

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Mycobacterium tuberculosis merupakan kelompok bakteri *Mycobacterium* yang dapat menyebabkan penyakit menular yaitu Tuberkulosis (Halse *et al.*, 2011). Bakteri lain kelompok *Mycobacterium* yang bisa menginfeksi penyakit tuberkulosis pada manusia diantaranya ada *M. leprae*, *M. avium*, *M. intraseluler* dan *M. scrofulaceum* (Loto and Awowole, 2012). Pada tahun 2011 sekitar 582 dari penduduk Indonesia terdapat penderita baru tuberkulosis, sedang penduduk dengan BTA (Bakteri Tahan Asam) positif sekitar 261 orang atau terdapat 112 dari 100.000 penduduk. Keberhasilan dari terapi antituberkulosis lebih dari 86% dan yang tidak berhasil atau meninggal sebanyak 140.000 (Kemenkes RI, 2014).

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit dengan terapi pengobatan yang menggunakan banyak kombinasi obat. Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi potensi interaksi obat adalah menggunakan lebih dari satu macam obat (polifarmasi). Interaksi obat merupakan terjadinya modifikasi efek obat yang disebabkan adanya kehadiran obat lain yang diberikan awal maupun bersamaan sehingga dapat merubah efek dari satu obat maupun lebih. Tidak hanya dari efektivitas obat tetapi juga dapat merubah toksisitas dari obat tersebut (Syamsudin, 2011).

Berdasarkan penelitian Sukandar *et al* (2012) terdapat 6,98% yang mengalami reaksi obat merugikan. Obat yang berpotensi tinggi memberikan efek hepatotoksik adalah rifampisin dan isoniazid. Terjadi peningkatan nilai SGOT dan SGPT atau adanya gejala klinis yaitu mata menjadi kuning pada pasien. Reaksi obat merugikan lain yaitu adanya alergi obat akibat OAT (Obat Antituberkulosis) dan antibiotik.

Menurut penelitian yang telah dilakukan Riyadi (2011) di Rumah Sakit Paru Jember, rifampisin dengan antasid adalah interaksi obat yang sering terbentuk endapan. Tidak semua interaksi yang terjadi pada obat bermakna signifikan, walaupun secara teori kemungkinan terjadi. Apoteker bertugas untuk mencegah kemungkinan buruk yang dapat terjadi pada pengobatan pasien

termasuk kemungkinan terjadinya interaksi obat yang menyebabkan akibat fatal seperti kecacatan dan kematian.

Berdasarkan penelitian dari Sulistyowati (2017) di Rumah Sakit Panti Nugroho Yogyakarta menunjukkan dari 69 pasien yang menderita tuberkulosis, sebanyak 24% pasien menerima minimal 3 obat dalam tiap resepnya dan sebanyak 62,3% pasien menggunakan sediaan obat antituberkulosis Kombinasi Dosis Tetap (KDT) rifampisin dan isoniazid. Terdapat 4 kasus interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik, 14 kasus farmakokinetik. Sedangkan interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan kategori mayor ada 3 kasus, 10 kasus pada kategori moderat dan 4 kasus pada kategori minor.

Penelitian difokuskan pada pasien yang terdiagnosis tuberkulosis paru rawat jalan dengan mengetahui rasio tingginya potensi interaksi obat yang diberikan kepada pasien. Potensi interaksi yang dianalisa meliputi OAT (Obat Antituberkulosis) dengan OAT dan OAT dengan obat lain yang menyertainya.

Apoteker mempunyai peran penting dalam mencegah, mendeteksi, melaporkan dan mengetahui risiko kejadian yang diakibatkan adanya interaksi obat. Peran lain yang dimiliki oleh apoteker yaitu dapat memajemen gejala klinis yang timbul dengan kemungkinan efek buruk dari terapi obat (Syamsudin, 2011).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disebutkan, maka dapat dirumuskan satu permasalahan yakni: “Berapakah angka kejadian potensi interaksi obat yang terjadi pada pasien tuberkulosis rawat jalan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Delanggu tahun 2016?”

C. Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui angka kejadian potensi interaksi obat pada pasien rawat jalan yang terdiagnosis tuberkulosis di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Delanggu tahun 2016.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tuberkulosis

a. Definisi

Tuberkulosis (TB) penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang mampu menginfeksi secara laten maupun progresif. Indonesia menempati urutan ketiga dalam jumlah penderita tuberkulosis terbesar. *Mycobacterium tuberculosis* dapat menular dari orang ke orang lainnya dengan melalui batuk dan bersin. Kemungkinan penularan terbesar adalah dengan kontak yang terlalu dekat dengan pasien yang menderita tuberkulosis. Secara garis besar, 2 milyar orang terinfeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan orang yang meninggal karena infeksi mencapai 3 juta orang (Dipiro *et al.*, 2008).

b. Patofisiologi

Infeksi primer diinisiasi oleh implantasi organisme di alveolar melalui droplet nuklei yang sangat kecil (1-5mm) untuk menghindari sel epitel siliari dari saluran pernafasan atas. Bila terimplantasi *Mycobacterium tuberculosis* melalui saluran napas, mikroorganisme akan membelah diri dan dicerna oleh makrofag pulmoner, dimana pembelahan diri akan terus berlangsung, walaupun lebih pelan. Nekrosis jaringan dan klasifikasi pada daerah yang terinfeksi dan nodus limfe regional dapat terjadi, menghasilkan pembentukan radiodense area menjadi kompleks Ghon.

Makrofag yang teraktivasi dalam jumlah besar akan mengelilingi daerah yang ditumbuhi *Mycobacterium tuberculosis* yang padat seperti keju (daerah nekrotik) sebagai bagian dari imunitas yang dimediasi oleh sel. Hipersensitivitas tipe tertunda juga berkembang melalui aktivasi dan perbanyakan limfosit CD4 subset, yang dikenal sebagai sel Th-1, yang mengaktivasi makrofag melalui sekresi dari interferon g (Dipiro *et al.*, 2008).

c. Etiologi

TBC disebabkan oleh basil tuberkulosis, yang termasuk dalam genus *Mycobacterium*. *Mycobacterium* membentuk kelompok besar tetapi hanya tiga yang merupakan parasit obligat yang dapat menyebabkan penyakit TBC yaitu bagian dari kompleks *Mycobacterium tuberculosis*. Data Inggris pada tahun 2008

menunjukkan bahwa *Mycobacterium tuberculosis* diisolasi pada 99% kasus yang telah dikonfirmasi, *Mycobacterium bovis* 0,4% dan *Mycobacterium africanum* sebesar 0,5% (Walker and Whittlesea, 2012).

Spesies *Mycobacterium* meliputi:

- 1) Kompleks *Mycobacterium tuberculosis*: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*.
- 2) Mikobakteria selain tuberkulosis, sekitar 15 dikenali sebagai patogen pada manusia dan beberapa dapat menyebabkan penyakit paru yang menyerupai TB. Mikobakteria tersebut dapat ditemukan di tanah, air dan susu atau sering disebut dengan Mikobakteria atipikal.
- 3) *Mycobacterium leprae* merupakan bakteri penyebab penyakit kusta (Walker and Whittlesea, 2012).

d. Epidemiologi

Salah satu penyakit infeksi yang banyak diderita oleh masyarakat di dunia dari dulu sampai saat ini adalah tuberkulosis, meskipun di banyak negara telah menerapkan strategi DOTS (*Directly Observed Treatment, Shortcourse chemotherapy*) sebagai upaya untuk pengendaliannya sejak tahun 1995.

Menurut laporan WHO pada tahun 2013:

- 1) Pada tahun 2012 kurang lebih ada 8,6 juta kasus tuberkulosis, yang mana terdapat 1,1 juta orang (13%) merupakan pasien dengan HIV positif dan kebanyakan ada di wilayah Afrika.
- 2) Diperkirakan 450.000 orang menderita TBMDR (*Tuberculosis Multi Drug Resistant*) dan 170.000 lainnya meninggal dunia.
- 3) Penyakit tuberkulosis sebenarnya bisa dicegah dan disembuhkan dan faktanya pengendalian tuberkulosis menunjukkan sebuah keberhasilan, namun angka kasus dan kematian yang terjadi tetap tinggi. Secara umum, peningkatan angka kejadian tuberkulosis telah berhasil dihentikan dan menurun 2% per tahun di tahun 2012. Selain itu, angka kematian berhasil menurun 45% dari tahun 1990.

Kebanyakan pasien yang menderita tuberkulosis adalah pasien dengan usia yang produktif dari segi ekonomi yakni usia antara 15-50 tahun. Pasien

tuberkulosis dewasa akan kehilangan waktu kerjanya rata-rata 3-4 bulan sehingga menyebabkan pendapatan tahunan rumah tangga hilang 20-30%. Namun apabila pasien meninggal maka kehilangan pendapatan sekitar 15 tahun. Selain mengakibatkan hilangnya pendapatan tuberkulosis juga memberikan dampak sosial yang buruk yakni stigma masyarakat seperti mengucilkan penderita (Kemenkes RI, 2014).

e. Faktor Risiko

1) Faktor Risiko pada Infeksi

- a) Lokasi dan tempat lahir
- b) Ras, etnik, umur, dan gender
- c) Koinfeksi dengan HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

2) Faktor Risiko pada Penyakit

HIV merupakan faktor resiko yang paling penting untuk tuberkulosis aktif, terutama bagi penderita dengan usia 25 sampai 44 tahun. Tuberkulosis dan HIV bekerja secara sinergis pada penderita dan diseluruh populasi yang menderita penyakit tersebut yang menyebabkan penyakit menjadi lebih buruk dari yang seharusnya terjadi. Koinfeksi HIV tidak meningkatkan risiko menularnya bakteri *M. Tuberculosis* tetapi meningkatkan terjadinya penyakit aktif. Pasien tuberkulosis dan HIV memiliki sejumlah faktor risiko yang berkontribusi terhadap tingginya tingkat koinfeksi (Dipiro *et al.*, 2008).

f. Diagnosis

Diagnosis awal penderita tuberkulosis didasarkan pada gejala dan tanda klinis pada pasien, disertai dengan reaksi tuberkulin dan pemeriksaan radiografi. Selain itu, pemeriksaan mikrobiologi juga dapat mendasari diagnosis, walaupun perlu waktu yang panjang dan rutin dilakukan yakni hingga 6 minggu (Walker and Whittlesea, 2012).

Gejala:

- 1) Batuk selama 3 minggu atau lebih/batuk produktif
- 2) Sputum biasanya mukopurulen atau purulen
- 3) Haemoptysis
- 4) Demam disertai berkeringat di malam hari
- 5) Sering merasa lelah
- 6) Penurunan berat badan yang berlebihan
- 7) Anorexia
- 8) Malaise (Walker *and* Whittlesea, 2012)

g. Penatalaksanaan

- 1) Tujuan penatalaksanaan tuberkulosis yaitu:
 - a) Dapat menyembuhkan pasien dan memperbaiki produktivitas serta kualitas hidup
 - b) Mencegah mortalitas karena tuberkulosis atau efek buruk yang akan ditimbulkan
 - c) Mencegah adanya kekambuhan tuberkulosis
 - d) Mencegah penularan tuberkulosis
 - e) Mencegah adanya penularan tuberkulosis resisten obat (Kemenkes RI, 2014)
- 2) Prinsip penatalaksanaan tuberkulosis:

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) merupakan bagian terpenting dalam penatalaksanaan tuberkulosis. Penatalaksanaan tuberkulosis menjadi salah satu cara yang paling efektif dalam menurunkan penularan lebih lanjut dari bakteri tuberkulosis. Penatalaksanaan yang cukup baik harus memenuhi prinsip penatalaksanaan tuberkulosis:

- a) Obat yang dipakai dalam bentuk kombinasi OAT yang sesuai yakni minimal berisi 4 macam obat untuk menghambat resistensi yang mungkin terjadi
- b) Dosis yang diberikan harus sesuai
- c) Diminum secara rutin dan dijaga secara langsung oleh Pengawas Menelan Obat (PMO) sampai penatalaksanaan selesai dilakukan

- d) Jangka waktu cukup panjang dalam pengobatan tuberkulosis, yang terbagi menjadi tahap awal (tahap intensif) dan tahap lanjutan agar tidak kambuh lagi (Kemenkes RI, 2014).
- 3) Tahap dalam penatalaksanaan tuberkulosis
- Penatalaksanaan harus meliputi 2 tahap tersebut diatas dengan tujuan:
- a) Tahap awal/intensif merupakan pengobatan yang dilakukan setiap hari. Kombinasi obat pada tahap awal bertujuan agar dapat mengurangi banyaknya bakteri yang berada dalam tubuh dan meminimalkan pengaruh bakteri yang bisa jadi telah resisten sejak pengobatan belum didapatkan oleh pasien. Pasien yang menderita tuberkulosis baru, pengobatan tahap ini harus dilakukan dalam waktu 2 bulan. Apabila pengobatan dilakukan secara rutin dan teratur tanpa ada gangguan yang mungkin terjadi kemampuan untuk menular sudah berkurang setelah 2 minggu masa pengobatan berjalan.
- b) Tahap lanjutan bertujuan untuk mematikan bakteri yang masih tersisa dalam tubuh pasien terutama bakteri persisten. Maka pasien bisa sembuh dan tidak mengalami kekambuhan lagi, sehingga tahap ini dikatakan sebagai tahap yang penting (Kemenkes RI, 2014).

Tabel 1. OAT lini pertama bagi pasien dewasa

OAT	Dosis Harian		3 x / minggu	
	Kisaran dosis (mg/kg BB)	Maksimum (mg)	Kisaran dosis (mg/kg BB)	Maksimum/hari (mg)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Etambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomisin	15 (12-18)	-	15 (12-18)	1000

(Kemenkes RI, 2014)

Catatan:

Pemberian obat streptomisin pada pasien dengan usia >60 tahun atau pasien dengan berat badan <50 kg mungkin tidak dapat mentoleransi dosis >500mg/hari. Literatur menyarankan dosis diturunkan menjadi 10mg/kg/BB/hari.

4) Panduan OAT yang digunakan di Indonesia

Sesuai dengan rekomendasi *World Health Organization* (WHO) dan ISTC kombinasi OAT yang digunakan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia:

- a) Kategori I diobati dengan Isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol selama 2 bulan (fase intensif) setiap hari dan selanjutnya 4 bulan (fase lanjutan) dengan Isoniazid dan rifampisin 3 kali dalam seminggu (2HRZE/4H3R3) (Sukandar *et al.*, 2008).

Kombinasi OAT ini digunakan untuk pasien baru yaitu pasien tuberkulosis paru yang terdiagnosis bakteriologis, klinis dan pasien tuberkulosis ekstra paru.

- b) Kategori II diobati dengan Isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan streptomisin selama 2 bulan setiap hari dan dilanjutkan dengan isoniazid, rifampisin dan etambutol selama 5 bulan seminggu 3 kali (2HRZES/HRZE/5H3R3E3) (Sukandar *et al.*, 2008).

Kombinasi OAT kategori II ini digunakan untuk pasien yang memiliki BTA positif yang sebelumnya sudah pernah diobati yaitu pasien yang kambuh, pasien yang mengalami kegagalan pada pengobatan kategori I, dan pasien yang mendapat pengobatan kembali setelah putus dalam pengobatan sebelumnya (*lost to follow-up*)

- c) Pengobatan tuberkulosis resisten obat di Indonesia terdiri dari OAT lini kedua yakni Kanamisin, Kapreomisin, Levofloksasin, Etionamide, Sikoserin, Moksifloksasin dan PAS serta OAT lini pertama yakni pirazinamid dan etambutol (Kemenkes RI, 2014)

h. Profil Obat Antituberkulosis

1) Isoniazid

Isoniazid merupakan salah satu obat terpenting dalam pengobatan tuberkulosis. Struktur dari isoniazid sederhana, terdiri dari cincin piridin dan kelompok hidrazin. Konsentrasi hambat minimum (KHM) isoniazid pada *Mycobacterium tuberculosis* adalah 0,02-0,20 µg/mL. Isoniazid memiliki efek bakterisidal pada basil dengan pertumbuhan cepat, namun memiliki efek terbatas pada pertumbuhan lambat.

Isoniazid adalah sebuah prodrug dan harus diaktifkan oleh enzim *Mycobacterium tuberculosis* katalase-peroksidase KatG. Aktivasi dari isoniazid menghasilkan radikal bebas organik yang dapat menghambat pembetukan asam mikolat pada sel dinding bakteri, menyebabkan kerusakan DNA dan kematian basil. Mekanisme resistensi isoniazid yang paling umum terdiri dari mutasi KatG, yang menurunkan aktivitas isoniazid dan mencegah agar prodrug diubah menjadi metabolit aktifnya (Arbex *et al.*, 2010).

Isoniazid dimetabolisme di hati melalui asetilasi oleh N-acetyltransferase, yang menghasilkan asam asetilisoniazid dan isonikotinat. Isoniazid diekskresikan oleh ginjal (70-96%), sebagian besar menghasilkan metabolit tidak aktif. Pasien dengan fenotipe asetilator yang cepat, 7% isoniazid diekskresikan dalam urin sebagai isoniazid bebas, sedangkan pada pasien dengan fenotip asetilator lambat 37% diekskresikan sebagai isoniazid terkonjugasi dan sebagian kecil diekskresikan dalam feses. Waktu paruh isoniazid kurang lebih 1 jam (kisaran: 0,5-1,6 jam) pada pasien dengan fenotipe asetilator cepat dan 2-5 jam pada fenotip asetilator lambat. Pada pasien dengan penyakit hati atau gagal ginjal, waktu paruh isoniazid bisa lebih lama (Arbex *et al.*, 2010)

2) Rifampisin

Rifampisin merupakan obat yang penting dalam pengobatan tuberkulosis. KHM rifampisin pada *Mycobacterium tuberculosis* adalah 0,05-0,50 µg/mL. Rifampisin adalah obat bakterisid yang membunuh bakteri pada pertumbuhan, basil metabolisme aktif, serta basil dalam fase diam dimana metabolisme berkurang. Mekanisme aksi rifampisin menghambat transkripsi gen mikobakteri dengan menghambat RNA polimerase yang bergantung pada DNA. Mencegah basil dalam sintesis RNA pembawa protein dan menyebabkan kematian sel. Resistensi terhadap rifampisin terjadi karena adanya mutasi pada gen *rpoB* yang mengkodekan rantai beta RNA polimerase.

Tingkat serum dan plasma puncak rifampisin pada 5-10 µg/mL dalam 2-4 jam setelah konsumsi oral dosis 600 mg obat. Sekitar 85% obat dimetabolisme di hati melalui enzim mikrosomal sistem CYP450. Rifampisin diekskresikan melalui

saluran empedu (60-65%), sebagian kecil obat diekskresikan dalam urin (Arbex *et al.*, 2010).

3) Pirazinamid

Pirazinamid merupakan turunan asam nikotinat, struktur molekul mirip dengan isoniazid. KHM rifampisin pada *Mycobacterium tuberculosis* adalah 6,25-50,0 µg/mL pada pH 5,5. Pirazinamid bersifat bakterisidal dan memiliki efek sterilisasi pada media asam dalam makrofag dan di peradangan akut. *Mycobacterium tuberculosis* adalah satu-satunya mikroorganisme yang rentan terhadap pirazinamide.

Bentuk aktif dari pirazinamid adalah asam pirazinoat yang diubah oleh enzim pirazinamidase/nikotinamidase. Mekanisme kerja pirazinamid memasuki basil secara pasif, diubah menjadi asam pirazinoat oleh pirazinamidase. Akumulasi asam pirazinoat menurunkan pH intraseluler ke tingkat yang menyebabkan inaktivasi enzim, akibatnya terjadi penurunan biosintesis asam mikolat. Resistensi terhadap pirazinamid dikarenakan mutasi pada gen *pncA* yang mengkodekan enzim nikotinamidase/pirazinamidase dan mencegah pirazinamid agar tidak diubah menjadi bentuk aktifnya (Arbex *et al.*, 2010).

Pirazinamid dimetabolisme di hati, dan 70% obat diekskresikan dalam urin (3% dalam bentuk tidak dimetabolisme), terutama melalui filtrasi glomerulus. Waktu paruh pirazinamid adalah 9-10 jam tapi bisa selama 26 jam pada pasien dengan gagal ginjal jika dosisnya tidak disesuaikan (Arbex *et al.*, 2010).

4) Etambutol

Etambutol disintesis pada tahun 1961 dan telah digunakan dalam pengobatan tuberkulosis sejak tahun 1966. Obat ini bekerja pada basil intraseluler dan ekstraselular, terutama pada basil tumbuh dengan cepat. KHM etambutol untuk *Mycobacterium tuberculosis* adalah 1-5 µg/mL. Pada dosis biasa, etambutol memiliki efek bakteristatik. Etambutol mengganggu biosintesis arabinogalaktan, polisakarida utama pada dinding sel mikobakteri. Etambutol menghambat enzim arabinosiltransferase yang dikodekan oleh gen *embB*, yang memperantarai polimerisasi arabinosa menjadi arabinogalaktan. Resistensi *in vitro* terhadap

etambutol berkembang perlahan dan mungkin karena mutasi pada gen *embB* (Arbex *et al.*, 2010).

Setelah pemberian etambutol oral, 75-80% dosis diabsorpsi, dan tingkat serum puncak obat dalam 2-4 jam. Dosis 25 mg/kg tunggal menghasilkan konsentrasi plasma 2-5 µg/mL. Waktu paruh etambutol 3-4 jam, dan bisa selama 10 jam pada pasien dengan gagal ginjal parah. Bagian dari obat (20-30%) mengikat protein plasma. Etambutol didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh, kecuali CSF (Cairan Serebrospinal) pada pasien tanpa meningitis. Etambutol dimetabolisme di hati, dan mekanisme utamanya adalah oksidasi untuk membentuk intermediet aldehida, diikuti dengan konversi menjadi asam dikarboksilat. Sebagian besar obat (50-80%) diekskresikan dalam urin (8-15% diekskresikan sebagai metabolit), dan 20% diekskresikan dalam feses (Arbex *et al.*, 2010).

2. Interaksi Obat

a. Definisi

Interaksi obat merupakan suatu kejadian ketika efek dari suatu obat berubah dengan adanya obat yang lain. Tidak hanya disebabkan oleh obat, tetapi juga bisa terjadi dengan adanya jamu, minuman dan makanan yang dikonsumsi, maupun bahan kimia yang ada di lingkungan. Akibat yang terjadi dari interaksi obat bermacam-macam, ada yang meningkatkan toksisitas obat, menurunkan efek, namun ada juga interaksi obat yang menguntungkan bila digunakan (Baxter, 2008)

b. Tipe Interaksi Obat

1) Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik merupakan interaksi dimana obat dapat mengubah tingkat nilai atau tingkat absorpsi atau eliminasi (metabolisme dan sekresi) obat lain. Hal yang paling sering diukur adalah pada perubahan satu atau lebih parameter farmakokinetik, seperti pada konsentrasi serum puncak, konsentrasi di bawah kurva waktu, waktu paruh, dan jumlah obat yang diekskresikan melalui urin.

2) Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik merupakan interaksi obat yang menginduksi perubahan respon pasien terhadap obat tanpa mengubah objek farmakokinetik obat yakni melihat perubahan aksi obat tanpa merubah konsentrasi dalam plasma. Interaksi farmakologis yang bersamaan dengan penggunaan dua atau lebih obat dengan efek yang serupa atau berlawanan (misalnya penggunaan alkohol dengan obat ansietas dan hipnosis atau antihistamin) merupakan bentuk interaksi farmakodinamik (Tatro *and* David, 2009).

c. Dampak Klinis Interaksi Obat

Dampak klinis dapat terjadi bila beberapa obat saling berinteraksi satu sama lain yang itu dapat berpengaruh signifikan terhadap kondisi klinis pasien.

Tabel 2. Dampak klinis interaksi obat berdasarkan level kejadian

Level signifikan	Level Skala Interaksi Obat	
	Level	Level lokumentasi
1	Mayor	<i>Established, probable</i> atau <i>suspected</i>
2	Moderat	<i>Established, probable</i> atau <i>suspected</i>
3	Minor	<i>Established, probable</i> atau <i>suspected</i>
4	Mayor atau moderat	<i>Possible</i>
5	Minor untuk seluruh kelas	<i>Possible</i> dan <i>Unlikely</i>

Catatan:

- 1) Level signifikansi 1 risiko yang akan timbul dapat mengancam seseorang atau menimbulkan kerusakan permanen.
- 2) Level signifikansi 2 dibutuhkan perawatan atau terapi tambahan di rumah sakit yang disebabkan karena efek yang ditimbulkan akibat penurunan status klinis individu.
- 3) Level signifikansi 3 tidak dibutuhkan perawatan tambahan karena efek yang ditimbulkan ringan tidak berpengaruh signifikan terhadap terapi.
- 4) Level signifikansi 4 dapat menimbulkan efek yang berbahaya karena adanya respon farmakologi yang berubah jadi diperlukan *treatment* tambahan.
- 5) Level signifikansi 5 efek ringan, dapat merubah respon klinik namun ada yang tidak merubah (Syamsudin, 2011).

d. Interaksi Obat pada Tuberkulosis

Tingkat keparahan potensi interaksi pada obat sangatlah penting untuk menilai risiko dan manfaat alternatif terapeutik. Dengan penyesuaian dosis atau modifikasi jadwal pemberian dapat menghindari efek negatif dari interaksi obat.

Menurut Tatro *and* David (2009) tingkat keparahan akibat interaksi obat dibagi menjadi tiga kelompok yaitu mayor yang memiliki efek berpotensi mengancam nyawa atau menyebabkan kerusakan permanen, moderat memiliki efek yang bisa menyebabkan kemunduran status klinis pasien sehingga perawatan tambahan, rawat inap sangat mungkin diperlukan dan efek minor biasanya ringan, efeknya kadang mengganggu dan kadang tidak menimbulkan suatu gejala. Namun efek minor tidak mempengaruhi terapi obat secara signifikan dan biasanya tidak diperlukan pengobatan tambahan.

Berikut merupakan tabel beberapa obat antituberkulosis yang memiliki potensi interaksi apabila diberikan bersama dengan obat lain. Tipe interaksi farmakodinamik maupun farmakokinetik dan disertai tingkat keparahannya.

Tabel 3. Potensi interaksi pada obat anti tuberkulosis

No	Obat Anti Tuberkulosis	Potensi interaksi	Akibat yang timbul	Tingkat keparahan
1.	Isoniazid	Antasid	Menurunkan konsentrasi serum dari isoniazid	Minor
2.	Isoniazid	Hydantoins	Meningkatkan konsentrasi serum hydantoin	Moderat
3.	Isoniazid	SSRIs dan terkait obat antidepresan	Meningkatkan aksi antidepresan	Minor
4.	Isoniazid	Rifampisin*	Menyebabkan hepatotoksisitas karena perubahan metabolisme dari isoniazid	Major
5.	Rifampisin	ACE Inhibitor	Menurunkan efek farmakologi dari enalapril (ACE Inhibitor)	Moderat
6.	Rifampisin	Estrogen	Rifampisin dapat mengganggu keefektifan esterogen	Moderat
7.	Rifampisin	Kortikosteroid	Menurunkan efek dari kortikosteroid	Major
8.	Rifampisin	Barbiturat	Meningkatkan metabolisme barbiturat dan menurunkan efeknya	Minor
9.	Pyrazinamide	Rifampisin*	Mengurangi efek klinis rifampisin	Minor
10.	Ethambutol	Antasid	Menunda dan menurunkan absorpsi dari etambutol	Moderat

*interaksi dapat pula terjadi obat antituberkulosis dengan obat antituberkulosis lainnya (Tatro *and* David, 2009).

E. Keterangan Empiris

Penelitian Kurnianingsih *et al.* (2015) di RSUD Kardinah Kota Tegal menunjukkan bahwa interaksi obat pada pasien tuberkulosis memiliki angka kejadian yang cukup tinggi dibandingkan masalah terapi obat yang lain. Interaksi obat yang terjadi sebesar 98,24% atau sebanyak 167 pasien dari 170 pasien yang mendapatkan terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Interaksi obat tidak hanya terjadi antara OAT dengan OAT saja, namun dalam penelitian ini interaksi antara OAT dengan non OAT juga cukup besar angka kejadiannya.

Pada penelitian yang lain oleh Sulistyowati (2017) di Rumah Sakit Panti Nugroho Yogyakarta menunjukkan penggunaan obat yang paling banyak dari tiap resep adalah berjumlah 3 obat dengan persentase 42% dan penggunaan sediaan obat antituberkulosis Kombinasi Dosis Tetap (KDT) rifampisin dan isoniazid sebesar 62,3%. Terdapat 4 kasus interaksi obat dengan mekanisme farmakodinamik, 14 kasus farmakokinetik. Sedangkan interaksi obat berdasarkan tingkat keparahan kategori mayor ada 3 kasus, 10 kasus pada kategori moderat dan 4 kasus pada kategori minor.