

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi penyebab utama kematian di dunia setelah *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Sebagian besar dari perkiraan jumlah kasus pada tahun 2011 terjadi di Asia (59%) dan Afrika (26%); proporsi kecil dari kasus terjadi di wilayah Mediterania Timur (7,7%), wilayah Eropa (4,3%) dan daerah Amerika (3%) (Josef, 2013). Pada tahun 2013, sembilan juta orang jatuh sakit karena infeksi TB dan 1,5 juta meninggal akibat penyakit ini (WHO, 2014).

TB ekstra paru seperti TB Meningitis (TBM) menyumbang sekitar 70-80% dari kasus TB neurologis (Wares, 2005). TBM adalah radang yang terjadi pada selaput otak atau meningen yang disebabkan oleh bakteri *M. tuberculosis* dan diantara TB ekstra paru lainnya, TBM merupakan kondisi yang paling parah. Sebanyak 25% orang dewasa dengan HIV negatif dan 67% untuk pasien dengan HIV mengalami kematian akibat TBM (Branscuti *et al.*, 2012). Selain menyebabkan kematian, 50% dari korban yang selamat masih terdapat gejala sisa neurologis (Principi, 2012).

Terapi TBM diberikan dalam bentuk kombinasi beberapa jenis Obat Anti Tuberkulosis (OAT). OAT dibagi dalam dua golongan yaitu obat lini pertama (*first line*) yang mempunyai efek bakterisida dan obat lini kedua (*second line*) yang mempunyai efek bakteristatik. Obat lini pertama terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol dan streptomisin sedangkan obat lini kedua terdiri dari fluorokuinolon (siprofloksasin,

ofloksasin, levofloksasin), asam paraaminosalisilat, sikloserin, etionamid, kanamisin, kapreomisin (Istiantoro dan Setiabudy, 2007).

Rifampisin menghambat transkripsi dengan berinteraksi dengan sub unit beta-RNA polimerase bakteri sehingga akan menghambat sintesis mRNA (Finkel *et al.*, 2008). Sekitar 80% rifampisin terikat dengan protein plasma yang secara luas didistribusikan di jaringan tubuh dan cairan dalam CSF dan dapat meningkat ketika terjadi meningitis (Sweetman, 2008). Efek samping yang potensial dari rifampisin yaitu eksantema, hepatoksisitas, trombositopenia, leukopenia, eosinofilia, anemia hemolitik, agranulositosis, vaskulitis, nefritis interstitial akut, dan syok septik (Arbex *et al.*, 2010).

Sebanyak 54 kasus telah dipublikasikan bahwa rifampisin mengakibatkan *Acute Renal Failure* (ARF) yaitu penurunan fungsi ginjal secara mendadak. Dalam kasus tersebut, rifampisin digunakan secara *continue* dalam terapi tuberkulosis. Menurut Naughton (2008), rifampisin dapat menyebabkan *Acute Intertitial Nephritis* (AIN) yang menyebabkan penurunan cepat dalam fungsi ginjal dan memunculkan respon inflamasi interstitial ditandai dengan edema interstitial dengan berbagai tingkat kerusakan sel tubulus. Pembentukan kompleks imun dalam interstitium, atau infiltrasi interstitial dengan sel T, akan menghasilkan reaksi inflamasi dan dapat menyebabkan kerusakan pada interstitial (Fisher dan Rossert, 2010).

Menurut ATS (2003), Ahmad dan Mokaddas (2010), Kadhira dan Deepanjali (2010), pada pasien TBM selain penggunaan OAT juga perlu ditambahkan kortikosteroid. Kortikosteroid diperlukan sebagai terapi adjuvan anti inflamasi. Kortikosteroid ini biasanya akan diberikan pada keadaan tekanan intrakranial yang meningkat, ensefalitis, arachnoiditis, defisit neurologi fokal, peningkatan protein atau terdapat tanda-tanda blok spinal. Tujuan pemberian kortikosteroid bertujuan untuk mengurangi

terjadinya proses eksudasi yang dapat merusak pembuluh darah terutama pada meningitis basalis (Purba, 2007). Komplikasi yang dapat terjadi antara lain *hidrocephalus*, stroke, kelumpuhan saraf kranial dan kejang. Kortikostereoid yang biasa digunakan untuk pengobatan meningitis antara lain deksametason dan prednisolon.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Girgis, deksametason dapat meningkatkan kelangsungan hidup secara signifikan dan dapat mengurangi terjadi komplikasi serta gejala neurologis. Sedangkan menurut Schoeman, prednisolon dapat menurunkan angka kematian dan meningkatkan eksudasi pada meningitis basalis tetapi tidak terjadi perubahan yang signifikan pada peningkatan tekanan intrakranial pada anak (Evans, 2008).

Menurut ATS (2003) dosis deksametason yang digunakan yaitu 12mg/hari sedangkan menurut Thwaites et al (2004) rekomendasi regimen dosis untuk TB meningitis adalah deksametason dengan durasi pemberian selama 6-8 minggu. Pada awal pengobatan, deksametason diberikan melalui injeksi intra vena 0,3-0,4 mg/kg dilanjutkan dengan *tapering off* dan dimonitoring menggunakan tablet deksametason sampai akhir pengobatan.

Disamping memberikan manfaat, deksametason yang merupakan obat *immunosupresant* dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal. Deksametason menyebabkan peningkatan osmolalitas permeabilitas dari membran brush border sehingga menimbulkan retensi natrium yang diakibatkan kekurangan kalium. Retensi cairan diakibatkan dari retensi natrium yang berlebihan dan kekurangan ion kalium yang mengakibatkan perubahan transport aktif ion di dalam ginjal. Perubahan transport aktif ion dapat mengakibatkan perubahan muatan listrik permukaan sel epitel tubulus, yang merupakan salah satu faktor predisposisi dari kerusakan tubulus akibat

toksik atau nekrosis tubular akut yang akan menjadi faktor resiko penyakit ginjal akut (Ridho, 2010).

Berdasarkan latar belakang diatas, jika diberikan tunggal, baik rifampisin atau deksametason akan mengakibatkan resiko gangguan ginjal. Jika rifampisin dan deksametason diberikan secara kombinasi maka dapat meningkatkan terjadinya resiko gangguan ginjal, namun hingga saat ini belum ada penelitian terkait kombinasi kedua obat ini yang dapat meningkatkan resiko gangguan ginjal. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui sejauh mana pengaruh pemberian rifampisin dan deksametason secara bersama terhadap kerusakan ginjal.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian kombinasi rifampisin dan deksametason menyebabkan abnormalitas fungsi dan struktur ginjal tikus?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian kombinasi rifampisin dan deksametason pada struktur dan fungsi ginjal tikus.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi rifampisin dan deksametason pada fungsi ginjal tikus.
2. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi rifampisin dan deksametason pada struktur ginjal tikus.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek yang ditimbulkan akibat pemberian kombinasi rifampisin dan deksametason terhadap fungsi dan struktur ginjal.

2. Bagi Dunia Kefarmasian

Diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan evaluasi dalam tata laksana pengobatan tuberkulosis yang menggunakan kombinasi rifampisin dan deksametason.

