

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) tetap menjadi masalah kesehatan global yang utama meskipun tersedia pengobatan yang sangat efektif selama beberapa tahun ini. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan TB sebagai kegawatdaruratan kesehatan masyarakat global mulai dari tahun 1993, diperkirakan 7–8 juta kasus baru dan 1,3–1,6 juta kematian terjadi masing-masing tahun. Sejak tahun 2007 TB merupakan penyebab kematian utama dari agen infeksi tunggal (setelah HIV/AIDS) (WHO¹, 2019).

TB Resisten Obat (TB-RO) merupakan penyakit Tuberkulosis (TB) dimana bakteri dianggap tidak rentan atau tidak merespon terhadap satu atau lebih jenis obat pada regimen Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini pertama berdasarkan hasil kultur. Salah satu fenomena resistensi OAT yaitu *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (MDRTB) atau TB resistensi ganda dimana pasien resisten minimal terhadap isoniazid dan rifampisin, dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain, misalnya resisten HR, HRE, HRES. Salah satu penyebab TB Resisten Obat pada dasarnya adalah akibat dari pengobatan pasien TB yang kurang poten maupun penularan dari pasien TB resisten OAT atau diakibatkan dari pasien sendiri (Kementerian Kesehatan RI, 2016; WHO, 2014; WHO, 2019).

Pada tahun 2017, diperkirakan ada 558.000 kasus TB baru, yang mana kisaran jumlah TB Resisten Rifampisin (TB RR) ada 483.000-639.000 secara global. Dari jumlah tersebut, diperkirakan 82% merupakan kasus TB MDR (WHO¹, 2018). Menurut Profil Dinas Kesehatan Kota Surabaya Tahun 2016, Provinsi Jawa Timur berada di peringkat kedua jumlah pasien TB paru setelah Provinsi Jawa Barat. Pada tahun 2016, Surabaya menempati urutan pertama di Provinsi Jawa Timur dengan 5.428 kasus TB sehingga

diperlukan usaha untuk mengendalikan penyakit tuberkulosis di Surabaya (Dinas Kesehatan Kota Surabaya, 2017). Pada tahun 2018, total insiden TB di Indonesia sekitar 845.000 dan jumlah insiden TB MDR/ TB RR sebesar 24.000 (WHO², 2018). Dan pada tahun 2016, populasi TB MDR yang tercatat di RSUD Dr. Soetomo sebanyak 82 pasien (Fatmawati U., and Kusmiati T., 2017).

Pengobatan TB merupakan terapi yang memerlukan banyak obat dengan durasi yang tidak sebentar. Hal tersebut dapat memicu peningkatan kejadian efek samping (Falzon D., *et al.*, 2017; WHO¹, 2019). Namun, ada beberapa data tentang frekuensi dan tingkat keparahan dari banyak efek samping obat TB MDR maupun TB XDR tanpa manajemen efek samping yang efektif. Manajemen efek samping yang efektif adalah dasar untuk pengobatan TB MDR dan TB XDR, tanpa itu kepatuhan minum obat tidak akan tercapai secara penuh (Satti H., *et al.*, 2012). Pasien dengan TB MDR/ TB RR mendapatkan terapi lini kedua menggunakan kanamisin, moksifloksasin, etionamid (Eto)/ protinamid (Pto), isoniazid dosis tinggi, clofazimin, etambutol, pirazinamid. Etionamid merupakan salah satu regimen pilihan utama yang digunakan pada fase awal selama 4 – 6 bulan (Kemenkes, 2019).

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) adalah salah satu kelompok paling umum penyebab hepatotoksik di seluruh dunia. OAT yang menginduksi hepatotoksisitas bervariasi sangat tergantung pada karakteristik kelompok tertentu, regimen obat yang terlibat, ambang batas digunakan untuk mendefinisikan hepatotoksisitas, pemantauan dan pelaporan praktik saat dilapangan. Namun, mekanisme pasti akibat efek samping obat TB masih belum jelas. OAT penginduksi hepatotoksisitas seperti isoniazid, rifampisin, pirazinamid, moksifloksasin, etionamid, dan asam para-aminosalisilat harus dikonseling untuk menghindari penggunaan alkohol dan obat-obatan yang terkait dengan hepatotoksisitas (seperti asetaminofen) (Keshavjee, *et al.*, 2012; Saukkonen *et al.*, 2006). Perlu diberi edukasi terkait tentang tanda

dan gejala toksisitas hati seperti anoreksia, mual, muntah, urin gelap, ikterus, ruam, pruritus, kelelahan, demam, ketidaknyamanan perut (terutama bagian kanan atas ketidaknyamanan kuadran), mudah memar atau berdarah, dan artralgia (Nahid *et al.*, 2019).

Secara global terdapat hepatotoksik saat terapi TB mencakup lebih dari 7% dari semua efek samping yang terjadi (Totsman *et al.*, 2008). Pada penelitian India, terapi TB yang menginduksi terjadinya hepatotoksik sebanyak 11,5%, dan sebanyak 2,3 hingga 28% terjadi hepatotoksitas saat menjalani terapi TB MDR (Latief *et al.*, 2017). Banyak definisi terkait hepatotoksitas yang diinduksi OAT telah digunakan di dalam literatur. Sulit untuk mendefinisikan dan mendiagnosis karena bagian dari definisi adalah pengecualian virus hepatitis atau kemungkinan penyebab hepatotoksitas lainnya. Temuan histologis (biopsi hati atau otopsi) dapat mendukung diagnosis hepatotoksitas yang diinduksi obat. Baru-baru ini dilaporkan bahwa pirazinamid menyebabkan lebih banyak hepatotoksitas dari isoniazid atau rifampisin. Kemungkinan dosis tinggi 40-70 mg / kg. Tingkat hepatotoksitas monoterapi pirazinamid dalam dosis yang sedang digunakan adalah tidak diketahui. Dalam penelitian terbaru, tujuh dari 12 pasien (58%) yang dirawat karena TB laten dengan etambutol dan pirazinamid meningkatkan transaminase lebih banyak dari empat kali batas atas normal. Kemungkinan dari penyebab hal tersebut adalah pirazinamid karena etambutol saja tidak hepatotoksik (Yee *et al.*, 2003; Younossian *et al.*, 2005).

Hepatotoksitas adalah salah satu efek samping paling sering dan serius dari OAT dan dapat mengurangi efektivitas pengobatan. Hepatotoksitas akibat terapi OAT (Saukkonen *et al.*, 2006) didefinisikan sebagai kriteria berikut. Pertama, kadar serum aspartate aminotransferase (AST) dan atau alanine aminotransferase (ALT) > 5 kali batas atas normal (ULN; 40 IU / L) atau > 3 × ULN, dengan gejala klinis seperti mual, muntah, perut rasa sakit, sakit kuning, atau kelelahan yang tidak bisa dijelaskan; Kedua, tidak adanya

bukti serologis infeksi dengan hepatitis A, B, C atau E. Ketiga, normalisasi atau setidaknya peningkatan 50% dalam hasil kimia hati abnormal setelah penarikan obat OAT. Jika tes fungsi hati kembali ke batas bawah (atau turun menjadi kurang dari dua kali normal), obat-obatan yang berpotensi hepatotoksik dapat dimulai kembali satu per satu dengan pemantauan yang cermat antara dimulainya kembali masing-masing agen (Nahid *et al.*, 2016).

Hingga saat ini, insiden pasti dari hepatotoksik akibat OAT masih belum dapat ditentukan dikarenakan banyaknya perbedaan pada regimen obat OAT yang diberikan, ketentuan diagnosis terkait efek samping dari populasi studi dan faktor-faktor risiko yang diteliti. Kematian yang dilaporkan dari DIH setelah perkembangan penyakit kuning bervariasi dari 4% sampai 12%. Perlu dicatat bahwa frekuensi DIH di berbagai negara sangat bervariasi dari 2% hingga 39% (Soedarsono, Mandayani, Prayuni dan Yuliwulandari, 2018) sedangkan pada negara maju berkisar antara 3% -4% (Marzuki *et al.*, 2008; Verma *et al.*, 2013). Sebuah penelitian di Ethiopia Selatan melaporkan bahwa sebanyak 16 dari 190 (8,4%) pasien TB mengalami *Drug induced Liver Injury* (DILI) akibat OAT, sedangkan menurut penelitian yang dilakukan oleh Govindan di Manado, dilaporkan bahwa sebanyak 21 dari 51 pasien TB mengalami DILI akibat OAT (Abera *et al.*, 2016; Govindan *et al.*, 2011). Hingga saat ini, data mengenai hepatotoksik akibat OAT di Indonesia sendiri tidak banyak sehingga prevalensi dan gambaran umum dari DILI akibat OAT pada pasien TB di Indonesia maupun di Surabaya belum dapat dipastikan. Berbagai faktor risiko dari hepatotoksik sendiri sudah banyak dibahas namun. hasil dari penelitian - penelitian tersebut masih bervariasi. Faktor - faktor tersebut meliputi usia, jenis kelamin, status gizi, riwayat konsumsi alkohol, adanya infeksi penyerta, adanya TB ekstraparu, dan faktor-faktor lainnya (Saukkonen *et al.*, 2006; Ramappa and Aithal, 2013). Beberapa penelitian menyatakan

bahwa usia di atas 60 tahun dan jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko dari DILI akibat OAT (Ramappa and Aithal, 2013; Chen *et al.*, 2015). Adanya infeksi penyerta seperti koinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), baik pada pasien yang belum mendapatkan terapi Anti Retrovirus (ARV) maupun yang telah mendapatkan terapi ARV, diestimasikan akan meningkatkan risiko terjadinya hepatotoksik akibat OAT sebanyak 4 kali lipat. Infeksi penyerta dari hepatitis diperkirakan akan meningkatkan risiko terjadinya DILI akibat OAT. Konsumsi alkohol, faktor genetik dan ras Asia telah dilaporkan menjadi faktor risiko dari DILI akibat OAT. Oleh karena itu, melihat pengaruh profil fungsi liver pada pasien TB RO dengan terapi jangka pendek dan jangka panjang sangat diperlukan pada penelitian ini dilakukan pengamatan terhadap serum SGOT dan SGPT.

Selain itu, melihat waktu terjadinya ESO hepatotoksik juga penting dilakukan. Jika tidak dilakukan deteksi dini terjadinya ESO akan berakibat fatal terhadap pasien dan pihak manajemen RS jika tidak segera ditangani. Dengan harapan penelitian ini dapat melihat sejauh mana keamanan dari regimen terapi jangka pendek dan individual terhadap efek samping hepatotoksisitas sehingga dapat memberikan usulan terhadap WHO terkait keamanan dari regimentasi tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana profil tes fungsi hati seperti serum SGOT dan SGPT pada pasien TB RO pada terapi jangka pendek dan individual?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis profil tes fungsi hati seperti serum SGOT dan SGPT pada pasien TB RO dengan terapi jangka pendek dan terapi individual.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis terjadinya insidensi peningkatan fungsi hati pada pasien TB RO setelah pemberian terapi.
2. Menganalisis pengaruh faktor risiko yang dapat mempengaruhi terjadinya efek samping dan waktu terjadinya efek samping
3. Melihat ketepatan manajemen yang dilakukan saat terjadi efek samping

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi mengenai peningkatan tes fungsi hati setelah pemberian terapi pada pasien TB RO di RSUD. Dr. Soetomo.
2. Bagi para tenaga kesehatan sebagai evaluasi dan monitoring terkait penggunaan terapi pada pasien TB RO
3. Bagi apoteker yang berperan di bidang pelayanan diharapkan dapat meningkatkan kualitas pelayanan kefarmasian terkait penggunaan terapi pada pasien TB RO.