

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis resisten obat (TB RO) merupakan keadaan dimana *Mycobacterium tuberculosis* sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan obat anti TB (OAT). TB resisten obat merupakan akibat dari pengobatan pasien TB yang tidak adekuat maupun penularan dari pasien TB resisten OAT (Kemenkes, 2014). Strain TB MDR merupakan strain TB yang resisten dengan rifampisin dan yang mungkin resisten dengan isoniazid, atau resisten dengan obat anti tuberkulosis lini pertama lainnya seperti etambutol, pirazinamid dan streptomisin (WHO<sup>2</sup>, 2019).

Menurut WHO *Global Report 2019*, pada tahun 2018 secara global terjadi 1,2 juta kematian akibat TB tanpa HIV (TB dengan HIV negatif). Secara global kasus TB MDR yang terdeteksi dan terkonfirmasi pada tahun 2017 sebesar 160.684 kasus dan meningkat selama tahun 2018 menjadi 186.772 kasus. Total insiden TB di Indonesia sekitar 845.000 dan jumlah insiden TB RO pada tahun 2018 sebesar 24.000, dengan total insiden TB RO yang resisten terhadap OAT lini kedua sebesar 2.526 (WHO<sup>1</sup>, 2019). Provinsi Jawa Timur berada di peringkat kedua jumlah pasien TB paru setelah Provinsi Jawa Barat. Menurut Profil Dinas Kesehatan Kota Surabaya Tahun 2016. Kota Surabaya menempati urutan pertama di Provinsi Jawa Timur dengan 5.428 kasus TB pada tahun 2016 sehingga diperlukan usaha untuk mengendalikan penyakit tuberkulosis di Surabaya (Dinas Kesehatan Kota Surabaya, 2017). Sedangkan pada tahun 2016 tercatat populasi TB MDR di RSUD Dr. Soetomo sebanyak 82 pasien (Fatmawati dan Kusmiati, 2017).

Pasien TB RO di Indonesia mendapatkan terapi OAT lini kedua berupa paduan terapi jangka pendek dan terapi jangka panjang maupun terapi individual. Etionamid merupakan salah satu OAT yang harus ada dalam paduan terapi jangka pendek. Lama penggunaan

etionamid dalam paduan jangka pendek yaitu 4-6 bulan. Etionamid juga digunakan dalam terapi jangka panjang atau individual dengan lama terapi 20-24 bulan (Kemenkes, 2018; Kemenkes, 2019). Etionamid adalah turunan dari asam isonikotinic yang umumnya digunakan untuk pengobatan TB RO (Kemenkes, 2019). Penggunaan etionamid diketahui dapat menyebabkan efek samping terhadap kelenjar tiroid berupa hipotiroid maupun hipotiroid subklinis dengan rentang pemakaian minimal 90 hari dan akan kembali normal setelah terapi etionamid dihentikan (Satti H., *et al.*, 2012; Aristomo A., *et al.*, 2013; Matveyeva S. L., *et al.*, 2017; Cheung YM., *et al.*, 2019).

Secara struktural etionamid mirip dengan golongan tionamid lain seperti propiltiourasil dan metimazol, agen-agen yang digunakan untuk pengobatan hipertiroid. Etionamid diperkirakan mempunyai mekanisme efek samping yang sama dengan mekanisme aksi dari obat-obat hipertiroid, dapat menghambat sintesis hormon tiroid dengan mencegah pengorganisasian yodium ke dalam iodoprotein yang merupakan prekursor hormon tiroid (Satti H., *et al.*, 2012) dan menghambat iodinasi dengan menonaktifkan tiroid peroksidase/ TPO, katalisator sistem iodinasi, sehingga meningkatkan sekresi TSH dan toksitas terhadap nodular goiter atau hiperplasia tiroid (Engler H., *et al.*, 1983; Eastman and Zimmermann M., 2018).

Suatu penelitian *in vitro* yang dilakukan pada sel-sel tiroid yang dikultur menunjukkan bahwa pada konsentrasi  $10^{-3}$  sampai  $10^{-5}$  mol/L secara klinis etionamid menghambat pengambilan yodium dan penggabungannya ke dalam iodo protein atau protein endapan asam trikloroasetat dan menghambat penangkapan *technetium*. Penghambatan ini tergantung langsung dengan dosis dan variasi dari konsentrasi etionamid, serta bersifat reversibel jika terapi etionamid dihentikan (Drucker D., *et al.*, 1984).

Hipotiroid merupakan sebuah kondisi yang ditandai dengan peningkatan serum TSH sementara serum T4 bebas normal, dimana nilai TSH > 10,00 mIU/L pada pasien dewasa

yang tidak hamil (Tng EL., 2016). Hipotiroid subklinis merupakan kondisi dimana nilai serum TSH  $> 5,00-10$  mIU/L dan tanpa gejala. Gejala dan tanda dari hipotiroid yang muncul seperti aktivitas fisik dan mental melambat, kelelahan, dan dapat berkembang menjadi neuropsikiatri seperti depresi, halusinasi dan gangguan mood (Garber J. R., *et al.*, 2012; Ross D., 2020).

Pasien yang ditemukan menderita hipotiroidisme diberikan pengobatan dengan levotiroksin sesuai dengan pedoman internasional. Hipotiroidisme sering muncul dengan manifestasi subklinis yang sering kali ditutupi oleh kondisi lain seperti arthralgia, depresi, displasia ektodermal, psikosis, dan xeroderma, yang akhirnya tidak terdiagnosa (Garber JR, *et al.*, 2012).

Penelitian di Lesotho menunjukkan 186 pasien TB MDR yang mengalami hipotiroid dengan TSH  $> 10,00$  mIU/L, dari 186 pasien tersebut terdapat 22 pasien dengan serum TSH  $100,0$  mIU/L dan hipotiroid tersebut terjadi setelah 93 hari dimulainya terapi TB MDR (Satti H., *et al.*, 2012). Penelitian di UK juga menunjukkan ada 5 pasien TB MDR yang menerima pengobatan mengalami hipotiroid subklinis dan 1 dari 5 pasien mengalami perkembangan hipotiroid yang cepat diduga karena defisiensi iodium karena angka iodium urin pasien-pasien tersebut dalam batas normal (Gupta J., *et al.*, 2012). Penelitian di India menunjukkan 29 pasien TB MDR berkembang menjadi hipotiroid setelah 90 hari sampai 300 hari menerima kombinasi etionamid dan PAS serta 8 pasien hanya menerima etionamid (Aristomo A., *et al.*, 2013). Penelitian lain di India, 42 pasien berkembang menjadi hipotiroid setelah 3 bulan menerima paduan terapi dengan etionamid dan 17 pasien setelah menerima PAS. Dari keempat penelitian tersebut diketahui bahwa umur, jenis kelamin, *body mass index/ BMI*, riwayat defisiensi iodium dan pemberian terapi TB MDR bersama obat lain yang juga mempunyai efek samping hipotiroid seperti stavudin tidak berpengaruh terhadap terjadinya hipotiroid (Satti H., *et al.*, 2012; Aristomo A., *et al.*, 2013; Munivenkatappa S., *et al.*, 2016).

Penelitian di Ukraina didapatkan data 2 pasien mengalami transformasi goiter yaitu pembesaran goiter 1-6 mm dan sebanyak 10% dari 30 pasien mengalami peningkatan TSH > 10,00 mIU/L pada bulan ke 8 setelah dimulai pengobatan etionamid atau PAS (Matveyeva S.L., Shevchenko O.S., Pogorelova O.O., 2017). Penelitian *multi centre* di Victoria Australia menganalisis data retrospektif pasien TB MDR dengan protionamid, PAS atau kombinasi keduanya selama 5 tahun (Januari 1999 sampai Januari 2017). Didapatkan hasil 9 pasien menjadi hipotiroid dari 29 kasus dan hanya 1 pasien dari 9 pasien yang menjadi hipotiroid dalam kurun waktu 7 tahun karena mempunyai antibodi *positive thyroid-peroxidase* (PTO). 8 pasien lainnya berkembang menjadi hipotiroid dalam 1 tahun dengan dosis tertinggi yang dapat menyebabkan kenaikan TSH sebesar 750 mg – 1 gram. Proporsi kumulatif dari 9 pasien yang berkembang menjadi hipotiroid dalam 5 tahun dengan metode *Kaplan-Meier* sebesar 37% (Cheung YM., et al., 2019).

Beberapa penelitian terkait efek samping etionamid berupa hipotiroid, lama terapi pada pasien TB RO akan menyebabkan akumulasi dosis dalam tubuh sehingga berpotensi terjadi efek samping yang menghambat kepatuhan terapi dan penurunan populasi TB RO (Tola H. H., et al., 2019; WHO<sup>1</sup>, 2019). Manajemen efek samping yang efektif juga merupakan dasar untuk pengobatan TB RO, tanpa itu kepatuhan minum obat tidak akan tercapai secara penuh (Satti H., et al, 2012) dan agar klinisi berhati-hati dan memperketat monitoring efek samping obat selama terapi.

Dari sekian banyak penelitian tentang hipotiroid karena penggunaan etionamid di luar Indonesia hanya ada 1 laporan kasus hipotiroid karena penggunaan etionamid di Indonesia. Minimnya pemantauan efek samping hipotiroid karena penggunaan etionamid memerlukan penelitian lebih dalam untuk mengkaji dan melaporkan efek samping etionamid yang menyebabkan hipotiroid guna meningkatkan kepatuhan minum obat-obat TB RO sehingga tercapai efektifitas terapi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh pemberian etionamid terhadap peningkatan serum TSH pada pasien TB RO?

## **1.3 Tujuan Umum**

Menganalisis profil fungsi tiroid seperti serum TSH pada pasien TB RO yang mendapatkan regimen etionamid.

## **1.4 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis profil dan waktu yang dibutuhkan hingga terjadi kenaikan serum TSH setelah pemberian terapi dengan etionamid pada pasien TB RO
2. Menganalisis faktor risiko yang dapat mempengaruhi peningkatan serum TSH pada pasien TB RO setelah pemberian terapi dengan etionamid
3. Melihat manajemen efek samping atau upaya yang dilakukan untuk mengatasi efek samping

## **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Memberikan gambaran mengenai profil serum TSH setelah pemberian terapi etionamid pada pasien TB RO di RSUD Dr. Soetomo
2. Bagi praktisi kesehatan dapat memberikan gambaran mengenai kejadian peningkatan serum TSH dan faktor-faktor yang mempengaruhinya serta sarana pengawasan penggunaan terapi obat
3. Bagi rumah sakit dapat memberikan masukan dalam pengembangan kebijakan dalam penatalaksanaan terapi TB MDR
4. Bagi farmasis yang berperan di bidang pelayanan diharapkan dapat meningkatkan kualitas pelayanan kefarmasian terkait pengawasan terapi pada pasien TB RO