

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Depkes RI, 2011). Sebagian besar bakteri ini menyerang paru (80%). Namun bakteri ini tidak hanya menyerang paru tetapi juga bagian tubuh lainnya seperti limfa (40%), pleura ($\pm 20\%$), saluran genitourinaria ($\pm 15\%$), tulang ($\pm 10\%$), selaput otak dan tuberkuloma ($\pm 5\%$), gastrointestinal (3,5%), kelenjar getah bening, kulit, serta sendi (Raviglione and O'Brien, 2008)

Sekitar sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Pada tahun 2011, insiden kasus TB di dunia diperkirakan mencapai 8,7 juta (termasuk 1,1 juta dengan infeksi HIV) dan 990 ribu orang meninggal karena TB. Insiden ini paling banyak terjadi di negara-negara berkembang. Secara global jumlah insiden TB resisten obat adalah 3,7% kasus baru dan 20% kasus dengan riwayat pengobatan (Kemenkes RI, 2014). Indonesia menempati urutan ke-4 di dunia dengan jumlah pasien TB paling banyak setelah India, Cina, dan Afrika selatan. Prevalensi TB paru di Indonesia menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013 rata-rata berjumlah 400 orang tiap 100.000 penduduk. Jumlah kasus baru BTA positif (BTA+) sebanyak 196.310 kasus. Kasus tertinggi dilaporkan terdapat di pulau dengan jumlah penduduk yang besar yaitu pulau Jawa (Kemenkes RI, 2013). Sekitar 75% pasien

TB adalah kelompok usia yang paling produktif secara ekonomis, yaitu usia 15-50 tahun (Kemenkes RI, 2014).

Penyebab utama meningkatnya beban masalah TB salah satunya adalah kegagalan program TB. Kegagalan tersebut diakibatkan oleh beberapa faktor, antara lain tidak memadainya tatalaksana kasus (diagnosis dan paduan obat yang tidak standar, gagal menyembuhkan kasus yang telah terdiagnosis) serta tidak memadainya organisasi pelayanan TB (kurang terakses oleh masyarakat, penemuan kasus/ diagnosis yang tidak standar, obat tidak terjamin penyediaannya, tidak dilakukan pemantauan; pencatatan; dan pelaporan yang standar (Kemenkes RI, 2014). Selain itu, terdapat dua faktor penting yang mempengaruhi penyakit TB menjadi sulit disembuhkan, yaitu adanya infeksi HIV serta meningkatnya resistensi kuman TB terhadap OAT yang paling efektif (isoniazid dan rifampisin) (Ahmad, 2011; Palomino and Martin, 2014)

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri Gram positif yang berbentuk batang dan ramping serta memiliki lapisan seperti lilin di bagian terluarnya, bersifat aerob, tahan terhadap asam saat dilakukan pewarnaan dengan Ziehl Neelsen. Oleh karena itu, bakteri ini sering disebut sebagai Basil Tahan Asam atau BTA. Kuman TB juga memiliki sifat mudah mengalami mutasi. Sifat inilah yang menyebabkan seseorang mengalami resistensi terhadap OAT (Peloquin, 2008; Caminero *et al.*, 2013; Gengenbacher and Kaufmann, 2013).

Pasien TB paru memiliki gejala utama yaitu batuk berdahak selama 2 sampai 3 minggu atau bahkan lebih bila disertai dengan koinfeksi HIV. Biasanya dapat diikuti dengan gejala tambahan seperti hemoptisis, berat badan turun lebih dari 1,5 kg setiap bulan, serta nyeri

pada bagian dada. Ada beberapa cara untuk dapat menegakkan diagnosis apakah pasien termasuk TB paru atau bukan, di antaranya adalah dengan pemeriksaan dahak atau sputum dengan metode SPS (Sewaktu-Pagi-Sewaktu), serta foto toraks atau X-Ray (Varaine and Rich, 2014; Department Health Republic of South Africa, 2014; TB CARE I, 2014).

Pada awal tahun 1990-an WHO dan IUATLD (*International Union against TB and Lung Diseases*) telah mengembangkan strategi penanggulangan TB yang dikenal sebagai strategi DOTS (*Directly Observed Treatment Short-course*) dan telah terbukti sebagai strategi penanggulangan yang secara ekonomis paling efektif (*cost effective*) yang tetap digunakan sampai saat ini (Chang and Yew, 2012; TB CARE I, 2014). Di tingkat global, *Stop TB Partnership* sebagai bentuk kemitraan global, mendukung negara-negara untuk meningkatkan upaya pemberantasan TB, mempercepat penurunan angka kematian dan kesakitan akibat TB serta penyebaran TB di seluruh dunia. *Stop TB Partnership* telah mengembangkan rencana global pengendalian TB tahun 2011-2015 dan menetapkan target dalam pencapaian tujuan pembangunan milenium (*Millennium Development Goals/MDGs*) untuk TB (Kemenkes RI, 2011). Pada tahun 2015, MDGs menargetkan angka insiden kematian akibat TB dapat diturunkan 50% dibanding tahun 1990. Pada tahun 2010, target tersebut sudah tercapai (Kemenkes RI, 2013).

Untuk menanggulangi dan mengendalikan penyebaran penyakit TB agar angka penularan kuman TB dapat diturunkan, maka cara yang dapat dilakukan diantaranya menghilangkan atau mengurangi faktor resiko yang dapat menyebabkan terjadinya penularan dan mencegah penularan kuman dari penderita yang

terinfeksi. Selain itu, tindakan utama yang perlu dilakukan adalah dengan memberikan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) (Dirjen Binfar dan Alkes, 2005).

Pengobatan TB menggunakan OAT harus memenuhi prinsip-prinsip sebagai berikut, pemakaian OAT harus diberikan dalam bentuk kombinasi. Di Indonesia, OAT tersedia dalam bentuk lepasan atau kombipak serta bentuk Kombinasi Dosis Tetap (KDT). Pemakaian OAT KDT lebih menguntungkan dan sangat dianjurkan untuk menjamin kepatuhan pasien meminum obat yang ditunjang dengan adanya pengawasan langsung oleh seorang Pengawas Menelan Obat (PMO). Selain itu, dengan adanya OAT KDT dapat menurunkan risiko terjadinya resistensi, menurunkan angka kejadian kesalahan pengobatan serta peresepan. Paduan ini dikemas dalam satu paket untuk satu pasien. Dosis yang diberikan kepada pasien harus disesuaikan dengan berat badan. Pengobatan TB diberikan dalam 2 tahap, yaitu tahap intensif dan tahap lanjutan (Depkes RI, 2011; Menzies and Elwood, 2014).

Terapi yang digunakan adalah dengan menggunakan kombinasi OAT lini pertama yang terdiri dari Isoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E), dan Streptomisin (S) (Depkes RI, 2011; Kays, 2013; Varaine and Rich, 2014). Isoniazid merupakan obat untuk TB yang paling efektif di mana mekanisme kerjanya adalah menghambat sintesis asam mikolat yang merupakan komponen penting dari dinding sel kuman TB. Isoniazid dapat berpenetrasi ke dalam makrofag dan aktif dalam melawan mikroorganisme baik yang berada dalam intraseluler maupun ekstraseluler (Deck and Winston, 2011). Berbeda dengan isoniazid, rifampisin bekerja dengan cara menghambat sintesis RNA bakteri

(Caminero, 2013). Rifampisin dapat berpenetrasi ke dalam jaringan dan sel fagosit. Obat ini dapat membunuh organisme yang berada dalam intraseluler, tempat yang sangat terpencil, serta rongga paru (Deck and Winston, 2011). Pirazinamid merupakan *prodrug* di mana memiliki bentuk aktif berupa asam pirazinoat yang dapat mengganggu metabolisme dinding sel dan fungsi transportasi kuman TB (Deck and Winston, 2011). Antibiotika ini mempunyai aktivitas sebagai bakterisidal terhadap kuman TB yang berada dalam intraseluler (Caminero, 2013).

Etambutol memiliki mekanisme kerja menghambat sintesis dinding sel kuman TB dengan cara menghambat enzim *arabinosil transferase* yang diperlukan untuk reaksi polimerisasi arabinoglukan yang merupakan komponen esensial dari dinding sel kuman TB. OAT ini bersifat bakterisidal terhadap basilus tuberkel yang berada di ekstraseluler maupun intraseluler (Deck and Winston, 2011; Caminero, 2013). Terakhir, streptomisin bekerja dengan cara menghambat sintesis protein kuman TB dan berikatan dengan ribosom 30S. Terikatnya aminoglikosida pada ribosom ini dapat mempercepat transpor aminoglikosida ke dalam sel diikuti dengan kerusakan membran sitoplasma dan disusul dengan kematian sel. Namun, streptomisin memiliki daya penetrasi yang buruk ke dalam sel dan hanya aktif melawan basilus tuberkel yang berada di ekstraseluler (Istiantoro dan Setiabudi, 2007; Deck and Winston, 2011).

Paduan OAT yang digunakan oleh Program Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia terdapat tiga kategori yaitu, kategori 1 (2HRZE/4H3R3), kategori 2 (2HRZES/1HRZE/5(HRE)3), serta kategori sisipan (HRZE) (Depkes RI, 2011; WHO, 2010; Kemenkes RI, 2013).

Pengobatan pada pasien TB dengan kondisi khusus berbeda dengan pengobatan pada pasien TB tanpa kondisi khusus seperti yang telah disebutkan di atas. Kondisi khusus yang dimaksud misalnya pada pasien TB dengan penyakit ginjal adalah 2 HRZE/4 HR. Dosis Z dan E harus disesuaikan karena diekskresi melalui ginjal. Selain itu, pada pasien TB dengan DM penggunaan rifampisin dapat mengurangi efektivitas obat oral anti diabetes (sulfonil urea) sehingga dosis obat anti diabetes perlu ditingkatkan. Pada pasien diabetes melitus sering terjadi komplikasi retinopati diabetika, oleh karena itu hati-hati dengan pemberian etambutol, karena dapat memperberat kelainan tersebut (Depkas RI, 2011; Kemenkes RI, 2013).

Kondisi khusus lainnya adalah DIH (*Drug induced Hepatotoxic*). DIH merupakan kelainan fungsi hati akibat penggunaan obat-obat hepatotoksik. Maka kombinasi OAT yang dapat dipertimbangkan ada tiga (Kemenkes RI, 2014). Pertama, kombinasi yang mengandung 2 obat hepatotoksik (2HRSE/6HR dan 9HRE). Kedua, kombinasi yang mengandung 1 obat hepatotoksik (2HES/10 HE). Ketiga, kombinasi yang mengandung obat nonhepatotoksik (18-24 SE ditambah salah satu golongan fluorokuinolon, namun siprofloksasin tidak direkomendasikan karena potensinya yang sangat lemah). Pasien TB yang mendapat tambahan terapi kortikosteroid hanya digunakan pada keadaan khusus yang membahayakan jiwa. Pada prinsipnya pengobatan TB pada kehamilan tidak berbeda dengan pengobatan TB pada umumnya. Menurut WHO, hampir semua OAT aman untuk kehamilan, kecuali streptomisin. (Raviglione and O'Brien, 2008; Depkes RI, 2011; Kemenkes RI, 2013).

Salah satu masalah yang cukup penting dalam terapi tuberkulosis dengan OAT adalah interaksi obat. Adanya interaksi

dapat menyebabkan perubahan konsentrasi dari obat-obat yang diminum bersamaan dengan OAT. Hal tersebut dapat menyebabkan toksisitas atau berkurangnya efikasi (Dirjen Binfar dan Alkes, 2005). Misalnya, isoniazid dapat berinteraksi dengan fenitoin dan karbamazepin yang mengakibatkan meningkatnya konsentrasi obat tersebut. Selain itu, pemakaian isoniazid bersamaan dengan parasetamol dan rifampisin dapat meningkatkan risiko hepatotoksitas. Konsumsi antasida juga dapat menurunkan kadar isoniazid dalam plasma. Isoniazid juga dapat berinteraksi dengan makanan yang mengandung tiramin (McEvoy, 2011; Kays, 2013). Dari penjelasan tersebut dapat diketahui bahwa OAT dapat berinteraksi dengan beberapa macam obat dan juga makanan. Namun, yang perlu diketahui adalah kombinasi OAT yang didapatkan pasien juga berpeluang untuk berinteraksi satu sama lain. Hal ini menjadi perhatian khusus dan perlunya dilakukan monitoring obat selama menjalankan terapi.

Selain itu, sebagian besar pasien TB dapat menyelesaikan pengobatan tanpa kejadian tidak diinginkan yang bermakna namun sebagian kecil dapat mengatasinya. Efek yang tidak diinginkan dari OAT dapat diklasifikasikan efek samping ringan dan berat. Pasien yang mengalami efek samping OAT ringan seperti nyeri sendi, kesemutan sampai rasa terbakar pada kaki, warna kemerahan pada air seni, *flulike syndrome*, menurunnya nafsu makan dan mual, serta *drowsiness* sebaiknya pengobatan dilanjutkan dan diberikan terapi simptomatik. Sedangkan pada pasien yang mengalami efek samping berat seperti gatal dan kemerahan pada kulit, tuli, gangguan keseimbangan, ikterus tanpa penyebab lain, bingung dan muntah-muntah, gangguan penglihatan, purpura dan renjatan (syok),

penurunan jumlah urin yang dikeluarkan maka panduan OAT atau OAT penyebab sebaiknya dihentikan pemberiannya (Depkes RI, 2011; Kemenkes RI, 2013).

Berbagai permasalahan yang telah disebutkan di atas mengenai penggunaan obat terkait dosis, interaksi, pemilihan obat, efek samping obat, kombinasi terapi, serta kesesuaian indikasi, menjadi fokus tersendiri terhadap tercapainya keberhasilan terapi khususnya penyakit TB paru. Oleh karena itu, perlu dilakukannya penelitian mengenai pola penggunaan obat atau *Drug Utilization Study* (DUS) pada pasien TB paru. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya yang merupakan Rumah Sakit rujukan di Indonesia Timur.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan suatu permasalahan sebagai berikut :

Bagaimana pola penggunaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) pada pasien tuberkulosis paru dewasa yang menjalani perawatan di ruang rawat inap Paru RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji penggunaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) pada pasien tuberkulosis paru yang menjalani perawatan di ruang rawat inap Paru RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

- (1) Mengkaji penggunaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) meliputi besarnya dosis, kombinasi terapi, serta frekuensi pemakaian yang diterima oleh pasien tuberkulosis paru.
- (2) Mengidentifikasi adanya permasalahan terkait pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) atau *Drug Related Problem* (DRP) yang mungkin terjadi.

1.4 Manfaat Penelitian

- (1) Dapat memberikan gambaran mengenai penggunaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang rasional pada pasien tuberkulosis paru di Rumah Sakit sehingga dapat digunakan sebagai sumber informasi bagi peneliti lainnya.
- (2) Dapat digunakan sebagai masukan mengenai penggunaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang rasional dalam peningkatan pelayanan kesehatan yang sesuai dengan strategi penanggulangan tuberkulosis yaitu strategi DOTS.