

**Evaluasi Penggunaan Sediaan *Fixed Dose Combination*  
(FDC) dibandingkan dengan Tablet Lepas Obat Anti-  
Tuberkulosis Terhadap Resiko Terjadinya *Drug Induced  
Hepatotoxicity* (DIH) Di Balai Besar Kesehatan Paru  
Masyarakat Makassar**

*Evaluation Of Fixed Dose Combination versus Loose Drug Regimens Anti-  
Tuberculosis Drug Against the Risk Of Drug Induced Hepatotoxicity in  
Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar (BBKPM)*

**MUNAWARAH**



**SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2018**



**Evaluasi Penggunaan Sediaan *Fixed Dose Combination*  
dibandingkan dengan Tablet Lepas Obat Anti Tuberkulosis Terhadap  
Resiko Terjadinya *Drug Induced Hepatotoxicity* (DIH) Di Balai Besar  
Kesehatan Paru Masyarakat Makassar**

Tesis  
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi  
Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

MUNAWARAH

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2018**



**TESIS**

**EVALUASI PENGGUNAAN SEDIAAN *FIXED DOSE COMBINATION*  
DIBANDINGKAN DENGAN TABLET LEPAS OBAT ANTITUBERKULOSIS  
TERHADAP RESIKO TERJADINYA *DRUG INDUCED HEPATOTOXICITY*  
(DIH) DI BALAI BESAR KESEHATAN PARU MASYARAKAT MAKASSAR**

**Disusun dan diajukan oleh**

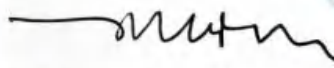
**MUNAWARAH  
Nomor Pokok P2500216016**

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal Desember 2018

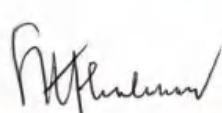
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui  
Komisi Penasehat.

  
Prof. Dr. H. M. Natsir Djide, M.S. Apt. dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D., FAPRS.  
Ketua Anggota

Ketua Program Studi Magister  
Ilmu Farmasi Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin,

  
Dr. Latifah Rahman, DESS. Apt.

  
Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt.



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Munawarah  
Nomor Mahasiswa : P2500216016  
Program Studi : Farmasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemilikan orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya sendiri siap menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2018

Yang menyatakan

Munawarah



## PRAKATA

Alhamdulillah, puji syukur penyusun panjatkan kepada Allah swt. atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penyusun dapat menyelesaikan penelitian hingga tersusunnya tesis berjudul Evaluasi Penggunaan Sediaan *Fixed Dose Combination* (FDC) dibandingkan dengan Tablet Lepas Obat Anti-Tuberkulosis Terhadap Resiko Terjadinya *Drug Induced Hepatotoxicity* (DIH) Di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar

. Shalawat dan salam penyusun haturkan pula kepada Nabi Muhammad saw. yang telah membawa rahmat bagi umat manusia.

Penelitian ini tidak luput dari berbagai hambatan dan keterbatasan penyusunan. Berkat bimbingan, dukungan, kerja sama, dan doa dari berbagai pihak, maka kendala-kendala yang penyusun hadapi selama penelitian pada akhirnya dapat diatasi. Oleh karena itu, dengan penghargaan yang setinggi-tingginya penyusun haturkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. M. Natsir Djide M.S., Apt, selaku pembimbing pertama atas segala keikhlasan dalam memberikan bimbingan dan motivasi kepada penyusun sejak rencana penelitian hingga terselesaikannya tesis ini.

2. Dr. Arif Santoso Sp.P., Ph.D., FAPRS selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran bagi



penyusun sejak rencana penelitian hingga terselesaikannya tesis ini.

3. Ibu Prof Dr. Elly wahyuddin, D.E.A.,Apt. selaku penguji I, Ibu Dr Sartini, M.Si.,Apt. selaku penguji II, dan Ibu Yusrini Djabir, M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt. selaku penguji III, yang telah memberikan banyak masukan dan arahan demi perbaikan penyusunan tesis ini.
4. Bapak Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt. sebagai Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Ibu Dr. Hj. Latifah Rahman, DESS., Apt. sebagai Ketua Program Studi Magister Farmasi Universitas Hasanuddin.
6. Direktur Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar yang telah memberikan izin penelitian di Rumah Sakit tersebut.
7. Dosen dan Staf Program Studi Magister Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan pendidikan di Program Studi Magister Farmasi
8. Orang tua penyusun, Ayahanda Hasim dan Ibunda Maida Badduha serta Bapak Syahidal dan Ibu Wahidah yang selalu menjadi inspirasi dan motivasi bagi penyusun, yang memberikan dukungan moril maupun materil serta atas doa yang tak ternilai harganya.
9. Kepada suami tercinta Nur Ahmad Wahid yang telah sangat setia menjadi penyemangat penulis untuk menyelesaikan tesis ini.



10. Kepada staf-staf Balai Paru Makassar, Ibu Risma, Ibu Hajja Ani, dr. Mahyuni, Pak marlan, dan Pak Roni yang telah banyak membantu penyusun selama proses pengumpulan data.
11. Kepada saudara penyusun, Muhammad Fietra dan Hidayat yang telah mencurahkan perhatian, kasih dan sayang, serta dukungan demi kelancaran proses belajar penyusun.
12. Seluruh rekan seperjuangan Program Studi Magister Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar Angkatan 2016 dan seluruh sahabat-sahabat penyusun yang tidak bisa disebutkan satu-persatu yang telah menemani saat suka dan duka selama proses penyelesaian studi penyusun.
13. Penyusun akan selalu berdoa semoga segala bantuan yang telah diberikan mendapat balasan terbaik dari Allah swt. Penyusun menyadari bahwa tesis ini masih memiliki kekurangan dan kelemahan, namun besar harapan penyusun agar penelitian ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang farmasi.

Makassar, Desember 2018

Penyusun



## ABSTRAK

MUNAWARAH. *Evaluasi Penggunaan Sediaan Fixed Dose Combination dibandingkan dengan Tablet Lepas Obat Anti Tuberkulosis Terhadap Resiko Terjadinya Drug Induced Hepatotoxicity (DIH) Di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar* (dibimbing oleh M. Natsir Djide dan Arif Santoso).

Formulasi *Fixed Dose Combination* (FDC) yang menyederhanakan pemberian obat dan mencegah perkembangan resistensi obat telah direkomendasikan sebagai rejimen pengobatan anti-tuberkulosis standar. Obat-obat anti-tuberkulosis (OAT) ini memiliki resiko menyebabkan terjadinya Drug Induced Hepatotoxicity (DIH) sebagai efek sampingnya. Komposisi dan formulasi OAT memungkinkan adanya perbedaan efek samping jika diberikan dalam bentuk FDC dan dalam bentuk tablet lepas. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh penggunaan formulasi obat antituberkulosis *Fixed Dose Combination*(FDC) jika dibandingkan dengan tablet lepas OAT terhadap risikoterjadinya *Drug Induced Hepatotoxicity* (DIH).

Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian observasional *non experiment consecutive sampling*, dengan mengikuti rancangan deskriptif analitik (kohort study) dan pengambilan data secara prospektif. Jumlah sampel 30 pasien, terdiri dari kelompok FDC dan kelompok tablet lepas dengan jumlah masing-masing 17 dan 13 sampel. Pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT dilakukan sebelum mengkonsumsi OAT (pre-treatment) dan setelah 2 bulan mengkonsumsi OAT (post treatment). Uji statistic dilakukan dengan uji Mann-Whitney U dan uji Wilcoxon.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar SGPT dan SGOT pada kedua kelompok setelah 2 bulan mendapatkan terapi OAT yaitu pada kelompok FDC dengan peningkatan kadar SGPT dengan rerata  $7,88 \pm 18,587$  U/L dan pada tablet lepas dengan rerata  $109,692 \pm 199,777$  U/L ( $p=0,017$ ). Peningkatan kadar SGOT pada kelompok FDC dengan rerata  $5,47 \pm 12,354$  U/L dan pada kelompok tablet lepas dengan rerata  $114,769 \pm 190,251$  U/L ( $p=0,027$ ).

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian tablet OAT cenderung meningkatkan resiko terjadinya DIH dibandingkan sediaan FDC.

Kata Kunci : Sediaan *Fixed Dose Combination*, Tablet lepas, Tuberkulosis, Kadar SGPT SGOT.





## ABSTRACT

MUNAWARAH. *Evaluation Of Fix Dose Combination versus Loose Drug Regimens Anti-Tuberculosis Drug Against the Risk Of Drug Induced Hepatotoxicity in Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar (BBKPM)* (supervised by M. Natsir Djide dan Arif Santoso).

The Fixed Dose Combination (FDC) formulation, which simplifies drug administration and prevents the development of drug resistance, has been recommended as a standard anti-tuberculosis treatment regimen. These anti-tuberculosis (AT) drugs have a risk of causing Drug Induced Hepatotoxicity (DIH) as the side effect. AT composition and formulation may give different result if given in the form of FDC or loose tablet regimen. This study aimed to examine the effect of Fixed Dose Combination (FDC) anti-tuberculosis drug formulations compared to AT loose tablet regimen on DIH risk.

The research design used was observational non-experimental consecutive sampling, followed by an analytical descriptive design (cohort study) and prospective data collection. The number of samples was 30 patients, consisting of FDC group and loose tablet group with 17 and 13 samples, respectively. SGPT and SGOT levels were measured before taking OAT (pre treatment) and after 2 months of consuming OAT (post treatment). The data was analyzed by Mann-Whitney U test and Wilcoxon test.

The results showed that there was an increase in levels of SGPT and SGOT in both groups after 2 months of getting OAT therapy. In the FDC group, there was an increase in SGPT levels of  $7.88 \pm 18.587$  U/L and in loose tablet group was  $109.692 \pm 199.77$  U/L ( $p = 0.017$ ). The increase in SGOT levels was seen in the FDC group as much as  $5.47 \pm 12.3354$  U/L and that in the loose tablet group of  $114.769 \pm 190.251$  U/L ( $p = 0.027$ ).

From the results, it can be concluded that administration of loose tablet anti-tuberculosis drug tends to increase the risk of DIH compared to that with FDC preparation.

Keywords: Fixed Dose Combination Preparations, Loose Tablets, Tuberculosis, SGPT SGOT Levels.



## DAFTAR ISI

	halaman
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Tuberkulosis	7
B. Hepatitis Imbas Obat	27
C. Kerangka Teori	36
D. Kerangka Konsep	37
E. Definisi Operasional	38
BAB III METODE PENELITIAN	41
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	41



B. Waktu dan Lokasi Penelitian	41
C. Populasi dan Sampel Penelitian	41
D. Prosedur Penelitian	42
E. Alur Penelitian	43
F. Analisi Data	44
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	45
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	64
A. Kesimpulan	64
B. Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	70



## DAFTAR TABEL

Nomor	halaman
1. Dosis Obat Anti Tuberkulosis	20
2. Tingkat Kemampuan OAT dalam menimbulkan Hepatitis Imbas Obat	28
3. Derajat Keparahan Hepatitis Imbas Obat	30
4. Insidensi dan factor resiko terjadinya Hepatitis imbas obat pada beberapa wilayah	31
5. Data Karakteristik subjek penelitian	46
6. Dosis FDC OAT	49
7. Distribusi penggunaan obat lain pasien TB di BKKBM periode April-Juli 2018	50
8. Perbedaan kadar SGPT pada pasien tuberkulosis antara kelompok FDC dan kelompok tablet lepas OAT	53
9. Perbedaan kadar SGOT pada pasien tuberkulosis antara kelompok FDC dan kelompok tablet lepas OAT	54
10. Derajat Keparahan DIH pada kelompok FDC dan kelompok Tablet lepas	57
11. Perbandingan Efek samping OAT kelompok FDC dan Kelompok Tablet lepas.	60



## DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
1. Grafik peningkatan kadar SGPT dan SGOT pada kelompok FDC dan tablet lepas OAT	56



## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	halaman
1. Rekapitulasi Data Penelitian	70
2. Karakteristik Pasien	71
3. Hasil uji statistik	79



## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan keterangan
FDC	Fixed Dose Combination
DIH	Drug Induced Hepatotoxicity
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Transminase
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transminase
OAT	Obat Anti Tuberkulosis
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate transminase
WHO	World Health Organization
IUALTD	The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
DOTS	Directly Observed Treatment Short Course
MDR-TB	Multidrug Resistant Tuberculosis



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) tetap menjadi pembunuh menular terkemuka di seluruh dunia. TB disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, yang dapat menghasilkan infeksi diam, laten atau penyakit aktif yang progresif. Jika diobati dengan tidak benar, TB menyebabkan kerusakan jaringan progresif dan akhirnya, kematian. Karena upaya kesehatan masyarakat yang mulai diperbaharui, tingkat TB di Amerika Serikat terus menurun. Sebaliknya, TB tetap tidak terkendali di banyak negara berkembang sampai pada titik di mana sepertiga populasi dunia saat ini terinfeksi (Dipiro, 2013). Indonesia memiliki jumlah kasus TB terbesar ke-dua di dunia. Ada satu pasien tuberkulosis baru setiap menit di Indonesia, ada 2 kasus baru positif BTA setiap dua menit dan ada satu kematian akibat tuberkulosis terjadi di Indonesia setiap 4 menit (WHO, 2017).

Merujuk pada angka kejadian yang tinggi, Indonesia bekerjasama dengan *World Health Organization* (WHO) menggalang strategi penanggulangan TB di Indonesia yang kemudian disebut strategi *Directly Observed Treatment Short Course* (DOTS) (DJPPM, 1999). Salah satu

nya adalah melaksanakan pengobatan tuberkulosis dengan Obat  
berkulosis (OAT). Pengobatan tuberkulosis terbagi menjadi dua





fase, yakni fase intensif (2-3 bulan) dan fase lanjutan (4 atau 7 bulan) (PDPI, 2006).

Sebagian besar negara yang menggunakan strategi DOTS telah mengganti tablet lepas rifampicin dan isoniazid dengan tablet kombinasi. *The World Health Organization (WHO) and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD/The Union)* mendukung penggunaan formulasi FDC untuk pengobatan TB paru pada tahun 1994 (Bartacek dkk, 2009). Rekomendasi ini didasarkan pada pendapat ahli tanpa adanya bukti dasar dari uji klinik secara acak maupun sistematis untuk mengevaluasi keamanan dan efisiensinya. Asumsi yang mendasari adalah bahwa formulasi FDC akan memudahkan peresapan, mengurangi resiko pemberian dosis atau pil yang tidak tepat, dan mencegah kesalahan pengobatan monoterapi yang mungkin timbul dari tenaga medis maupun pasien (Blomberg, 2003). Selama 2 dekade program penanggulangan TB nasional dari sebagian Negara telah memperkenalkan FDC untuk mengobati tuberkulosis. (Blumberg, 2001).

Pada tahun 1997 kekhawatiran tentang bioavailabilitas rifampicin karena ketersediaan hayati yang relatif sedikit ketika dikombinasikan dengan isoniazid serta paket blister FDC yang tidak stabil dan tingkat penyerapan yang lemah menyebabkan WHO dan IUATLD untuk mengeluarkan pedoman lebih lanjut untuk memastikan ketersediaan

tiap komponen obat dari formulasi FDC dalam mengurangi an pengobatan, meningkatkan kepatuhan pasien, kekambuhan



penyakit dan resistensi obat (Blumberg, 2003). FDC 4 obat yang direkomendasikan WHO terdiri dari 150 mg rifampisin, 75 mg isoniazid, 400 mg pirazinamida dan etambutol 275 mg. Ini cocok untuk rejimen harian (WHO, 2017).

FDC 4 obat hanyalah sebuah sarana untuk mengantarkan kemoterapi yang singkat dengan cara yang lebih dapat diandalkan. Satu-satunya perbedaan adalah bahwa FDC 4 obat digunakan selama fase perawatan intensif, bukan formulasi obat tunggal, atau FDC 2 atau 3 obat. Regimen yang direkomendasikan sebelumnya masih berlaku, dan di fase kelanjutan FDC 2 obat harus digunakan. Alasan untuk merekomendasikan FDC 4 obat adalah menyederhanakan penanganan dan pengelolaan suplai obat, dan dapat mencegah resistensi obat (WHO, 2017. Blomberg, 2001).

Penyederhanaan pengobatan FDC 4 obat dapat meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan karena kebanyakan pasien tuberkulosis hanya membutuhkan minum 3-4 tablet per hari selama fase pengobatan intensif, bukan 15-16 tablet per hari yang umum terjadi pada formulasi obat tunggal. Selain itu, kemungkinan untuk menggunakan kombinasi obat yang tidak lengkap telah dieliminasi, karena empat obat penting digabungkan menjadi satu tablet. Penelitian telah menunjukkan bahwa resep untuk pengobatan TBC rumit dan kesalahan resep sering terjadi.

ena itu, dengan FDC 4 obat lebih mudah untuk menghitung dosis



yang dibutuhkan dibandingkan dengan formulasi obat tunggal (WHO, 2017. Blomberg, 2001)

Efek samping yang hampir dimiliki oleh semua jenis OAT lini pertama adalah hepatitis. Efek ini pula lah yang dapat berdampak paling serius. Hepatitis imbas OAT adalah peradangan pada organ hati yang diakibatkan oleh reaksi obat anti tuberkulosis. Pada penelitian yang dilakukan di berbagai Negara, angka kejadian hepatitis imbas OAT menunjukkan jumlah yang beragam. Contohnya pada penelitian yang dilakukan di Nepal prevalensi hepatitis imbas OAT mencapai 38%, di Iran prevalensi hepatitis imbas OAT mencapai 27%. Setiap individu memiliki kerentanan yang berbeda, sehingga efek samping berupa gangguan fungsi hati juga beragam waktu timbulnya. Biasanya efek samping hepatitis imbas OAT akan timbul 1-2 bulan setelah konsumsi OAT (Jasmer, 2002)

Hal lain yang mempengaruhi adalah faktor risiko yang dimiliki oleh para pasien sendiri. Menurut beberapa penelitian, faktor risiko yang menyebabkan hepatitis imbas OAT diantaranya adalah umur, jenis kelamin, status gizi, riwayat penyakit hati sebelumnya, memiliki penyakit infeksi lain seperti HIV, konsumsi alkohol, karier hepatitis B atau hepatitis C, pemakaian obat yang tidak sesuai aturan dan status asetilatornya (Jasmer, 2002).

formulasi kombinasi dosis tetap yang menyederhanakan  
dan obat-obatan dan mencegah perkembangan resistensi obat



telah direkomendasikan sebagai rejimen pengobatan standar tuberkulosis. Namun rekomendasi komposisi dan dosis pada FDC berbeda dengan tablet lepas. Pertanyaan tentang keefektifan dan resiko efek samping dari formulasi FDC dianggap penting sehingga dibutuhkan sebuah studi untuk membandingkan kedua bentuk pengobatan dan mengetahui pengaruhnya terhadap resiko terjadinya efek samping yang ditimbulkan selama penggunaan obat-obat antituberkulosis.

## B. Rumusan Masalah

Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar (BBKPM) merupakan Unit pelaksana Teknis (UPT) dalam bidang kesehatan paru masyarakat di lingkungan kementerian kesehatan tingkat/ setara II. BKKPM merupakan balai khusus dalam menangani penderita penyakit paru- paru salah satunya adalah penderita tuberkulosis. Obat-obatan yang diberikan adalah obat antituberkulosis dalam bentuk *Fixed Dose Combinaton* (FDC) maupun tablet lepas OAT yang memungkinkan resiko terjadinya *Drug Induced Hepatotoxicity* (DIH). Dengan ini maka didapatkan rumusan masalah yaitu bagaimana pengaruh penggunaan sediaan obat antituberkulosis *Fixed Dose Combinaton* (FDC) dibandingkan dengan tablet lepas OAT terhadap resiko terjadinya *Drug Induced Hepatotoxicity* (DIH) di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar.



### C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh pemberian terapi *Fixed Dose Combinaton* (FDC) dibandingkan dengan tablet lepas Obat Anti Tuberkulosis (OAT) terhadap resiko terjadinya efek samping *Drug Induced Hepatotoxicity* (DIH) pada penderita Tuberkulosis di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar.

### D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran dan penjelasan mengenai pengaruh pemberian FDC dibandingkan dengan tablet lepas Obat Anti Tuberkulosis (OAT) terhadap resiko terjadinya efek samping berupa *Drug Induced Hepatotoxicity* (DIH) dan efek samping lainnya terhadap pasien tuberkulosis di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar. Diharapkan kedepannya ada farmasis klinik di Balai pengobatan tersebut yang dapat melakukan pemantauan dalam penggunaan terapi OAT kepada pasien tuberkulosis. Dengan adanya penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi referensi dalam terapi penggunaan obat antituberkulosis.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tuberkulosis

##### 1. Definisi

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang, tidak berspora, dan tidak berkapsul dengan dinding yang sangat kompleks yang membuat bakteri ini tahan asam pada pemeriksaan atau biasa disebut Basil Tahan Asam (BTA). Umumnya *M. Tuberculosis* menyerang paru, tetapi pada sepertiga kasus menyerang organ lain seperti kelenjar limfe, tulang, meningens, dll yang biasa disebut TB ekstra paru (Raviglione MC, 2002).

Tuberkulosis merupakan penyakit dengan angka kejadian yang sangat tinggi, hampir sepertiga penduduk dunia terkena TB. Setiap tahunnya, 1000 dari 100.000 penduduk terinfeksi TB dan 10% diantaranya akan menjadi sakit TB. Angka insidensi yang begitu tinggi tersebut berbanding lurus dengan angka kematian. Angka kematian akibat TB diperkirakan setiap harinya 8000 setiap harinya ( Raviglione MC, 2002). Karena data tersebut, WHO menjadikan TB sebagai 'Global

ncy' dengan strategi DOTS (*Directly observed Treatment Short-* sebagai penanggulangannya (Raviglione MC, 2002).



## 2. Epidemiologi Tuberkulosis

Walaupun pengobatan TB yang efektif sudah tersedia tapi sampai saat ini TB masih menjadi problem kesehatan dunia yang utama. Pada tahun 1992 WHO telah mencanangkan tuberculosi sebagai *Global Emergency*. Laporan WHO tahun 2004 menyatakan bahwa terdapat 8,8 juta kasus baru tuberculosi pada tahun 2002 dan 3,9 juta adalah kasus BTA positif. Sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi kuman tuberculosi dan menurut regional WHO jumlah terbesar kasus TB terjadi di Asia Tenggara yaitu 33% dari seluruh kasus TB di dunia. Indonesia berada dalam peringkat ketiga terburuk setelah China dan India di dunia untuk jumlah penderita TB. Setiap tahun muncul 500 ribu kasus baru dan lebih dari 140 ribu lainnya meninggal. Perkiraan kejadian BTA sputum positif di Indonesia adalah 266.000 tahun 1998. Berdasarkan survey kesehatan rumah tangga 1985 dan survey kesehatan nasional 2001, TB menempati rangking nomer 3 sebagai penyebab kematian tertinggi di Indonesia. Prevalensi nasional terakhir TB paru diperkirakan 0,24%. (Amin dan Asril, 2006)

## 3. Etiologi Tuberkulosis

Penyebab penyakit ini adalah bakteri kompleks *Mycobacterium tuberculosis*. Mycobacteria termasuk dalam famili Mycobacteriaceae dan termasuk dalam ordo Actinomycetales. kompleks *Mycobacterium tuberculosis* meliputi *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*. Dari beberapa kompleks tersebut, *M. tuberculosis*



merupakan jenis yang terpenting dan paling sering dijumpai. (Mansjoer, 2001)

*M.tuberculosis* berbentuk batang, berukuran panjang  $5\mu$  dan lebar  $3\mu$ , tidak membentuk spora, dan termasuk bakteri aerob. Mycobacteria dapat diberi pewarnaan seperti bakteri lainnya, misalnya dengan Pewarnaan Gram. Namun, sekali mycobacteria diberi warna oleh pewarnaan gram, maka warna tersebut tidak dapat dihilangkan dengan asam. Oleh karena itu, maka mycobacteria disebut sebagai Basil Tahan Asam atau BTA. Beberapa mikroorganisme lain yang juga memiliki sifat tahan asam, yaitu spesies *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Legionella micdadei*, dan protozoa *Isospora* dan *Cryptosporidium*. Pada dinding sel mycobacteria, lemak berhubungan dengan arabinogalaktan dan peptidoglikan di bawahnya. Struktur ini menurunkan permeabilitas dinding sel, sehingga mengurangi efektivitas dari antibiotik. Lipoarabinomannan, suatu molekul lain dalam dinding sel mycobacteria, berperan dalam interaksi antara inang dan patogen, menjadikan *M. tuberculosis* dapat bertahan hidup di dalam makrofaga. (PDPI, 2006)

#### 4. Patogenesis Tuberkulosis

TB paru terdiri dari primer dan post primer, TB paru primer adalah infeksi yang menyerang pada orang yang belum mempunyai kekebalan spesifik, sehingga tubuh melawan dengan cara tidak spesifik. Pada fase

an merangsang tubuh membentuk *sensitized cell* yang khas  
a uji PPD (*Purified Protein Derivative*) akan positif. Di paru





terdapat fokus primer dan pembesaran kelenjar getah bening hilus atau regional yang disebut kompleks primer. Pada infeksi primer ini biasanya masih sulit ditemukan kuman dalam dahak. (Silbernagl dan Lang, 2007)

Kuman tuberkulosis yang masuk melalui saluran nafas akan bersarang di jaringan paru sehingga akan terbentuk suatu sarang pneumoni, yang disebut sarang primer atau afek primer. Sarang primer ini mungkin timbul di bagian mana saja dalam paru, berbeda dengan sarang reaktivasi. Dari sarang primer akan kelihatan peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening (limfadenitis regional). Afek primer bersama-sama dengan limfangitis regional akan mengalami salah satu nasib berikut:

1. Sembuh dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali (*resuscitation ad integrum*)
2. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (antara lain sarang Gohn, garis fibrotic, sarang perkapuran di hilus)
3. Menyebar dengan cara:
  - a. Perkontinuum, menyebar ke sekitarnya. Salah satu contohnya adalah epituberkulosis.
  - b. Penyebaran secara bronkogen, baik di paru bersangkutan maupun ke paru sebelahnya atau tertelan

Penyebaran secara hematogen dan limfogen. Penyebaran ini berkaitan dengan daya tahan tubuh, jumlah dan virulensi kuman.



Sarang yang ditimbulkan dapat sembuh secara spontan, akan tetapi bila tidak terdapat imuniti yang adekuat, penyebaran ini akan menimbulkan keadaan cukup gawat seperti tuberculosi milier, meningitis TB, dll. (PDPI, 2006)

TB paru post primer adalah TB paru yang menyerang orang yang telah mendapatkan infeksi primer dan dalam tubuh orang tersebut sudah ada reaksi hipersensitif yang khas. Infeksi ini berasal dari reinfeksi dari luar atau reaktivasi dari infeksi sebelumnya. Proses awal berupa satu atau lebih pneumonia lobuler yang disebut fokus dari Assman. Fokus ini dapat sembuh sendiri atau menjadi progresif (meluas), melunak, pengejuan, timbul kavitas yang menahun dan mengadakan penyebaran ke beberapa tempat. (Depkes, 2005)

Gejala penting TB paru post primer adalah :

- 1) Batuk lebih dari 4 minggu, gejala ini paling dini dan paling sering dijumpai, biasanya ringan dan makin lama makin berat.
- 2) Batuk darah atau bercak saja.
- 3) Nyeri dada yang berkaitan dengan proses pleuritis di apikal.
- 4) Sesak nafas yang berkaitan dengan retraksi, obstruksi, thrombosis, atau rusaknya Parenkim paru yang luas
- 5) *Wheezing* yang berkaitan dengan penyempitan lumen endo-bronkhial.
- 6) Gejala umum yang tidak khas yaitu lemah badan, demam, anoreksia,

badan turun



## 5. Klasifikasi Tuberkulosis

Tuberkulosis paru adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan paru, tidak termasuk pleura.

### 1. Berdasarkan hasil pemeriksaan dahak (BTA)

TB paru dibagi atas:

#### a. Tuberkulosis paru BTA (+) adalah:

1. Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak menunjukkan hasil BTA positif
2. Hasil pemeriksaan satu spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan kelainan radiologik menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif
3. Hasil pemeriksaan satu spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan biakan positif

#### b. Tuberkulosis paru BTA (-)

1. Hasil pemeriksaan dahak 3 kali menunjukkan BTA negatif, gambaran klinik dan kelainan radiologic menunjukkan tuberkulosis aktif
2. Hasil pemeriksaan dahak 3 kali menunjukkan BTA negatif dan biakan *M. tuberculosis* positif

### 2. Berdasarkan tipe pasien

Tipe pasien ditentukan berdasarkan riwayat pengobatan

nya. Ada beberapa tipe pasien yaitu :



a. Kasus baru

Adalah pasien yang belum pernah mendapat pengobatan dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan.

b. Kasus kambuh (relaps)

Adalah pasien tuberkulosis yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan tuberkulosis dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, kemudian kembali lagi berobat dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif atau biakan positif.

Bila BTA negatif atau biakan negatif tetapi gambaran radiologik dicurigai lesi aktif / perburukan dan terdapat gejala klinis maka harus dipikirkan beberapa kemungkinan :

1. Infeksi non TB (pneumonia, bronkiektasis dll) Dalam hal ini berikan dahulu antibiotik selama 2 minggu, kemudian dievaluasi.
2. Infeksi jamur
3. TB paru kambuh

Bila meragukan harap konsul ke ahlinya.

c. Kasus *defaulted* atau *drop out*

Adalah pasien yang tidak mengambil obat 2 bulan berturut-turut atau lebih sebelum masa pengobatannya selesai.

d. Kasus gagal

- Adalah pasien BTA positif yang masih tetap positif atau kembali

menjadi positif pada akhir bulan ke-5 (satu bulan sebelum akhir pengobatan)



- Adalah pasien dengan hasil BTA negatif gambaran radiologik positif menjadi BTA positif pada akhir bulan ke-2 pengobatan

e. Kasus kronik / persisten

Adalah pasien dengan hasil pemeriksaan BTA masih positif setelah selesai pengobatan ulang kategori 2 dengan pengawasan yang baik. (PDPI, 2006)

## 6. Diagnosa Tuberkulosis

Untuk menegakkan diagnosis TB paru, perlu diketahui tentang : gambaran klinik, pemeriksaan jasmani, gambaran foto toraks, pemeriksaan basil tahan asam, pemeriksaan uji tuberkulin dan pemeriksaan laboratorium penunjang.

### Gambaran klinik

Gambaran klinik TB paru dapat dibagi atas : gejala sistemik (umum) dan gejala respiratorik (paru).

1) Gejala sistemik (umum), berupa :

a) Demam

Salah satu keluhan pertama penderita TB paru adalah demam seperti gejala influenza. Biasanya demam dirasakan pada malam hari disertai dengan keringat malam, kadang-kadang suhu badan dapat mencapai 40° 41° C. Serangan seperti influenza ini bersifat hilang timbul, dimana ada masa pulih diikuti dengan se rangan berikutnya setelah 3

bulan, 9 bulan (dikatakan sebagai multiplikasi 3 bulan). Rasmin  
kannya sebagai serangan influenza yang melompat-lompat



dengan masa tidak sakit semakin pendek dan masa serangan semakin panjang.

b) Gejala yang tidak spesifik

TB paru adalah peradangan yang bersifat kronik, dapat ditemukan rasa tidak enak badan (malaise), nafsu makan berkurang yang menyebabkan penurunan berat badan, sakit kepala dan badan pegal-pegal. Pada wanita kadang-kadang dapat dijumpai gangguan siklus haid.

2) Gejala respiratorik (paru)

a) Batuk

Pada awal terjadinya penyakit, kuman akan berkembang biak di jaringan paru; batuk baru akan terjadi bila bronkus telah terlibat. Batuk merupakan akibat dari terangsangnya bronkus, bersifat iritatif. Kemudian akibat terjadinya peradangan, batuk berubah menjadi produktif karena diperlukan untuk membuang produk-produk ekskresi dari peradangan. Sputum dapat bersifat mukoid atau purulen.

b) Batuk darah

Terjadi akibat pecahnya pembuluh darah; berat atau ringannya batuk darah tergantung dari besarnya pembuluh darah yang pecah. Gejala batuk darah ini tidak selalu terjadi pada setiap TB paru, kadang-kadang merupakan suatu tanda perluasan proses TB paru. Batuk darah tidak selalu ada sangkut pautnya dengan terdapatnya kavitas pada paru.



c) Sesak napas

Sesak napas akan terjadi akibat luasnya kerusakan jaringan paru, didapatkan pada penyakit paru yang sudah lanjut. Sedangkan pada penyakit yang baru tidak akan dijumpai gejala ini.

d) Nyeri dada

Biasanya terjadi bila sistem saraf terkena, dapat bersifat lokal atau pleuritik.

Pemeriksaan jasmani

Secara umum pemeriksaan jasmani paru menggambarkan keadaan struktural jaringan paru, pemeriksaan ini tidak memberikan keterangan apa penyebab penyakit paru tersebut. Namun demikian mungkin ada beberapa hal yang dapat dipakai sebagai pegangan pada TB paru yaitu lokasi dan kelainan struktural yang terjadi. Pada penyakit yang lanjut mungkin dapat dijumpai berbagai kombinasi kelainan seperti konsolidasi, fibrosis, kolaps atau efusi.

Gambaran foto toraks

Pemeriksaan foto toraks standar untuk menilai kelainan pada paru ialah foto toraks PA dan lateral, sedangkan foto top lordotik, oblik, tomogram dan fluoroskopi dikerjakan atas indikasi.

Crofton mengemukakan beberapa karakteristik radiologik pada TB paru :

- Bayangan lesi terutama pada lapangan atas paru

ngan berawan atau berbercak

apat kavitas tunggal atau banyak



- Terdapat kalsifikasi
- Lesi bilateral terutama bila terdapt pada lapangan alas paru
- Bayangan abnormal menetap pada foto toraks ulang setelah beberapa minggu.

Letak lesi pada orang dewasa biasanya pada segmen apikal dan posterior lobus atas, segmen posterior lobus bawah, meskipun dapat juga mengenai semua segmen.

Gambaran radiologik TB paru tidak memperlihatkan hanya satu bentuk sarang saja, akan tetapi dapat terlihat berbagai bentuk sarang secara bersamaan sekaligus yang merupakan bentuk khas TB paru. Adapun bentuk sarang yang dijumpai pada kelainan radiologik adalah : sarang dini/sarang minimal, kavitas non sklerotik, kavitas sklerotik, keadaan penyebaran penyakit yang sudah lanjut. Kelainan radiologik foto toraks hendaklah dinilai secara teliti, karena TB paru dapat memberikan semua bentuk abnormal pada pemeriksaan radiologik dan dikenal dengan istilah "*great imitator*". (PDPI, 2006)

#### Pemeriksaan basil tahan asam

Penemuan basil tahan asam (BTA) dalam sputum, mempunyai arti yang sangat penting dalam menegakkan diagnosis TB paru, namun kadang-kadang tidak mudah untuk menemukan

BTA tersebut. BTA barn dapat ditemukan dalam sputum, bila bronkus

erlibat, sehingga sekret yang dikeluarkan melalui bronkus akan  
 dung BTAPemeriksaan mikroskopik langsung dengan BTA (--),





bukan berarti tidak ditemukan *Mycobacterium tuberculosis* sebagai penyebab, dalam hal penting sekali peranan hasil biakan kuman. Faktor-faktor yang dapat menyebabkan basil bakteriologik negatif adalah :

- belum terlibatnya bronkus dalam proses penyakit, terutama pada awal sakit,
- terlalu sedikitnya kuman di dalam sputum akibat dari cara pengambilan bahan yang tidak adekuat,
- cara pemeriksaan bahan yang tidak adekuat,
- pengaruh pengobatan dengan OAT, terutama rifampisin.

Bila diagnosis TB paru semata-mata berdasarkan pada ditemukannya BTA dalam sputum, maka sangat banyak TB paru yang terlewat tanpa pengobatan. Sedangkan justru pada TB paru yang baru dengan sputum BTA (--) dan belum menular pada orang lain, paling mudah diobati dan disembuhkan sempurna. (PDPI, 2006)

#### Pemeriksaan uji tuberkulin

Pemeriksaan uji tuberkulin merupakan prosedur diagnostik paling penting pada TB paru anak, kadang-kadang merupakan satu-satunya bukti adanya infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

Sedangkan pada orang dewasa, terutama di daerah dengan prevalensi TB paru masih tinggi seperti Indonesia sensitivitasnya rendah. Hal ini sesuai dengan penelitian Handoko dkk terhadap penderita TB paru dewasa yang

menunjukkan bahwa reaksi uji tuberkulin tidak mempunyai arti diagnostik, sebagai alat bantu diagnostik saja, sehingga uji tuberkulin ini jarang



dipakai untuk diagnosis kecuali pada keadaan tertentu, di mana sukar untuk menegakkan diagnosis. (PDPI, 2006)

### Pemeriksaan laboratorium penunjang

Pemeriksaan laboratorium rutin yang dapat menunjang untuk mendiagnosis TB paru dan kadang-kadang juga dapat untuk mengikuti perjalanan penyakit yaitu :

- laju endap darah (LED)
- jumlah leukosit
- hitung jenis leukosit.

Dalam keadaan aktif/eksaserbasi, leukosit agak meninggi dengan geseran ke kiri dan limfosit di bawah nilai normal, laju endap darah meningkat. Dalam keadaan regresi/menyembuh, leukosit kembali normal dengan limfosit nilainya lebih tinggi dari nilai normal, laju endap darah akan menurun kembali. (PDPI, 2006)

## **7. Pengobatan Tuberkulosis**

Pengobatan tuberkulosis terbagi menjadi 2 fase yaitu, fase intensif (2-3 bulan) dan fase lanjutan 4-7 bulan. Paduan obat yang digunakan terdiri dari paduan obat utama dan tambahan.

### Obat Anti Tuberkulosis

Obat yang dipakai :

1. Jenis obat utama (lini 1) yang digunakan:



mpicin

- Pirazinamid
  - Streptomisin
  - Etambutol
2. Jenis obat tambahan lainnya (lini 2)
- Kanamisin
  - Amikasin
  - Kuinolon
  - Obat lain masih dalam penelitian yaitu makrolid dan amoksilin dan asam klavulanat
  - Beberapa obat berikut ini belum tersedia di Indonesia antara lain: Kapreomisin, Sikloserin, PAS, Derivat INH dan Rifampisin, Thioamides (ethioamide dan prothioamide)

#### Kemasan

- Obat Tunggal, disajikan secara terpisah, yakni INH, Rifampisin, Pirazinamid dan Etambutol
- Obat Kombinasi dosis tetap (*Fixed Dose Combination-FDC*). Kombinasi dosis tetap ini terdiri dari 3 atau 4 obat dalam satu tablet.

Tabel 1. Dosis Obat Tuberkulosis (PPDI, 2006)

Obat	Dosis (mg/kgBB/hari)	Dosis yang Dianjurkan (mg/kgBB/hari)		Dosis Max	Dosis (mg) / Berat Badan (kg)		
		Harian	Intermitten		<40	40-60	>60
R	8-12	10	10	600	300	450	600
	4-6	5	10	300	150	300	450
	20-30	25	35		750	1000	1500
	15-20	15	30		750	1000	1500
	15-18	15	15	1000	Sesuai BB	750	1000



Pengembangan pengobatan TB paru yang efektif merupakan hal yang paling penting untuk menyembuhkan pasien dan menghindari MDR TB (Multidrug resistance tuberculosis). Pengembangan strategi DOTS untuk mengontrol epidemic TB merupakan priority utam WHO. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUALTD) dan WHO menyarankan untuk menggantikan paduan obat tunggal dengan kombinasi dosis tetap dalam pengobatan TB primer pada tahun 1998. Dosis obat tuberculosis kombinasi dosis tetap berdasarkan WHO. Keuntungan kombinasi dosis tetap antara lain:

1. Penatalaksanaan sederhana dengan kesalahan pembuatan resep minimal
2. Peningkatan kepatuhan dan penerimaan pasien dengan penurunan kesalahan pengobatan yang tidak disengaja
3. Peningkatan kepatuhan tenaga kesehatan terhadap penatalaksanaan yang benar dan standar
4. Perbaikan manajemen obat karena jenis obat lebih sedikit
5. Menurunkan risiko penyalahgunaan obat tunggal dan MDR akibat penurunan penggunaan monoterapi

Penentuan dosis terapi kombinasi dosis tetap 4 obat berdasarkan rentang dosis yang telah ditentukan oleh WHO merupakan dosis yang efektif atau masih termasuk dalam batas dosis terapi dan non toksik.



006)

### Paduan Obat Anti Tuberkulosis

Pengobatan tuberkulosis dibagi menjadi:

1. TB Paru (kasus baru), BTA positif atau pada foto thoraks lesi luas.  
Paduan obat yang dianjurkan : 2RHZE/4RH atau 2RHZE/6HE atau 2RHZE/4R3H3

Paduan ini dianjurkan untuk:

- a. TB Paru BTA (+), kasus baru
  - b. TB Paru BTA (-), dengan gambaran radiologi lesi luas
2. TB Paru (kasus baru), BTA negative, pada foto thoraks lesi minimal.  
Paduan obat yang dianjurkan: 2RHZE/4RH atau 6RHE atau 2RHZE/4R3H3

3. TB Paru kasus kambuh

Sebelum ada hasil uji resistensi dapat diberikan 2RHZES/1RHZE.

Fase lanjutan dengan hasil uji resistensi. Bila tidak terdapat hasil uji resistensi dapat diberikan obat RHE selama 5 bulan

4. TB Paru kasus gagal pengobatan

Sebelum ada hasil uji resistensi seharusnya diberikan obat lini 2 (contoh paduan: 3-6 bulan Kanamisin, Ofloksasin, Etionamid, Sikloserin dilanjutkan 15-18 bulan Ofloksasin, Etionamid, Sikloserin).

Dalam keadaan tidak memungkinkan pada fase awal dapat diberikan 2RHZES/1RHZE. Fase lanjutan sesuai dengan hasil uji resistensi

diberikan obat RHE selama 5 bulan. Dapat pula dipertimbangkan  
kan bedah untuk mendapatkan hasil yang optimal.



## 5. TB Paru kasus putus obat

Pasien TB Paru kasus lalai berobat, akan dimulai pengobatan kembali sesuai dengan criteria sebagai berikut:

### a. Berobat > 4 bulan

- BTA saat ini negative

Klinis dan radiologi tidak aktif atau ada perbaikan maka pengobatan OAT dihentikan. Bila gambaran radiologi aktif, lakukan analisis lebih lanjut untuk memastikan diagnosis TB dengan mempertimbangkan juga kemungkinan penyakit paru lain. Bila terbukti TB maka pengobatan dimulai dari awal dengan paduan obat yang lebih kuat dan jangka waktu pengobatan yang lebih lama.

- BTA saat ini positif

Pengobatan dimulai dari awal dengan paduan obat yang lebih kuat dan jangka waktu pengobatan yang lama.

### b. Berobat < 4 bulan

- Bila BTA positif, pengobatan dimulai dari awal dengan paduan obat yang lebih kuat dan jangka waktu pengobatan yang lebih lama.
- Bila TB negative, gambaran foto toraks positif TB aktif pengobatan diteruskan.



## 6. TB Paru kasus kronik

Pengobatan TB paru kasus kronik, jika belum ada hasil uji resistensi, berikan RHZES. Jika telah ada hasil uji resistensi, sesuaikan dengan hasil uji resistensi (minimal terdapat 4 macam OAT yang massif sensitive) ditambah dengan obat lini 2 seperti kuinolon, betalaktam, makrolid, dll. Pengobatan minimal 18 bulan. Jika tidak mampu dapat diberikan INH seumur hidup. Pertimbangkan pembedahan untuk meningkatkan kemungkinan penyembuhan. Kasus TB kronik perlu dirujuk ke dokter spesialis paru. (PDPI, 2006)

## 8. Efek Samping Obat

Sebagian besar pasien TB dapat menyelesaikan pengobatan tanpa efek samping. Namun sebagian kecil dapat mengalami efek samping. Oleh karena itu pemantauan kemungkinan terjadinya efek samping sangat penting dilakukan selama pengobatan. Efek samping yang terjadi dapat ringan atau berat, bila efek samping ringan dan dapat diatasi simptomatis maka pengobatan OAT dapat dilanjutkan.

### 1. Isoniazid

Efek samping ringan dapat berupa tanda-tanda keracunan pada syaraf tepi, kesemutan, rasa terbakar di kaki dan nyeri otot. Efek ini dapat dikurangi dengan pemberian piridoksin dengan dosis 100 mg/hari atau dengan vitamin B kompleks. Pada keadaan tersebut pengobatan dapat dilanjutkan. Kelainan lain ialah menyerupai defisiensi piridoksin (syndrome neuropatik). Efek samping berat dapat berupa hepatitis imbas obat yang



terjadi pada kurang lebih 0,5% pasien. Bila terjadi hepatitis imbas obat atau ikterik, hentikan OAT dan pengobatan sesuai dengan pedoman TB pada keadaan khusus.

## 2. Rifampisin

Efek samping ringan yang dapat terjadi dan hanya memerlukan pengobatan simptomatis ialah:

- Sindrom Flu berupa demam, menggigil dan nyeri tulang
- Sindrom dispepsi, berupa sakit perut, mual, anorexia, muntah-muntah kadang diare.
- Gatal-gatal dan kemerahan

Efek samping yang berat namun jarang terjadi:

- Hepatitis imbas obat atau ikterik, bila terjadi hal tersebut, OAT harus distop dulu dan penatalaksanaan sesuai pedoman TB pada keadaan khusus.
- Purpura, anemia hemolitik yang akut, syok dan gagal ginjal. Bila salah satu dari gejala ini terjadi, Rifampisin harus segera dihentikan dan jangan diberikan lagi walaupun gejalanya telah menghilang.
- Sindrom respirasi yang ditandai dengan sesak nafas.

Rifampisin dapat menyebabkan warna merah pada air seni, keringat, air mata dan air liur. Warna merah tersebut terjadi karena proses metabolisme obat dan tidak berbahaya. Hal ini harus diberitahukan

kepada pasien agar mereka mengerti dan tidak perlu khawatir.





### 3. Pirazinamid

Efek samping utama adalah hepatitis imbas obat (penatalaksanaan sesuai pedoman TB pada keadaan khusus). Nyeri sendi juga dapat terjadi (beri aspirin) dan kadang-kadang dapat menyebabkan arthritis gout. Hal ini kemungkinan disebabkan berkurangnya ekskresi dan penimbunan asam urat. Kadang-kadang terjadi reaksi demam, mual, kemerahan dan reaksi kulit yang lain.

### 4. Etambutol

Etambutol dapat menyebabkan gangguan penglihatan berupa berkurangnya ketajaman, buta warna untuk warna merah dan hijau. Meskipun demikian keracunan okuler tersebut tergantung dengan dosis yang dipakai, jarang sekali terjadi pada dosis 15-25 mg/kgBB/hari atau 30 mg/kgBB yang diberikan 3 kali seminggu. Gangguan penglihatan akan kembali normal dalam beberapa minggu setelah obat dihentikan. Sebaiknya etambutol tidak diberikan pada anak karena risiko kerusakan okuler untuk dideteksi.

### 5. Streptomisin.

Efek samping utama adalah kelainan syaraf VIII (Nervus Vestibulocochlearis) yang berkaitan dengan keseimbangan dan pendengaran. Risiko efek samping tersebut akan meningkat seiring dengan peningkatan dosis yang digunakan dan umur pasien. Risiko

akan meningkat pada pasien dengan gangguan fungsi ekskresi  
Gejala efek samping yang terlihat adalah telinga berdenging



(tinnitus), pusing dan kehilangan keseimbangan. Keadaan ini dapat dipulihkan bila obat segera dihentikan atau dosisnya dikurangi 0,25 gram. Jika pengobatan diteruskan maka kerusakan alat keseimbangan makin parah dan menetap.

Reaksi hipersensitivitas kadang terjadi berupa demam yang timbul tiba-tiba disertai sakit kepala, muntah dan eritema pada kulit. Efek samping sementara dan ringan (jarang terjadi) seperti kesemutan sekitar mulut dan telinga yang mendenging dapat terjadi segera setelah suntikan. Bila reaksi ini mengganggu maka dosis dapat dikurangi 0,25 gram.

Streptomisin dapat menembus sawar plasenta sehingga tidak boleh diberikan pada perempuan hamil sebab dapat merusak saraf pendengaran janin. (PDPI, 2006)

## B. Hepatitis Imbas Obat

### 1. Definisi

Hepatitis imbas OAT adalah suatu peradangan pada hati yang diakibatkan oleh reaksi merugikan dari obat (Kishore,2007). Secara klinis, manifestasi yang ditimbulkan hepatitis imbas OAT serupa dengan hepatitis viral akut. Hepatitis imbas OAT bisa menyebabkan variasi hepatotoksisitas yang beragam, mulai dari kenaikan serum hati secara asimptomatik

timbul gejala berat (Kishore, 2007). Hepatitis imbas OAT sendiri definisi beragam menurut beberapa penelitian, tetapi secara



umum definisi hepatotoksisitas adalah peningkatan kadar ALT 1,5 kali dari kadar normal yang muncul setelah terapi, minimal 4 minggu tanpa gejala hepatitis (Kishore,2007). Masing-masing dari OAT itu sendiri dapat mengakibatkan hepatitis imbas OAT, tetapi tingkat kemampuan masing-masing obat berbeda. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 2. Tingkat Kemampuan OAT dalam menimbulkan hepatitis imbas OAT

Tingkat kemampuan OAT	Nama Obat
Tinggi	Isoniazid, Rifampisin, Rifabutin, Pirazinamid
Rendah	Streptomisin, Etambutol

Sumber: Drug induced hepatitis with anti-tubercular chemotherapy. 2007

Pasien tuberkulosis bisa dikatakan mengalami hepatitis imbas OAT jika: (Shakya, 2006. Kumar, 2005).

1. Nilai fungsi hati dalam batas normal sebelum diberikan terapi OAT.
2. Tidak mengonsumsi alkohol dan zat kimia lainnya minimal 10 hari sebelum pengobatan TB dimulai.
3. Pasien harus mendapatkan obat isoniazid, pirazinamid, dan rifampisin dalam dosis normal baik itu sendiri maupun kombinasi minimal 5 hari sebelum ditemukan nilai fungsi hati yang abnormal.
4. Ketika sedang mendapatkan terapi OAT terjadi peningkatan nilai fungsi

hati di luar batas normal, dan atau terjadi peningkatan bilirubin total <math>mg/dl</math>.

tidak ada sebab lain yang jelas ketika nilai tes fungsi hati meningkat.



6. Ketika obat dihentikan, nilai fungsi hati menjadi normal atau menurun dari nilai yang sebelumnya tinggi.
7. Hepatitis Imbas OAT dapat diklasifikasikan menurut derajat keparahannya yang dinilai berdasarkan kenaikan SGOT dan SGPT serum.

Tabel 3. Derajat keparahan hepatitis imbas OAT

Definisi hepatitis imbas OAT menurut WHO Adverse drug reaction terminology	
Stadium 1 (ringan)	Meningkat < 2 kali dari nilai normal (ALT 51125 U/L)
Stadium 2 (ringan)	Meningkat 2,5-5 kali dari nilai normal (ALT 126-250 U/L)
Stadium 3 (sedang)	Meningkat 5-10 kali dari nilai normal (ALT 251-500 U/L)
Stadium 4 (berat)	Meningkat lebih dari 10 kali dari nilai normal (ALT >500)

Sumber: Drug induced hepatitis with anti-tubercular chemotherapy. 2007

## 2. Epidemiologi Hepatitis imbas OAT

Timbulnya hepatitis imbas OAT pada seseorang sangat beragam waktunya, tetapi penelitian menunjukkan seorang yang mengalami imbas OAT adalah pasien yang mendapat terapi setelah minggu-minggu atau berbulan-bulan, sedangkan untuk pasien yang



mengalami hepatitis imbas OAT setelah konsumsi obat dalam hitungan hari sangat sedikit (Kishore, 2007).

Insidensi timbulnya hepatitis imbas OAT sangat beragam, karena tergantung dari definisi peneliti mengenai hepatitis imbas OAT pada berbagai populasi studi.<sup>12</sup> Hepatitis imbas OAT lebih sering terjadi pada negara berkembang. Pada penelitian yang dilakukan di Nepal ditemukan insidensi hepatitis imbas OAT mencapai 38%. Penelitian lain yang dilakukan di Malaysia menyebutkan bahwa prevalensi hepatitis imbas OAT mencapai 9,7% (O.A Marzuki, 2008).

Ras oriental dilaporkan memiliki angka tertinggi, terutama India. Kejadian hepatotoksik di sub sahara Afrika dilaporkan pada beberapa literatur, namun untuk insidensinya sendiri tidak tercatat dengan jelas jumlahnya sehingga tidak dapat dilaporkan (O.A Marzuki, 2008).

Pada sebuah studi survei yang dilakukan oleh The U.S Public Health Service dilaporkan bahwa seseorang yang mengkonsumsi alkohol memiliki risiko 2 kali lipat untuk terkena hepatitis akibat obat isoniazid dan risiko akan semakin meningkat hingga 4-5 kali lipat pada seseorang yang mengkonsumsi alkohol setiap hari (Ramdhani, 2011).

Beberapa penelitian telah dilakukan guna mengetahui insidensi dan faktor risiko hepatitis imbas OAT pada berbagai populasi seperti Asia, Amerika, Amerika Selatan, Eropa, Afrika. Untuk lebih jelasnya dapat di

a tabel dibawah ini.



Tabel 4. Insidensi dan faktor risiko terjadinya hepatitis imbas OAT pada beberapa wilayah (Ramdhani 2011).

Proporsi Hepatitis Imbas OAT (%)	Definisi Hepatitis Imbas OAT	Faktor Risiko	Populasi
2,0	AST >6x batas normal dan dikonfirmasi dengan pengujian berulang	Perempuan, Usia Tua	E: 79%, As: 17%, Af: 4%, NA+SA: 1%
2,3	ALT >5x setelah terapi OAT	Usia Tua	As India, Pakistan: 70%, E:30%,
2,6	ALT/AST >10x nilai normal	Alkohol, Carrier Hepatitis B, Penggunaan obat lain yang bersifat hepatotoksik	E (Spain: 86%, C/SA: 14%
3,0	ALT >3x nilai normal	Usia Tua, Perempuan, HIV,	Ras Asia As: 42%, E+C/Sa: 29%, Af: 18%, NA:12%
3,4	ALT >5x nilai normal	Perempuan	Dutch (94%), Non dutch (6%)
5,3	ALT/AST >3x nilai normal	Perempuan, Usia Tua	As( Singapura)
8,1	ALT/AST >5x nilai normal	Nilai tes fungsi hati yang abnormal, Status gizi dibawah normal, Pernah mengalami hepatitis B/C, Riwayat konsumsi	Tidak disebutkan



		obat lain.	
10,7	ALT > 5x nilai normal	Penggunaan flukonazol, Nilai CD4 < 100, Bilirubin > 13 mmol/L atau ALT > 61 U/L	E: 80%, Af: 34%, Lainnya 5%
11,0	ALT/AST > 3x nilai normal	Usia Tua, Riwayat penyakit hepatitis sebelumnya, Perempuan	E: 90%, As: 6%, Af: 3%, SA: 1%
13,0	ALT/AST > 5x nilai normal	HIV, Ras Asia	Af: 60%, As: 15%, E: 24%, Other: 3%
15,0	ALT > 3x nilai normal	Usia Tua, Status gizi dibawah normal, Asetilator yang lambat, CYP2E1 genotip c1/o1	As (Taiwan)
16,1	ALT/AST > 5x nilai normal, atau peningkatan disertai gejala klinis	Usia Tua	As (India)
19,0	ALT/AST > 3x nilai normal	HIV atau hepatitis C	Tidak disebutkan
27,7	ALT > 3x nilai normal dengan atau ALT > 5x nilai normal tanpa gejala	Tidak ada faktor risiko yang signifikan	Iran
*NO	AST > 3x nilai normal	Usia Tua, konsumsi alkohol dalam jumlah yang banyak, asetilator yang lambat	As (India)

h Populasi: Af, Africa: As, Asia: CSA, Central and South America: pe: NA, North America: Sa, South America.



\*NO ( No Incidence) :Studi Potong-lintang  
 \* Nilai normal menurut kriteria WHO = 50 IU/L

Sumber: Pengenalan Kembali Obat Anti Tuberkulosa Pada Penderita Hepatitis  
 Imbas Obat Akibat Obat Anti Tuberkulosa. 2011

### 3. Patofisiologi

Berbagai penelitian telah mengatakan bahwa terdapat keterkaitan HLA-DR2 dengan tuberkulosis paru pada berbagai populasi dan keterkaitan variasi gen NRAMP1 dengan kerentanan terhadap tuberkulosis, sedangkan risiko hepatotoksitas imbas obat tuberkulosis ditemukan berkaitan dengan fenotipe asetilator dan polimorfisme genetik lainnya, termasuk sitokrom P450 2E1 dan glutathione S-transferase M1, dan beberapa major histocompatibility kompleks kelas II terkait HLA-DQ alel. Dimana dinyatakan tidak adanya HLA-DQA1\*0102 dan adanya HLA-DQB1\*0201 disamping usia lanjut, albumin serum <3,5 gr/dl dan tingkat penyakit yang moderat atau tingkat lanjut berat (Jussi, 2006).

Hepatitis imbas OAT dapat diakibatkan langsung dari senyawa utama, hasil metabolit, atau dapat disebabkan oleh respon imunologis yang dapat mempengaruhi hepatosit, sel-sel epitel empedu dan atau pembuluh darah hati. Pada beberapa penelitian uji klinis dengan hewan coba yang di uji dengan dosis tertentu, memiliki tingkat serangan yang lebih tinggi dan cenderung terjadi cepat ( Tetapi perlu diketahui beberapa

penelitian lain menunjukkan hepatitis imbas OAT dapat juga merupakan asinkronisasi yang tidak berhubungan dengan farmakologi obat. Penelitian lain menunjukkan bahwa setiap individu memiliki lokus minoris





tersendiri dimana setiap individu memiliki kerentanan tersendiri terhadap efek hepatitis ketika mengkonsumsi obat. Beberapa orang mengalami hepatitis pada dosis tertentu sedangkan beberapa orang lainnya tidak terjadi pada dosis berapapun. Idiosinkronisasi dapat mengenai berbagai sistem organ. Hipersensitivitas terhadap OAT dapat terjadi pada beberapa OAT imbas hepatotoksisitas, apalagi ketika pasien datang dengan ruam kulit, artralgia, dan eosinophilia (Wing wai yew, 2007).

Pada suatu penelitian disebutkan bahwa beberapa regimen OAT yakni isoniazid dan rifampisin terbukti meningkatkan lipid peroksidase, hal ini menunjukkan bahwa isoniazid dan rifampisin menimbulkan hepatotoksisitas melalui kerusakan oksidasi. Salah satu mekanisme yang sinergis untuk menimbulkan efek hepatotoksisitas dari isoniazid dan rifampisin adalah melalui enzim hati yang menginduksi sistem hidrolase sehingga meningkatkan toksisitas dari zat metabolit obat (Wing wai yew, 2007).

#### 4. Gejala Klinis

Gejala klinis yang timbul biasanya sulit dibedakan dengan hepatitis viral baik secara klinis, biokimia, dan histologi. Gejala dan tanda akan timbul setelah pasien mengkonsumsi OAT 1 hingga 2 bulan. Gejala klinis yang akan timbul biasanya adalah nausea, ikterik, muntah, dan asthenia (O.A Marzuki,2008). Semua gejala ini tidak menunjukkan kespesifikan

apat membedakan sebab dari gangguan hati. Oleh karena itu  
kan pada laboratorium sangat diperlukan guna menegakkan



diagnosis yang benar dan menyingkirkan hal-hal lain yang dapat membuat rancu dalam mendiagnosis. Keluhan hepatotoksisitas akibat OAT sebagian besar dapat dihilangkan jika pengobatan dihentikan sementara, tetapi jika terapi tidak dihentikan dapat berakibat fatal bagi pasien itu sendiri (O.A Marzuki,2008).

## 5. Faktor Risiko

Faktor risiko untuk obat-obat yang menginduksi hepatitis imbas OAT selama pengobatan tuberkulosis meliputi usia tua, penyakit tuberkulosis yang luas, malnutrisi, alkoholisme, infeksi kronis akibat penyakit hepatitis B atau hepatitis C, serta infeksi HIV ( Salah satu penelitian kohort dari Spanyol menunjukkan kejadian hepatitis imbas OAT (serum transaminase naik lebih dari tiga kali batas normal) menjadi signifikan pada kelompok yang memiliki faktor risiko dengan persentase 18,2%, sedangkan kelompok tanpa risiko memiliki presentase 5,8%. Hepatitis berat (transaminase serum > 10 kali nilai normal) terjadi pada kelompok yang memiliki faktor risiko dengan persentase 6,9% sedangkan pada kelompok yang tidak memiliki faktor risiko terjadi dengan persentase 0,4%.13,15 Pasien dengan infeksi hepatitis kronis atau infeksi HIV lebih rentan 3-5 kali terkena hepatitis imbas OAT. Infeksi kronis hepatitis B dan C memiliki relevansi tertentu di banyak negara Asia. Infeksi HIV juga kini

mi pelonjakan pada beberapa negara Asia (O.A Marzuki,2008).

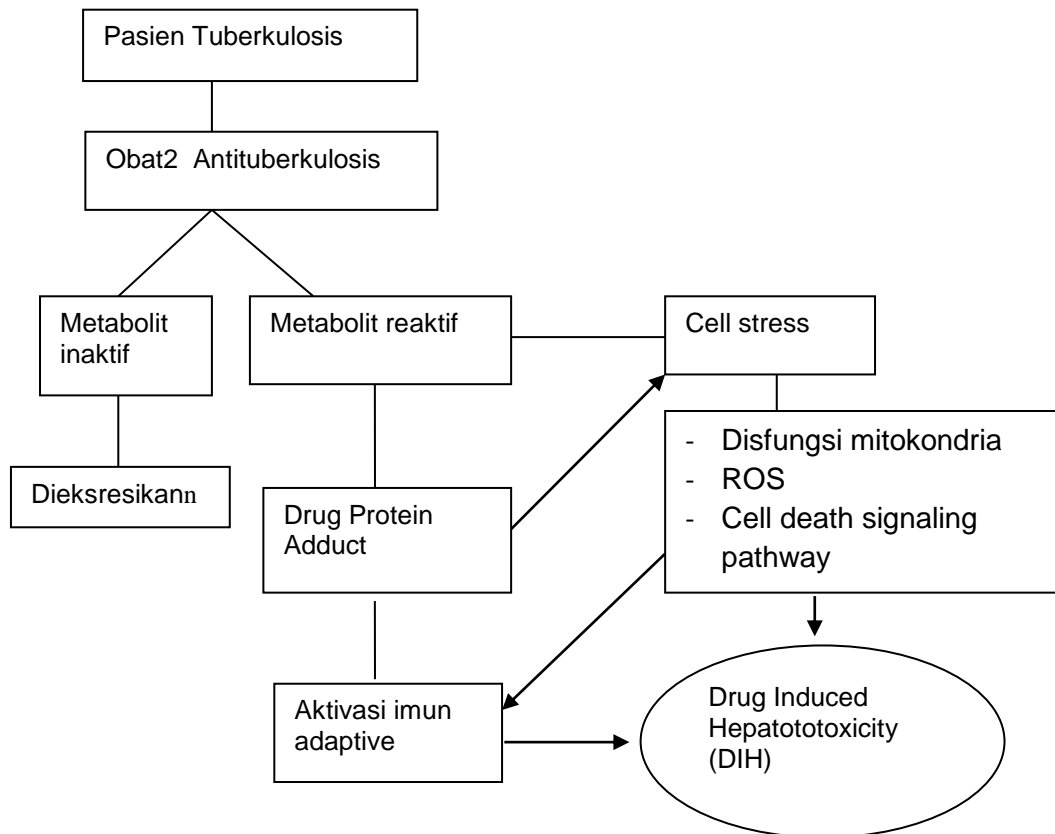


Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan merupakan salah satu faktor risiko yang dapat mengakibatkan hepatotoksisitas akibat OAT, tetapi hingga kini mekanisme jelas yang mendasari hal ini masih dalam penelitian.

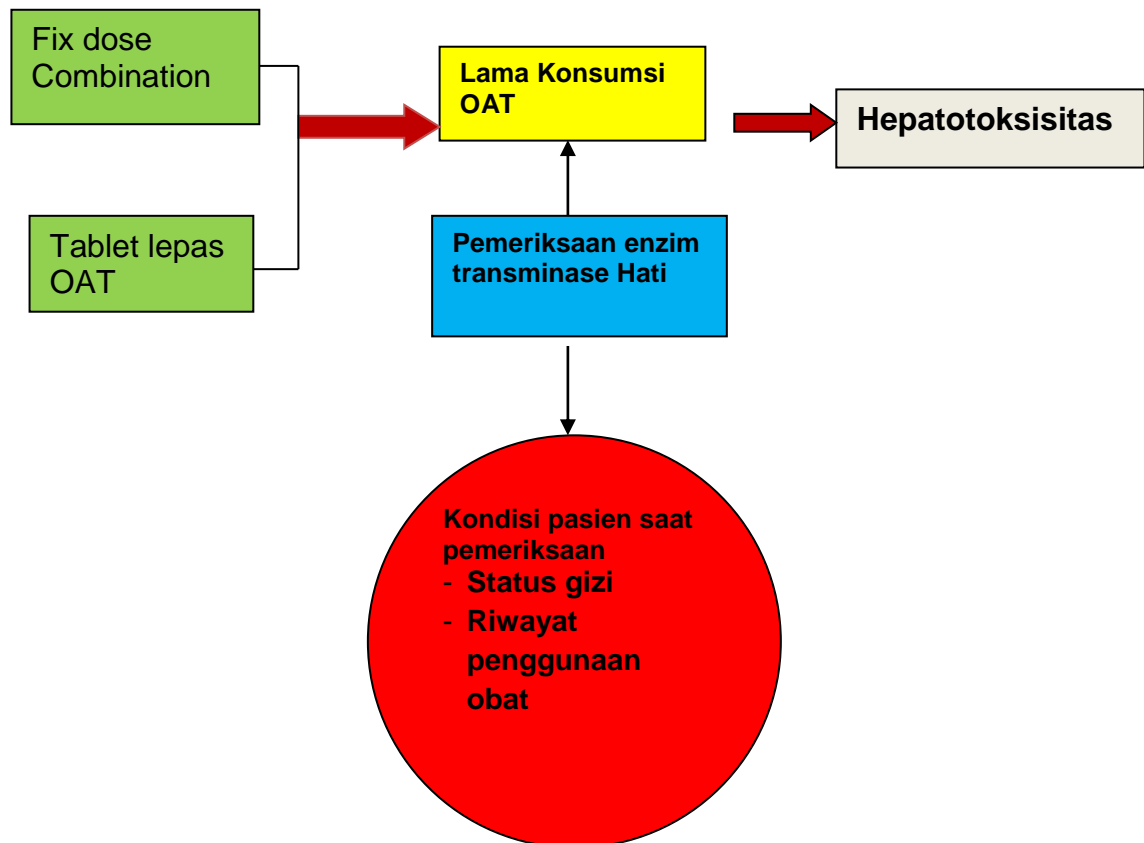
Pasien yang sebelumnya mendapatkan transplantasi organ juga berisiko, efek toksisitasnya juga akan semakin meningkat akibat pemberian obat immunosupresif juga yang diberikan bersamaan dengan OAT (O.A Marzuki, 2008).



### C. Kerangka teori



## D. KERANGKA KONSEP



Ket:

- = Variabel bebas
- = Variabel Antara
- = Variabel moderator
- = variabel kendali
- = variabel tergantung



### E. Definisi Operasional

- a. Penderita Tuberculosis pada penelitian ini adalah penderita yang memiliki gejala klinis tuberculosis dan mendapatkan terapi obat anti tuberculosis.
- b. Kelompok Fixed Dose Combination adalah kelompok pasien yang mendapatkan tablet kompak yang di formulasi terdiri dari lebih dari 1 zat aktif yang pada penelitian ini FDC yang dimaksud mengandung Isoniazid, pirazinamid, rifampicin, dan etambutol.
- c. Kelompok Tablet lepas adalah kelompok pasien yang mendapatkan terapi kombinasi berupa tablet yang masing-masing memiliki zat aktif isoniazid, Rifampicin, Pirazinamid, Etambutol.
- d. Pre-treatment adalah pemeriksaan yang dilakukan sebelum pasien mengkonsumsi OAT
- e. Post-treatment adalah pemeriksaan yang dilakukan setelah pasien mengkonsumsi OAT selama 2 bulan (fase intensif).

