

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1 Definisi

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis* yang bersifat tahan asam dan umumnya sebagian besar (80%) menyerang paru-paru (Dasopang *et al.*, 2019). Tuberkulosis bukan cuma menginfeksi paru-paru tetapi dapat juga menyerang kelenjar limfa, tulang, sendi, otak, saluran kencing, saluran reproduksi, dan aliran darah (Irianti *et al.*, 2016)

2.1.2 *Mycobacterium Tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis atau bisa juga disebut sebagai *tubercle bacili* merupakan bakteri yang menyebabkan terjadinya penyakit TB. *Mycobacterium tuberculosis* dan ketujuh spesies lainnya (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. canetii* dan *M. mungi*) sangat dekat dengan mikobakteria yang bersama-sama membentuk kompleks *M. tuberculosis*. Tidak semua spesies itu menyebabkan penyakit pada manusia. *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk batang, bersifat tidak dapat bergerak sendiri atau non-motil, dan memiliki panjang 1-4 μm dan lebar 0,3-0,56 μm . *Mycobacterium tuberculosis* membutuhkan oksigen untuk tumbuh atau disebut organisme *obligate aerobe*. *Mycobacterium tuberculosis* tidak diklasifikasikan sebagai bakteri gram positif maupun gram negatif karena dinding sel bakteri ini tidak memiliki karakteristik membran luar gram negatif. Tetapi, *Mycobacterium tuberculosis* memiliki struktur peptidoglikan-arabinogalaktan-asam mikolat sebagai barier permeabilitas eksternal (Irianti *et al.*, 2016). Organ dari bakteri ini terdiri atas protein, lipid, dan polisakarida dan yang menjadi organ penyusun terbesar yaitu lipid karena kelebihan itu diakibatkan oleh kandungan

lipid kompleks yang tinggi lebih dari 60% dinding sel mikobakteri adalah lipid yang menyebabkan bakteri tahan asam (Yanti, 2017).

Suhu optimal pertumbuhan bakteri TB ini adalah 37°C, bakteri ini mampu bertahan dalam keadaan asam dengan pH optimum 6,5-6,8. *Mycobacterium tuberculosis* dikenal dengan bakteri tahan asam yang masuk dalam kategori gram positif (Yanti, 2017). Ketika diwarnai maka bakteri ini akan mempertahankan pewarna saat dipanaskan dan diberi komponen asam organik. Pada penggunaan metode Ziehl Niehlsen stain terhadap *Mycobacterium tuberculosis* akan menunjukkan warna merah muda (Irianti *et al.*, 2016). Bakteri ini cenderung sulit untuk diwarnai, tetapi akan dengan mudah mengikat zat warna Ziehl Niehlesen yang tidak larut dalam alkohol. Berdasarkan Kemenkes RI (2015) bakteri ini memiliki daya penularan ditentukan oleh banyaknya kuman yang dikeluarkan dari dalam paru-paru. Makin tinggi derajat positif hasil pemeriksaan pada dahak, semakin menular penderita tersebut. *Mycobacterium tuberculosis* mampu bertahan di udara bebas, terutama di udara yang memiliki kelembapan yang tinggi (Yanti, 2017).

2.1.3 Penyakit TB

TB paru merupakan penyakit infeksi serius pada saluran pernafasan (Darliana, 2011). Secara klinis TB terjadi melalui infeksi primer maupun paska primer. Infeksi primer bisa terjadi jika seseorang terserang TB untuk pertama kalinya. Bakteri ini berkembang biak dengan membelah diri, periode waktu terjadinya pembentukan infeksi kompleks primer adalah 4-6 minggu. *Mycobacterium tuberculosis* masuk dari saluran pernafasan atas kemudian turun ke paru-paru. Setelah itu terjadinya infeksi saluran pernafasan akan terjadi peradangan pada alveoli dan bakteri menyebar dalam tubuh penderita melalui aliran darah. Organ utama yang diserang adalah *limfe* dan *bronkus* (Yanti, 2017). Pada sebagian orang, *Mycobacterium tuberculosis* dapat mengalahkan sistem imun tubuh dan memperbanyak diri, sehingga terjadi progresi dari LTBI

(*Laten Tuberculosis Infection*) atau sering disebut dengan TB laten menjadi penyakit TB atau TB aktif. Seseorang dengan LTBI (*Laten Tuberculosis Infection*) memiliki *Mycobacterium tuberculosis* di tubuh namun mereka dikatakan tidak memiliki penyakit TB dan tidak dapat menularkannya ke orang lain. Seseorang dengan penyakit TB (TB aktif) biasanya menular dan dapat menyebarkan bakteri TB ke orang lain. Perkembangan LTBI ke penyakit TB dapat terjadi kapanpun, baik segera maupun beberapa tahun kemudian. Jaringan tubuh dari area sumber penyakit harus diambil untuk AFB smear dan kultur. Kultur positif dari *Mycobacterium tuberculosis* mengkonfirmasi diagnosa penyakit TB (Irianti *et al.*, 2016). Pada Sel pertahanan tidak bisa merusak semua *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini yang bertahan masuk kedalam status dormant dan dapat bertahan lama sampai beberapa tahun. Sepanjang waktu itu, bakteri tertidur. Sifat dormant ini berarti bakteri ini dapat bangkit kembali dan menjadikan TB aktif kembali dan bisa merusak dinding sel pertahanan dalam suatu proses yang dikenal sebagai *secondary TB infection*, *Secondary TB infection* dapat terjadi ketika sistem imun tubuh menjadi lemah dan tidak sanggup untuk melawan bakteri, atau bakteri mulai untuk memperbanyak diri (Irianti *et al.*, 2016). Pasien tidak menunjukkan gejala dan tidak dapat menularkannya kepada orang lain. Kondisi tersebut dikenal dengan TB laten (Darliana, 2011).

2.1.3.1 TB paru dan TB ekstra paru

TB dibedakan menjadi dua yaitu TB paru dan ekstra paru.

A. TB paru adalah tuberkulosis yang menyerang suatu jaringan parenkim paru kecuali pleura (selaput paru). TB paru dibedakan lagi menjadi 2 jenis berdasarkan hasil pemeriksaan dahak yaitu :

1. Klasifikasi TB paru :

a. TB paru BTA positif.

- TB paru BTA positif adalah TB paru dengan hasil BTA positif pada sekurang-kurangnya 2-3 spesimen dahak ketika menjalani pemeriksaan spesimen dahak

SPS (Sewaktu-Pagi-Sewaktu). Tuberkulosis juga dapat dikatakan TB paru BTA positif apabila jika hanya 1 spesimen yang positif dan dengan dilihat foto rontgen dada (toraks) untuk menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif (Kemenkes RI, 2011)

- Hasil pemeriksaan satu spesimen sputum menunjukkan BTA positif dan adanya kelainan radiologi (Darliana, 2011).

b. TB paru BTA negatif.

TB paru negatif adalah TB paru dengan hasil foto rontgen dada yang menunjukkan adanya gambaran TB aktif. Namun TB paru BTA negatif rotgen positif dapat di golongan berdasarkan tingkat parahnya penyakit, yaitu bentuk berat dan ringan. Bentuk berat terjadi jika gambaran foto rontgen dada menunjukkan gambar kerusakan paru yang luas atau keadaan umum pasien buruk.

B. TB ekstra paru merupakan tuberkulosis yang menyerang organ tubuh selain paru, misalnya selaput paru, selaput otak, selaput jantung (pericardium), kelenjar limfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin, dan lain-lain (Kemenkes RI, 2011). TB ekstra paru dikelompokkan berdasarkan tingkat keparahannya penyakit, yaitu:

1. TB ekstra paru ringan adalah TB pada kelenjar limfe, pleuritis eksudativa unilateral, tulang (kecuali tulang belakang), sendi, kelenjar adrenal.
2. TB ekstra paru berat adalah meningitis, millier, pericarditis, peritonitis, pleutitis eksudativa dupleks, TB tulang belakang, TB usus, TB saluran kencing, dan alat kelamin (Irianti *et al.*, 2016).

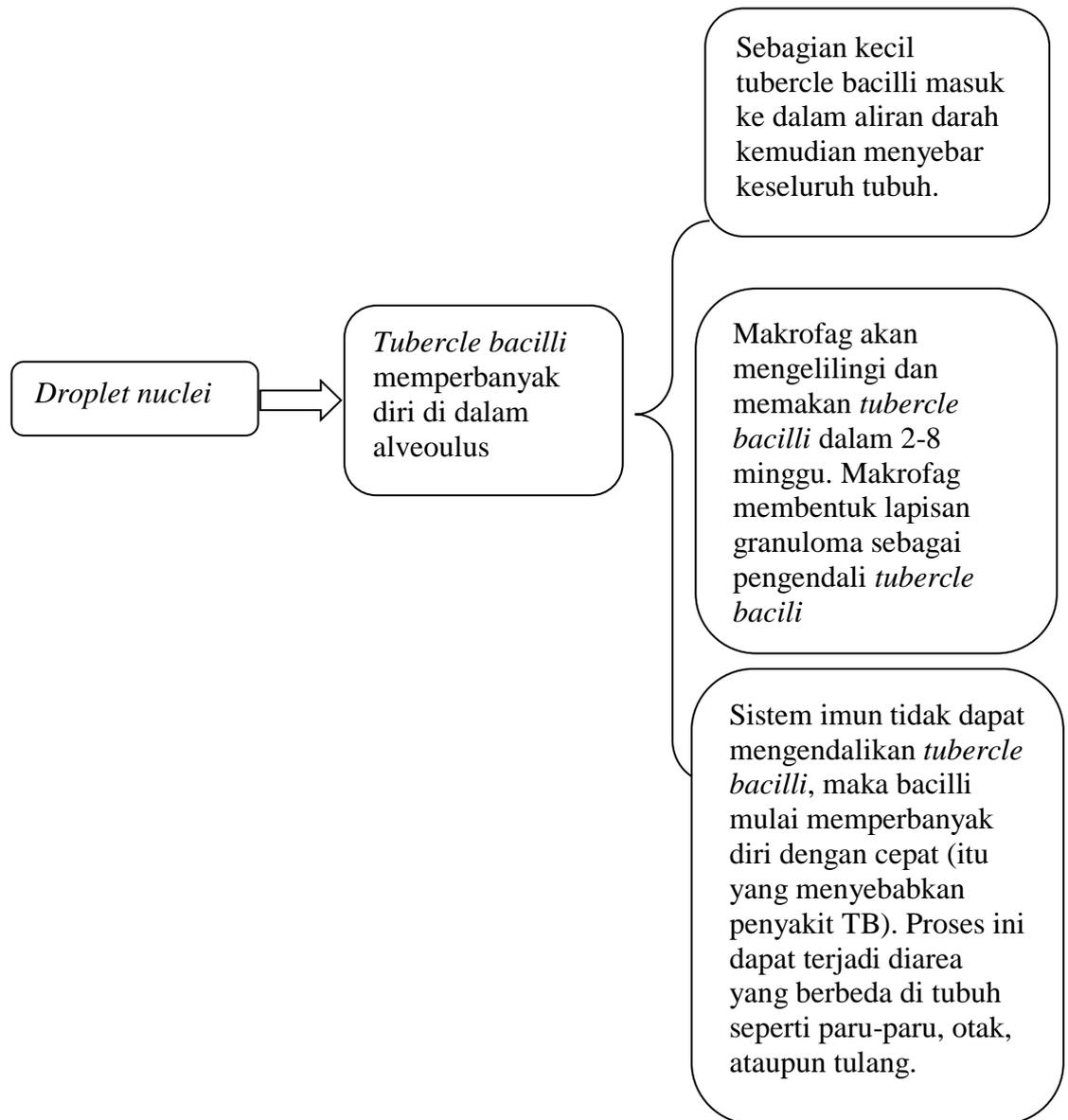
2.1.4 Etiologi

Basil dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis* mempunyai sifat khusus yaitu tahan terhadap asam pada pewarnaan karena basil tersebut mempunyai sel lipoid (Darliana, 2011). Basil *Mycobacterium tuberculosis* sangat peka dengan sinar matahari sehingga dalam beberapa menit saja akan mati, tetapi akan bertahan hidup beberapa jam pada tempat yang lembap dan gelap (Mursyaf *et al.*, 2018). Basil *Mycobacterium tuberculosis* akan terbunuh dalam beberapa menit jika terkena alkohol 70% dan lisol 50%. Basil *Mycobacterium tuberculosis* memerlukan waktu 12 sampai 24 jam dalam melakukan mitosis. Sifat bakteri ini bersifat aerob yaitu sifat ini menunjukkan bakteri lebih menyukai jaringan yang kaya akan oksigen, dalam hal ini tekanan bagian apical paru-paru lebih tinggi dari jaringan yang lain sehingga bagian itu merupakan tempat predileksi penyakit TB. Bakteri dapat menyebar dari penderita TB paru BTA positif kepada orang yang berada disekelilingnya (Darliana, 2011).

TB paru adalah penyakit infeksi saluran pernafasan. Penularan TB terjadi jika seseorang menghirup *droplet nuclei* lalu basil *Mycobacterium tuberculosis* akan melawati saluran hidung, saluran pernafasan atas ke jaringan paru, bronkus menuju alveolus (Irianti *et al.*, 2016). hingga menyebabkan terjadi infeksi primer (ghon) yang dapat menyebar kedalam kelenjar getah bening dan membentuk primer kompleks (ranke). Keduanya disebut tuberkulosis primer. Tuberkulosis paru primer yaitu terjadinya peradangan sebelum tubuh mempunyai kekebalan spesifik terhadap basil *Mycobacterium tuberculosis*. Sedangkan tuberkulosis post primer (*reinfection*) yaitu terjadi peradangan bagian paru karena terjadinya penularan ulang pada tubuh sehingga terbentuk kekebalan spesifik terhadap basil *Mycobacterium tuberculosis* (Darliana, 2011).

2.1.5 Patofisiologi

Seseorang yang terinfeksi melalui *droplet nuclei* dari orang yang memiliki penyakit TB. *Droplet nuclei* yaitu mengandung bakteri TB dan ukurannya ≤ 5 mikron dan akan beterbaran diudara. Maka akan segera ditumbuhi koloni bakteri yang berbentuk globular. Sering melalui serangkaian reaksi imunologis bakteri TB paru ini akan berusaha dihambat melalui pembentukan dinding disekeliling bakteri oleh sel-sel diparu. Mekanisme pembentukan dinding itu membuat jaringan disekitar menjadi jaringan parut dan bakteri TB akan menjadi dormant (istirahat). Bentuk-bentuk dormant ini yang sebenarnya terlihat sebagai tuberkel jika dilihat pada pemeriksaan foto rontgen. Sistem imun tubuh merespon dengan melakukan reaksi inflamasi. Fagosit (neutrofil dan makrofag) menelan banyak bakteri, limpospesifik-tuberkulosis menghancurkan (lisis) basil dan jaringan normal. Reaksi jaringan ini mengakibatkan penumpukan eksudat dalam alveoli, menyebabkan bronkopneumonia dan infeksi awal terjadi dalam 2-10 minggu. Granulomas yang bisa juga disebut massa jaringan paru adalah gumpalan basil yang masih hidup. Granulomas diubah menjadi massa jaringan fibrosa, bagian sentral dari massa fibrosa disebut tuberkel ghon dan menjadi nekrotik. Massa ini dapat mengalami klasifikasi, membentuk skar kolagenosa. Bakteri ini menjadi dormant, tanpa perkembangan penyakit aktif (Darliana, 2011)



Gambar 1.1 Kerangka Patogenesis Penyakit TB (Irianti *et al.*, 2016)

2.1.6 Manifestasi klinis

Gambaran klinis yang terjadi pada pasien penderita TB paru akan mengalami berbagai gangguan kesehatan, misalnya seperti batuk berdahak kronis, demam, berkeringat tanpa sebab di malam hari, sesak napas, nyeri dada, dan penurunan nafsu makan. Semua itu akan mengakibatkan penurunan produktivitas penderita bahkan kematian. Penderita TB paru juga sering dijumpai konjungtiva mata, atau kulit

pucat diakibatkan karena anemia, badan kurus dan berat badan menurun (Darliana, 2011).

2.1.7 Diagnosis Tuberkulosis dan Pemeriksaan

2.1.7.1 Diagnosis TB paru

Tanda-tanda atau gejala penyakit TB paru yaitu, batuk-batuk selama 2 minggu, kurus, pucat, pada malam hari tidak bisa tidur, sesak nafas, lemas dan batuk yang mengeluarkan darah. Gejala utama yang dialami penderita penyakit TB adalah batuk berdahak selama 2 sampai 3 minggu atau lebih, batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, batuk darah, sesak nafas, badan lesu, tidak nafsu makan, berat badan menurun, malaise, berkeringat pada malam hari tanpa melakukan kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan (Mursyaf *et al.*, 2018).

Menurut Pedoman Nasional pengendalian TB, Diagnosis TB paru yaitu semua *suspect* TB diperiksa 3 spesimen dahak dalam waktu 2 hari yaitu SPS (sewaktu-pagi-sewaktu). Diagnosis TB paru pada orang dewasa ditentukan dengan ditemukannya bakteri TB, ditemukannya BTA melalui pemeriksaan dahak mikroskopis merupakan diagnosis utama. Tidak disahkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja karena foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang khusus pada TB paru, sehingga terjadi diagnosis berlebih (Kemenkes RI, 2011).

2.1.7.2 Diagnosis TB ekstra paru

Gejala dan keluhan tergantung organ yang terkena, misalnya seperti nyeri dada pada TB pleura (Pleuritis), pembesaran kelenjar limfe superfisial pada limfadenitis TB dan deformitas tulang belakang (gibbus) pada spondilitis TB dan lain-lainnya (Kamsu *et al.*, 2011).

2.1.7.3 Pemeriksaan Laboratorium

1. Pemeriksaan bakteriologi

- a. Pemeriksaan dahak mikroskopis langsung berfungsi untuk menunjukkan diagnosis, dan untuk menentukan potensi penularan dan menilai keberhasilan pengobatan.

Pemeriksaan ini dilakukan dengan mengumpulkan 2 uji dahak yang dikumpulkan berupa dahak SPS:

S (Sewaktu) : dahak dikumpulkan saat pasien suspek TB datang berkunjung pertama kali. Saat pulang pasien suspek membawa sebuah pot dahak untuk mengumpulkan dahak pagi pada hari kedua.

P (pagi) : dahak yang dikumpulkan dirumah pada pagi hari kedua segera langsung saat bangun tidur. Pot dahak dibawa dan diserahkan sendiri pada petugas di fasilitas pelayanan kesehatan (Fasyankes).

S (Sewaktu) : dahak dikumpulkan difasyankes pada hari kedua, pada saat menyerahkan dahak pagi.

- b. Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) TB

Pemeriksaan ini dilakukan dengan metode Xpert MTB/RIF. TCM adalah sarana untuk penegakan diagnosis, tetapi tidak dapat dimanfaatkan untuk evaluasi hasil pengobatan.

- c. Pemeriksaan biakan.

Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan media padat (*Lowenstein-Jensen*) untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis*. Pemeriksaan biakan ini dilakukan disarana laboratorium yang terpantau bermutu. (Kemenkes RI, 2016).

2.1.7.4 Pemeriksaan Penunjang

1. Pemeriksaan Radiologi

- a. Adanya infeksi primer digambarkan dengan nodul terkalsifikasi pada bagian perifer paru dengan kalsifikasi dari limfe nodus hilus.

- b. Proses reaktifasi TB akan memberikan gambaran seperti nekrosis, kavitasasi (terutama pada foto tampak posisi apical lordotik), fibrosis dan retraksi region hilus, bronchopneumonia, dan infiltrate interstitial.
 - c. Aktivitas dari bakteri TB tidak bisa ditentukan hanya dengan 1 kali pemeriksaan rontgen dada, tapi harus dilakukan serial rontgen dada. Tidak hanya melihat penyakit tersebut dalam proses progresi atau regresi.
2. Pemeriksaan darah

Pemeriksaan ini kurang mendapatkan perhatian karena hasilnya kadang meragukan, tidak sensitif, tidak juga spesifik. Pada saat TB baru (aktif) akan mendapatkan jumlah leukosit yang sedikit meninggi dengan hitungan jenis pergeseran ke kiri. Jumlah limfosit masih dibawah normal. Laju endapan darah mulai meningkat. Jika penyakit mulai sembuh jumlah leukosit akan kembali normal, dan jumlah limfosit masih tinggi. Bisa juga didapatkan anemia ringan dengan gambaran normokron dan normositer, gama globulin meningkat dan kadar natrium darah menurun (Darliana, 2011).

2.2 Terapi obat Anti Tuberkulosis (OAT)

2.2.1 Definisi

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) adalah komponen penting dalam pengobatan penyakit TB. Pengobatan ini dilakukan untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari kuman TB (Team MMN,2019).

2.2.2 Tujuan Pengobatan

Pengobatan Tuberkulosis bertujuan untuk menyembuhkan penyakit, mencegah kematian dan kekambuhan, memutuskan rantai penyebaran penularan dan mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) (Kemenkes RI, 2011).

2.2.3 Prinsip Pengobatan

Berdasarkan Kemenkes RI (2011) tentang Pedoman Nasional Penanggulangan TB, pengobatan tuberkulosis dilakukan dengan prinsip-prinsip sebagai berikut:

- a. OAT harus diberikan dengan bentuk kombinasi beberapa jenis obat, dalam jumlah dosis yang tepat dan sesuai kategori pengobatan. Jangan gunakan OAT tunggal (monoterapi). Penggunaan OAT-kombinasi dosis tetap (OAT-KDT) lebih menguntungkan dan sangat dianjurkan.
- b. Menjamin kepatuhan pasien menelan obat, dan dilakukan pengawasan langsung *Directly Observed Treatment (DOT)* oleh seorang pengawas menelan obat (PMO).
- c. Pengobatan TB diberikan dalam 2 tahap yaitu tahap intensif dan tahap lanjutan.

Berdasarkan Team Medical Mini Notes (2019) pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip, yaitu:

- a. Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan OAT yang tepat mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah resistensi.
- b. Diberikan dengan dosis yang tepat.
- c. Dikonsumsi secara teratur.
- d. Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang terbagi dalam tahap awal serta tahan lanjutan untuk mencegah kekambuhan.

2.2.4 Tahapan Pengobatan TB

- a. Tahap awal (intensif) adalah pengobatan diberikan setiap hari. Terapi tahap ini bertujuan menurunkan jumlah bakteri/kuman yang ada dalam tubuh pasien & meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sebelum pasien mendapatkan pengobatan. pengobatan tahap ini pada

semua pasien baru harus diberikan selama 2 bulan. Umumnya dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya kesulitan, daya penularan sudah sangat menurun setelah pengobatan selama 14 hari (2 minggu) (Kemenkes RI, 2011).

- b. Tahap lanjutan adalah tahap yang penting untuk membunuh sisa-sisa bakteri-kuman TB yang masih ada dalam tubuh dan pasien mendapat jenis obat lebih sedikit, namun dalam jangka waktu yang lebih lama. Tahap lanjutan penting untuk membunuh kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. (Team MMN.,2019)

2.2.5 Golongan dan Jenis Obat Anti Tuberkulosis

Obat anti tuberkulosis dibagi menjadi 5 golongan berdasarkan potensi dan efikasinya, yaitu golongan 1 untuk obat anti tuberkulosis lini pertama yang masih sensitif, digunakan karena pada golongan obat ini paling efektif dan dapat ditoleransi dengan baik, kemudian golongan 2 merupakan obat anti tuberkulosis injeksi yang bersifat bakterisidal, golongan 3 yaitu obat golongan fluoroquinolon yang bersifat bakterisidal tinggi, golongan 4 merupakan obat lini kedua oral yang bersifat bakteriostatik tinggi dan yang terakhir golongan 5 yaitu obat yang belum jelas efikasinya (Pratiwi *et al.*, 2016).

Tabel 2.1 Pengelompokan OAT (Kemenkes RI,2011)

Golongan dan jenis	Obat
Golongan 1 : Obat lini pertama	a. Isoniazid (H) b. Ethambutol (E) c. Pyrazinamide (Z) d. Rifampicin (R) e. Streptomycin (S)
Golongan 2: Obat suntik (lini kedua)	a. Kanamycin (Km) b. Amikacin (Am) c. Capreomycin (Cm)
Gol. 3: gol. Floroquinolone	a. Ofloxacin (Ofx) b. Levofloxacin (Lfx) c. Moxifloxacin (Mfx)
Golongan 4: obat bakterostatik (lini kedua)	a. Ethinamide (Eto) b. Prothionamide (Pto) c. Cycloserine (Cs) d. Para amino salisilat (PAS) e. Terizidone (Trd)
Golongan 5: obat yang belum terbukti efikasinya dan tidak direkomendasikan dari WHO	a. Clofazimine (Cfz) b. Linezolid (Lzd) c. Amoxilin-clavulanate(Amx-clv) d. Thioacetazone (Thz) e. Clarithromycin (Clr) f. Imipenem (Ipm)

2.2.5.1 Obat Anti Tuberkulosis Lini Pertama

1. Isoniazid

Isoniazid adalah salah satu obat anti tuberkulosis yang paling luas digunakan dan salah satu komponen penting pada terapi lini pertama untuk penyakit aktif. Monoterapi Isoniazid selama 9 bulan digunakan untuk mengobati infeksi laten. Obat ini agen bakterisida yang sangat efektif untuk melawan *metabolically-active replicating bacilli* (aktif secara metabolisme dan mampu menggandakan diri) dan bertanggung jawab untuk pengurangan awal kandungan bakteri pada fase awal terapi.

a. Mekanisme aksi

Isoniazid masuk ke dalam sel *Mycobacterium tuberculosis* dalam bentuk *prodrug*. Selanjutnya, Isoniazid akan diaktivasi oleh enzim katalase peroksidase (KatG) yang dikode oleh gen KatG. Target

utama Isoniazid adalah InhA, suatu NADH-dependent enoyl-acyl carrier protein (ACP)-reductase yang dikode oleh gen *InhA*. Protein ini adalah enzim kunci dalam sintesis asam mikolat. Isonicotinic acyl-NADH adduct (INA) terikat pada *InhA* dan menghambat sintesis asam mikolat yang penting bagi integritas dinding sel mikobakteria. Berkurangnya biosintesis asam mikolat menghasilkan hilangnya integritas seluler sehingga bakteri mati (Irianti *et al.*, 2016).

b. Metabolisme dan Bioavailabilitas

Bakterisida khusus untuk sel yang membelah dengan cepat. Dapat mempengaruhi dinding sel sintesis asam mycolic. Dimasukkannya Isoniazid dalam regimen pasien dengan strain W TB-MDR dikaitkan juga dengan hasil yang lebih baik (WHO, 2014). Bioavailabilitas isoniazid dikurangi dengan diet tinggi karbohidrat dan terapi antasid. Diet tinggi karbohidrat secara signifikan memperpanjang waktu paruh eliminasi dalam asetilator lambat. Untuk penyerapan yang maksimal, isoniazid harus dikonsumsi tanpa makanan, oleh karena itu direkomendasikan untuk dikonsumsi 30 menit sebelum atau 2 jam setelah makan (White & Bradnam, 2015)

c. Efikasi

Isoniazid memiliki aktifitas bakterisida cepat. Obat ini mampu membunuh bakteri dan menyebabkan penurunan kandungan *bacilli* secara cepat didalam dahak setelah 2 minggu pertama terapi. Kemampuan ini kemudian melambat terhadap populasi bakteri tidak berkembang. Terapi masih disarankan untuk pasien yang dengan resistensi isoniadiz pertama yang rendah < 1% resisten *bacilli* untuk 1µg/mL INH. Obat dapat

diberikan secara oral, intra vena, intra muscular (Irianti *et al.*, 2016).

d. Interaksi Obat

Pantau konsentrasi fenitoin atau karbamazepin pada pasien yang menerima obat tersebut dapat meningkatkan konsentrasi fenitoin dan resiko hepatotoksisitas dengan karbamazepin, terutama ketika menjalani monoterapi isoniazid. Rifampin cenderung menurunkan konsentrasi obat-obat tersebut dan menyeimbangkan efek isoniazid (WHO, 2014)

e. Keamanan dan efek samping.

Vitamin B6 (*Pyridoxine*) harus digunakan ketika diberikan isoniazid dengan dosis tinggi dan pada pasien dengan riwayat diabetes, uraemia, infeksi HIV, gangguan kejang, kekurangan gizi, atau neuropati perifer. Dan selain itu, wanita hamil dan *postpartum depression* (depresi setelah melahirkan), bayi yang disusui secara eksklusif harus menerima vitamin B6 saat menggunakan Isoniazid. Dosis normal piridoksin yang digunakan sebagai profilaksis untuk pencegahan neuropati pada pasien yang menggunakan isoniazid adalah 10-25mg/hari (WHO, 2014).

Isoniazid dapat menoleransi dengan baik walau efek samping akibat ketidak normalan enzim hepar menyebabkan hepatitis pada pasien (terutama pada pasien lanjut usia). Efek samping terkait neurologi yaitu, parestesia, neuritis perifer, gangguan penglihatan, vertigo, ataksia, atrofi optik, neuritis optik, tinitus, somnolensi, mimpi berlebihan, insomnia, amnesia, euphoria, psikosis toksis, perubahan tingkah laku, depresi, hiperrefleksia, otot melintir, konvulsi. Dan beberapa efek samping lainnya yang dapat terjadi yaitu:

- Hipersensitifitas : demam, menggigil, erupsi kulit, limfadenitis, vasculitis, dan keratitis.
- Hepatotoksik : SGOT dan SGPT meningkat, bilirubinemia, hepatitis.
- Metabolisme dan edokrin : defisiensi vitamin B6, pelagra, kenekomastia, hiperglikemia, glukosuria, asetonuria, asidosis metabolik, proteinurea.
- Hematologi : agranulositosis, anemia aplastik, atau hemolisis, anemia, trombositopenia, eosinofilia, methemoglobinemia.
- Saluran cerna : mual, muntah, sakit ulu hati, dan sembelit. (Irianti *et al.*, 2016).

2. Pirazinamid (Z)

Obat ini dikenalkan sebagai obat TB pada awal tahun 1950-an. Pirazinamid berperan untuk membunuh *persistent tubercle bacilli* diawal terapi fase intensif. Tetapi, selama 2 hari pertama terapi pirazinamid tidak memiliki aktivitas bakterisida terhadap *bacilli* yang tumbuh cepat. Akibat aktivitas sterilisasinya dalam kondisi asam didalam makrofag atau jaringan yang inflamasi, pirazinamid mampu untuk memperpendek durasi terapi dari 12 bulan menjadi 6 bulan dan mencegah risiko kekambuhan. Aktivitas pirazinamid sangat spesifik terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis* karena tidak berefek pada mikobakteria lain.

a. Efikasi

Pirazinamid umumnya digunakan dengan kombinasi bersama obat lain seperti Isoniazid dan Rimfampisin pada terapi TB. Terapi paling sering digunakan adalah Isoniazid, rimfampicin, pyrazinamid, ethambutol setiap hari selama 2 bulan. Pirazinamid memperpendel terapi dari 12 bulan menjadi 6 bulan dengan membunuh organisme yang tidak terpengaruh oleh obat anti

tuberkulosis lain, terutama pada lingkungan asam. Penggunaan pirazinamid pada 2 bulan pertama terapi mampu mengurangi durasi terapi. Pirazinamid mengurangi tingkat kekambuhan dari 22% menjadi 8% ketika pirazinamid ditambahkan pada kombinasi INH dan streptomisin. Pirazinamid menjadi bagian penting dalam terapi meningitis tuberkulosis.

b. Keamanan dan Efek samping

Hati-hati pada penggunaan dengan riwayat diabetes militus, dan penderita dengan gangguan fungsi ginjal, penderita dengan riwayat tukak peptik. Efek samping penggunaan pirazinamid yaitu meliputi luka liver, artalgia, anoreksia, mual muntah, dysuria, demam, dan anemia sideroblastik. Efek samping pada mekanisme penjedalan darah atau integritas vaskuler dan reaksi hipersensitifitas seperti urtikaria, dan eksim kulit. Pirazinamid dikontraindikasikan pada pasien dengan kerusakan hati parah atau gout akut. Pirazinamid meningkatkan kadar serum asam urat hingga dapat menyebabkan arthralgia nongout. Ketika digunakan dalam kombinasi dengan INH dan/atau Rifampisin sering menyebabkan hepatotoksisitas. Pirazinamid harus dihentikan dan tidak dimulai lagi jika tanda kerusakan hepatoseluler atau hiperurisemia bersamaan gout artritis akut muncul (Irianti *et al.*, 2016).

c. Keadaan Khusus

- Penggunaan selama kehamilan/ menyusui. di Amerika Serikat, Pirazinamid dihindari selama kehamilan karena penyakit yang rentan terhadap obat karena kurangnya data tentang teratogenisitas, tetapi harus digunakan untuk TB yang resisten

terhadap obat ketika isolat peka terhadap Pirazinamid. Dapat digunakan saat menyusui.

- Gunakan pada penyakit hati. Gunakan dengan hati-hati, pirazinamid dikaitkan dengan hepatotoksisitas pada sekitar 1% pasien. Ini bisa memperparah dan memperburuk kemajuan pengobatan (WHO, 2014).

3. Rifampisin

Rifampisin adalah salah satu obat yang paling efektif untuk anti tuberkulosis. Rifampisin yang dikombinasi dengan pirazinamid memungkinkan perpendekkan terapi rutin dari 12 bulan (1 tahun) menjadi 6 bulan. Rifampisin aktif melawan *bacilli growing* dan *non-growing* (metabolism lambat). Rifampisin mampu merusak *bacilli* dormant di lokasi seluler maupun ekstraseluler.

a. Mekanisme aksi

Rifampisin mengandung suatu inti aromatik yang dihubungkan pada dua sisi dengan suatu jembatan alifatik. Rifampisin mudah menyebar melalui membran sel *Mycobacterium tuberculosis* karena obat ini bersifat lipofil. aktifitas bakteri dikaitkan dengan kemampuan obat ini untuk menghambat transkripsi akibat ikatan dengan afinitas tinggi pada DNA-dependent RNA polymerase.

b. Efikasi

Rifampisin menunjukkan aktivitas efektif terhadap bakteri yang masih tersisa di fase terapi lanjutan. Berdasarkan Mitchison (2000) dalam menyatakan bahwa peningkatan dosis dari 600mg ke 900mg setiap hari akan mempercepat proses sterilisasi (Irianti *et al.*, 2016). Penyerapan Rifampisin yang optimal jika dosis diberikan 30 menit sebelum makan atau 2 jam sesudah makan (White & Bradnam, 2015).

c. Peringatan untuk pasien dan gejala waspada

Obat ini paling baik dikonsumsi tanpa makanan, jika mengiritasi lambung cobalah mengonsumsi sedikit makanan. Normal jika air seni, air mata dan sekresi lainnya berubah warna menjadi orange sampai merah saat mengonsumsi obat Rifampisin. Hindari penggunaan obat kontrasepsi (KB) berbasis hormon oral karena Rifampisin dapat menurunkan efektivitasnya. Berikan arahan kepada pasien untuk segera memberi tahu penyedia layanan kesehatan jika ada terjadi seperti berikut ini :

- Kelelahan yang tidak biasa atau kehilangan nafsu makan.
- Gangguan perut parah.
- Demam atau kedinginan (WHO, 2014).

d. Keamanan dan efek samping.

Umumnya obat ini jarang menyebabkan hepatotoksitas. Tetapi, penggunaan pada penderita dengan gangguan hepar dapat memperparah akibat rifampisin. Rifampisin 10 mg/kg dilaporkan dapat menyebabkan hepatotoksitas nyata secara klinis pada 2 sampai 5% kasus dan uji perubahan fungsi hati pada 10-15%. Efek samping lain dari rifampisin yaitu hipotensi, syok, dan nafas pendek. Efek samping berupa neuropati perifer mempengaruhi anggota tubuh, otot, dan sendi dalam bentuk kebas dan nyeri. Efek samping pada gastrointestinal yaitu mual, muntah dan diare. Rifampisin menyebabkan keluarnya urine berwarna orange hingga merah (Irianti *et al.*, 2016).

e. Penanganan jika terjadi efek samping

Munculnya efek mual, kurang nafsu makan, dan sakit perut disebabkan oleh Rifampisin bisa diatasi dengan

cara menganjurkan meminum air hangat dan memberikan vitamin B6. Pemberian vitamin B6 untuk menghindari gejala toksik berupa polineuritis yaitu radang saraf dengan gejala kejang dan gangguan penglihatan. Keluhan kemerahan pada urin merupakan keluhan yang sering terjadi. Penanganan yang bisa dilakukan yaitu memberikan informasi mengenai warna merah pada urin aman dan menganjurkan untuk meminum air yang banyak (Musdalipah *et al.*, 2018).

4. Etambutol

Etambutol adalah membunuh *bacilli* secara aktif yang sedang memperbanyak diri dan memiliki aktivitas sterilisasi sangat lemah. Fungsi utama etambutol untuk mencegah munculnya resistensi terhadap obat lain didalam terapi kombinasi.

a. Mekanisme aksi

Etambutol menghambat enzim arabinosil transferase (embB) yang terlibat dalam biosintesis dinding sel. Interaksi etambutol dengan target molekulnya sangat stereospesifik, 1 dari 4 enantiomer yaitu (S,S)-etambutol yang aktif melawan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Irianti *et al.*, 2016). Inhibitor sintesis dinding sel, bakterisida hanya di ujung atas kisaran dosis. Pada dosis yang digunakan dalam jangka waktu yang lama, Etambutol melindungi terhadap pengembangan resistensi lebih lanjut (WHO, 2014)

b. Peringatan dan gejala waspada

Dapat dikonsumsi dengan makanan ataupun perut kosong. Arahkan pasien untuk segera ke pelayanan kesehatan (rumah sakit, atau puskesmas) jika ada dari berikut ini terjadi:

- Masalah dengan mata : penglihatan berubah, kabur, buta warna, kesulitan melihat atau sakit mata.
 - Pembengkakan wajah.
 - Ruam, gatal-gatal atau sulit bernafas.
 - Mati rasa.
 - Nyeri sendi (WHO, 2014)
- c. Keamanan dan efek samping
- Konsentrasi diatas 10µg/mL dapat memperburuk penglihatan. Efek tersebut mungkin berhubungan dengan dosis dan durasi terapi. Tetapi, efek samping tersebut bersifat *reversible* (akan kembali normal setelah pemberian obat dihentikan) (Irianti *et al.*, 2016).
- d. Interaksi
- Penyerapan etambutol tidak dipengaruhi secara signifikan oleh makanan. Tetapi, telah ditunjukkan bahwa konsentrasi plasma puncak dapat ditunda dan dikurangi dengan makanan tinggi atau terapi antasid (White & Bradnam, 2015).

5. Streptomisin.

Streptomisin adalah antibiotik pertama yang berhasil digunakan tuberkulosis. Streptomisin menjadi alternatif lini pertama yang direkomendasikan oleh WHO. Tetapi, penggunaan streptomisin sebagai agen terapi, resistensi muncul akibat pemberiannya sebagai monoterapi. Obat ini ditambahkan pada regimen lini pertama pada pasien yang sebelumnya telah diterapi ada kecurigaan mengalami resistensi. Walaupun begitu streptomisin direkomendasikan sebagai anti tuberkulosis, obat ini kurang efektif jika dibandingkan dengan isoniazid dan rifampisin.

a. Mekanisme aksi

Streptomisin bekerja dengan menghambat inisiasi translasi pada sintesis protein. Lebih rincinya, streptomisin berikatan pada 4 nukleotida 16S rRNA dan asam amino tunggal pada ribosomal protein S12 yang dikode oleh gen *rrs* dan *rpsL*. Ikatan itu memicu perubahan ribosomal sehingga terjadi salah pembacaan pada mRNA dan penghambatan sintesis protein mengakibatkan terjadinya kematian sel.

b. Efikasi

Streptomisin secara klinis bersifat efektif sebagai agen terapi tunggal, tetapi perkembangan resistensi sangat cepat.

c. Keamanan dan efek samping

Streptomisin paling tidak toksik diantara kedua aminoglikosida lain seperti amikasin dan kanamisin. Streptomisin dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki riwayat gangguan ginjal. Toksisitas streptomisin ini disebabkan ketidakmampuan ginjal untuk memproses dan mengeluarkan obat pada kecepatan yang sama seperti individu normal lainnya. Streptomisin adalah jenis aminoglikosida yang paling tidak nefrotoksik namun ototoksik dibandingkan obat lain dari golongan aminoglikosida (Irianti *et al.*, 2016).

d. Peringatan dan gejala waspada

Beritahukan pasien untuk segera memberitahu layanan kesehatan jika ada gejala seperti berikut ini : (WHO, 2014).

- Masalah dengan pendengaran.
- Ruam dan bengkak diwajah.
- Kesulitan bernafas.
- Diare berair atau berdarah.
- Kejang atau kelemahan otot.

e. Keadaan khusus

- Pada selama kehamilan / menyusui : hindari selama kehamilan karena kasus tuli bawaan yang telah dilaporkan. Dapat digunakan saat menyusui.
- Pada penyakit ginjal : gunakan dengan hati-hati. Konsentrasi harus dipantau untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Penyesuaian interval dianjurkan untuk gangguan ginjal atau dialisis.
- Pada penyakit hati : konsentrasi obat tidak terpengaruh oleh penyakit hati (diharapkan volume distribusi yang lebih besar untuk pasien sirosis alkoholik dengan asites). Dianggap aman dalam penyakit hati yang parah. Tetapi, gunakan dengan hati-hati karena pasien dengan penyakit hati yang parah dapat berkembang menjadi sindrom hepatorenal.
- Pada diuretik : pemberian bersama diuretik loop dan antibiotik aminoglikosida membawa peningkatan resiko ototoksitas (WHO, 2014)

Tabel 2.2 Jenis, Sifat dan Dosis OAT lini pertama (Kemenkes RI, 2011)

Jenis OAT	Sifat	Dosis yang Direkomendasikan	
		Harian (mg/kg)	3x Seminggu (mg/kg)
Isoniazid	Bakterisid	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicin	Bakterisid	10 (8-12)	10 (8-12)
Pirazinamid	Bakterisid	25 (20-30)	35 (30-40)
Streptomisin	Bakterisid	15 (12-18)	15 (12-18)
Etambutol	Bakteriostatik	15 (15-20)	30 (20-35)

2.2.5.2 Obat Anti Tuberkulosis Lini Kedua

Obat-obat lini kedua bersifat lebih toksik dan kurang efektif daripada obat lini yang pertama. Sebagian besar obat ini digunakan pada terapi TB MDR dimana waktu terapi total diperpanjang dari 6 bulan ke 9 bulan. Obat lini kedua dapat dikelompokkan kedalam 3 kelompok berdasarkan prioritas secara menurun, yaitu aminoglikosida injeksi dan polipeptida, fluoroquinolon, dan obat oral lainnya (Irianti *et al.*, 2016). Golongan fluoroquinolon bersifat bakterisidal tinggi misalnya levofloksasin dan Moksifloksasin. Kemudian obat lini kedua oral bersifat bakteriostatik misalnya seperti Ethionamid, Para Amino Salisilat, dan Sikloserin (Pratiwi *et al.*, 2016)

2.2.5.3 Obat Anti Tuberkulosis Lini Ketiga.

Obat ini tersusun atas obat golongan 5 atau bisa disebut "*repurposed drugs*" yaitu obat yang telah digunakan untuk anti infeksi selain TB tetapi sekarang dikembangkan untuk indikasi baru yaitu TB (Irianti *et al.*, 2016). Obat lini ketiga tidak direkomendasikan untuk penggunaan rutin dalam terapi TB resisten obat karena efikasinya belum jelas (Pratiwi *et al.*, 2016).

2.2.6 Panduan OAT di Indonesia

1. Kemenkes RI (2011) Pedoman OAT yang digunakan di Indonesia oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia, diantaranya :
2. Kategori 1: 2(HRZE)/4(HR)3
3. Kategori 2 : 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3, dan untuk kategori anak : 2HRZ/4HR.
4. Obat yang digunakan dalam tatalaksana pasien TB resisten obat di Indonesia terdiri dari berbagai OAT lini kedua yaitu kanamycin, capreomisin, levofloksasin, ethionamide, sikloserin,

dan PAS, serta OAT lini pertama yaitu pirazinamid dan etambutol.

5. Paduan OAT kategori 1 dan kategori 2 disediakan dalam bentuk paketan berupa obat kombinasi dosis tetap (OAT-KDT). Tablet ini terdiri dari kombinasi 2 atau 4 jenis obat dalam satu tablet. Dosisnya disesuaikan dengan berat badan (kg) pasien. Paduan ini dikemas dalam satu paket untuk satu pasien.
6. Paket kombipak adalah paket obat lepas yang terdiri dari obat isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol yang dibungkus dalam bentuk blister. Paduan OAT ini disediakan untuk program dalam pengobatan pasien yang mengalami efek samping OAT-KDT.

Paduan OAT disediakan dengan bentuk paket bertujuan untuk memudahkan pemberian obat dan menjamin kelangsungan pengobatan sampai selesai. Satu paket untuk pasien yang mengalami TB dalam satu masa pengobatan.

Tabel 2.3 Dosis paduan OAT-KDT (Kombinasi dosis tetap)
Kategori 1 (Kemenkes RI, 2011)

Berat Badan (kg)	Tahap Intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu RH (150/150)
30-37	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT
38-54	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT
55-70	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT
71	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT

Tabel 2.4 Paduan Dosis OAT Kombipak Kategori 1 (Kamso *et al.*, 2011)

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Dosis per hari/kali				Jumlah hari/kali menelan obat
		Tab Isoniazid @300mg	Kaplet Rifampicin @ 450mg	Tab Pirazina mid @ 250 mg	Tablet Etambutol @ 250mg	
Intensif	2 bulan	1	1	3	3	56
Lanjutan	4 bulan	2	1	-	-	48

OAT Kategori 2 paduan OAT ini diberikan untuk penderita BTA positif yang pernah diobati sebelumnya, pasien gagal pada pengobatan dengan paduan OAT kategori 1 sebelumnya, pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (Team MMN.,2019).

Tabel 2.5 Paduan Dosis OAT KDT kategori 2 (Kemenkes RI, 2011)

Berat Badan	Tahap intensif tiap hari RHZE (150/75/400/275) +S		Tahap Lanjutan 3 kali seminggu RH (150/150) + E (400)
	Selama 56 hari	Selama 28 hari	Selama 20 minggu
30-37kg	2 tablet 4KDT + 500mg Inj. Streptomisin	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT + 2 tablet etambutol
38-54kg	3 tablet 4KDT + 750mg Inj. Streptomisin	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT + 3 tablet etambutol
55-70kg	4 tablet 4KDT + 1000mg Inj. Streptomisin	4 tablet 4 KDT	4 tablet 2KDT + 4 tablet etambutol
71kg	5 tablet 4 KDT + 1000mg Inj streptomisin	5 tablet 4 KDT	5 tablet 2KDT + 5 tablet etambutol

Tabel 2.6 Paduan Dosis OAT Kombipak kategori 2 (Kemenkes RI, 2011)

Tahap pengobatan	Lama pengobatan	Tablet Isoniazid 300mg	Kaplet Rifampisin 450mg	Tablet pirazinamid 500mg	Etambutol		Streptomisin injeksi	Jumlah hari/kali menelan obat
					Tablet 250mg	Tablet 400mg		
Tahap intensif (Dosis harian)	2bulan	1	1	3	3	-	0,75 gr	56
	1bulan	1	1	3	3	-	-	28
Tahap lanjutan (Dosis 3x seminggu)	4 bulan	2	1	-	1	2	-	60

*Keterangan:

- Untuk pasien berumur 60 tahun keatas dosis maksimal untuk streptomisin adalah 500mg tanpa memperhatikan berat badan.
- Untuk wanita hamil lihat pengobatan TB dalam keadaan khusus.
- Cara melarutkan streptomisin vial 1 gr yaitu menambahkan aquabidest sebanyak 3,7mL sehingga menjadi 4mL (1mL = 250mg). (Kemenkes RI, 2011).
- Penggunaan OAT lini kedua contohnya golongan aminoglikosida (kanamisin) dan golongan quinolon tidak dianjurkan kepada pasien baru tanpa indikasi yang jelas karena potensi obat tersebut jauh lebih rendah daripada OAT lini pertama. Dapat juga meningkatkan resiko terjadi resistensi pada OAT lini kedua (Team MMN, 2019).

2.2.6.1 Pengobatan TB pada Anak

Pada sebagian kasus TB pada anak pengobatan selama 6 bulan cukup adekuat. Setelah pemberian obat 6 bulan, lalu lakukan evaluasi baik klinis maupun pemeriksaan penunjang. Evaluasi klinis pada TB anak adalah parameter terbaik untuk menilai keberhasilan pengobatan. Jika ditemukan perbaikan klinis yang nyata walaupun gambaran radiologic tidak menunjukkan perubahan yang berarti OAT tetap dihentikan (Kamso *et al.*, 2011).

Tabel 2.7 Paduan OAT Kombipak pada anak (Kemenkes RI, 2011)

Jenis Obat	BB < 10kg	BB 10-19kg	BB 20-32kg
Isoniazid	50mg	100mg	200mg
Rifampisin	75mg	150mg	300mg
Pirazinamid	150mg	300mg	600mg

Tabel 2.8 Dosis OAT-KDT/FDC (*Fixed Dose Combination*) pada anak (Kemenkes RI, 2011)

Berat Badan	2 bulan tiap hari RHZ (75/50/150)	4 bulan tiap hari RH (75/50)
5-9 kg	1 tablet	1 tablet
10-14 kg	2 tablet	2 tablet
15-19 kg	3 tablet	3 tablet
20-32 kg	4 tablet	4 tablet

*Keterangan :

- Bayi dengan BB \leq 5kg dirujuk ke rumah sakit
- Anak dengan BB 15-19kg dapat diberikan 3 tablet
- Anak dengan BB >33 kg dirujuk kerumah sakit.
- Obat harus diberikan secara utuh, tidak boleh dibagi/dibelah
- OAT-KDT dapat diberikan dengan cara, ditelan secara utuh/ digerus sesaat sebelum diminum (Kemenkes RI, 2011).
- Jika ada kenaikan BB, dosis OAT mengikuti BB saat itu.
- Untuk anak obesitas, dosis OAT menggunakan berat badan ideal.
- OAT diberikan saat perut kosong, paling cepat 1 jam sesudah makan.
- Apabila OAT diberikan dalam bentuk puyer. Maka semua obat tidak boleh digerus bersamaan & dicampur dalam satu puyer (Team MMN, 2019)

2.3 Efek Samping Obat (ESO)

2.3.1 Definisi

Efek samping obat (ESO) (*Adverse Drug Reactions*) merupakan suatu respon terhadap obat yang merugikan, tidak diinginkan dan terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, terapi penyakit ataupun untuk modifikasi fungsi fisiologi (BPOM RI, 2012). *Adverse Drug Reactions* dianggap sebagai salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas (Belhekar *et al.*, 2014).

1. Efek Samping yang sering terjadi.

Pada saat dilakukan pengobatan menggunakan dosis normal sering timbul efek samping yang tidak diinginkan. Efek samping ini terjadi pada beberapa saat minum obat. Efek samping dapat terjadi pada saluran pencernaan, dan dapat juga pada kulit, dan lain-lain. Beberapa hal yang harus diketahui tentang efek samping obat, yaitu sebagai berikut:

- a. Perhatikan kondisi pasien, misalnya ibu hamil, ibu menyusui, lansia, anak-anak, penderita gagal jantung, jantung dan sebagainya. Pada pasien penderita tersebut harus lebih berhati-hati dalam memberikan obat.
- b. Informasi tentang kemungkinan terjadinya efek samping obat agar efek samping yang mungkin timbul sudah diketahui sebelumnya sehingga dapat melakukan rencana penanggulangannya.

Efek samping yang biasa terjadi:

1. Pada kulit, berupa terasa gatal, timbul bercak merah atau rasa panas.
2. Terasa pusing
3. Pada saluran pencernaan terasa mual, muntah, dan serta diare.
4. Pada saluran pernafasan terjadi sesak nafas.
5. Pada jantung terasa dada berdebar-debar.
6. Urin berwarna merah sampai hitam.

Hal yang dilakukan apabila timbul efek samping obat:

1. Hentikan minum obat.
2. Mencari pertolongan ke sarana kesehatan misalnya puskesmas, dan rumah sakit (Rusli, 2018).

2. Pemantauan dan Pelaporan Efek Samping Obat (ESO)

MESO (Monitoring efek samping obat) oleh tenaga kesehatan di Indonesia masih bersifat *Voluntary reporting* (sukarela) dengan menggunakan formulir pelaporan ESO berwarna kuning, yang dikenal dengan form kuning. Aktivitas monitoring ESO dan juga pelaporannya oleh tenaga sejawat kesehatan sebagai *healthcare provider* merupakan suatu alat (*tool*) yang dapat digunakan untuk mendeteksi kemungkinan terjadinya efek samping obat yang serius dan jarang terjadi (BPOM RI, 2012).

1. Karakteristik laporan efek samping obat yang baik.

Berdasarkan dari BPOM RI (2012) tentang Karakteristik suatu pelaporan spontan yang baik, meliputi beberapa elemen penting yaitu:

- a. Diskripsi efek samping yang dialami atau yang terjadi oleh pasien, mencakup waktu mula gejala efek samping.
- b. Informasi detail produk terapeutik atau obata yang dicurigai, antara lain: dosis, tanggal, frekuensi dan lama pemberian, lot number, dan pengobatan lain yang sebelumnya telah dihentikan yang digunakan dalam waktu yang berdekatan dengan awal mula kejadian efek samping.
- c. Karakteristik pasien, meliputi informasi seperti usia, suku, dan jenis kelamin, diagnosa awal sebelum menggunakan obat yang dicurigai, penggunaan obat lainnya pada waktu bersamaan, riwayat penyakit, keluarga yang relevan dan adanya faktor resiko lain.
- d. Diagnosa efek samping, termasuk metode yang digunakan untuk menegakkan diagnosis.

- e. Informasi pelapor meliputi nama, alamat, dan nomor telepon.
- f. Terapi atau penanganan medis yang diberikan kepada pasien untuk menangani efek samping tersebut dan kesudahan efek samping.
- g. Data uji pemeriksaan yang terpercaya.
- h. Informasi lainnya yang relevan.

2. Pemantauan Keamanan Efek Samping Obat

Berdasarkan dari pemantauan keamanan efek samping obat dapat dilakukan dengan metode SOAP (Subject-Object-Assessment-Plan).

- a. Subjektif adalah keluhan yang dirasakan pasien.
- b. Objektif adalah hasil pemeriksaan yang dapat diukur.
- c. Assessment adalah penilaian penggunaan obat pasien (identifikasi masalah mengenai obat).
- d. Plan adalah rekomendasi yang diberikan berdasarkan penilaian yang dilakukan (Depkes RI, 2011).

2.3.2 Analisis Efek Samping Obat (ESO)

2.3.2.1 Analisis Kausalitas

Analisis kausalitas merupakan proses evaluasi yang dilakukan untuk menentukan hubungan kausal antara kejadian efek samping obat yang terjadi dengan penggunaan obat oleh pasien.

BPOM (Badan Pengawas Obat dan Makanan) akan melakukan analisis kausalitas laporan ESO. Sejawat tenaga kesehatan dapat melakukan analisis kausalitas perindividu pasien, tetapi bukan merupakan suatu keharusan untuk dilakukan. Analisis kausalitas ini bermanfaat bagi sejawat tenaga kesehatan dalam melakukan evaluasi secara individu pasien untuk dapat memberikan perawatan yang terbaik untuk pasien (BPOM RI, 2012). Sebagaimana kategori kausalitas yang dikembangkan oleh WHO, dan juga gabungan seperti kualitatif dan kuantitatif seperti Algoritma Naranjo (Rusli,

2018). Didalam formulir pelaporan ESO tercantum tabel Algoritma Naranjo yang dapat tenaga sejawat memanfaatkan untuk melakukan analisis kausalitas perindividual pasien.

Algoritma menjadi sistem terstruktur yang dirancang khusus untuk mengidentifikasi efek samping obat, secara teoritis harus membuat keputusan yang lebih objektif tentang hubungan sebab dan akibat. Tersedia beberapa algoritma atau alat (*tool*) untuk melakukan analisis kausalitas terkait ESO seperti algoritma jones, algoritma yale, algoritma karch, algoritma begaud, komite penasehat ADR Australia, algoritma naranjo, dan kriteria WHO monitoring *center* (WHO-UMC). Masing-masing algoritma ini memiliki perbedaan dan persamaan (Belhekar *et al.*, 2014).

2.3.2.2 Algoritma Naranjo

Skala algoritma naranjo adalah untuk digunakan mengidentifikasi ROTD secara lebih kuantitatif. Skala algoritma naranjo tidak dapat memperhitungkan interaksi obat dengan obat. Kelebihan dari skala naranjo ini yaitu obat dievaluasi secara individual untuk kausalitas dan poin dikurangi jika ada faktor lain dan mengakibatkan efek samping. Algoritma naranjo terdiri dari 10 pertanyaan sederhana. Setiap pilihan yang jawaban atas pertanyaannya tersebut memiliki skor nilai yang berbeda. Setiap kolom dijumlahkan ke bawah dan hasil penjumlahan kolom dijumlahkan. Nilai total dari hasil pengisian itu akan membantu menggolongkan reaksi obat yang tidak diinginkan (efek samping obat) ke dalam beberapa kemungkinan, yaitu pasti, lebih mungkin, mungkin, dan meragukan (Depkes RI, 2011).

Kriteria algoritma naranjo mengklasifikasikan kemungkinan bahwa efek samping yang terkait dengan terapi obat berdasarkan daftar pertanyaan yang diuji dengan faktor-faktor seperti hubungan

temporal dari pemberian obat, alternatif penyebab untuk kejadian tersebut, tingkat obat, pengalaman dengan obat dan pasien sebelumnya (Belhekar *et al.*, 2014).

Tabel 2.9 Algoritma Naranjo (BPOM RI, 2012)

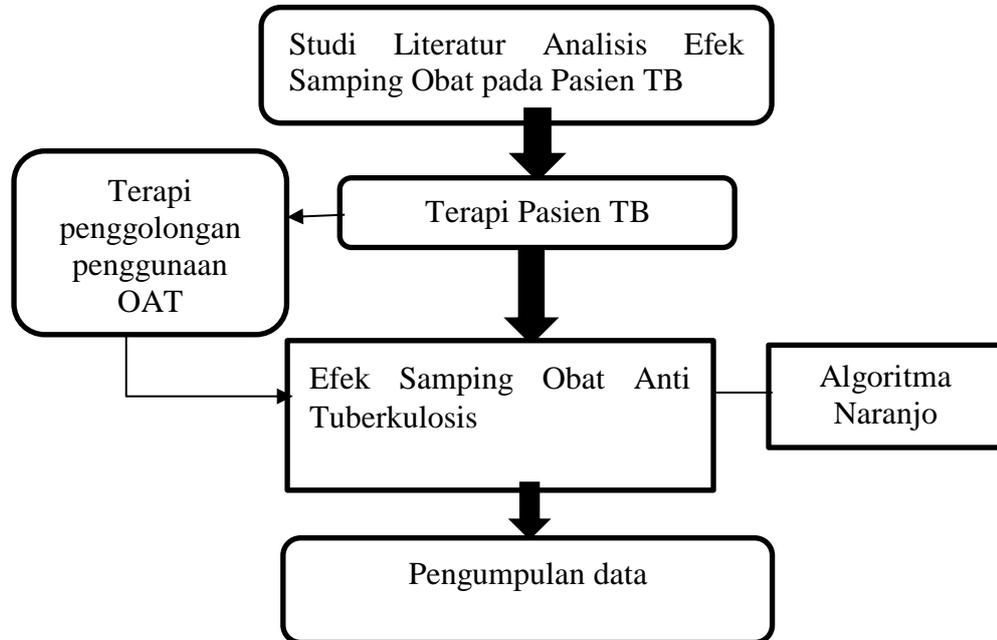
No.	Pertanyaan	Ya	Tidak	Tidak Diketahui
1	Apakah ada laporan efek samping obat yang serupa?	1	0	0
2	Apakah efek samping obat terjadi setelah pemerian obat yang dicurigai?	2	-1	0
3	Apakah efek samping obat membaik setelah obat dihentikan atau obat antagonis khusus diberikan?	1	0	0
4	Apakah efek samping obat terjadi berulang setelah obat diberikan kembali	2	-1	0
5	Apakah ada alternatif penyebab yang dapat menjelaskan kemungkinan terjadinya efek samping obat?	-1	2	0
6	Apakah efek samping obat muncul kembali ketika placebo diberikan?	-1	1	0
7	Apakah obat yang dicurigai terdeteksi didalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik?	1	0	0
8	Apakah efek samping yang bertambah parah ketika dosis obat ditingkatkan atau bertambah ringan ketika obat diturunkan dosisnya?	1	0	0
9	Apakah pasien pernah mengalami efek samping obat yang sama atau dengan obat yang mirip sebelumnya?	1	0	0
10	Apakah efek samping obat dapat dikonfirmasi dengan bukti yang objektif?	1	0	0
	Skor total			

Skala probabilitas Naranjo, hasil akhir penilaian berdasarkan kategori yaitu : suatu reaksi dikatakan ROTD jika dari hasil penilaian didapatkan skor ≥ 9 adalah “pasti”, “lebih mungkin/kemungkinan” jika didapatkan skor 5-8, “mungkin” jika memiliki skor 1-4, “meragukan” jika skor yang didapatkan ≤ 0 (Depkes RI, 2011).

2.4 Kerangka Konsep

Kerangka konsep adalah model konseptual yang berkaitan dengan bagaimana seorang peneliti menghubungkan secara logis beberapa faktor yang dianggap penting dalam penelitian (Notoatmodjo, 2012).

Kerangka konsep untuk penelitian ini sebagai berikut:



Gambar 2.1 Kerangka Konsep Penelitian