

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TUBERCULOSIS

Tuberculosis adalah penyakit infeksi menular langsung yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, yang sebagian besar (90%) menyerang paru-paru. Penularan dapat terjadi apabila orang yang membawa kuman tersebut berbicara, bersin, batuk dengan mengeluarkan kuman tersebut ke udara kemudian terhirup oleh orang-orang disekitarnya. Kuman TBC masuk ke dalam tubuh manusia melalui udara pernafasan ke organ paru-paru. Kemudian kuman tersebut menyerang organ tubuh lainnya di luar paru-paru melalui sistem peredaran darah, kelenjar limfe, saluran nafas (*bronchus*), atau menyebar langsung ke organ tubuh lainnya (CDC, 2009). Kuman ini memiliki ukuran sangat kecil antara 0,3 mikron hingga 0,6 mikron, berbentuk seperti batang dan sebagian besar terdiri dari asam lemak (*lipid*) yang menjadikan kuman ini tahan terhadap asam (Crofton *et al.*, 2002).

1. Gejala dan Tanda

Gejala penyakit TBC dapat dibagi menjadi gejala umum dan gejala khusus yang timbul sesuai dengan organ yang terlibat. Gambaran secara klinis tidak terlalu khas terutama pada kasus baru, sehingga cukup sulit untuk menegakkan diagnosa secara klinik.

a. Gejala Umum

- 2) Demam tidak terlalu tinggi yang berlangsung lama, biasanya dirasakan malam hari disertai keringat malam. Kadang-kadang serangan demam seperti influenza dan bersifat hilang timbul
- 3) Penurunan nafsu makan dan berat badan
- 4) Perasaan tidak enak (malaise), lemah (Depkes, 2011).

b. Gejala Khusus

- 1) Tergantung dari organ tubuh mana yang terkena, bila terjadi sumbatan sebagian bronkus (saluran yang menuju ke paru-paru) akibat penekanan kelenjar getah bening yang membesar, akan menimbulkan suara mengi, suara nafas melemah yang disertai sesak.
- 2) Kalau ada cairan di rongga pleura (pembungkus paru-paru), dapat disertai dengan keluhan sakit dada.
- 3) Bila mengenai tulang, maka akan terjadi gejala seperti infeksi tulang yang pada suatu saat dapat membentuk saluran dan bermuara pada kulit di atasnya, pada muara ini akan keluar cairan nanah.
- 4) Pada anak-anak dapat mengenai otak (lapisan pembungkus otak) dan disebut sebagai meningitis (radang selaput otak), gejalanya adalah demam tinggi, adanya penurunan kesadaran dan kejang-kejang.
- 5) Pada pasien anak yang tidak menimbulkan gejala, TBC dapat

dewasa. Kira-kira 30-50% anak yang kontak dengan penderita TBC paru dewasa memberikan hasil uji tuberkulin positif. Pada anak usia 3 bulan–5 tahun yang tinggal serumah dengan penderita TBC paru dewasa dengan BTA positif, dilaporkan 30% terinfeksi berdasarkan pemeriksaan serologi/darah. (Depkes, 2011)

2. Diagnosa

- a. Semua suspek TBC diperiksa 3 spesimen dahak dalam waktu 2 hari, yaitu *sewaktu - pagi - sewaktu* (SPS).
- b. Diagnosa TBC Paru pada orang dewasa ditegakkan dengan ditemukannya kuman TBC. Pada program TBC nasional, penemuan BTA melalui pemeriksaan dahak mikroskopis merupakan diagnosa utama. Pemeriksaan lain seperti foto toraks, biakan dan uji kepekaan dapat digunakan sebagai penunjang diagnosa sepanjang sesuai dengan indikasinya.
- c. Tidak dibenarkan mendiagnosa TBC hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang

11 | *Depkes, 2011*

3. Pengobatan

a. Tujuan Pengobatan

Pengobatan TB bertujuan untuk menyembuhkan pasien, mencegah kematian, mencegah kekambuhan, memutuskan rantai penularan dan mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap OAT.

Obat TBC diberikan dalam bentuk kombinasi dari beberapa jenis, dalam jumlah cukup dan dosis tepat selama 6-8 bulan, supaya semua kuman (termasuk kuman persisten) dapat dibunuh. Dosis tahap intensif dan dosis tahap lanjutan ditelan sebagai dosis tunggal, sebaiknya pada saat perut kosong. Apabila paduan obat yang digunakan tidak adekuat (jenis, dosis dan jangka waktu pengobatan), kuman TBC akan berkembang menjadi kuman kebal obat (resisten). Untuk menjamin kepatuhan penderita menelan obat, pengobatan perlu dilakukan dengan pengawasan langsung (*DOT=Directly Observed Treatment*) oleh seorang *Pengawas Menelan Obat (PMO)*. Pengobatan TBC diberikan dalam 2 tahap yaitu tahap intensif dan lanjutan (Depkes, 2011).

b. Tahap Intensif

1) Pada tahap intensif (awal) pasien mendapat obat setiap hari dan perlu diawasi secara langsung untuk mencegah terjadinya resistensi obat.

2) Bila pengobatan tahap intensif tersebut diberikan secara tepat,

3) Sebagian besar pasien TB BTA positif menjadi BTA negatif (konversi) dalam 2 bulan.

c. Tahap Lanjutan

1) Pada tahap lanjutan penderita mendapat jenis obat lebih sedikit, namun dalam jangka waktu yang lebih lama.

2) Tahap lanjutan penting untuk membunuh kuman *persister* sehingga mencegah terjadinya kekambuhan (Depkes, 2011).

4. **Paduan OAT di Indonesia**

Paduan OAT yang digunakan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia:

- Kategori 1 : 2(HRZE)/4(HR)3.
- Kategori 2 : 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3.

Disamping kedua kategori ini, disediakan paduan obat sisipan (HRZE)

a. Kategori Anak: 2HRZ/4HR

Obat yang digunakan dalam tatalaksana pasien TB resisten obat di Indonesia terdiri dari OAT lini ke-2 yaitu Kanamycin, Capreomisin, Levofloksasin, Ethionamide, Sikloserin dan PAS, serta OAT lini-1, yaitu Pirazinamid and Etambutol.

b. Paduan OAT kategori-1 dan kategori-2 disediakan dalam bentuk paket berupa obat kombinasi dosis tetap (OAT-KDT). Tablet OAT KDT ini terdiri dari kombinasi 2 atau 4 jenis obat dalam satu tablet. Dosisnya

... ..

c. Paket Kombipak

Adalah paket obat lepas yang terdiri dari Isoniasid, Rifampisin, Pirazinamid dan Etambutol yang dikemas dalam bentuk blister. Paduan OAT ini disediakan program untuk digunakan dalam pengobatan pasien yang mengalami efek samping OAT KDT (Depkes, 2011).

Paduan OAT lini pertama dan peruntukannya.

1. Kategori-1 (2HRZE/ 4H3R3)

- a. Paduan OAT ini diberikan untuk pasien baru
- b. Pasien baru TB paru BTA positif
- c. Pasien TB paru BTA negatif foto toraks positif
- d. Pasien TB ekstra paru

Table 1. Dosis untuk Panduan OAT KDT untuk Kategori 1

Berat Badan	Tahap Intensif Tiap Hari Selama 56 Hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap Lanjutan 3 Kali Seminggu Selama 16 Minggu RH (150/150)
30-37 kg	2 tablet 4KDT	2 tablet 4KDT
38-54 kg	3 tablet 4KDT	3 tablet 4KDT
55-70 kg	4 tablet 4KDT	4 tablet 4KDT
71 kg	5 tablet 4KDT	5 tablet 4KDT

Sumber : Depkes (2011)

Table 2. Dosis Paduan OAT-Kombipak untuk Kategori 1

Tahap pengobatan	Lama pengobatan	Dosis per hari / kali				Jumlah hati/ kali menelan obat
		Tablet Isoniasid @300 mg	Kaplet Rifampisin @450 mg	Tablet Pirazinamid @ 500 mg	Tablet Etambutol @250 mg	
Intensif	2 Bulan	1	1	3	3	56
Lanjutan	4 Bulan	2	1	-	-	48

Keterangan: dosis tersebut diatas untuk penderita dengan berat badan antara 33-50 kg. Satu paket kombipak kategori-1 berisi 114 blister harian yang terdiri dari 60 blister. HRZE untuk tahap intensif dan 54 blister, HRH untuk tahap lanjutan masing-masing dikemas dalam dos kecil dan disatukan dalam 1 dos besar (Depkes, 2011).

2. Kategori -2 (2HRZES/ HRZE/ 5H3R3E3)

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien BTA positif yang telah diobati sebelumnya:

- a. Pasien kambuh
- b. Pasien gagal
- c. Pasien dengan pengobatan setelah putus berobat (*default*).

Table 3. Dosis untuk Paduan OAT KDT untuk Kategori 2

Berat Badan	Tahap Intensif tiap hari RHZE(150/75/400/275) + S		Tahap Lanjutan 3 kali seminggu RH (150/150)+ E (400)
	Selama 56 hari	Selama 28 hari	Selama 20 minggu
30-37 kg	2 tab 4KDT +500mg Streptomisin inj.	2 tab 4KDT	2 tab 2KDT+2tab Etambutol
38-54 kg	3 tab 4KDT +750mg Streptomisin inj.	3 tab 4KDT	3 tab 2KDT+3tab Etambutol
55-70 kg	4 tab 4KDT +1000mg Streptomisin inj.	4 tab 4KDT	4 tab 2KDT+4tab Etambutol
71 kg	5 tab 4KDT +1000mg Streptomisin inj.	5 tab 4KDT	5 tab 2KDT+5tab Etambutol

Table 4. Dosis Paduan OAT Kombipak untuk Kategori 2

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Tablet Isoniasid @300mg	Kaplet Rifampisin @450mg	Tablet pirazinamid @500mg	Etambutol		Streptomisin injeksi	Jumlah hari/ kali menelan obat
					Tablet @250 mg	Tablet @400 mg		
Tahap Intensif (dosis harian)	2 bulan	1	1	3	3	-	0,75gr	56
	1 bulan	1	1	3	3	-	-	28
Tahap Lanjutan dosis 3x seminggu	4 bulan	2	1	-	1	2	-	60

Sumber : Depkes (2011)

Catatan:

- Untuk pasien yang berumur 60 tahun ke atas dosis maksimal untuk Streptomisin adalah 500 mg tanpa memperhatikan berat badan.
- Untuk perempuan hamil lihat pengobatan TB dalam keadaan khusus.
- Cara melarutkan streptomisin vial 1 gram yaitu dengan menambahkan aquabidest sebanyak 3,7 ml sehingga menjadi 4 ml (1 ml = 250 mg).

3. OAT Sisipan (HRZE)

Paket sisipan KDT adalah sama seperti paduan paket untuk tahap intensif kategori-1 yang diberikan selama sebulan (28 hari).

Table 5. Dosis KDT untuk Sisipan

Berat Badan	Tahap Intensif tiap hari selama 28 hari RHZE (150/75/400/275)
30-37 kg	2 tablet 4KDT
38-54 kg	3 tablet 4KDT
55-70 kg	4 tablet 4KDT
71 kg	5 tablet 4KDT

Table 6. Dosis OAT Kombipak untuk Sisipan

Tahap Pengobatan	Lamanya Pengobatan	Tablet Isoniasid @300 mg	Kaplet Rifampisin @450 mg	Tablet Pirazinamid @500 mg	Tablet Etambutol @250 mg	Jumlah hari/kali menelan obat
Tahap Intensif (dosis harian)	1 bulan	1	1	3	3	28

Sumber : Depkes (2011)

5. Pengobatan TB pada Anak

Pada sebagian besar kasus TB anak pengobatan selama 6 bulan cukup adekuat. Setelah pemberian obat 6 bulan, lakukan evaluasi baik klinis maupun pemeriksaan penunjang. Evaluasi klinis pada TB anak merupakan parameter terbaik untuk menilai keberhasilan pengobatan. Bila dijumpai perbaikan klinis yang nyata walaupun gambaran radiologik tidak menunjukkan perubahan yang berarti, OAT tetap dihentikan (Depkes, 2011).

- Kategori Anak (2RHZ/ 4RH)

Prinsip dasar pengobatan TB adalah minimal 3 macam obat dan diberikan dalam waktu 6 bulan. OAT pada anak diberikan setiap hari, baik pada tahap intensif maupun tahap lanjutan dosis obat harus disesuaikan dengan berat badan anak.

Table 7. Dosis OAT Kombipak pada anak

Jenis Obat	BB < 10 kg	BB 10-19 kg	BB 20-32 kg
Isoniasid	50 mg	100 mg	200 mg
Rifampisin	75 mg	150 mg	300 mg
Pirazinamid	150 mg	300 mg	600 mg

Table 8. Dosis OAT KDT pada anak

Berat badan (kg)	2 bulan tiap hari RHZ (75/50/150)	4 bulan tiap hari RH (75/50)
5-9	1 tablet	1 tablet
10-14	2 tablet	2 tablet
15-19	3 tablet	3 tablet
20-23	4 tablet	4 tablet

Sumber : Depkes (2011)

Keterangan:

- a. Bayi dengan berat badan kurang dari 5 kg dirujuk ke rumah sakit
- b. Anak dengan BB 15-19 kg dapat diberikan 3 tablet.
- c. Anak dengan BB > 33 kg , dirujuk ke rumah sakit.
- d. Obat harus diberikan secara utuh, tidak boleh dibelah
- e. OAT KDT dapat diberikan dengan cara ditelan secara utuh atau digerus sesaat sebelum diminum.

6. Jenis dan Dosis Obat

Obat-obat yang sering digunakan dalam pengobatan TB yaitu Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Streptomycin dan Ethambutol. Adapun jenis, sifat dan dosis obat anti tuberkulosis dapat dilihat pada tabel 9.

Table 9. Jenis, Sifat Dan Dosis Obat Anti Tuberculosis

Jenis OAT	Sifat	Dosis yang direkomendasikan (mg/kg)	
		Harian	3X seminggu
Isoniazid (H)	Bakterisid	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicin (R)	Bakterisid	10 (8-12)	10 (8-12)
Pyrazinamide (Z)	Bakterisid	25 (20-30)	35 (30-40)
Streptomycin (S)	Bakterisid	15 (12-18)	
Ethambutol (E)	Bakteriostatik	15 (15-20)	30 (20-35)

a. Isoniasid (H)

Dikenal dengan INH, bersifat bakterisid, dapat membunuh 90% populasi kuman dalam beberapa hari pertama pengobatan. Obat ini sangat efektif terhadap kuman dalam keadaan metabolik aktif yaitu kuman yang sedang berkembang. Dosis harian yang dianjurkan 5 mg/kg BB, sedangkan untuk pengobatan intermiten 3 kali seminggu diberikan dengan dosis 10 mg/kg BB (Depkes, 2008).

b. Rifampisin (R)

Bersifat bakterisid dapat membunuh kuman semi-dormant (persister) yang tidak dapat dibunuh oleh isoniasid dosis 10 mg/kg BB. Diberikan untuk pengobatan harian maupun intermiten 3 kali seminggu (Depkes, 2008).

c. Pirasinamid (Z)

Bersifat bakterisid dapat membunuh kuman yang berada dalam sel dengan suasana asam. Dosis harian yang dianjurkan 25 mg/kg BB, sedangkan untuk pengobatan intermiten 3 kali seminggu diberikan dengan dosis 35 mg/kg BB (Depkes, 2008).

d. Streptomisin (S)

Bersifat bakterisid. Dosis harian yang dianjurkan 15 mg/kg BB sedangkan untuk pengobatan intermiten 3 kali seminggu digunakan dosis yang sama penderita berumur sampai 60 tahun dosisnya 0,75

... lebih diberikan 0,50

e. Etambutol (E)

Bersifat sebagai bakterostatik. Dosis harian yang dianjurkan 15 mg/kg BB sedangkan untuk pengobatan intermiten 3 kali seminggu digunakan dosis 30 mg/kg BB (Depkes, 2008).

B. EFEK SAMPING OBAT ANTI TUBERKULOSIS (OAT)

Sebagian besar penderita TBC dapat menyelesaikan pengobatan tanpa efek samping. Namun sebagian kecil dapat mengalami efek samping. Oleh karena itu pemantauan kemungkinan terjadinya efek samping sangat penting dilakukan selama pengobatan.

Pemantauan efek samping obat dilakukan dengan cara:

1. Menjelaskan kepada penderita tanda-tanda efek samping
2. Menanyakan adanya gejala efek samping pada waktu penderita mengambil OAT (Depkes, 2008).

Prinsip pengobatan kasus TBC adalah pemberian Obat Anti Tuberculosis (OAT) dalam bentuk kombinasi beberapa jenis obat dengan jumlah cukup dan dosis yang tepat sesuai dengan kategori pengobatan. Paduan Obat Anti Tuberculosis (OAT) yang digunakan oleh Program Nasional Penanggulangan Tuberculosis (PNPT) di Indonesia menggunakan kombinasi obat Isoniasid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Streptomisin (S), serta Etambutol (E) (Depkes, 2008).

Efek samping berat yaitu efek samping yang dapat menjadi sakit serius. Dalam kasus ini maka pemberian OAT harus dihentikan dan penderita harus

ringan yaitu hanya menyebabkan sedikit perasaan yang tidak enak gejala-gejala ini sering dapat ditanggulangi dengan obat-obat simptomatik atau obat sederhana, tetapi kadang-kadang menetap untuk beberapa waktu selama pengobatan dalam hal ini pemberian OAT dapat diteruskan (Depkes, 2008).

Beberapa efek samping yang mungkin timbul karena efek samping OAT akan ada di pembahasan sebagai berikut.

a. Isoniasid (INH)

Efek samping berat berupa hepatitis yang dapat timbul pada kurang lebih 0,5% penderita. Bila terjadi ikterus, hentikan pengobatan sampai ikterus membaik. Bila tanda-tanda hepatitisnya berat maka penderita harus dirujuk ke UPK spesialisik (Depkes, 2008).

Efek samping INH yang ringan dapat berupa :

- 1) Tanda-tanda keracunan pada saraf tepi, kesemutan, dan nyeri otot atau gangguan kesadaran. Efek ini dapat dikurangi dengan pemberian piridoksin (vitamin B6 dengan dosis 5–10mg perhari atau dengan vitamin B Kompleks).
- 2) Kelainan yang menyerupai defisiensi piridoksin (*Syndroma pellagra*).
- 3) Kelainan kulit yang bervariasi, antara lain gatal-gatal.

Bila terjadi efek samping ini pemberian OAT dapat diteruskan sesuai dosis.

Isoniasid bersifat bakterisidal bagi mikroorganisme yang sedang aktif membelah diri (Parwati dkk., 2006). Obat ini diindikasi untuk semua bentuk tuberculosis dengan kuman yang sensitive baik untuk mencegah atau mengobati (Depkes, 2007). Dari penelitian Petri WA efek samping terapi

isoniasid ditemukan sekitar 5,4% dari 2000 pasien yang dirawat dengan isoniasid, dimana efek samping paling banyak terjadi antara lain *rash* (2%), demam (1,2%), *jaundice* (0,6%) dan neuritis perifer (0,2%) (Petri, 2001). Hipersensitivitas terhadap isoniasid dapat menyebabkan demam, erupsi kulit, hepatitis, purpura dan rash urtikaria, serta berbagai reaksi hematologi. Selain itu, gejala arthritis mungkin timbul karena penggunaan isoniasid. Penggunaan isoniasid pada pasien dengan kelainan fungsi hati, menyebabkan bertambahnya kerusakan hati. Isoniasid menyebabkan ikterus dan kerusakan hati yang fatal sebagai akibat nekrosis multilobular (Niemann *et al.*, 2003). Efek samping yang lain, adalah mulut terasa kering, rasa tertekan pada ulu hati, tinnitus dan retensi urin. Pada pasien dengan predisposisi defisiensi piridoksin, pemberian isoniasid menimbulkan anemia (Goodman *et al.*, 2005; Katzung, 2005).

b. Rifampisin

Rifampisin bila diberikan sesuai dosis yang dianjurkan, jarang menyebabkan efek samping, terutama pada pemakaian terus menerus setiap hari. Salah satu efek samping berat dari rifampisin adalah hepatitis walaupun ini sangat jarang terjadi.

Penyakit hati yang pernah ada, atau pemakaian obat-obat hepatotoksik yang lain secara bersama akan meningkatkan resiko terjadinya hepatitis. Bila terjadi ikterik (kuning) maka pengobatan perlu dihentikan. Bila hepatitis sudah hilang/sembuh pemberian rifampisin dapat diulang lagi.

1) Efek samping Rifampisin yang berat adalah:

- a) Sindrom respirasi yang ditandai dengan sesak napas, kadang-kadang disertai dengan kolaps atau renjatan (syok). Penderita ini perlu dirujuk ke UPK spesialisik karena memerlukan perawatan darurat.
- b) Purpura, anemia haemolitik yang akut, syok dan gagal ginjal. Bila salah satu dari gejala ini terjadi, rifampisin harus segera dihentikan dan jangan diberikan lagi meskipun gejalanya sudah menghilang. Sebaiknya segera dirujuk ke UPK spesialisik

1) Efek samping Rifampisin yang ringan adalah :

- a) Sindrom kulit seperti gatal-gatal kemerahan
- b) Sindrom flu berupa demam, menggigil, nyeri tulang
- c) Sindrom perut berupa nyeri perut, mual, muntah, kadang-kadang diare.

Efek samping ringan sering terjadi pada saat pemberian berkala dan dapat sembuh sendiri atau hanya memerlukan pengobatan simptomatik, Rifampisin dapat menyebabkan warna merah pada air seni, keringat, air mata, air liur. Hasil ini harus diberitahukan kepada penderita agar penderita tidak khawatir. Warna merah tersebut terjadi karena proses metabolisme obat dan tidak berbahaya (Depkes, 2008).

Kemudian untuk penggunaan rifampisin umumnya tubuh akan mentoleransi dengan baik. Efek samping yang sering timbul pada rifampisin

dosis lebih besar sering terjadi *flu like syndrome*, nefritis interstitial, nekrosis tubular akut dan trombositopenia. Pada pasien dengan riwayat penyakit hati dan terapi obat hepatotoksik, pemberian rifampisin menyebabkan hepatitis dan kematian akibat gagal hati (Niemann *et al.*, 2003). Selain menyebabkan gangguan fungsi hati baik yang berupa hepatitis maupun *cholestatic*, rifampisin juga sering menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti rasa mual, muntah, serta rasa sakit pada mulut dan lidah (Widodo, 1988).

c. Pirazinamid

Efek samping utama dari penggunaan pirazinamid adalah hepatitis. Juga dapat terjadi nyeri sendi dan kadang-kadang dapat menyebabkan serangan *arthritis gout* yang kemungkinan disebabkan berkurangnya ekskresi dan penimbunan asam urat. Kadang-kadang terjadi reaksi hipersensitas misalnya demam, mual kemerahan dan reaksi kulit yang lain (Depkes, 2008).

Pirazinamid bersifat tuberkulostatik dan dapat menyebabkan hiperurisemia karena metabolitnya (asam pirazinoat) dapat mengurangi sekresi asam urat melalui ginjal (Deck *et al.*, 2012). Penelitian retrospektif di RSUP Manado tahun 1995 pada 968 pasien ditemukan 23,14% hiperurisemia dengan 25,9% diantaranya hiperurisemia tanpa gejala (Rotty, 1996). Penelitian yang dilakukan oleh Diana dkk pada tahun 2013 selama 6 bulan didapatkan 41 pasien tuberculosis yaitu 24 (58,5%) pria dan 17

5,0098 (2,6-6,9) sedangkan rerata minggu ke-4 10,5707 (5,7-18,7) dan rerata minggu ke-8 adalah 10,5488 (6,1- 16,3). Rerata kadar asam urat sesudah fase intensif 6,3098 (3,3-10,1). Peningkatan asam urat yang bermakna dari minggu ke-0 dan minggu ke-4 ($p < 0,05$). Kadar asam urat minggu ke-4 dan minggu ke-8 tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Penurunan asam urat dari minggu ke-8 dan minggu ke-12 adalah bermakna ($p < 0,05$). Perbedaan kejadian hiperurisemia pada penelitian yang dilakukan oleh Diana dkk karena pada penelitiannya digunakan OAT-4KDT yang mengandung Isoniasid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z) dan Etambutol (E) pada fase intensif. Pirazinamid dan etambutol memfasilitasi pertukaran ion di tubulus ginjal yang menyebabkan reabsorpsi berlebihan asam urat sehingga menimbulkan hiperurisemia (Diana dkk., 2013).

d. Streptomisin

Efek samping utama dari streptomisin adalah kerusakan saraf kedelapan yang berkaitan dengan keseimbangan dan pendengaran. Resiko efek samping tersebut akan meningkat seiring dengan peningkatan dosis yang digunakan dan umur penderita. Kerusakan alat keseimbangan biasanya terjadi pada 2 bulan pertama dengan tanda-tanda telinga mendenging (tinitus), pusing dan kehilangan keseimbangan. Keadaan ini dapat dipulihkan bila obat segera dihentikan atau dosisnya dikurangi dengan 0,25 gr. Jika pengobatan diteruskan maka kerusakan alat keseimbangan makin parah dan menetap (kehilangan keseimbangan dan tuli). Resiko ini terutama

Reaksi hipersensitas kadang-kadang terjadi berupa demam yang timbul tiba-tiba disertai dengan sakit kepala, muntah dan eritema pada kulit, hentikan pengobatan dan segera rujuk penderita ke UPK spesialistik.

Efek samping sementara dan ringan misalnya reaksi setempat pada bekas suntikan, rasa kesemutan pada sekitar mulut dan telinga yang mendenging dapat terjadi segera setelah suntikan. Bila reaksi ini mengganggu (jarang terjadi) maka dosis dapat dikurangi dengan 0,25 gr. Streptomisin dapat menembus barrier plasenta sehingga tidak boleh diberikan pada wanita hamil sebab dapat merusak saraf pendengaran janin (Depkes, 2008).

Penggunaan streptomisin, berdasarkan PNPT tahun 2008, menjadi pengobatan fase inisial untuk tuberkulosis kategori dua. Selain itu, streptomisin masih sering digunakan pada beberapa kondisi TB berat seperti meningitis tuberkulosis, miliaris, perikarditis, peritonitis, atau spondilitis dengan gangguan neurologis (Depkes, 2008). Efek samping utama dari streptomisin adalah merusak syaraf kedelapan yang berkaitan dengan keseimbangan dan pendengaran. Salah satu studi yang dilakukan di Brazil pada satu kelompok pasien TB yang mendapatkan pengobatan streptomisin 75 % diantaranya mengalami gangguan pendengaran (Vasconcelos *et al.*, 2012). Gangguan pendengaran dan gangguan vestibular muncul pada semua penggunaan jenis aminoglikosida. Hal ini dikarenakan akumulasi di konsentrasi plasma tinggi. Ototoksisitas cenderung terjadi pada pasien yang

2006). Literatur internasional lain menunjukkan bahwa kejadian ototoksisitas sebagai efek samping penggunaan aminoglikosida bervariasi dari 5- 64 %. Hal ini dapat dikarenakan oleh berbagai faktor, seperti jenis pengobatan/dosis, lama penggunaan obat, umur pasien, komorbiditas, faktor genetik, pemakaian alkohol, merokok, dan kondisi tempat hidup/kerja (Vasconcelos *et al.*, 2012). Alergi, demam, *rash* kulit, dan manifestasi alergi lainnya mungkin terjadi karena hipersensitivitas terhadap streptomisin. Hal ini paling sering terjadi pada kontak lama dengan obat ini, baik pasien yang menerima suatu seri pengobatan jangka panjang (misalnya untuk tuberkulosis), maupun pada orang-orang medis yang menangani obat ini (Jawetz, 1998).

e. Etambutol

Etambutol dapat menyebabkan gangguan penglihatan berupa berkurangnya ketajaman penglihatan, buta warna untuk warna merah dan hijau. Meskipun demikian keracunan okuler tersebut tergantung pada dosis yang dipakai.

Efek samping jarang terjadi bila dosisnya 15-25 mg/kg BB per hari atau 30 mg/kg BB yang diberikan tiga (3) kali seminggu. Setiap penderita yang menerima etambutol harus diingatkan bahwa bila terjadi gejala-gejala gangguan penglihatan supaya segera dilakukan pemeriksaan mata.

Etambutol juga merupakan salah satu dari agen lini pertama pengobatan tuberkulosis. Etambutol sendiri bersifat bakteriostatik dengan cara merusak dinding sel kuman. Organ yang dapat terkena toksisitas dari etambutol adalah mata. Efek pada mata yang paling serius adalah optik neuritis dan demielinisasi dari saraf optik. Manifestasi yang paling awal dari keterlibatan mata adalah gangguan pada penglihatan warna terutama warna merah dan hijau (Katzung, 1997). Etambutol pertama kali dikenalkan sebagai *first-line* terapi TB pada tahun 1961. Menurut WHO terdapat lebih kurang 9,2 juta kasus TB baru setiap tahunnya dan 55 % diantaranya mendapat terapi dengan etambutol. Terjadinya efek samping etambutol pertama kali dilaporkan oleh Carr dkk (1962) yang salah satunya adalah neuritis. Efek samping ini sebagian besar bersifat reversibel walaupun dalam beberapa kasus dapat bersifat ireversibel bahkan menimbulkan kebutaan. Penyakit ginjal merupakan faktor resiko penting untuk berkembangnya toksisitas pada okuler (Chee *et al.*, 1997, Kumar dkk., 1993). Tabel berikut menjelaskan efek samping ringan dan efek samping berat pada OAT.

Table 10. Efek Samping Ringan dari OAT

Efek Samping	Penyebab	Penanganan
Tidak ada nafsu makan mual sakit Perut	Rifampisin	Obat diminum malam sebelum tidur
Nyeksi Sendi	Pirasinamid	Beri aspirin
Kesemutan s/d rasa terbakar di kaki	INH	Beri Vitamin B6 (piridoxin per hari)
Warna kemerahan pada air seni (urin)	Rifampisin	Tidak perlu diberi apa-apa tapi perlu penjelasan kepada penderita

Table 11. Efek Samping berat dari OAT

Efek Samping	Penyebab	Penanganan
Gatal dan Kemerahan kulit	Semua jenis OAT	Ikut petunjuk penatalaksanaan dibawah *)
Tuli	Streptomisin	Streptomisin dihentikan ganti Etambutol
Gangguan keseimbangan	Streptomisin	Streptomisin dihentikan ganti Etambutol
Ikterus tanpa penyebab lain	Hampir semua OAT	Hentikan semua OAT sampai ikterus menghilang
Bingung dan muntah-muntah (pemulaan ikterus karena obat)	Hampir semua OAT	Hentikan semua OAT segera lakukan tes fungsi hati
Gangguan penglihatan	Etambutol	Hentikan Etambutol
Purpura dan renjatan (syok)	Rifampisin	Hentikan Rifampisin

Sumber: Depkes (2006)

Penatalaksanaan penderita dengan efek samping gatal dan kemerahan kulit adalah jika seorang penderita dalam pengobatan dengan OAT mulai mengeluh gatal-gatal, singkirkan dulu kemungkinan penyebab lain. Berikan dulu anti-histamin, sambil meneruskan OAT dengan pengawasan ketat. Gatal-gatal tersebut pada sebagian penderita hilang, namun pada sebagian penderita menjadi kemerahan kulit. Bila keadaan seperti ini, hentikan semua OAT. Tunggu sampai kemerahan kulit tersebut hilang. Jika gejala efek samping ini bertambah berat, kepada penderita tersebut perlu diberikan kortikosteroid dan /atau tindakan suportif lainnya (infus) di UPK Perawatan. Kalau jenis obat penyebab efek samping itu belum diketahui, maka pemberian kembali OAT harus dengan cara “*drug challenging*” dengan maksud untuk menentukan obat mana yang merupakan penyebab dari efek samping tersebut. Untuk maksud tersebut, sebaiknya penderita dirujuk ke unit pelayanan spesialisik. Bila jenis obat penyebab dari reaksi efek

Streptomisin, maka pengobatan TBC dapat diberikan lagi dengan tanpa obat tersebut. Bila mungkin, ganti obat tersebut dengan obat lain. Lamanya pengobatan mungkin perlu diperpanjang, tapi hal ini akan menurunkan resiko terjadinya kambuh. Kadang-kadang pada penderita timbul reaksi hipersensitivitas (kepekaan) terhadap Isoniasid atau Rifampisin. Kedua obat ini merupakan jenis OAT yang paling ampuh sehingga merupakan obat utama (paling penting) dalam pengobatan jangka pendek. Bila penderita dengan reaksi hipersensitivitas terhadap Isoniasid atau Rifampisin tersebut HIV negatif, mungkin dapat dilakukan desensitisasi. Namun, jangan lakukan desensitisasi pada penderita TBC dengan HIV positif sebab mempunyai resiko besar terjadi keracunan yang berat (Depkes, 2008).

C. KERANGKA KONSEP

