (DILI) dari pemberian isoniazid, rifampisin dan pirazinamid berpotensi menyebabkan hepatotoksik [8]. Isoniazid dan rifampisin juga dapat meningkatkan produksi radikal bebas di ginjal, menurunkan kadar antioksidan (*glutathione*), serta meningkatkan nilai ureum dan kreatinin, yang menandakan penurunan fungsi ginjal dan kerusakan jaringan ginjal [9]. Namun, tidak sedikit pasien yang juga mengalami efek samping lain seperti gastrointestinal, neuropsikiatri, muskuloskeletal, kardiovaskular, maupun hematologi, yang turut berkontribusi terhadap ketidaknyamanan dan penurunan kepatuhan selama menjalani terapi pengobatan TB.

Penerapan *precision medicine* dapat meningkatkan efektivitas terapi dan meminimalisir terjadinya efek samping OAT. Perbedaan karakteristik pasien dapat memengaruhi respons terhadap pengobatan, sehingga pengelompokan diperlukan untuk mengidentifikasi pola pengobatan yang lebih efektif dan personal. *Precision medicine* berfokus pada pasien individu berdasarkan karakteristik mereka, informasi genomik, proteomik, dan lingkungan sosial, membantu dalam diagnosis dan pengobatan [10]. Pengelompokan pasien menggunakan data klinis dan digital dapat meningkatkan koherensi pengelompokan dan akurasi rekomendasi dalam perawatan kesehatan [11]. Analisis *clustering* dapat mengelompokkan anggota setiap kelompok yang memiliki kesamaan tertentu berdasarkan matriks tertentu, dan memungkinkan pengelompokan individu atau objek menjadi beberapa kelompok yang homogen di dalamnya, namun heterogen antar kelompok [12]. Salah satu jenis *clustering* yang sering digunakan adalah *k-means* karena kelebihanannya yang efisien dalam menangani dataset yang besar, memiliki proses komputasi yang cepat, mudah diimplementasikan, dan menghasilkan kluster yang jelas berdasarkan kemiripan data [13], sehingga cocok digunakan untuk analisis pola pengelompokan pada pasien.

Melalui analisis ini, diharapkan dapat ditemukan kelompok pasien dengan karakteristik yang sama dapat digunakan sebagai dasar untuk merancang strategi pengobatan *precision medicine* yang lebih tepat dan efektif untuk pasien TB. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi yang signifikan pada tenaga medis dalam membuat keputusan klinis yang lebih baik terkait perawatan pasien, meningkatkan efektivitas pengobatan dan meminimalisir risiko efek samping dari penggunaan obat anti tuberkulosis (OAT).

## Metode Penelitian

Penelitian ini dirancang dengan pendekatan kuantitatif eksploratif untuk menganalisis efek samping obat anti tuberkulosis (OAT), yang dialami pasien di RSUD Prof. Dr. H. Aloei Saboe Kota Gorontalo menggunakan algoritma *k-means*. Data diperoleh dari data rekam medik pasien pada periode tahun 2022-2024. Dalam penelitian ini menggunakan seluruh pasien yang menjalani pengobatan TB di RSUD Prof. Dr. H. Aloei Saboe Gorontalo tahun 2022-2024. Terdapat 413 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi meliputi: pasien yang didiagnosis tuberkulosis (TB) yang memiliki catatan medis lengkap, usia  $\geq 14$  tahun, pasien TB baru, TB kambuh, TB gagal terapi, TB sensitif obat (TB-SO), dan TB resisten obat (TB-RO), serta pasien yang memiliki komorbiditas seperti diabetes melitus, hipertensi, dan HIV. Adapun kriteria eksklusi adalah pasien dalam kondisi hamil atau menyusui, pasien dengan diagnosis penyakit yang menyerupai TB seperti pneumonia atau kanker paru-paru, serta pasien dengan komorbiditas berat seperti kanker stadium lanjut atau gagal ginjal kronis. Penelitian ini telah mendapatkan izin etik dari Komite Etik Universitas Ahmad Dahlan dengan nomor 012405106.

Data yang digunakan meliputi variabel jenis kelamin, usia, lini OAT, hasil laboratorium yang meliputi nilai SGPT, SGOT, ureum dan kreatinin, komorbiditas yang meliputi diabetes melitus, hipertensi dan HIV, serta jenis efek samping OAT seperti gangguan gastrointestinal, gangguan neuropsikiatri, gangguan kardiovaskular, gangguan muskuloskeletal, gangguan hematologi, gangguan hati, gangguan ginjal dan gangguan lainnya yang meliputi sesak nafas, lemas (kelelahan) dan kesadaran menurun. Langkah awal dilakukan proses pembersihan data (*data cleaning*) untuk memastikan kualitas dan konsistensi dari informasi yang digunakan. Setelah proses pembersihan selesai, langkah selanjutnya adalah penerapan algoritma *k-means*. Penentuan jumlah kluster yang optimal dilakukan dengan *elbow method* dan *silhouette score*, didapatkan kluster optimal yaitu 3 (tiga) kluster. Untuk memudahkan visualisasi hasil *clustering*, digunakan *principal component analysis* (PCA) untuk mereduksi data berdimensi tinggi menjadi dua dimensi dan tiga dimensi. PCA bekerja dengan mentransformasi variabel asli menjadi *principal component* (PC) yang merepresentasikan pola utama dalam data. PCA membantu untuk mengurangi kompleksitas data, menghilangkan korelasi antar variabel, dan memudahkan visualisasi dalam bentuk dua dimensi dan tiga dimensi (PC1, PC2, dan PCA 3), dimana setiap titik merepresentasikan pasien dan tiap kluster diberi warna yang berbeda. Platform yang digunakan untuk menganalisis data adalah *google colab*, yang dipilih karena kemudahan aksesnya, dukungan terhadap *library python* seperti *scikit-learn* untuk *k-means* yang bekerja dengan mengelompokkan data dengan mencari pusat kluster (*centroid*) dan memperbarui posisi *centroid* hingga data stabil.

## Hasil Dan Pembahasan

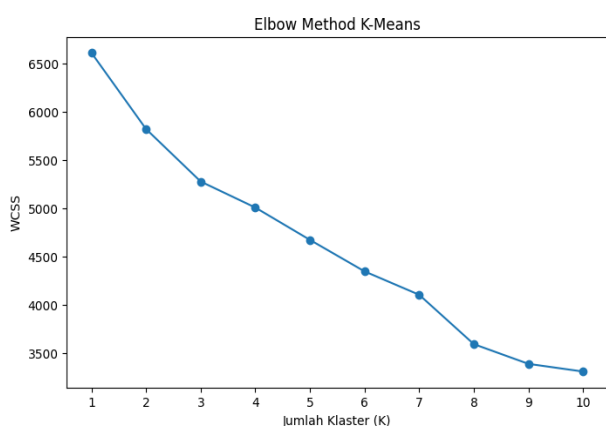
Berdasarkan hasil analisis karakteristik dari 413 pasien, sebanyak 251 pasien (60,77%) merupakan laki-laki. Distribusi usia didominasi oleh kelompok usia 55-64 tahun sebanyak 98 pasien (23,72%) dan usia 45-54 tahun sebanyak 85 pasien (20,58%). Sebagian besar pasien menggunakan lini OAT 1 sebanyak 398 pasien (96,37%). Sebanyak 45 pasien (10,89%) mengalami peningkatan nilai ureum dan kreatinin, sedangkan 22 pasien (5,32%) mengalami peningkatan nilai SGPT dan SGOT. Komorbiditas terbanyak terdapat pada diabetes melitus sebanyak 101 pasien (24,45%), diikuti hipertensi sebanyak 55 pasien (13,31%) dan HIV sebanyak 21 pasien (5,08%). Kejadian efek samping tertinggi adalah gangguan gastrointestinal sebesar 246 pasien (59,56%) (Tabel 1).

**Tabel I.** Karakteristik Pasien Tuberkulosis (TB).

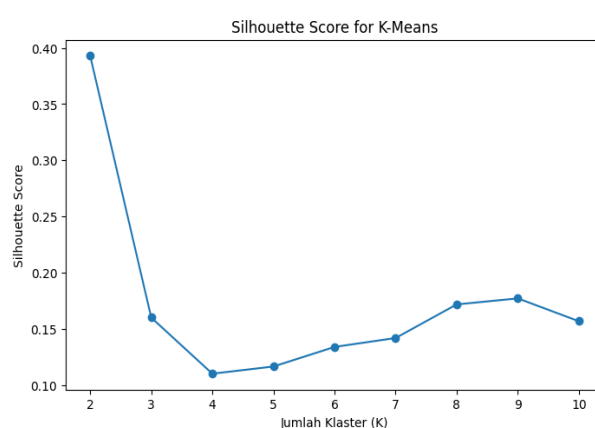
| Variabel                          | Kategori    | Frekuensi | Persentase |
|-----------------------------------|-------------|-----------|------------|
| Jenis Kelamin                     | Laki-Laki   | 251       | 60,77%     |
|                                   | Perempuan   | 162       | 39,22%     |
| Usia                              | 15-24 Tahun | 77        | 18,64%     |
|                                   | 25-34 Tahun | 44        | 10,65%     |
|                                   | 35-44 Tahun | 55        | 13,31%     |
|                                   | 45-54 Tahun | 85        | 20,58%     |
|                                   | 55-64 Tahun | 98        | 23,72%     |
|                                   | > 65 Tahun  | 54        | 13,07%     |
| Lini OAT                          | Lini OAT 1  | 398       | 96,37%     |
|                                   | Lini OAT 2  | 15        | 3,63%      |
| Peningkatan Ureum dan Kreatinin   | Ya          | 45        | 10,89%     |
|                                   | Tidak       | 368       | 89,11%     |
| Peningkatan SGPT dan SGOT         | Ya          | 22        | 5,32%      |
|                                   | Tidak       | 391       | 94,67%     |
| Komorbid Diabetes Melitus (DM)    | Ya          | 101       | 24,45%     |
|                                   | Tidak       | 312       | 75,54%     |
| Komorbid Hipertensi (HT)          | Ya          | 55        | 13,31%     |
|                                   | Tidak       | 358       | 86,68%     |
| Komorbid HIV                      | Ya          | 21        | 5,08%      |
|                                   | Tidak       | 392       | 94,91%     |
| Gangguan Gastrointestinal         | Ya          | 246       | 59,56%     |
|                                   | Tidak       | 167       | 40,43%     |
| Gangguan Neuropsikiatri           | Ya          | 54        | 13,07%     |
|                                   | Tidak       | 359       | 86,92%     |
| Gangguan Kardiovaskular           | Ya          | 49        | 11,86%     |
|                                   | Tidak       | 364       | 88,13%     |
| Gangguan Muskuloskeletal          | Ya          | 28        | 6,78%      |
|                                   | Tidak       | 385       | 93,22%     |
| Gangguan Hematologi               | Ya          | 25        | 6,05%      |
|                                   | Tidak       | 388       | 93,94%     |
| Gangguan Hati                     | Ya          | 24        | 5,81%      |
|                                   | Tidak       | 389       | 94,18%     |
| Gangguan Ginjal                   | Ya          | 45        | 10,89%     |
|                                   | Tidak       | 368       | 89,10%     |
| Gangguan Lain (Sesak Nafas)       | Ya          | 171       | 41,40%     |
|                                   | Tidak       | 242       | 58,60%     |
| Gangguan Lain (Lemas/Kelelahan)   | Ya          | 42        | 10,17%     |
|                                   | Tidak       | 371       | 89,83%     |
| Gangguan Lain (Kesadaran Menurun) | Ya          | 4         | 0,96%      |
|                                   | Tidak       | 409       | 99,04%     |

Pemilihan algoritma *k-means* dalam penelitian ini didasarkan pada pertimbangan efisiensi, kesederhanaan, serta kemampuannya dalam mengelompokkan data berukuran sedang secara efektif. Dengan jumlah data sebanyak 413 pasien, algoritma *k-means* dianggap sesuai karena memiliki kompleksitas komputasi yang rendah, mudah dan fleksibel untuk diimplementasikan [29]. Sebelum dilakukan proses klusterisasi, data melalui tahap pra-pemrosesan (*data cleaning*) untuk memastikan konsistensi dan kelengkapan data. Seluruh data rekam medis dipilih secara lengkap sesuai variabel penelitian sehingga tidak terdapat data hilang (*missing values*). Untuk data nominal, dilakukan *one-hot encoding*, yaitu setiap kategori diubah menjadi variabel biner (0 atau 1), variabel jenis kelamin dikodekan menjadi perempuan (0) dan laki-laki (1), variabel lini OAT dikodekan menjadi lini OAT 1 (0) dan lini OAT 2 (1) serta variabel peningkatan hasil laboratorium, komorbiditas dan efek samping dikodekan secara biner (0 = tidak, 1 = ya). Untuk data ordinal, dilakukan *encoding numerik* seperti pada variabel usia dibagi ke dalam enam kategori, yaitu: 15–24 tahun (0), 25–34 tahun (1), 35–44 tahun (2), 45–54 tahun (3), 55–64 tahun (4), dan >65 tahun (5). Selanjutnya dilakukan standarisasi menggunakan *standard scaler*. Hal ini dilakukan agar setiap variabel memiliki skala yang sebanding, sehingga hasil kluster tidak bias dan tetap merepresentasikan karakteristik klinis pasien secara proporsional.

Penentuan jumlah kluster yang optimal dilakukan dengan *elbow method* dan *silhouette score*. Berdasarkan grafik *elbow method*, penurunan nilai WCSS (*Within-Cluster Sum of Squares*) mulai menunjukkan penurunan melandai pada K=3, hal ini menunjukkan titik keseimbangan antara jumlah kluster dan variasi data dalam masing-masing kluster. Meskipun pada *silhouette score* nilai tertinggi diperoleh pada K=2, pemilihan tiga kluster (K=3) dianggap lebih representatif, sehingga dapat memberikan interpretasi yang lebih bermakna terhadap karakteristik data. Gambar 1 dan 2 di bawah ini adalah hasil grafik pada *elbow method* dan *silhouette score* untuk *k-means clustering* (Tabel 2).



**Gambar 1.** Grafik *Elbow Method*



**Gambar 2.** Grafik *Silhouette Score*

**Tabel II.** Hasil Perhitungan *Within Cluster Sum of Squares* (WCSS) dan *Silhouette Score*

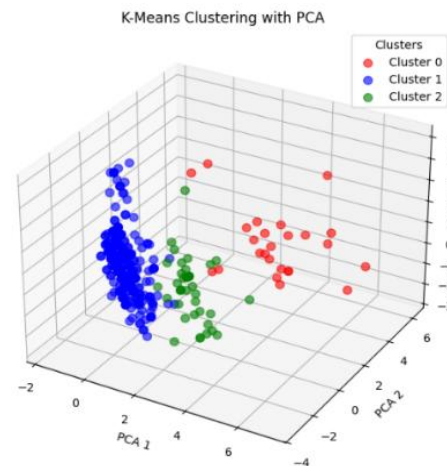
| Kluster | WCSS     | Sillhouette Score |
|---------|----------|-------------------|
| 2       | 5817,729 | 0,393             |
| 3       | 5274,025 | 0,160             |
| 4       | 5004,593 | 0,110             |
| 5       | 4669,424 | 0,116             |
| 6       | 4343,019 | 0,133             |
| 7       | 4100,643 | 0,141             |
| 8       | 3589,219 | 0,171             |
| 9       | 3384,787 | 0,177             |
| 10      | 3305,096 | 0,156             |

Gambar 3 dan 4 di bawah ini adalah visualisasi dari hasil pengelompokan menggunakan *k-means* yang direduksi dengan *principal component analysis* (PCA) untuk menunjukkan 3 (tiga) kluster yang mempresentasikan karakteristik masing-masing.





Gambar 3. Visualisasi K-Means PCA 2D



Gambar 4. Visualisasi K-Means PCA 3D

Tabel III. Deskripsi Analisis Kluster

| Variabel                     | Klaster 1 (n=25) |           | Klaster 2 (n=348) |           | Klaster 3 (n=40) |           | p-value |
|------------------------------|------------------|-----------|-------------------|-----------|------------------|-----------|---------|
|                              | Mean             | Frekuensi | Mean              | Frekuensi | Mean             | Frekuensi |         |
| Jenis Kelamin                | 0,800            | 20        | 0,583             | 203       | 0,700            | 28        | 0,045   |
| Usia (Tahun)                 | 3,120            | 45-54     | 2,451             | 35-44     | 3,500            | 45-54     | 0,009   |
| Lini OAT 2                   | 0,120            | 3         | 0,031             | 11        | 0,025            | 1         | 0,068   |
| Kenaikan Ureum dan Kreatinin | 0,200            | 5         | 0,002             | 1         | 0,975            | 39        | 0,000   |
| Kenaikan SGPT dan SGOT       | 0,880            | 22        | 0                 | 0         | 0                | 0         | 0,000   |
| Komorbid Diabetes Melitus    | 0,200            | 5         | 0,221             | 77        | 0,475            | 19        | 0,001   |
| Komorbid Hipertensi          | 0,280            | 7         | 0,097             | 34        | 0,350            | 14        | 0,000   |
| Komorbid HIV                 | 0,120            | 3         | 0,048             | 17        | 0,025            | 1         | 0,216   |
| Gangguan Gastrointestinal    | 0,640            | 16        | 0,589             | 205       | 0,625            | 25        | 0,814   |
| Gangguan Neuropsikiatri      | 0,080            | 2         | 0,120             | 42        | 0,250            | 10        | 0,052   |
| Gangguan Kardiovaskular      | 0                | 0         | 0,123             | 43        | 0,150            | 6         | 0,147   |
| Gangguan Muskuloskeletal     | 0,160            | 4         | 0,057             | 20        | 0,100            | 4         | 0,099   |
| Gangguan Hematologi          | 0,120            | 3         | 0,051             | 18        | 0,100            | 4         | 0,209   |
| Gangguan Hati                | 0,960            | 24        | 0                 | 0         | 0                | 0         | 0,000   |
| Gangguan Ginjal              | 0,200            | 5         | 0,005             | 2         | 0,950            | 38        | 0,000   |
| Gangguan Lainnya             | 0,520            | 13        | 0,485             | 169       | 0,650            | 26        | 0,141   |

Ada beberapa karakteristik yang dimiliki oleh masing-masing kluster. Klaster 1 (25 pasien) terdiri atas laki-laki (80%), dengan kelompok usia 45-54 tahun. Sebagian besar menerima terapi lini OAT 1 (88%), serta mengalami kenaikan nilai SGPT SGOT (88%). Komorbiditas terbanyak adalah hipertensi (28%), dan efek samping utama adalah gangguan hati (96%). Klaster 2 (348 pasien) terdiri atas laki-laki (58%), dengan kelompok usia 35-44 tahun. Mayoritas mendapat terapi lini OAT 1 (96,1%), tidak mengalami kenaikan nilai SGPT SGOT (0%) dan hampir tidak ada kenaikan nilai ureum kreatinin (0,2%), komorbiditas terbanyak adalah diabetes melitus (22,1%), serta efek samping utama adalah gangguan gastrointestinal (58,9%). Klaster 3 (40 pasien) sebagian besar laki-laki (70%), dengan kelompok usia 45-54 tahun. Sebagian besar mendapatkan terapi lini OAT 1 (97,5%), serta mengalami kenaikan nilai ureum kreatinin (97,5%), komorbiditas terbanyak adalah diabetes melitus (47,5%) dan efek samping utama yaitu gangguan ginjal (95%). Hasil analisis kluster ini memberikan wawasan penting untuk memahami kebutuhan pasien dan merancang terapi yang lebih efektif, sesuai dengan karakteristik masing-masing. Pada Tabel 2 di bawah ini, *mean* pada fitur menunjukkan proporsi kejadian dalam bentuk persentase (%) pada kluster tersebut. Sedangkan, *mean* pada fitur usia dibagi menjadi

kelompok usia 15-24 tahun (0), usia 25-34 tahun (1), usia 35-44 tahun (2), usia 45-54 tahun (3), usia 55-64 tahun (4) dan usia > 65 tahun (5).

Variabel yang berpengaruh dalam pembentukan klaster pada penelitian ini yaitu jenis kelamin, usia, kenaikan ureum dan kreatinin, kenaikan SGOT dan SGPT, komorbid diabetes melitus, komorbid hipertensi, gangguan hati dan gangguan ginjal. Jenis kelamin memiliki perbedaan dalam proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat. Perbedaan ini dapat dipengaruhi oleh faktor biologis antara pria dan wanita, seperti pengaruh hormonal (estrogen dan progesteron). Faktor-faktor tersebut berkontribusi terhadap perbedaan farmakokinetik dan farmakodinamik obat, yang dapat memengaruhi respons terapeutik terhadap pengobatan [31]. Pada pasien dengan usia lebih tua ( $\geq 45$  tahun) metabolisme obat yang kurang efisien sehingga dapat meningkatkan akumulasi metabolit toksik dalam tubuh. Dalam implikasi farmakokinetik, bertambahnya usia dapat memengaruhi aktivitas obat dalam tubuh, komposisi tubuh, penyerapan obat, distribusi obat, pengikatan protein dan pembersihan obat [32].

Dalam penelitian ini, kami menyadari bahwa beberapa fitur biner dalam dataset, seperti lini OAT memiliki distribusi yang sangat tidak seimbang, di mana sebagian besar pasien menggunakan lini OAT 1. Keputusan tetap mempertahankan fitur lini OAT dalam analisis klaster, didasarkan pada pendekatan eksplorasi dalam *unsupervised learning* yang cenderung menyertakan semua fitur yang berpotensi relevan untuk menemukan struktur data tanpa asumsi terlalu dini. Algoritma *unsupervised learning* dapat mengelompokkan data berdasarkan kemiripan sifat dan kesamaan karakteristik, serta dapat mengidentifikasi pola atau struktur tersembunyi dalam data [30]. Meskipun uji *chi-square* setelah pembentukan klaster menunjukkan bahwa lini OAT tidak berhubungan signifikan dengan klaster yang terbentuk, hal ini justru memberikan wawasan bahwa lini OAT bukan merupakan faktor pembeda utama antar kelompok pasien. Dengan demikian, fitur ini dimasukkan untuk memberikan gambaran lengkap tentang karakteristik pasien, dan evaluasi signifikansinya dilakukan setelah klaster terbentuk.

Pada klaster 1 terdiri dari pasien dengan (1) rata-rata usia 45-54 tahun, yang disertai (2) komorbid hipertensi, dan mengalami (3) efek samping gangguan hati. Pada pasien usia lebih tua ( $\geq 45$  tahun) metabolisme obat yang kurang efisien sehingga dapat meningkatkan akumulasi metabolit toksik obat dalam tubuh [14]. Penyesuaian obat antihipertensi harus dipertimbangkan pada pasien TB. Induksi rifampisin terhadap sitokrom P450 (CYP3A4) di hati menyebabkan peningkatan metabolisme obat dan mengubahnya menjadi obat yang tidak efektif, seperti pada golongan *calcium canal bloker* (CCB) yaitu nikardipin, amlodipin dan verapamil [15]. Induksi rifampisin terhadap sitokrom P450 (CYP2D6) pada golongan *beta blocker* (BB) seperti bisoprolol, metoprolol dan propranolol [16]. Obat antihipertensi yang disarankan seperti hidroklortiazid, ramipril, valsartan, nifedipin, dan verapamil [17]. Diuretik (spironolakton), *alfa blocker* (prozolin) dan golongan *ACE inhibitor* juga tidak terbukti berinteraksi secara signifikan dengan obat TB melalui metabolisme sitokrom P450 [16].

Efek samping hepatotoksik juga dikaitkan dengan isoniazid, rifampisin dan pirazinamid. Isoniazid berperan dalam *metabolic pathway* melalui *N-acetyltransferase 2* (NAT2) dan *microsomal enzyme cytochrome P450 2E1* (CYP2E1) yang akan mengubah isoniazid menjadi *acetyl diazine* yang merupakan *toxic metabolite*. *Acetyl diazine* akan diurai kembali untuk mengaktifkan *acetyl onium ion*, *acetyl radical* dan *ketene* yang akan berikatan secara kovalen dengan *hepatic macromolecule* yang memicu *liver injury*. Selain itu, isoniazid juga menghambat *glutathione peroxidase* yang berperan sebagai antioksidan terhadap radikal bebas [18]. Rifampisin yang mengaktifkan CYP3A4 yang menyebabkan peningkatan metabolisme isoniazid menimbulkan *toxic metabolite*. Rifampisin yang menginduksi hidrolase isoniazid, yang menyebabkan peningkatan produksi *hidrazine* sehingga meningkatkan toksisitas saat dikombinasi dengan isoniazid [19]. Pirazinamid menghambat aktivitas CYP450 dan mengganggu level *nycotinamide acetyldehydrogenase* (NAD) sehingga menghasilkan radikal bebas yang memediasi hepatotoksitas [18].

Pada klaster 2 terdiri dari pasien dengan (1) rata-rata usia 35-44 tahun, yang disertai (2) komorbid diabetes, dan mengalami (3) efek samping utama gangguan gastrointestinal. Berdasarkan data Kemenkes (2022), kelompok usia produktif (15-55 tahun) yaitu usia yang terjadi peningkatan dalam beraktivitas, sehingga memungkinkan tubuh mengalami penurunan tenaga. Pola makan yang tidak teratur dan jenis makan yang dikonsumsi dapat menyebabkan berbagai macam penyakit dan gangguan sistem pencernaan seperti minuman yang beralkohol, kopi dan makan pedas dan asam berlebihan yang akan merangsang produksi asam lambung [20]. Penyesuaian obat antidiabetes juga harus dipertimbangkan pada pasien TB. Terapi insulin adalah pilihan utama untuk hiperglikemia berat, tetapi perlu pemantauan risiko hipoglikemia.

Terapi insulin juga secara efektif mengatur glukosa darah tanpa mempengaruhi keefektifan pengobatan terapi OAT [21]. Efek samping gangguan gastrointestinal dikaitkan dengan isoniazid dan rifampisin. Rifampisin memiliki mekanisme kerja menghambat sintesa RNA dari mikobakterium yang dapat menyebabkan berkurangnya nafsu makan. Mekanisme kerja isoniazid berpengaruh terhadap proses biosintesis lipid, protein, asam nukleat dan glikolisis. Mekanisme kedua obat inilah yang menyebabkan seseorang menjadi kurang nafsu makan [22]. Efek samping yang umum adalah mual, muntah, dan nyeri epigastrium (nyeri perut) [23]. Penanganan efek samping ini dapat diberikan vitamin B6, antasida magnesium hidroksida ( $Mg(OH)_2$ ), antiemetik, PPI, antagonis  $H_2$ , hingga sukralfat. Dianjurkan untuk menghindari pemberian antasida atau sukralfat bersamaan dengan OAT, dengan jeda waktu pemberian 2 jam [6].

Pada klaster 3 terdiri dari pasien dengan (1) rata-rata usia 45-54 tahun, yang disertai (2) komorbiditas diabetes, dan mengalami (3) efek samping gangguan ginjal. *Glomerular Filtration Rate* (GFR) menurun seiring bertambahnya usia pada individu yang sehat, dan telah dibuktikan bahwa penuaan juga berhubungan dengan penurunan parameter fisiologis lainnya, seperti aliran darah ginjal, dan dengan perubahan struktural seperti pengurangan jumlah nefron, glomerulosklerosis, dan fibrosis tubulointerstitial [24]. Seiring bertambahnya usia, ginjal akan mengalami kehilangan beberapa nefron. Nefron berfungsi untuk menyaring seluruh darah tubuh. Nefron yang berkurang akan mempengaruhi nilai ureum dalam darah dan menjadi akibat dari fungsi ginjal yang menurun [25]. Penggunaan terapi insulin dengan dosis yang tepat pada pasien TB dengan komorbid diabetes lebih diutamakan. Insulin secara efektif mengatur glukosa darah tanpa mempengaruhi keefektifan pengobatan terapi OAT [21]. Penurunan GFR mengakibatkan perpanjangan waktu paruh insulin dan perlu pengurangan dosis untuk menghindari risiko hipoglikemia. sekaligus mencapai target glikemik [26]. Efek samping nefrotoksik akibat rifampisin yang memicu nefritis interstitial imunologis [27]. Hal ini terjadi setelah mengalami paparan ulang rifampisin, terutama pada pasien sempat berhenti lalu minum ulang (intermiten) dengan dosis yang lebih besar. Rifampisin jangka waktu yang lama dapat menyebabkan stress ginjal, yang dapat meningkatkan risiko disfungsi ginjal (gangguan ekskresi ginjal). Akibatnya, produk sisa metabolisme yang dikeluarkan melalui urin dapat menumpuk dan berpotensi menyebabkan gagal ginjal [28].

Berdasarkan analisis dari ke 3 (tiga) klaster pasien, rekomendasi untuk tenaga kesehatan, terutama apoteker, untuk menerapkan pendekatan khusus sesuai karakteristik masing-masing kelompok. Pada klaster 1, fokus utama pada manajemen pengobatan pasien dengan komorbiditas hipertensi dan pemantauan intensif terhadap gejala efek samping hepatotoksik. Pada klaster 2, prioritas diarahkan pada manajemen komorbiditas diabetes melitus dan pemantauan gejala efek samping gangguan gastrointestinal. Sedangkan klaster 3, perhatian utama pada manajemen pengobatan pasien dengan komorbiditas diabetes dan pemantauan ketat terhadap gejala efek samping nefrotoksik. Kemudian, seluruh pasien pada klaster 1, 2 dan 3 harus diberikan edukasi mengenai pentingnya kepatuhan mengkonsumsi obat untuk mencegah kegagalan pengobatan TB, yang dapat memperpanjang durasi pengobatan dan meningkatkan risiko menderita efek samping akibat OAT. Selain itu, edukasi mengenai pola hidup sehat untuk menurunkan risiko terjadinya komorbiditas di masa mendatang. Pendekatan ini diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan keberhasilan terapi secara keseluruhan.

Implikasi dari hasil ini penting bagi manajemen pelayanan TB di rumah sakit, terutama dalam penerapan pendekatan *risk-based monitoring*. Pendekatan manajemen ini memungkinkan efisiensi sumber daya serta penanganan yang lebih terarah sesuai profil risiko pasien. Model *clustering* juga berpotensi diintegrasikan ke dalam sistem pelayanan kesehatan, misalnya melalui pengembangan *Clinical Decision Support System* (CDSS) berbasis data rekam medis elektronik untuk meningkatkan pelayanan kesehatan dengan meningkatkan keputusan medis. Sistem tersebut dapat secara otomatis mengelompokkan pasien ke dalam klaster risiko tertentu dan memberikan peringatan dini bagi tenaga kesehatan untuk melakukan pemantauan proaktif sesuai organ target yang berisiko.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan studi yang perlu diperhatikan dalam menginterpretasikan hasilnya. Pertama, data yang digunakan berasal dari satu rumah sakit, sehingga kemampuan untuk menggeneralisasi temuan ke populasi yang lebih luas masih terbatas. Kedua, penelitian dilakukan secara *cross-sectional retrospektif*, sehingga ketersediaan serta kelengkapan data penelitian ini bergantung pada catatan rekam medis yang telah ada sebelumnya. Hal ini dapat menimbulkan keterbatasan, terutama pada beberapa parameter laboratorium yang tidak selalu lengkap. Ketiga, penelitian ini tidak memasukkan variabel penting lain yang dapat memengaruhi hasil, seperti faktor genetik (misalnya *N-*



*acetyltransferase 2* atau NAT2), status gizi, riwayat merokok, dan konsumsi alkohol. Untuk penelitian selanjutnya, diperlukan validasi eksternal pada dataset dari rumah sakit lain guna menilai konsistensi hasil klaster dan generalisasi model. Selain itu, studi prospektif atau uji klinis dapat dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas intervensi yang dipersonalisasi berdasarkan klaster ini. Penambahan variabel prediktif seperti hasil laboratorium bilirubin (untuk gangguan hati), obat-obatan yang dapat mempengaruhi OAT, dosis OAT dan durasi terapi TB juga dapat meningkatkan ketepatan model dalam mendeteksi risiko efek samping OAT pada pasien TB.

## Kesimpulan

Analisis efek samping obat anti tuberkulosis (OAT) menggunakan *k-means* menunjukkan bahwa pasien tuberkulosis (TB) di RSUD Prof. Dr. H. Aloei Saboe Kota Gorontalo memiliki karakteristik yang beragam, sehingga membutuhkan pendekatan yang disesuaikan untuk setiap kelompok. Klaster 1 membutuhkan perhatian pada manajemen komorbiditas hipertensi dan pemantauan efek samping hepatotoksik, klaster 2 fokus terhadap manajemen komorbiditas diabetes dan pemantauan efek samping gastrointestinal, sedangkan klaster 3 diprioritaskan pada manajemen komorbiditas diabetes dan pemantauan efek samping nefrotoksik. Selain itu, seluruh pasien pada klaster 1, 2 dan 3 juga harus diberikan edukasi mengenai mengenai pola hidup sehat dan pemberian motivasi untuk meningkatkan kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan TB. Rekomendasi ini menyoroti pentingnya peran multidisiplin tenaga kesehatan, terutama apoteker dalam menunjang intervensi spesifik seperti manajemen terapi komorbiditas dan pemantauan risiko efek samping, sehingga dapat mengoptimalkan pengobatan TB secara individual.

## Conflict of Interest

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

## Author Contributions

Kontribusi masing-masing penulis adalah sebagai berikut: AFH bertanggung jawab atas konseptualisasi, metodologi, perangkat lunak, dan penulisan; SNA berkontribusi pada kurasi data; MHW menangani visualisasi dan penulisan; ED fokus pada peninjauan dan pengeditan; LL berkontribusi dalam peninjauan; LMI berkontribusi dalam peninjauan dan SS terlibat dalam peninjauan dan pengeditan.

## Acknowledgment

Penelitian ini didukung oleh Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian Masyarakat, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Indonesia, di bawah hibah No.069.12/LL5.INT/AL.04/2024,115/PTM/LPPM-UAD/VI/2024, tanggal 15 Juni 2024. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada pihak RSUD Prof. Dr. H. Aloei Saboe Kota Gorontalo atas bantuannya dalam proses dukungan penelitian ini.

## Supplementary Material

## Referensi

- [1] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis. Jakarta: 2022.
- [2] World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Geneva: 2022.
- [3] Perhimpunan Dokter Paru & I. Panduan Umum Praktik Klinis Penyakit Paru dan Pernapasan. Jakarta: 2021.
- [4] World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 4: Treatment and

Care. Geneva: 2025.

- [5] Dinas Kesehatan Provinsi Gorontalo. Profil Kesehatan 2022 Provinsi Gorontalo. Gorontalo: 2022.
- [6] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Tata Laksana Tuberkulosis. Jakarta: 2020.
- [7] Stephanie G, Saputri M.J, Makkadafi S.P. Gambaran Kadar SGOT dan SGPT Pada Pasien Tuberkulosis Paru Aktif: Description of SGOT and SGPT Levels in Active Pulmonary Tuberculosis Patients. Borneo J Med Lab Technol 2024;6:509–14. <https://doi.org/10.33084/bjmlt.v6i2.5776>.
- [8] Rahman M.M, Setyawati T, Sarifuddin, Wahyuni R.D. Mekanisme OAT dalam Tubuh Yang Mengakibatkan Risiko Dili (Drug-Induced Liver Injury) : Literature Review. J Med Prof 2023;5:41–7.
- [9] Bedir F, Kocaturk H, Turangezli O, Sener E, Akyuz S, Ozgeris Fb, *et al.* The Protective Effect of Lycopene Against Oxidative Kidney Damage Associated With Combined Use Of Isoniazid And Rifampicin In Rats. Brazilian J Med Biol Res 2021;54:1–8.
- [10] Wang Y, Zheng D. The Importance Of Precision Medicine In Modern Molecular Oncology. Clin Genetics 2021;100:248–57.
- [11] Choi D, Xiang A, Ozturk O, Shrestha D, Drake B, Haidarian H, *et al.* Patient Clustering Via Integrated Profiling of Clinical and Digital Data. Proc. 32nd Acm Int. Conf. Inf. Knowl. Manag., New York, Ny, Usa: Association For Computing Machinery; 2023, P. 3818–3822. <https://doi.org/10.1145/3583780.3615262>.
- [12] Muhartini Aa, Febriati T, Sukmawati S. Analisis Cluster Untuk Mengelompokkan Penggunaan Kartu Perdana Seluler Di Universitas Bina Bangsa. J Bayesian J Ilm Stat Dan Ekon 2022;2.
- [13] Ikotun Am, Ezugwu Ae, Abualigah L, Abuhaija B, Heming J. K-Means Clustering Algorithms: A Comprehensive Review, Variants Analysis, and Advances in The Era of Big Data. Inf Sci (Ny) 2023;622:178–210. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ins.2022.11.139>.
- [14] Thakur A, Parvez Mm, Leeder Js, Prasad B. Ontogeny Of Drug-Metabolizing Enzymes. Methods Mol Biol 2021;2342:551–93. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1554-6\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1554-6_18).
- [15] Nugroho Mn, Eri Rr. The Intersection Of Tuberculosis Treatment and Blood Pressure Control: Insights From Primary Healthcare - A Case Report. J Hypertens 2024;42.
- [16] Lee Sl, Lim Wj, Chai St. Resistant Hypertension During Antituberculosis Treatment: How Is Rifampicin Implicated? Med J Malaysia 2020;75:591–3.
- [17] Trivedi P, Chaturvedi V. Interactive Effect Of Oral Anti-Hyperglycaemic Or Anti-Hypertensive Drugs On The Inhibitory And Bactericidal Activity Of First Line Anti-Tb Drugs Against *M. Tuberculosis*. Plos One 2023;18:1–19.
- [18] Wai Yw, Chiu Ck, P. Cd. Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:1. <https://doi.org/10.1128/aac.02637-17>.
- [19] Seri Mahayanti Nk, I Putu Alit Sudarsana. Laporan Kasus: Drug-Induced Liver Injury Pada Pasien Tuberkulosis Relaps. Intisari Sains Medis 2022;13:792–5. <https://doi.org/10.15562/ism.v13i3.1554>.
- [20] Wijaya I, Nur N, Sari H. Hubungan Gaya Hidup dan Pola Makan Terhadap Kejadian Syndrom Dispepsia di Rumah Sakit Bhayangkara Kota Makassar. J Promot Prev 2020;3:58–68. <https://doi.org/10.47650/jpp.v3i1.149>.
- [21] Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and Lung Disease: A Neglected Relationship. Rev Diabet Stud 2019;15:1–15. <https://doi.org/10.1900/rds.2019.15.1>.
- [22] Khasanah Hr, Pudiarifanti N, Baharyati D, Meliyarta E, Nurul Inayah A. Identification Of Side Effects Of Use Of Anti Tuberculosis Drugs In Padang Serai and Telaga Dewa Health Centres Bengkulu 2024. Avicenna J Ilm 2025;19:190–9. <https://doi.org/10.36085/avicenna.v19i3.7452>.
- [23] Putri V, Muslim Z, Susilo A. Analisis Kejadian Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis Di Kota Bengkulu. J Nurs Public Heal 2024;12:187–92. <https://doi.org/10.37676/jnph.v12i1.6368>.
- [24] Fenton A, Montgomery E, Nightingale P, Peters Am, Sheerin N, Wroe Ac, *et al.* Glomerular Filtration Rate: New Age- and Gender- Specific Reference Ranges and Thresholds for Living Kidney Donation. BMC Nephrol 2018;19. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1126-8>.
- [25] Trihartati Vm, Budiman A, Hartini H. Gambaran Kadar Ureum dan Kreatinin Serum Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 di RS Santa Maria Pekanbaru. J Sains Dan Teknol Lab Med 2019;4:44–53.
- [26] Hahr Aj, Molitch Me. Management of Diabetes Mellitus in Patients with CKD: Core Curriculum 2022. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found 2022;79:728–36. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.023>.
- [27] Risma R, Rahman A. Pengaruh Lama Waktu Konsumsi Obat Pada Penderita TB Terhadap Kadar

Kreatinin dan Ureum di Laboratorim RSUW UIT Makassar 2018. J Media Laboran 2022;10:48–52.

- [28] Djasang S, Saturiski M. Studi Hasil Pemeriksaan Ureum dan Asam Urat Pada Penderita Tuberkulosis Paru yang Mengonsumsi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Fase Intensif. J Media Anak Kesehat 2019;10:59–71.
- [29] Wikarno, Rheo Malani, BS. Perbandingan Metode K-Means dan Fuzzy C-Means. Pros Semin Ilmu Komput dan Teknol Inform 2018;;3:45-52.
- [30] Chander S, Vijaya P. Unsupervised learning methods for data clustering. In: Raja N, Shanmugam L, eds. Unsupervised Learn Methods Data Clustering. 2021;41–64.
- [31] Mauvais-Jarvis F, Berthold H, Campesi I, Carrero J, Dhakal S, Franconi F, Gouni-Berthold I, Heiman M, Kautzky-Willer A, Klein S, Murphy A, Regitz-Zagrosek V, Reue K, Rubin J. Sex- and gender-based pharmacological response to drugs. Pharmacol Rev 2021;73:730–62.
- [32] Konstandi M, Johnson EO. Age-related modifications in CYP dependent drug metabolism: role of stress. Front Endocrinol 2023;14:1–10.