

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan yang dihadapi di berbagai negara, termasuk Indonesia. Indonesia berada di urutan kedua setelah India menyumbangkan kasus TB terbesar di seluruh dunia. Pada tahun 2021, kasus TB di seluruh dunia sebanyak 10,6 juta, dengan jumlah kematian akibat TB pada tahun 2021 diperkirakan 1,4 juta kematian pada pasien TB tanpa HIV dan 187.000 pada pasien TB dengan HIV positif (WHO, 2022a). Berdasarkan data yang diperoleh dari WHO *Global TB Report 2022*, kasus TB di Indonesia diperkirakan sebanyak 969.000 kasus dan jumlah kematian akibat TB sebanyak 144.000. Kasus TB yang terkonfirmasi pada tahun 2021 di Provinsi Sumatera utara sebanyak 23.656 (Kemenkes RI, 2022).

Tuberkulosis resistan obat (RO TB) merupakan salah satu ancaman dan bagian terpenting dalam terapi dan pengendalian tuberkulosis. TB RO merupakan masalah buatan manusia yang mengakibatkan tingginya angka kejadian tuberkulosis di sebagian negara yang memiliki riwayat pengendalian TB yang buruk (Pratiwi et al., 2016). Insiden TB resistan obat di dunia berkisar 450.000 kasus ditahun 2021 dengan jumlah kematian akibat MDR/RR TB sebanyak 191.000 (WHO, 2022a). Kasus TB MDR/RR di Indonesia sebanyak 28.000 kasus pada tahun 2021. Estimasi kasus TB MDR/RR pada tahun 2021 di Sumatera Utara sebanyak 1.838, dan kasus yang telah terkonfirmasi sebanyak 553 kasus (Kemenkes RI, 2022).

Pengobatan pada pasien tuberkulosis resistan obat lebih sulit dan dapat menimbulkan efek samping yang lebih banyak (WHO, 2022a). Pengobatan yang digunakan pada pasien TB RO yaitu OAT lini kedua yang diberikan dalam durasi waktu yang lama dan dapat menyebabkan beberapa reaksi merugikan selama masa pengobatan (Gupta et al., 2020). Lamanya pengobatan dan efek samping yang

ditimbulkan dalam masa pengobatan dapat mempengaruhi kepatuhan pasien menelan obat dan mencegah kegagalan terapi (Nilamsari et al., 2021).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Aini et al., 2015) di Rumah sakit Arifin Achmad Provinsi Riau, dari 12 rekam medik dan hasil wawancara pada pasien TB MDR, efek samping yang banyak dikeluhkan oleh pasien adalah mual muntah ringan dan berat sebanyak 12 pasien (100%) dan nyeri kepala sebanyak 12 pasien (100%). Efek samping lainnya seperti arthralgia dan nyeri di tempat suntikan sebanyak 11 pasien (91,67%), neuropati perifer, depresi, dan gangguan tidur terjadi pada 10 pasien (83,33%), alergi dan anoreksia sebanyak 9 pasien (75%), gastritis dan gangguan pendengaran sebanyak 8 pasien (66,67%), vertigo dan tendinitis terjadi pada 7 pasien (58,33%), perubahan perilaku dan gangguan pendengaran sebanyak 6 pasien (50%), gangguan elektrolit ringan: hipokalemi 5 pasien (41,67%), diare dan gangguan elektrolit berat terjadi pada 2 pasien (16,67%), dan perdarahan lambung pada 1 pasien (8,33%).

Penelitian efek samping OAT pada pasien TB RO di Rumah Sakit Khusus Paru Provinsi Sumatera Utara belum pernah dilakukan, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Gambaran Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis pada Pasien TB RO di Rumah Sakit Khusus Paru Provinsi Sumatera Utara”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana efek samping yang ditimbulkan dari obat anti tuberkulosis pada pasien tuberkulosis resistan obat?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui efek samping penggunaan obat anti tuberkulosis pada pasien tuberkulosis resistan obat.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah untuk mengetahui:

- a. Sosiodemografi pasien tuberkulosis resistan obat.
- b. Lama pengobatan pada pasien tuberkulosis resistan obat.
- c. Paduan OAT yang digunakan pada pasien tuberkulosis resistan obat.
- d. Jenis efek samping OAT pada pasien tuberkulosis resistan obat.
- e. Waktu kejadian muncul efek samping OAT pada pasien tuberkulosis resistan obat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Untuk menambah pengetahuan penulis khususnya tuberkulosis resistan obat, sebagai salah satu syarat menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara.

1.4.2 Bagi Universitas Islam Sumatera Utara

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu dan menambah informasi tentang efek samping obat anti tuberkulosis pada pasien tuberkulosis resistan obat.

1.4.3 Bagi Peneliti Selanjutnya

Pada penelitian selanjutnya diharapkan agar dapat mengembangkan penelitian terkait tuberkulosis resistan obat.

1.4.4 Bagi Masyarakat

Untuk menambah pengetahuan bagi pembaca tentang efek samping obat anti tuberkulosis pada pasien tuberkulosis resistan obat serta menghindari penularan yang lebih luas.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis Resistan Obat

2.1.1 Etiologi

Resistensi *mycobacterium tuberculosis* terjadi saat Obat Anti Tuberkulosis (OAT) tidak lagi mampu membunuh kuman *mycobacterium tuberculosis*. Tatalaksana pengobatan yang tidak adekuat pada pasien TB dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya resistansi *mycobacterium tuberculosis* (Ditjen P2P, 2020) Terdapat 3 faktor penyebab resistansi OAT, yaitu:

Tabel 2.1 Faktor Penyebab Resistansi OAT

| Petugas Kesehatan | Pasien | Program Pengendalian TB |
|---|--|--|
| · Tidak Tepat diagnosis | · Pasien tidak mematuhi anjuran dokter/petugas kesehatan | · Persediaan OAT yang kurang |
| · Tidak menggunakan paduan pengobatan yang tepat | · Pasien tidak menelan obat/mengonsumsi OAT | · Rendahnya Kualitas OAT yang disediakan |
| · Dosis, jumlah obat dan durasi pengobatan yang tidak adekuat | · Pasien menghentikan pengobatan sebelum waktunya | |
| | · Pasien memiliki gangguan penyerapan obat | |

Sumber: (Ditjen P2P, 2020)

Resistensi terhadap obat anti tuberkulosis dapat terjadi dengan dua cara, yaitu resistan primer dan resistan sekunder. Resistansi primer yaitu resistansi yang terjadi akibat terpapar atau tertular dari pasien resistansi obat, sedangkan resistansi sekunder atau resistansi didapat adalah resistansi yang diperoleh saat menjalankan pengobatan tuberkulosis (Jang & Chung, 2020). Berdasarkan tabel 2.1 di atas, faktor pasien merupakan penyebab terjadinya resistansi sekunder atau resistansi didapat.

2.1.2 Pengobatan

Terdapat dua paduan pengobatan pada pasien TB RO, yaitu paduan pengobatan jangka pendek dan paduan pengobatan jangka panjang. Paduan pengobatan jangka pendek merupakan paduan pengobatan yang dikonsumsi selama 9-11 bulan (Kemenkes RI, 2020), sedangkan paduan pengobatan jangka panjang atau disebut juga paduan individual merupakan paduan pengobatan yang dikonsumsi selama 18-20 bulan dan dapat disesuaikan dengan kondisi pasien sehingga dapat meningkatkan efektivitas dan keamanan dalam mengonsumsi obat TB (Ditjen P2P, 2020).

1. Paduan Pengobatan Jangka Pendek

Pengobatan jangka pendek dapat dilakukan jika pasien tidak resistan terhadap fluoroquinolon, tidak kontak dengan pasien TB pre/XDR, tidak pernah mendapat OAT lini kedua selama kurang dari 1 bulan, tidak ada dugaan resistan terhadap OAT paduan jangka pendek (kecuali INH), tidak dalam keadaan hamil atau menyusui, bukan kasus TB paru berat, bukan kasus TB ekstra paru berat, pasien dengan HIV, dan anak usia lebih dari 6 tahun (Ditjen P2P, 2020). Dosis dan sediaan obat berdasarkan berat badan pada pengobatan jangka pendek sebagai berikut:

Tabel 2.2 Dosis Pengobatan Jangka Pendek

| Nama Obat | Dosis Obat Harian | Kemasan | Kelompok berat badan (usia ≥ 15 tahun) | | | | |
|-----------|----------------------------|------------|--|----------|------------|----------|--------|
| | | | 30-35 Kg | 36-45 Kg | 46-55 Kg | 56-70 Kg | >70 Kg |
| Bdq | - | 100 mg tab | 4 tablet pada 2 minggu pertama, 2 tablet pada hari Senin/Rabu/Jumat selama 22 minggu ke depan. | | | | |
| Lfx | - | 250 mg tab | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| | | 500 mg tab | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2 |
| Mfx | Dosis standar | 400 mg tab | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| | Dosis tinggi | 400 mg tab | 1 atau 1,5 | 1,5 | 1,5 atau 2 | 2 | 2 |
| Cfz | - | 50 mg cap | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | 100 mg cap | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| E | 15-25 mg/kg | 400 mg tab | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 |
| Z | 20-30 mg/kg | 400 mg tab | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 |
| | | 500 mg tab | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| Eto | 15-20 mg/kg | 250 mg tab | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 |
| INH | 10-15 mg/kg (dosis tinggi) | 300 mg tab | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2 |

Sumber: (Ditjen P2P, 2020)

Durasi total pengobatan jangka pendek yaitu 9-11 bulan (tahap awal 4 bulan dan tahap lanjutan 5 bulan) dan dapat diperkirakan dari hasil konversi BTA. Jika hasil pemeriksaan BTA tetap positif pada bulan ke-4, maka pemeriksaan LPA lini kedua dan uji kepekaan obat harus diulang (Ditjen P2P, 2020). Berikut durasi pengobatan jangka pendek pada setiap fase obat serta komposisi paduan obat yang digunakan pada pengobatan jangka pendek:

| | | |
|--|------------------------------------|----------------|
| (Tambahkan salah satu atau kedua obat) | sikloserin atau Terizidon | Cs Trd |
| Grup C | Etambutol | E |
| (Tambahkan untuk melengkapi rejimen apabila obat-obatan dari Grup A dan B tidak dapat digunakan) | Delamanid | Dlm |
| | Pirazinamid | Z |
| | Imipenem-silastatin atau Meropenem | Ipm-cln Mpm |
| | Amikasin (atau streptomisin) | Am (S) |
| | Etionamid atau Protionamid | Eto Pto |
| | Asam para-aminosalisilat | PAS |

Sumber: (WHO, 2022b)

Dosis dan sediaan obat berdasarkan berat badan pada pengobatan jangka panjang sebagai berikut:

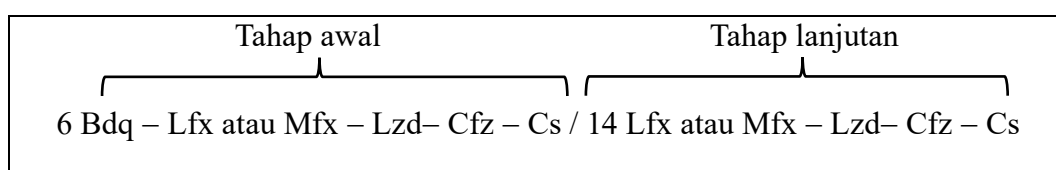
Tabel 2.5 Dosis Pengobatan Jangka Panjang

| Grup | Nama Obat | Dosis Obat Harian | Kemasan | Kelompok Berat Badan (Usia ≥ 15 tahun) | | | | |
|------|-----------|-------------------|------------|---|----------|----------|----------|--------|
| | | | | 30-35 kg | 36-45 kg | 46-55 kg | 56-70 kg | >70 kg |
| | Bdq | - | 100 mg tab | 4 tablet pada 2 minggu pertama, 2 tablet pada hari Senin/Rabu/Jumat selama 22 minggu kedepan. | | | | |
| A | Lfx | - | 250 mg tab | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| | | | 500 mg tab | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2 |
| | Mfx | Dosis standar | 400 mg tab | 1 | 1 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |

| | | | | | | | | |
|-----------|-----|-------------------------------------|-----------------------------|---|-------------|--------|------|----------|
| | | Dosis tinggi | 400 mg tab | 1 atau 1,5 | 1,5 atau 2 | 2 | 2 | |
| | Lzd | - | 600 mg tab | (>15 tahu n) | (>15 tahun) | 1 | 1 | 1 |
| B | Cfz | - | 50 mg cap | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | | 100 mg cap | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Cs | 10-15 mg/kg | 250 mg cap | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 |
| | E | 15-25 mg/kg | 400 mg tab | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 |
| | Dlm | - | 50 mg tab | 2x2 tab per hari | | | | |
| | Z | 20-30 mg/kg | 400 mg tab | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 |
| | | | 500 mg tab | 2 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | Am | 15-20 mg/kg | 500mg/2mL (ampul) | 2,5 mL | 3 mL | 3-4 mL | 4 mL | 4 mL |
| C | S | 12-18 mg | 1 g serbuk (vial) | Dihitung sesuai dengan zat pelarut yang digunakan | | | | |
| | Eto | 15-20 mg/kg | 250 mg | 2 | 2 | 3 | 3 | 4 |
| | PAS | 8-12 g/hari dalam 2-3 dosis terbagi | PAS Sodium salt (4g) sachet | 1 bd | 1 bd | 1 bd | 1 bd | 1-1,5 bd |
| Obat lain | INH | 4-6 mg/kg | 300 mg tab | 2/3 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| | | | | | | | |
|---------------|-------|------------|-----|-----|---|---|---|
| dosis standar | 10-15 | 300 mg tab | 1,5 | 1,5 | 2 | 2 | 2 |
| mg/kg | | | | | | | |
| dosis tinggi | | | | | | | |

Sumber: (Ditjen P2P, 2020)



Gambar 2.2 Contoh Komposisi Paduan Pengobatan Jangka Panjang

(Ditjen P2P, 2020)

Sama halnya dengan pengobatan jangka pendek, untuk memperkirakan durasi pengobatan jangka panjang dapat dilihat dari hasil konversi BTA seperti pada tabel di bawah.

Tabel 2.6 Durasi Pengobatan Jangka Panjang

| Waktu Konversi Biakan (Bulan ke-) | Perhitungan Durasi Pengobatan | Durasi Total Pengobatan |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 1 | N/A | 18 Bulan |
| 2 | 2 + 16 Bulan | 18 Bulan |
| 3-7 | n + 16 Bulan | 19-23 Bulan |
| 8 | 8 + 16 Bulan | 24 Bulan |

Sumber: (Ditjen P2P, 2020)

2.2 Farmakologi OAT Lini 2

2.2.1 Bedaquilin

Bedaquilin termasuk kategori OAT baru golongan *diaryquinolones*. Waktu puncak BDQ yaitu 4-6 jam dan waktu paruh plasma 24-30 jam dengan waktu paruh eliminasi terminal yang cukup lama. Bedaquilin dapat berkonjugasi dengan protein

transpor darah, lalu dimetabolisme oleh enzim hati CYP3A4 menjadi metabolit utama M2 dan dieliminasi melalui feses (Khoshnood et al., 2021). Pemberian bedaquilin dengan makanan dapat meningkatkan bioavailabilitas daripada diberikan saat perut kosong (Deshkar & Shirure, 2022).

Bedaquilin bekerja dengan cara menghambat pompa proton *adenosine triphosphate* (ATP) sintase mikobakteri. Bedaquilin berikatan dengan mikobakteri ATP sintase pada subunit c yang merupakan oligomer dan proteolipid, lalu menyebabkan kematian bakteri (Deshkar & Shirure, 2022). Preparat yang tersedia yaitu tablet 100 mg dengan dosis 4 tablet pada 2 minggu pertama dan 2 tablet Senin/Rabu/Jumat selama 22 minggu berikutnya (Ditjen P2P, 2020).

Efek samping yang umum terjadi yaitu gangguan pencernaan (mual, muntah, sakit perut, kehilangan nafsu makan), arthralgia, sakit kepala. Efek samping lainnya namun jarang terjadi ialah perpanjangan interval QT, hiperurisemia, fosfolipidosis, dan peningkatan aminotransferase. Bedaquiline dikontraindikasikan pada pasien dengan aritmia ventrikel, interval QTcF >500 ms, penyakit hati yang parah, dan elektrolit yang tidak normal (WHO, 2014).

2.2.2 Levofloxacin dan Moxifloxacin

Levofloxacin dan moxifloxacin merupakan obat golongan fluorokuinolon yang telah terbukti sangat efektif sebagai obat dalam pengobatan TB RO (Sibeko et al., 2020). Golongan ini bekerja dengan cara menghambat gulungan (*supercoiling*) DNA dengan menyekat DNA topoisomerase II dan topoisomerase IV (DNA Girase) (Ramanathan et al., 2019).

Bioavailabilitas levofloxacin (90%) dan moxifloxacin (>85%) setelah pemberian oral, dan terdistribusi secara luas dalam cairan dan jaringan tubuh. Waktu paruh relatif lama berkisar antara 5-10 jam memungkinkan obat dapat diberikan dalam dosis sehari sekali. Hampir seluruh golongan ini dibersihkan oleh ginjal baik di tubulus maupun filtrasi glomerulus. Moxifloxacin dan pefloxacin dimetabolisme di hati dan tidak boleh dikonsumsi oleh pasien dengan gagal hati (Katzung et al., 2021). Preparat levofloxacin tablet 250 dan 500 mg diberikan per oral, dan moxifloxacin tablet 400mg diberikan per oral (WHO, 2014).

Efek samping yang dapat timbul cenderung ringan dan dapat sembuh sendiri, yaitu: reaksi kulit, gangguan sistem saraf pusat, dan gangguan saluran cerna (Sibeko et al., 2020). Pasien dengan perpanjangan QTc harus menghindari atau lebih berhati-hati saat mengonsumsi obat ini (Katzung et al., 2021).

2.2.3 Linezolid

Linezolid merupakan anggota dari oksazolidinon. Linezolid bekerja menghambat sintesis protein dengan mencegah pembektukan kompleks ribosom yang mengawali sintesis protein. Bioavailabilitas linezolid 100% setelah pemberian per oral, dan waktu paruh linezolid 4-6 jam. Linezolid dimetabolisme melalui metabolisme oksidatif yang menghasilkan dua metabolit inaktif (Katzung et al., 2021). Tersedia dalam sediaan tablet 600 mg per oral dengan dosis sehari sekali (Ditjen P2P, 2020).

Efek samping dari penggunaan linezolid yaitu hematologis-reversibel dan ringan. Trombositopenia merupakan efek samping yang sering timbul akibat pemberian linezolid khususnya pada pasien dengan penggunaan linezolid lebih dari 2 minggu, efek samping lainnya yaitu neutropenia (Katzung et al., 2021).

2.2.4 Klofazimin

Klofazimin memiliki sifat lipofilik dan tersimpan di jaringan lemak dan sel-sel retikuloendotelial (Sibeko et al., 2020). Pemberian klofazimin baik dikonsumsi dengan makanan karena akan meningkatkan bioavailabilitasnya, waktu paruh belum jelas. Klofazimin meningkatkan efek fosfolipase A2 bakteri dan melepaskan lisofosfolipid yang bersifat toksik terhadap mikobakteri (Nugraha et al., 2021). Klofazimin tersedia dalam bentuk kapsul 50 dan 100 mg diberikan secara oral (WHO, 2014).

Klofazimin memiliki efek samping berbahaya pada manusia yaitu efek samping pada sistem gastrointestinal pada 40-50% dengan keluhan sakit perut, diare, mual, muntah (Sibeko et al., 2020). Efek samping lainnya yang paling mencolok adalah perubahan warna kulit yang berkisar dari merah coklat hingga hitam (Katzung et al., 2021).

2.2.5 Sikloserin

Sikloserin ialah antibiotik yang dihasilkan oleh *streptomyces orchidaceus* yang dibuat secara sintetik (FK UI, 2022). Sikloserin larut dalam air dan sangat tidak stabil pada pH asam (Katzung et al., 2021).

Absorpsi sikloserin sangat baik dalam pemberian oral, kadar puncak dalam darah terjadi 4-8 jam setelah obat diberikan. Distribusi dan difusi ke seluruh cairan dan jaringan tubuh, dan terkonsentrasi di urine. Ekskresi maksimal dalam 2-6 jam setelah obat dikonsumsi melalui urine dalam bentuk utuh selama 12 jam pertama (FK UI, 2022). Bentuk sediaan sikloserin ialah kapsul 250 mg diberikan secara oral (WHO, 2014).

Efek samping yang ditimbulkan oleh sikloserin tergantung pada dosisnya (Katzung et al., 2021), efek samping sering terjadi setelah penggunaan sikloserin adalah gangguan pada sistem saraf pusat (SSP) yang dapat terjadi dalam 2 minggu pertama pengobatan dengan gejala somnolen, sakit kepala, tremor, disatria, vertigo, gangguan tingkah laku, paresis, serangan psikosis akut, dan konvulsi. Pemberian sikloserin dikontraindikasikan pada pasien epilepsi, depresi, dan ansietas dikarenakan efek samping yang berkaitan pada sistem saraf pusat (SSP) (FK UI, 2022).

2.2.6 Etambutol

Etambutol bekerja mengganggu biosintesis arabinogalaktan di dinding sel (Dookie et al., 2018). Etambutol menghambat spesies mikobakteri dengan menghambat enzim arabinosyl transferase III, yang pada gilirannya menghambat produksi arabinogalaktan (Ramanathan et al., 2019).

Setelah pemberian oral 75-80% etambutol diabsorpsi di saluran cerna dengan kadar puncak dalam plasma 2-4 jam setelah pemberian. Masa paruh eliminasi etambutol 3-4 jam (FK UI, 2022). Sekresi etambutol 20% di tinja dan 50% di urine dalam bentuk utuh (Katzung et al., 2021). Tersedia dalam bentuk tablet 400 mg dan diberikan secara oral (WHO, 2014).

Efek samping yang ditimbulkan minimal dengan dosis harian sebesar 15 mg/kgBB. Pada dosis ini kurang dari 2% pasien mengalami efek samping berupa

penurunan tajam penglihatan, ruam kulit, dan demam. Rasa kaku dan kesemutan di jari sering terjadi pada pasien yang mengonsumsi etambutol (FK UI, 2022).

2.2.7 Delamanid

Delamanid merupakan kelas antibiotik nitroimidazole (Ramanathan et al., 2019). Delamanid bekerja dengan menghambat sintesis asam methoxy-mycolic dan keto-mycolic, komponen dinding sel mikobakteri (Dookie et al., 2018). Delamanid lebih baik dikonsumsi bersamaan saat makan karena absorpsinya akan lebih baik. Waktu puncak 4-5 jam dan waktu paruh 38 jam setelah pemberian obat secara per oral (Xavier & Lakshmanan, 2014). Preparat yang tersedia tablet 50 mg diberikan secara oral dengan dosis 2 x 2 tablet per hari (WHO, 2014).

Efek samping yang ditimbulkan pada pasien yang mengonsumsi delamanid ialah mual, muntah, dan pusing. Efek samping lainnya namun jarang terjadi adalah perpanjangan interval QT (WHO, 2014).

2.2.8 Pirazinamid

Pirazinamid merupakan analog nikotinamid dan sedikit larut dalam air. Pirazinamid diubah menjadi asam pirazinoat yang akan mengganggu metabolisme membran sel mikobakteri dan fungsi transpornya (Katzung et al., 2021). Pirazinamid mudah diabsorpsi di usus, ekskresi utama melalui filtrasi glomerulus. Masa paruh eliminasi pirazinamid ialah 10-16 jam (FK UI, 2022). Tersedia tablet 500 mg diberikan secara oral (WHO, 2014).

Efek samping yang umum terjadi ialah hepatotoksisitas, mual, muntah, dan hiperurisemi (Katzung et al., 2021). Obat ini tidak boleh diberikan pada pasien kelainan fungsi hati pada semua tingkatan kecuali obat ini tidak dapat digantikan (Brunton et al., 2011). Pirazinamid dapat menghambat ekskresi asam urat dan menyebabkan kambuhnya pirai (FK UI, 2022). Pirazinamid kontraindikasi pada pasien yang memiliki alergi terhadap pirazinamid dan memiliki asam urat yang berat (WHO, 2014).

2.2.9 Imipenem-silastatin dan Meropenem

Imipenem dan meropenem merupakan bagian dari karbapenem. Imipenem mengganggu sintesis dinding sel bakteri dan menyebabkan kematian pada mikroorganisme (Brunton et al., 2011).

Imipenem tidak dapat diabsorpsi di saluran cerna sehingga harus diberikan secara suntikan (FK UI, 2022). Untuk memperpanjang kerja obat, imipenem diberikan bersamaan dengan silastatin dan waktu paruh \pm 1 jam (Brunton et al., 2011). 10 jam setelah pemberian imipenem yang dikombinasikan bersama silastatin, \pm 70% dari dosis obat tersebut diekskresi melalui urine dalam bentuk asal dan sisanya di metabolisme (FK UI, 2022). Dosis harus dikurangi pada pasien dengan insufisiensi ginjal (Brunton et al., 2011).

Efek samping karbapenem yang sering timbul yaitu pada imipenem berupa mual, muntah, diare, ruam kulit, dan juga dapat menimbulkan kejang jika imipenem diberikan secara berlebihan pada pasien gagal ginjal. Meropenem lebih jarang menimbulkan kejang. Pasien yang alergi pada penisilin kemungkinan juga alergi terhadap karbapenem (Katzung et al., 2021).

2.2.10 Amikasin dan Streptomisin

Amikasin dan streptomisin merupakan golongan aminoglikosida. Semua golongan aminoglikosida mempunyai cara kerja yang mirip satu sama lain, yaitu mencegah sintesis protein dengan 3 cara: mengganggu kompleks inisiasi pembentukan peptida, *missreading* mRNA yang menyebabkan penggabungan asam amino yang salah ke dalam peptida, dan menguraikan polisom menjadi monosom yang tidak berfungsi (Katzung et al., 2021).

Golongan aminoglikosida bersifat polar dan menyebabkan kurang diabsorpsi dari saluran cerna. Pemberian aminoglikosida dalam jangka panjang secara oral maupun rektal dapat menyebabkan akumulasi menjadi kadar toksik pada pasien dengan gangguan ginjal. Pemberian aminoglikosida secara intramuskular cepat diabsorpsi. Golongan ini di eliminasi melalui filtrasi glomerulus, waktu paruh 2-3 jam pada pasien dengan ginjal normal (Brunton et al., 2011).

Semua obat golongan aminoglikosida bersifat ototoksik dan nefrotoksik yang dapat muncul jika pengobatan dilakukan selama lebih dari 5 hari, dosis tinggi, pada lansia, dan pasien dengan keadaan insufisiensi ginjal. Penggunaan bersamaan obat golongan aminoglikosida dengan obat-obatan diuretik kuat dapat memperparah kejadian nefrotoksik dan jika memungkinkan harus dihindari (Katzung et al., 2021).

2.2.11 Etionamid

Etionamid merupakan turunan tioisonikotinamid. Etionamid menghambat biosintesis asam mikolat dan menyebabkan gangguan pada sintesis dinding sel (Brunton et al., 2011). Etionamid mudah diabsorpsi pada pemberian per oral, kadar puncak tercapai dalam 3 jam dan kadar terapi bertahan selama 12 jam, terdistribusi ke seluruh cairan dan jaringan tubuh. (FK UI, 2022). Bentuk sediaan tablet 250 mg per oral (WHO, 2014).

Efek samping yang sering dijumpai adalah anoreksia, mual dan muntah, iritasi lambung, dan gejala neurologis. Pemberian pirodixin dapat meredakan gejala neurologis (Brunton et al., 2011). Efek samping lainnya seperti kemerahan pada kulit, purpura, stomatitis, ginekomastia, impotensi, menoragi, akne, dan alopesia (FK UI, 2022).

2.2.12 Asam Para-Aminosalisilat

Asam para-aminosalisilat mudah diabsorpsi dari saluran cerna, cepat diekskresikan sebagian menjadi asam aminosalisilat aktif di urine dan sebagian lagi menjadi produk metabolit lain. Kadar asam aminosalisilat yang terlalu tinggi di urine dapat menyebabkan kristaluria (Katzung et al., 2021). Sediaan 4 gr per sachet diberikan per oral dengan dosis harian 8-12gr/hari dalam 2-3 dosis terbagi (Ditjen P2P, 2020). PAS mudah diabsorpsi dari saluran cerna, waktu paruh \pm 1 jam, 80% PAS diekskresikan melalui ginjal (FK UI, 2022).

Efek samping yang sering ditimbulkan yaitu gangguan pencernaan yang dapat dikurangi dengan mengonsumsi obat ini bersama makan atau antasid. pengobatan dapat dihentikan sementara atau dihentikan seterusnya jika terjadi reaksi hipersensitivitas dengan gejala demam, nyeri sendi, ruam kulit,

hepatosplenomegali, hepatitis, adenopati, dan granulositopenia, biasanya terjadi setelah pemberian PAS 3-8 minggu (Katzung et al., 2021). Efek samping lainnya yang pernah dilaporkan yaitu kelainan darah seperti leukopenia, agranulositopenia, eosinofilia, limfositosis, sindrom mononukleosis atipik, dan trombositopenia (FK UI, 2022).

2.3 Efek Samping Obat (ESO)

Obat-obatan yang dikonsumsi dapat memberikan efek secara terapeutik maupun efek yang merugikan (Berger & Iyengar, 2011). Efek terapeutik merupakan yang timbul untuk menekan proses penyakit maupun meredakan gejala dari penyakit yang dimediasi oleh target protein (Berger & Iyengar, 2011), sedangkan efek samping obat adalah reaksi merugikan dan tidak diinginkan terhadap suatu obat-obatan (BPOM & JICA, 2020).

2.3.1 Derajat Keparahan ESO

Pemantauan timbulnya efek samping memudahkan petugas kesehatan memberikan tatalaksana sedini mungkin agar dapat meningkatkan keberhasilan dalam pengobatan (Ditjen P2P, 2022). Efek samping yang dialami pasien dapat dinilai derajat keparahannya, sebagai berikut:

Tabel 2.7 Derajat Keparahan ESO

| Ringan | Sedang | Berat | Berpotensi Mengancam Jiwa |
|--|--|---|--|
| Derajat 1 | Derajat 2 | Derajat 3 | Derajat 4 |
| <ul style="list-style-type: none"> Rasa tidak nyaman ringan atau sementara (>48 jam) Tidak diperlukan | <ul style="list-style-type: none"> Keterbatasan dalam beraktivitas (ringan-sedang), memerlukan pemeriksaan lebih lanjut | <ul style="list-style-type: none"> Keterbatasan beraktivitas Memerlukan intervensi medis atau pengobatan ringan | <ul style="list-style-type: none"> Keterbatasan ekstrim dalam beraktivitas (perlu pendamping) |

| | | | |
|----------------------------------|--|--|---|
| intervensi medis atau pengobatan | <ul style="list-style-type: none"> • Tidak diperlukan memerlukan intervensi medis atau pengobatan | <ul style="list-style-type: none"> • Mungkin perlu rawat inap | <ul style="list-style-type: none"> • Perlu intervensi medis yang signifikan • Kemungkinan besar memerlukan rawat inap |
|----------------------------------|--|--|---|

Sumber: (Ditjen P2P, 2022)

2.3.2 Klasifikasi ESO

a. Tipe A

Efek samping obat tipe A merupakan perpanjangan efek farmakologi dari obat yang di konsumsi, berkaitan dengan besar dosis, cara kerja obat, dan efek obat dapat diprediksi. Manajemen yang dapat dilakukan pada tipe ini ialah menurunkan dosis atau menghentikan konsumsi obat tersebut. Jika pasien tetap harus mengonsumsi obat tersebut, maka harus menatalaksanakan efek samping yang ditimbulkan oleh obat tersebut (BPOM & JICA, 2020).

b. Tipe B

Efek samping obat tipe B berbanding terbalik dengan efek samping obat tipe A. Manajemen yang dapat dilakukan yaitu dengan menghentikan konsumsi obat tersebut dan menghindari obat tersebut di masa yang akan datang (BPOM & JICA, 2020).

c. Tipe C

Efek samping obat tipe C berkaitan dengan besar dosis, durasi pemberian obat, dan jarang terjadi. Efek samping tipe C biasanya terjadi akibat pemakaian obat dalam durasi yang lama. Manajemen yang dapat dilakukan pada tipe ini adalah menurunkan dosis atau menghentikan pemberian obat (BPOM & JICA, 2020).

d. Tipe D

Efek samping obat tipe D terjadi setelah pemberian obat dalam beberapa waktu, dan jarang terjadi (BPOM & JICA, 2020).

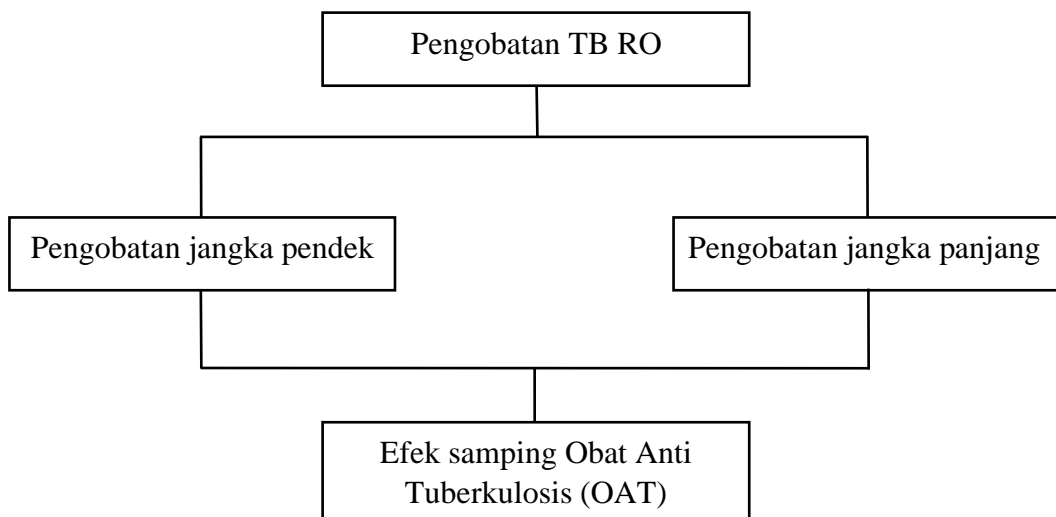
e. Tipe E

Efek samping obat tipe E terjadi setelah pasien berhenti mengonsumsi obat. Manajemen yang dapat dilakukan adalah mengurangi dosis obat secara perlahan sampai pasien dapat berhenti total (BPOM & JICA, 2020).

f. Tipe F

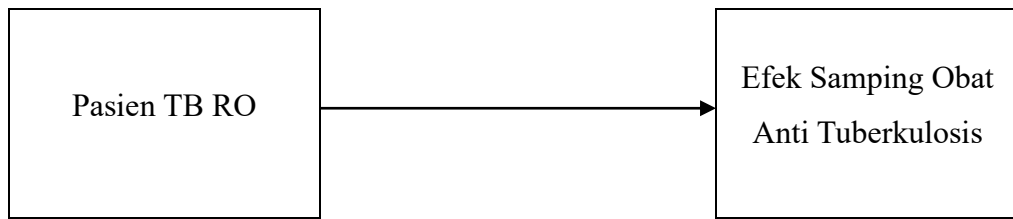
Efek samping obat tipe F merupakan efek samping obat yang disebabkan oleh kegagalan terapi yang berkaitan dengan dosis dan selalunya karena interaksi obat. Manajemen yang dapat dilakukan pada tipe ini adalah peningkatan dosis obat atau menghindari pemakaian obat secara bersamaan (BPOM & JICA, 2020).

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep