

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Tuberkulosis merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini menyerang segala usia maupun jenis kelamin. Gambaran penyakit ini di seluruh dunia menunjukkan angka morbiditas dan mortalitas yang meningkat sesuai dengan bertambahnya usia. Pada pasien berusia lanjut ditemukan bahwa laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Di Indonesia dilaporkan pada tahun 2002 bahwa dari 76.230 penderita TBC BTA (+) terdapat 43.294 laki-laki (56,79%) dan 32.936 perempuan TB (43,21%). Angka kesembuhan dari seluruh penderita tersebut hanya mencapai 70,03% dari 85% yang ditargetkan (Widoyono, 2008).

Terjadinya resistensi kuman *M. tuberculosis* terhadap OAT merupakan masalah yang ditemui pada pengobatan TB. Resistensi ini merupakan keadaan dimana OAT tidak mampu untuk membunuh kuman *M. tuberculosis* (Kemenkes, 2013). Salah satu jenis resistensi tersebut adalah TB *Multi Drug Resistant* atau resistensi obat ganda. *Tuberculosis Multi Drug Resistant* (TB MDR) merupakan TB yang disebabkan oleh bakteri TB yang telah resisten terhadap 2 jenis OAT (obat antituberkulosis) yaitu INH dan Rifampisin. Resistensi bakteri TB terhadap OAT telah muncul sejak lama. Resistensi obat pada pasien yang memiliki riwayat pengobatan sebelumnya adalah sebesar 4 kali lipat, sedangkan pada TB MDR sebesar 10 kali lipat atau lebih dibandingkan dengan pasien yang belum pernah melakukan pengobatan (Dirjen PP & PL, 2009).

Menurut WHO jumlah kasus TB MDR di Indonesia menempati urutan ke delapan dari 27 negara. WHO juga memperkirakan angka kejadian TB MDR sekitar 2% pada pasien TB yang belum pernah mendapat pengobatan dengan OAT dan sekitar 16% bagi pasien yang pernah mendapatkan pengobatan OAT sebelumnya (Dirjen PP & PL, 2009). Menurut Novizar *et al* (2010) faktor resiko terjadinya TB MDR adalah sebesar 92% pada pasien yang memiliki riwayat

pengobatan TB lebih dari satu kali sebelumnya. Sebagian besar merupakan kasus kronik/gagal pada pengobatan dengan OAT kategori dua. Lebih dari sebagian pasien tidak mendapatkan pengobatan dengan benar walaupun sudah mendapatkan komunikasi yang baik, informasi, dan edukasi tentang TB dari dokter. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Munawwaroh *et al* (2013) hasil kualitatif menunjukkan faktor resiko yang paling banyak dikeluhkan oleh pasien TB MDR adalah jenuh dengan lamanya pengobatan, biaya pengobatan dan efek samping yang disebabkan karena pengobatan TB MDR.

Menurut penelitian Kalsum *et al* (2012) pada pasien yang telah mendapatkan pengobatan TB MDR diperoleh 13 efek samping yang muncul setelah pengobatan. Efek samping tersebut antara lain adalah mual (100%), arthralgia (90%), muntah (70%), anoreksia (62%), gastritis (38%), vertigo (33%), insomnia (43%), diare (24%), gangguan penglihatan (29%), gangguan psikotik (19%), dermatitis (38%), dan gangguan pendengaran (33%). Dan berdasarkan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Moewardi, dari 33 pasien TB MDR 57,6% mengalami efek pendengaran menurun akibat menggunakan obat TB MDR dan 54,2% pasien TB MDR mengalami efek pendengaran menurun setelah menggunakan Streptomisin dalam pengobatan (Reviono *et al*, 2013).

Menurut penelitian Masjedi *et al* (2008) dari 43 pasien yang menjalani pengobatan TB MDR 29 pasien (67,5%) sukses dalam pengobatan, 19 pasien (44,2%) sembuh dan menyelesaikan pengobatan, 14 pasien (32,5%) hasil pengobatannya lemah, 6 (14%) pasien gagal dalam pengobatan dan 8 (18,6%) pasien meninggal dunia. Tingginya mortalitas atau kematian pada pasien TB MDR mendorong peneliti untuk melakukan penelitian ini yang bertujuan untuk mengetahui gambaran pengobatan TB MDR dan mengevaluasi penggunaan obat antituberkulosis pada pasien TB MDR yang meliputi tepat indikasi, tepat obat, dan tepat dosis. Dengan adanya ketepatan penggunaan obat pada pasien TB MDR diharapkan dapat mengurangi resiko kematian pada pasien TB MDR.

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta karena Rumah Sakit ini merupakan salah satu rujukan pertama untuk pasien dengan

TB MDR dari beberapa Rumah Sakit di Indonesia. Dan merupakan salah satu Rumah Sakit pendidikan di Indonesia.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu:

1. Bagaimanakah gambaran pengobatan antituberkulosis pada pasien TB MDR di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi periode Januari-Juni 2013
2. Bagaimanakah evaluasi penggunaan obat antituberkulosis pada pasien TB MDR di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi periode Januari-Juni 2013?

C. TUJUAN PENELITIAN

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah yang telah diuraikan diatas, penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui gambaran pengobatan antituberkulosis pada pasien TB MDR di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi periode Januari-Juni 2013.
2. Mengetahui evaluasi penggunaan obat antituberkulosis pada pasien TB MDR di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi periode Januari-Juni 2013.

D. TINJAUAN PUSTAKA

1. Tuberkulosis

a. Definisi

Tuberkulosis adalah penyakit yang bisa menular secara langsung yang disebabkan oleh kuman TB *Mycobacterium tuberculosis* (Depkes, 2007). Kuman *M. Tuberculosis* dapat menginfeksi berbagai organ dan jaringan dalam tubuh tetapi infeksi yang paling dominan adalah TB paru sebanyak 80-85%. Kasus TB paru terjadi pada usia produktif 15-54 tahun sebanyak 85% (Tao & Kendall, 2013).

b. Gejala klinis

Gejala utama pasien TB paru adalah batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak

bercampur darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan. Gejala-gejala tersebut diatas dapat dijumpai pula pada penyakit paru selain TB, seperti bronkiektasis, bronkitis kronis, asma, kanker paru, dan lain-lain (Depkes, 2007).

c. Penularan

Penyakit TB yang disebabkan oleh kuman *M. tuberculosis* dapat ditularkan melalui udara pada saat seorang pasien TB batuk dan percikan ludah yang mengandung bakteri tersebut terhirup oleh orang lain saat bernapas. Pada saat seorang penderita batuk, bersin atau pada saat berbicara berhadapan dengan orang lain, basil tuberkulosis tersembur dan terhisap ke dalam paru-paru orang yang sehat. Masa inkubasi basil tersebut selama 3-6 bulan.

Risiko terinfeksi berhubungan dengan lama dan kualitas paparan dengan sumber infeksi dan tidak berhubungan dengan faktor genetik dan faktor pejamu lainnya. Risiko tertinggi berkembangnya penyakit yaitu pada anak berusia di bawah 3 tahun, resiko rendah pada masa kanak-kanak, dan meningkat lagi pada masa remaja, dewasa muda, dan lanjut usia. Bakteri masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran pernafasan dan bisa menyebar ke bagian tubuh lain melauai peredaran darah, pembuluh limfe, atau langsung ke organ terdekatnya (Widoyono, 2008).

d. Diagnosis

Pasien TB didiagnosis berdasarkan pemeriksaan laboratorium untuk menemukan BTA positif. Pemeriksaan lain adalah pemeriksaan kultur bakteri. Metode pemeriksaan dahak dilakukan tiga kali yaitu sewaktu, pagi, sewaktu (SPS) dengan pemeriksaan mikroskopis membutuhkan ± 5 mL dahak. Pemeriksaan ini biasanya menggunakan pewarnaan panas dengan metode Ziehl Neelsen (ZN) atau pewarnaan dingin Kinyoun-Gabbet menurut Tan Thiam Hok. Bila dari dua kali pemeriksaan diperoleh hasil BTA positif, maka pasien tersebut dinyatakan positif menderita tuberkulosis paru (Widoyono, 2008).

e. Klasifikasi kasus TB

Sesuai dengan pedoman penanggulangan TB Nasional klasifikasi kasus TB dibagi menjadi:

a) Kasus kronik

Pasien TB dengan hasil pemeriksaan masih BTA positif setelah selesai pengobatan ulang (kategori 2). Hal ini ditunjang dengan rekam medis sebelumnya dan atau riwayat penyakit dahulu.

b) Kasus gagal pengobatan

Pasien TB yang hasil pemeriksaan dahaknya positif atau kembali positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan.

c) Kasus kambuh (relaps)

Pasien TB yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, didiagnosis kembali dengan BTA positif (dahak atau kultur).

d) Kasus gagal

Pasien TB yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali positif atau kembali menjadi positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan.

f. Pengobatan

Obat antituberkulosis dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu obat-obat primer dan obat-obat sekunder.

- 1) Obat primer: yang termasuk dalam kelompok obat primer yaitu INH, Rifampisin, Pirazinamid, dan Etambutol. Obat-obat ini memiliki efektifitas tinggi dan toksisitas yang rendah. Namun jika diberikan dalam dosis tunggal dapat menyebabkan terjadinya resistensi yang cepat. Sehingga terapi selalu dilakukan dengan kombinasi dari 3-4 obat.
- 2) Obat-obat sekunder yaitu Streptomisin, Klofazimin, Fluorokuinolon, dan Sikloserin. Obat-obat ini memiliki efektifitas yang lebih lemah dibandingkan obat-obat primer dan bersifat lebih toksik, maka obat-obat ini hanya digunakan jika terjadi resistensi atau intoleransi terhadap obat-obat primer (Tjay & Raharja, 2007). Penyakit tuberkulosis diobati dengan obat antituberkulosis

(OAT) dengan metode DOTS (*Directly Observed Treatment Short course*) (Depkes, 2007).

2. Tuberculosis MDR

a. Definisi

TB MDR atau resistensi ganda adalah TB yang disebabkan oleh adanya resistensi kuman TB terhadap 2 jenis OAT lini pertama yaitu INH dan Rifampisin dengan atau tanpa OAT lainnya (WHO, 2012). Beberapa penyebab resistensi terhadap OAT adalah pemakaian obat tunggal dalam pengobatan tuberkulosis, penggunaan panduan obat yang tidak adekuat, dan pemberian obat yang tidak teratur (Tao & Kendall, 2013).

b. Kategori resistensi OAT

Kategori resistensi terhadap OAT dibagi dalam empat jenis yaitu:

- 1) Mono resisten : pasien mengalami resistensi terhadap OAT lini pertama.
- 2) Poli resisten : pasien resisten terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama kecuali kombinasi INH dan Rifampisin.
- 3) *Multi drug resistant* (MDR) : resisten terhadap sekurang-kurangnya INH dan Rifampisin.
- 4) *Extensively drug resistant* (XDR) : TB MDR ditambah resisten terhadap salah satu obat golongan fluoroquinolon dan sekurang-kurangnya salah satu dari OAT injeksi lini kedua (Kaproemisin, Kanamisin, dan Amikasin).

c. Suspek TB MDR

Pasien yang dicurigai TB-MDR adalah:

- 1) Kasus TB paru kronik: dibuktikan dengan rekam medis sebelumnya dan riwayat penyakit dahulu.
- 2) Pasien TB paru yang gagal pada pengobatan kategori 2.
- 3) Pasien TB yang pernah diobati TB termasuk OAT lini kedua seperti Kuinolon dan Kanamisin.
- 4) Pasien TB paru yang gagal pengobatan kategori 1.

- 5) Pasien TB paru dengan hasil pemeriksaan dahak tetap positif setelah sisipan dengan kategori 1.
- 6) TB paru kasus kambuh.
- 7) Pasien TB yang kembali setelah lalai/pada pengobatan kategori 1 dan atau kategori 2.
- 8) Suspek TB dengan keluhan, yang tinggal dekat dengan pasien TB MDR konfirmasi, termasuk petugas kesehatan yang bertugas di bangsal TB MDR (Soepandi, 2010).

d. Diagnosis TB Resisten Obat

Pasien TB dengan resisten obat didiagnosis berdasarkan sebagai berikut:

- 1) TB resisten obat didiagnosis berdasarkan uji kepekaan *M. tuberculosis*, baik secara metode konvensional dengan media padat atau cair maupun metode cepat (*rapid test*).
- 2) Suspek TB resisten obat diambil dahaknya dua kali salah satunya dahak pagi hari untuk keperluan pemeriksaan biakan dan uji kepekaan *M. tuberculosis* (Kemenkes, 2013).

e. Pengobatan TB MDR

1) Standar Pengobatan

Berdasarkan standar 12 dari *Internasional Standar for Tuberculosis Care* (ISTC) menyatakan :

- a) Pasien TB atau kemungkinan menderita TB yang disebabkan oleh resistensi obat (khususnya MDR/XDR) diobati dengan obat antituberkulosis lini kedua.
- b) Standarisasi panduan obat yang terpilih sesuai pola sensitivitas obat berdasarkan dugaan atau yang sudah terbukti.
- c) Dilakukan observasi pengobatan untuk memastikan kepatuhan penggunaan obat.
- d) Dilakukan konsultasi dengan penyelenggara pelayanan yang berpengalaman dalam pengobatan pasien dengan MDR/XDR TB (Uyainah, 2012).

- 2) OAT pada Pengobatan TB MDR
 - a) Golongan 1 merupakan jenis obat lini pertama yaitu Isoniazid, Rifampisin, Etambutol, Pirazinamid, dan Streptomisin.
 - b) Golongan 2 merupakan jenis obat suntik lini kedua yaitu Kanamisin, Amikasin, dan Kapreomisin.
 - c) Golongan 3 merupakan obat golongan Fluorokuinolon yaitu Levofloksasin, Moksifloksasin, dan Ofloksasin.
 - d) Golongan 4 merupakan jenis obat bakteriostatik lini kedua yaitu terdiri dari Etionamid, Protionamid, Sikloserin, Terizidon, dan Para amino salisilat.
 - e) Golongan 5 merupakan jenis obat yang efikasinya belum terbukti dan tidak direkomendasikan oleh WHO. Yang termasuk dalam golongan obat ini adalah Clofazimin, Linezolid, Amoksisilin/Asam klavulanat, Clarithromicin, dan Imipenem (Kemenkes, 2013).

- 3) Panduan Obat antituberkulosis pada pasien TB MDR di Indonesia

Panduan standar pada pengobatan TB MDR adalah (Km-Eto-Lfx-Cs-Z-E/Eto-Lfx-Cs-Z-E). Panduan yang diberikan yaitu Km (Kanamisin), Eto (Etionamid), Lfx (Levofloksasin), Cs (Sikloserin), Z (Pirazinamid) dan E (Etambutol). Panduan tersebut diberikan sesuai dengan tahap-tahap sebagai berikut:

- a) Panduan pengobatan ini diberikan pada pasien yang secara laboratorium sudah terkonfirmasi TB MDR.
- b) Panduan pengobatan ini diberikan dalam dua fase yaitu fase awal dan fase lanjutan. Fase awal merupakan fase dimana pasien diberikan suntikan selama paling sedikit 6 bulan atau 4 bulan setelah terjadi konversi biakan. Jika hasil konversi biakan belum terjadi pada bulan ke-8 maka pengobatan ini dinyatakan gagal. Sedangkan fase lanjutan adalah tahap pemberian OAT tanpa suntikan setelah pengobatan pada fase awal.
- c) Etambutol tidak diberikan pada pasien yang telah terbukti resisten atau kemungkinan besar pada riwayat penggunaan sebelumnya terjadi resistensi terhadap Etambutol.

- d) Panduan OAT akan disesuaikan dengan panduan atau dosis pada:
- i. Panduan OAT akan disesuaikan pada pasien TB MDR yang didiagnosis menggunakan *Rapid test*, setelah dikonfirmasi dengan cara konvensional.
 - ii. Jika ada riwayat penggunaan salah satu obat yang dicurigai telah terjadi resisten.
 - iii. Timbul efek samping yang berat pada penggunaan salah satu obat yang sudah diketahui penyebabnya.
 - iv. Keadaan klinis yang semakin memburuk seperti batuk, produksi dahak, demam, dan terjadi penurunan berat badan.
- e) Berpindahnya fase awal ke fase lanjutan ditentukan oleh TAK.
- f) Jika telah terbukti terjadi resistensi terhadap Kanamisin maka panduan standar berubah menjadi (Cm- Lfx -Eto-Cs -Z - E/ Lfx -Eto- Cs - Z-E), dimana Km (Kanamisin) diganti dengan Cm (Kaproemisin)
- g) Jika terjadi resisten terhadap Kuinolon, maka panduan standar disesuaikan sebagai berikut (Km-Mfx-Eto-Cs-PAS-Z-E-/ Mfx-Eto-Cs- PAS-Z-E), Lfx (Levofloksasin) diganti dengan Mfx (Moksifloksasin) atau jika Moksifloksasin tidak tersedia dapat digunakan Levofloksasin dalam dosis tinggi.
- h) Perlu dilakukan penatalaksanaan khusus jika pasien terbukti resistensi terhadap Kanamisin dan Kuinolon (TB XDR) atau pada pasien TB MDR/HIV.
- 4) Pemberian Obat Antituberkulosis pada Pasien TB MDR
- a) Pada tahap awal: obat diberikan secara peroral setiap hari, obat yang diberikan dengan cara disuntikkan secara intra muskular pada pasien diberikan selama lima hari selama 6 bulan.
 - b) Tahap lanjutan obat diberikan secara peroral selama enam hari dalam seminggu selama 18 bulan.
 - c) Obat suntikan harus diberikan oleh petugas kesehatan.

- d) Obat yang diberikan secara peroral selama periode pengobatan tahap awal dan lanjutan dilakukan dengan prinsip DOTS dengan PMO dianjurkan adalah tenaga kesehatan atau kader kesehatan terlatih.
- e) Penambahan Piridoksin (vitamin B6) dilakukan pada pasien yang mendapatkan obat Sikloserin, untuk setiap 250 mg Sikloserin ditambahkan Vitamin B6 sebanyak 50 mg.
- f) Pirazinamid, Etambutol, dan Fluorokuinolon diberikan dalam dosis tunggal berdasarkan pada sifat farmakokinetiknya, untuk mengurangi efek samping Sikloserin, Etionamid, dan PAS diberikan dalam dosis terbagi.
- 5) Dosis OAT
- a) Dosis OAT ditetapkan berdasarkan berat badan dan ditentukan oleh TAK.
- b) Obat TB MDR disediakan oleh petugas farmasi fasyakes Rujukan TB MDR diberikan dalam bentuk paket untuk satu bulan dimulai dari awal pengobatan hingga akhir pengobatan sesuai dengan dosis yang ditentukan oleh TAK.
- c) Pasien yang melanjutkan pengobatan di fasyankes sub rujukan/satelit TB MDR maka obat akan diambil oleh petugas setiap 3 bulan sesuai ketentuan yang berlaku. Obat tidak diizinkan disimpan oleh pasien.

Berikut ini merupakan tabel tentang panduan dosis OAT berdasarkan berat badan:

Tabel 1. Perhitungan dosis OAT pada pengobatan TB MDR

OAT	Berat Badan (BB)			
	<33 kg	33-50 kg	51-71kg	>70 kg
Pirazinamid	20-30 mg/kg/hari	750-1500 mg	1500-1750 mg	1750-2000 mg
Etambutol	20-30 mg/kg/hari	800-1200 mg	1200-1600 mg	1600-2000 mg
Kanamisin	15-20 mg/kg/hari	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Kapreomisin	15-20 mg/kg/hari	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Levofloksasin	7,5-10 mg/kg/hari	750 mg	750 mg	750-1000 mg
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg/hari	400 mg	400 mg	400 mg
Sikloserin	15-20 mg/kg/hari	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Etionamid	15-20 mg/kg/hari	500 mg	750 mg	750-1000 mg
PAS	150 mg	8 g	8 g	8 g

(Kemenkes, 2013).

f. Pengobatan TB MDR pada Keadaan Khusus

1) Pengobatan TB MDR pada Ibu Hamil

- a) Pada pengobatan TB MDR kehamilan bukan merupakan kontraindikasi, namun sampai sekarang belum diketahui keamanan OAT lini kedua pada ibu hamil.
- b) Obat yang diberikan secara injeksi pada ibu hamil tahap pertama dihentikan sedangkan obat oral tetap dilanjutkan.
- c) Jika terjadi *morning sickness*, maka obat diberikan pada siang hari.

2) Pengobatan TB MDR dengan Diabetes Mellitus

- a) Efek samping OAT dapat diperkuat dengan adanya penyakit DM, terutama gangguan ginjal dan neuropati perifer.
- b) Pengobatan TB MDR dengan penggunaan obat antidiabetes (OAD) tidak kontraindikasi, namun memerlukan dosis obat antidiabetes yang lebih tinggi sehingga perlu penanganan khusus. Jika pasien minum etionamid maka kadar insulin dalam darah lebih sulit dikontrol, untuk itu perlu konsultasi dengan ahli penyakit dalam.
- c) Selama bulan pertama kadar kalium dan serum kreatinin harus di pantau setiap minggu, dan dilanjutkan minimal satu bulan sekali selama tahap awal.

3) Pengobatan TB MDR dengan Gangguan Ginjal

- a) Pemberian OAT pada pasien TB MDR dengan gangguan ginjal harus dilakukan dengan hati-hati, Pirazinamid dan Etambutol sebaiknya tidak diberikan.
- b) Selama bulan pertama kadar kalium dan serum kreatinin harus dipantau setiap minggu, dan dilanjutkan minimal satu bulan sekali selama tahap awal.

4) Pengobatan TB MDR dengan Gangguan Hati

- a) OAT lini kedua ketoksikannya lebih rendah pada penderita gangguan hati dibanding OAT lini pertama.
- b) Pada penyakit hati kronis pengobatan TB MDR tidak boleh diberikan.
- c) Pasien dengan riwayat gangguan hati lebih sering terjadi reaksi hepatotoksik, sehingga perlu diawasi.
- d) Pasien dengan penyakit hati kronis tidak boleh diberikan Pirazinamid (Kemenkes, 2013).