

STUDI PENGGUNAAN OBAT ANTI TUBERKULOSIS PADA PASIEN TB-HIV/AIDS DI RSUP SANGLAH DENPASAR TAHUN 2009

A STUDY OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN PATIENTS WITH TB -HIV/AIDS
IN NUSA INDAH SANGLAH HOSPITAL IN 2009

Novi Lisiana, A. A. Raka Karsana, Rini Noviyani
Fakultas MIPA Jurusan Farmasi Universitas Udayana
Denpasar, Bali

ABSTRACT

Background and Objective: A retrospective descriptive study of anti-tuberculosis drugs in patients with TB - HIV/AIDS who were hospitalized Nusa Indah Sanglah Hospital 2009 aims to determine suitability of the use of anti-tuberculosis (OAT) to the National Treatment Guidelines 2008 which consists of types of drugs, combination drug and dosage, also to identify drug interactions that do occur based on the level of significance.

Results and Conclusions: The results showed that the use of OAT category 1 has the largest percentage of 61.7% and then use of a combination of streptomycin with ethambutol which is 12%, then use of isoniasid and rifampin which has a percentage of 6%. The percentage of the correct dose 60.9%, 8.7% is not appropriate, and not identified was 30.4%. Usage of the appropriate OAT that is equal to 74% and 26% did not deserve. Drug interactions occurred in 23 patients with a significant percentage of drugs that interact with a percentage of 11.1%, the importance of 2 namely 33.3%, the importance of 3 namely 0%, significance 4 namely 16.7%, and the significance was 5 of 55, 6%.

Keywords: tuberculosis, TB-HIV/AIDS, suitability

ABSTRAK

Latar Belakang dan Tujuan: Studi deskriptif retrospektif penggunaan obat anti tuberkulosis pada pasien TB-HIV/AIDS di Ruang rawat Inap Nusa Indah RSUP Sanglah Denpasar tahun 2009 terhadap 23 pasien bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan obat anti tuberkulosis (OAT) dan kesesuaiannya terhadap Pedoman Pengobatan Nasional tahun 2008 yang terdiri atas jenis obat, kombinasi obat dan dosis, serta untuk mengidentifikasi interaksi obat yang terjadi berdasarkan tingkat signifikansi.

Hasil Penelitian dan Kesimpulan: Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan OAT kategori 1 mempunyai persentase terbesar yaitu 61,7% kemudian penggunaan kombinasi streptomisin dengan etambutol yaitu 12%, selanjutnya penggunaan jenis OAT isoniasid dan rifampisin mempunyai persentase masing-masing 6%. Penggunaan OAT yang sesuai yaitu sebesar 74% dan yang tidak sesuai 26%. Persentase dosis yang sesuai 60,9%, tidak sesuai 8,7%, dan yang tidak teridentifikasi yaitu 30,4%. Interaksi obat terjadi pada ke 23 pasien dengan persentase signifikansi yaitu signifikansi 1 dengan persentase jenis obat yang berinteraksi yaitu 11,1%, signifikansi 2 yaitu 33,3%, signifikansi 3 yaitu 0%, signifikansi 4 dengan persentase 16,7%, dan untuk signifikansi 5 dengan persentase 55,6%.

Kata Kunci: tuberkulosis, TB-HIV/AIDS, kesesuaian

PENGANTAR

Epidemi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) berpengaruh pada peningkatan epidemi tuberkulosis (TB) di seluruh dunia yang berakibat pada meningkatnya jumlah penderita TB di tengah masyarakat. Pandemi ini merupakan tantangan terbesar dalam pengendalian TB dan banyak bukti menunjukkan bahwa pengendalian TB tidak akan berhasil dengan baik tanpa keberhasilan pengendalian HIV. Sebaliknya TB merupakan penyebab utama kematian pada Orang Dengan HIV/AIDS (ODHA).¹

Peningkatan infeksi HIV yang sangat cepat di banyak tempat di dunia menimbulkan masalah besar pada diagnosis dan pengobatan TB. Hal ini juga menimbulkan masalah besar dalam pengendalian penyakit TB. Kenyataan ini didukung dengan banyaknya penderita yang tidak menyelesaikan pengobatannya dikarenakan merasa tidak ada perubahan (sembuh) sehingga sakitnya bertambah parah.²

Pengobatan TB dengan obat anti TB (OAT) lebih sulit pada pasien HIV-positif. Hal ini dikarenakan adanya interaksi OAT dengan *Antiretroviral* (ARV) maupun interaksi dengan obat-obat lain yang digunakan oleh pasien TB-HIV, banyaknya obat yang harus diminum, kepatuhan pasien dalam minum obat dan toksisitas obat. Adanya interaksi obat dapat menimbulkan toksisitas atau turunnya efek terapi pengobatan sehingga pasien tidak merasa sehat kembali atau tidak cepat sembuh sebagaimana seharusnya. *Protease inhibitor* (PI) dan *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRT1) yang merupakan ARV akan diuraikan oleh hati dan mengakibatkan banyak interaksi.³ Interaksi obat merupakan salah satu *drug related problems* (DRPs) yang dapat mempengaruhi *outcome* terapi pasien Jankel & Speedie⁴ mengemukakan kejadian interaksi obat pada pasien rawat inap 2,2% hingga 30%, dan

berkisar 9,2% - 70,3% pada pasien di masyarakat. Di antaranya terdapat 11% pasien mengalami gejala efek samping akibat interaksi obat. Stanton, *et al*⁵ menyatakan bahwa dari penelitian terhadap 691 pasien, ditemukan 68 (9,8%) pasien masuk rumah sakit karena penggunaan obat dan 3 (0,4%) pasien disebabkan oleh interaksi obat. Untuk itu, mendapatkan terapi yang optimal, rasionalitas penggunaan obat-obat TB pada kasus koinfeksi TB-HFV perlu dipastikan untuk mencegah *drug related problem* (DRP) yang mungkin terjadi.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

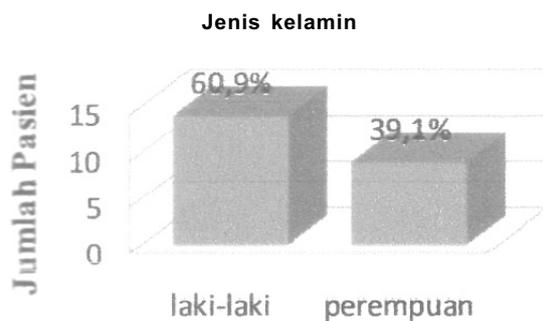
Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif evaluatif dengan rancangan retrospektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi penggunaan obat anti TB pada pasien TB-HIV/AIDS kemudian mengidentifikasi kemungkinan terjadinya interaksi obat. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rekam medik dari pasien TB yang menjalani rawat inap dengan kasus HIV/AIDS yang tercatat pada periode 1 Januari -31 Desember 2009.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian yang dilakukan pada pasien TB dengan HIV/AIDS di Unit Rawat Inap Nusa Indah RSUP Sanglah Denpasar dari bulan Januari sampai Desember 2009, jumlah populasinya adalah 68 pasien. Dari populasi tersebut yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 23 pasien.

1. Demografi pasien

Deskripsi mengenai demografi dari pasien mencakup jenis kelamin dan usia.

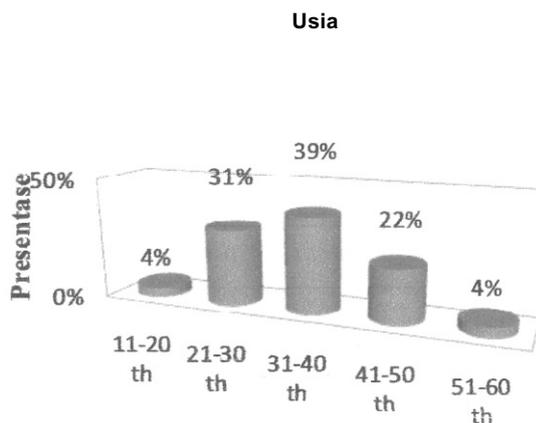


Gambar 1. Jumlah pasien koinfeksi TB-HIV/AIDS berdasarkan jenis kelamin

Berdasarkan Gambar 1, diketahui bahwa pasien TB dengan HIV/AIDS pada laki-laki memiliki persentase yang lebih besar yaitu 14 pasien (60,9%) jika dibandingkan dengan pasien perempuan yang

berjumlah 9 pasien (39,1%). Penelitian ini sesuai dengan data dari WHO yang menyatakan bahwa prevalensi TB paru 2,3 lebih banyak pada laki-laki dibanding perempuan terutama pada negara yang sedang berkembang karena laki-laki dewasa lebih sering melakukan aktivitas. Angka kejadian TB pada laki-laki lebih tinggi diduga akibat perbedaan pajanan dan risiko infeksi yang lebih tinggi.

Menurut Rahmawati⁶, laki-laki mempunyai risiko lebih tinggi untuk menderita TB dengan infeksi HIV/AIDS. Hal ini dikarenakan laki-laki lebih banyak melakukan mobilisasi, mengkonsumsi alkohol dan rokok yang dapat menurunkan sistem pertahanan tubuh, sehingga lebih mudah terpapar oleh agen penyebab TB. Akan tetapi dalam penelitian ini tidak dapat dipastikan bahwa merokok, mengkonsumsi alkohol dan tingginya aktivitas merupakan penyebab laki-laki mempunyai risiko lebih tinggi untuk terinfeksi TB. Hal ini dikarenakan tidak terdapatnya data pendukung yang meliputi riwayat kebiasaan merokok, mengkonsumsi alkohol dan aktivitas pada rekam medis pasien.



Gambar 2. Persentase pasien koinfeksi TB-HIV/AIDS berdasarkan usia

Dari hasil penelusuran data retrospektif yang dilakukan pada pasien TB dengan infeksi HIV/AIDS dapat diketahui sebaran pasien TB dengan infeksi HIV/AIDS tertinggi adalah pada usia 31 - 40 tahun (39%), kemudian usia 21-30 tahun (31%), pasien usia 41 - 50 tahun (22%), serta dengan tingkat insidensi terendah pada pasien dengan usia 11 - 20 tahun (4%) dan 51 -60 tahun (4%). Data yang didapatkan ini sesuai dengan penelitian dari Departemen Kesehatan tahun 2006 yaitu sebagian besar penderita TB adalah usia produktif (15-55 tahun). Tingginya insidensi pada usia produktif dikarenakan pada usia produktif mempunyai mobilitas yang tinggi sehingga risiko untuk terpapar menjadi lebih besar. Selain itu, TB paru pada orang

dewasa terjadi melalui dua mekanisme yaitu yang pertama terhirupnya basil TB yang kemudian berkembang biak dalam paru dan merusaknya dan yang kedua penyakit TB paru timbul akibat aktifnya kembali basil TB ketika masih anak-anak.⁷

2. Penyakit infeksi yang menyertai pasien

Adapun beberapa penyakit infeksi yang menyertai pasien TB dengan infeksi HIV/AIDS dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Persentase menyertai pasien penyakit infeksi yang menyertai pasien TB dengan infeksi HIV/AIDS

Penyakit infeksi penyerta	Jumlah	Persentase
Kandidiasis	18	43,9%
Pneumonia	8	19,5%
Sepsis	6	14,6%
Hepatitis B	1	6,7%
Hepatitis C	1	2,4%
Varicela	1	2,4%
Lymphadenitis	1	2,4%
Kriptosporidbsis	1	2,4%
Kolisitis akut	1	2,4%
Hopes	1	2,4%
Toksptosma	1	2,4%
Meningitis	1	2,4%
Total	41	100%

Dari Tabel 1 tersebut dapat diamati bahwa penyakit infeksi ataupun kondisi awal yang paling banyak menyertai pasien TB dengan infeksi HIV/AIDS adalah kandidiasis sebanyak 18 kasus (43,9%). Pada pasien dengan infeksi AIDS terjadi kerusakan imunitas yang menetap sehingga mekanisme imunitas pada penderita AIDS tidak dapat melawan infeksi yang terjadi.

Dengan demikian, penderita AIDS akan mudah terkena infeksi termasuk infeksi kuman yang dalam keadaan normal sebenarnya tidak berbahaya yang disebut IO.⁸ Kandidiasis merupakan mikosis dengan insidens tertinggi pada IO. Hal tersebut disebabkan karena jamur tersebut merupakan bagian dari mikroba flora normal yang beradaptasi dengan baik untuk hidup pada inang manusia terutama pada saluran cerna, saluran urogenital, dan kulit.⁹

Adapun penyakit infeksi kedua yang banyak menyertai pasien TB dengan infeksi HIV/AIDS adalah pneumonia sebanyak 8 kasus (19,5%). Pneumonia adalah peradangan yang mengenai parenkim paru, distal dari bronkiolus terminalis yang mencakup bronkiolus respiratorius, dan alveoli, serta menimbulkan konsolidasi jaringan paru dan gangguan pertukaran gas setempat.⁹ Data ini menunjukkan bahwa berbagai IO yang ditemukan pada infeksi HIV/AIDS bahwa HTV ini dapat melumpuhkan mekanisme pertahanan paru secara

signifikan. Alasan terpenting mengapa sering terjadi komplikasi pulmonologis pada infeksi HIV adalah konsekuensi anatomis paru sehingga terpapar secara kronis terhadap bahan-bahan infeksius maupun noninfeksius dari luar (eksogen). Di sisi lain juga terjadi paparan secara hematogen terhadap virus HIV (endogen) yang melemahkan sistem imun. Hampir 65% penderita AIDS mengalami komplikasi pulmoioigis dimana pneumonia karena *P carinii* merupakan IO tersering, diikuti oleh infeksi *M.tuberculosis*, pneumonia bakterial dan jamur, sedangkan pneumonia viral lebih jarang terjadi.¹⁰

Infeksi sepsis yang terjadi pada pasien TB dengan infeksi HIV/AIDS menduduki peringkat ketiga terbesar. Sepsis merupakan suatu respons inflamasi sistemik terhadap infeksi, dimana patogen atau toksin dilepaskan ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi aktivasi proses inflamasi.¹¹ Adapun faktor risiko utama terjadinya sepsis mencakup pemasangan kateter, infus, alat-alat mekanis yang dibiarkan di tempatnya (*indwelling*), luka bakar, penyuntikan obat intravena, pemasangan alat-alat prostese misalnya pada katup jantung, pemberian obat kemoterapi atau yang bersifat immunosupresif, usia lanjut, penyakit metabolik, keganasan dan defek imun.¹²

3. Penggunaan terapi farmakologis suportif

Adapun terapi farmakologis suportif yang digunakan pada pasien TB dengan infeksi HIV dapat dilihat pada Tabel 2 yang merupakan persentase penggunaan terapi farmakologis suportif.

Dari keseluruhan pengobatan yang dilakukan, persentase penggunaan terapi farmakologis suportif terbesar adalah penggunaan flukonazol 10,5%. Secara garis besar, flukonazol digunakan untuk pengobatan kandidiasis mulut dan tenggorokan.¹³ Kandidiasis merupakan infeksi jamur oportunistik tersering pada pasien HIV/AIDS. Pada pasien AIDS terjadinya penurunan jumlah CD4 menyebabkan mekanisme imunologi tidak dapat melawan infeksi kandida, dimana spesies kandida ini merupakan flora normal pada manusia terutama pada saluran cerna maupun saluran urogenital, serta kulit. Flukonazol juga digunakan untuk mencegah relaps meningitis yang disebabkan oleh *Cryptococcus* pada pasien AIDS setelah pengobatan dengan ampoterisin B.¹³

Kotrimoksazol adalah kombinasi dua obat antibiotik yaitu trimetoprim dan sulfametoksazol yang dipakai untuk banyak infeksi bakteri dan beberapa infeksi yang disebabkan jamur, termasuk beberapa IO pada ODHA.¹⁴ Salah satu IO paling umum pada ODHA adalah *pneumocystis pneumonia* (PCP) yang berdampak pada paru. Tanpa pengobatan, lebih dari

Tabel 2. Persentase penggunaan terapi farmakologis suportif

No.	Jenis Obat	Jumlah	Persentase	No.	Jenis Obat	Jumlah	Persentase
1	Flukonazol	18	10,5%	26	Ondansetron	2	1,2%
2	Kotrimoksazo I	17	10%	27	Prednisofon	2	1,2%
3	Sefotaksim	15	9%	28	Nistatin	2	1,2%
4	Parasetamol	11	6,4%	29	Metil kobalamin	1	0,6%
5	Sefiksim	10	6%	30	Seftazidim	1	0,6%
6	Azitromisan	8	4,6%	31	Vit B1, Vit B6, Vit B12	1	0,6%
7	Bromheksin	8	4,6%	32	Zidofidin	1	0,6%
8	Eritromisin	5	3%	33	Lamtvodin	1	0,6%
9	Prednisone	5	3%	34	Nevi rapine	1	0,6%
10	Anlasida	4	2,3%	35	Stavudin	1	0,6%
11	Omeprazol	4	2,3%	36	Asam mcfenamat	1	0,6%
12	Ranitidine	4	2,3%	37	Sefoperazon	1	0,6%
13	Lecithin, Vit B1, Vit B2, Vit B6, Vit B12, Vit E, nicotinamide	4	2,3%	38	OBH	1	0,6%
14	Siprofloksasin	4	2,3%	39	Seftriakson	1	0,6%
15	Salbutamoi	4	2,3%	40	Klindamisin	1	0,6%
16	Asam traneksamal	3	1,7%	41	Pirimetamin	1	0,6%
17	KC1	3	1,7%	42	Asant folat	1	0,6%
18	Metil prednisolon	3	1,7%	43	Kaptopril	1	0,6%
19	Deksametason	2	1,2%	44	MettomdaJol	1	0,6%
20	Ambroksol	2	1,2%	45	Petidin HCl	1	0,6%
21	Sucralfat	2	1,2%	46	Diazepam	1	0,6%
22	Dopamine	2	1,2%	47	Citicidine	1	0,6%
23	Snlperazon	2	1,2%	48	Parsmomisin	1	0,6%
24	Bisakods	2	1,2%	49	Furosernid	1	0,6%
25	Dobutamin	2	u%	50	Sunvastatin	1	0,6%

85% orang dengan HIV/AIDS pada akhirnya akan mengidap penyakit PCP. *Pneumocystis pneumonia* (PCP) menjadi salah satu pembunuh utama ODHA. *Pneumocystis pneumonia* (PCP) disebabkan oleh jamur yang ada dalam tubuh hampir setiap orang. Sistem kekebalan yang sehat dapat mengendalikan jamur ini. Namun, PCP menyebabkan penyakit pada orang dewasa dan anak dengan sistem kekebalan yang lemah, jamur *pneumocystis* hampir selalu mempengaruhi paru, menyebabkan pneumonia (radang paru).¹⁵ Penggunaan parasetamol sebesar 6,4% digunakan sebagai analgesik dan antipiretik yang digunakan pada hampir semua pasien TB yang terinfeksi HIV. Tuberkulosis (TB) dapat menimbulkan sindroma *Pulmonary Infiltration - with Eosinophilia* (PIE) yang ditandai dengan adanya batuk, sesak, demam, berkeringat, malaise dan eosinofili.¹⁶ Hampir semua pasien dengan HIV/AIDS mengalami demam sebagai akibat adanya infeksi dari berbagai jenis bakteri, virus, jamur dan parasit. Penyebab lain munculnya demam yang umum pada ODHA yaitu reaksi alergi pada obat, infeksi, dan kanker kulit disebut sarkoma kaposi (KS).¹⁷

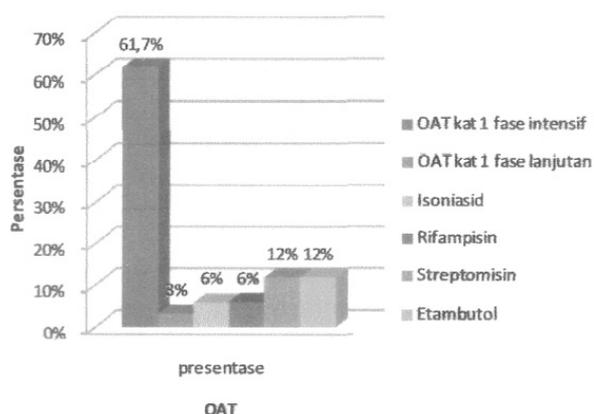
Pada penderita AIDS karena mengalami penurunan sistem imun agen pengeklesi akan mudah menyerang dan mengganggu simbiosis antara flora normal dengan tubuh yang menyebabkan flora normal akan berubah menjadi pathogen.¹⁸ Antibiotika merupakan pilihan terapi

utama untuk penyakit infeksi. Secara umum terapi untuk infeksi ini dilakukan dengan menggunakan sefotaksim (9%), sefiksim (6%), azitromisin (4,6%), eritromisin (3%), siprofloksasin (2,3%), sulperazon (1,2%), sefoperazon (0,6%), seftazidim (0,6%), seftriakson (0,6%). Penggunaan sefiksim sebesar 9% digunakan untuk terapi bronchitis akut dan kronik yang disebabkan oleh *streptococcus pneumoniae*, pharingitis yang disebabkan oleh *streptococcus pyogenes* dan infeksi saluran kemih ringan yang disebabkan oleh *escherichia coli*.¹⁹

4. Pola Penggunaan OAT pada pasien TB-HIV/AIDS

Adapun pola penggunaan OAT pada pasien dengan koinfeksi TB-HIV/AIDS dapat dilihat pada Gambar 3.

Dari keseluruhan penggunaan OAT, persentase penggunaan OAT kategori 1 fase intensif mempunyai persentase terbesar yaitu 61,7%. Tingginya persentase penggunaan OAT kategori 1 fase intensif ini dikarenakan paduan OAT ini digunakan untuk pasien baru TB paru dengan BTA positif dan negatif serta untuk pasien dengan TB ekstra paru berat. Adapun jumlah kasus TB terbanyak yaitu kasus baru TB paru sebanyak 11 pasien, kemudian kasus baru TB ekstra paru sebanyak 6 pasien. Penggunaan OAT kedua terbanyak yaitu penggunaan Streptomisin dan etambutol dengan masing-masing persentase 12%,



Gambar 3. Persentase penggunaan OAT pada pasien koinfeksi TB-HIV/AIDS

penggunaan kombinasi etambutol dan streptomisin ini digunakan untuk pasien TB dengan hepatitis akut yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar serum transaminase yaitu peningkatan AST dan ALT.²⁰ Adapun jumlah pasien TB yang mengalami peningkatan kadar serum transaminase yaitu sebanyak 9 pasien. Selanjutnya penggunaan OAT isoniazid dan rifampisin mempunyai masing-masing persentase yaitu 6%, kedua jenis OAT ini digunakan untuk pengobatan TB dengan hepatitis akut yang kadar serum transaminasenya sudah kembali normal.²⁰ Adapun jumlah pasien dengan keadaan seperti di atas yaitu sebanyak 1 pasien. Adapun penggunaan OAT kategori 1 fase lanjutan sebanyak 3% diberikan hanya pada 1 pasien yaitu pasien yang sebelumnya sudah mendapatkan pengobatan lengkap OAT kategori 1 fase intensif selama 2 bulan.

5. Penggunaan OAT pada pasien TB-HIV/AIDS

Jenis-jenis pasien TB berdasarkan diagnosa dapat dibagi menjadi empat jenis yaitu kasus baru TB paru, kasus baru TB ekstra paru, TB *on treatment*, dan TB putus obat.

Tabel 3. Jenis pasien TB berdasarkan diagnosis

Jenis pasien	Nomor Pasien*	Jumlah pasien
Kasus baru TB paru	1, 2, 3, 5, 8	11
Kasus baru TB ekstra paru	4, 10, 11, 18	6
TB <i>on treatment</i>	6, 7, 9, 14	4
TB putus obat	13, 23	2

Dari 23 pasien yang menjalani rawat inap 11 pasien terdata sebagai pasien baru TB paru dan 6 pasien baru TB ekstra paru, 4 pasien TB *on treatment* dan 2 pasien TB putus obat. Definisi dari masing-masing jenis pasien adalah sebagai berikut:

1. Kasus baru TB paru merupakan pasien TB yang belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan dan tuberkulosisnya menyerang jaringan *parenchym* paru, tidak termasuk pleura (selaput paru).²¹
2. Kasus baru TB ekstra paru merupakan pasien TB yang belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan dan tuberkulosisnya menyerang organ tubuh lain selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung (*pericardium*), kelenjar lymfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin, dan lain-lain.²¹
3. TB *on treatment* merupakan pasien TB yang sebelum masuk rumah sakit sudah mendapatkan pengobatan TB dan melanjutkan pengobatannya ketika masuk rumah sakit
4. TB putus obat merupakan pasien yang sudah berobat paling kurang 1 bulan, dan berhenti 2 bulan atau lebih, kemudian datang kembali berobat umumnya penderita tersebut kembali dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif.²¹

Kesesuaian penggunaan OAT terhadap pedoman pengobatan nasional tahun 2008

Dari 23 pasien TB, pemberian OAT yang sesuai sebanyak 20 pasien (87%) dan sebanyak 3 pasien (13%) mendapatkan pengobatan yang tidak sesuai dengan PPN.

Tabel 4. Persentase kesesuaian penggunaan OAT terhadap PPN

Kesesuaian penggunaan OAT	Jumlah pasien	Persentase pasien
Sesuai	17	74%
Tidak sesuai	6	26%
Total	23	100%

Dari 17 pasien yang mendapatkan pengobatan yang sesuai sebanyak 14 pasien mendapat kombinasi obat OAT kategori 1 dan 3. Pasien mendapatkan pengobatan untuk keadaan khusus yaitu pasien TB dengan *transaminitis* akibat induksi obat. Sebagai contoh yaitu pasien nomor 1 yang merupakan kasus baru TB paru bahwa panduan OAT yang seharusnya digunakan yaitu OAT kategori 1 yang dimulai dengan fase intensif, akan tetapi pada pasien tersebut dikarenakan mengalami *hepatitis drug induced* yang ditandai dengan peningkatan kadar serum transaminase dalam hal ini yaitu kadar AST meningkat hampir 4 kali dari kadar normalnya maka panduan OAT yang dipilih yaitu Streptomisin dengan Etambutol. Pemilihan Streptomisin dan Etambutol untuk pasien yang mengalami *hepatitis drug induced* didasarkan karena kedua obat ini tidak

bersifat hepatotoksik seperti Pirazimid, Isoniasid, dan Rifampisin yang merupakan komponen utama dari OAT kategori 1 fase intensif.²² Selain pasien nomor 1, sebanyak 14 pasien sudah mendapatkan pengobatan yang sesuai yaitu mendapatkan OAT kategori 1 karena pada pasien-pasien tersebut tidak terdapat kasus peningkatan enzim hati ataupun terjadi peningkatan serum kreatinin yang mengindikasikan adanya gagal ginjal.

Jumlah pasien yang mendapatkan pengobatan yang tidak sesuai sebanyak 6 pasien. Sebagai contoh yaitu pasien nomor 17 yang mendapatkan terapi OAT kategori 1 fase intensif sedangkan data laboratorium pasien menunjukkan kadar serum *aspartate amino transaminase* (AST) dan *alanine amino transferase* (ALT) yang masing-masing meningkat 2 kali dari kadar normal yaitu dari 5-40 IU/l menjadi 108 IU/l untuk AST dan dari 5-35 IU/l menjadi 70 IU/l untuk ALT, sehingga seharusnya OAT yang diberikan berdasarkan pedoman TB yaitu Streptomisin dan Etambutol. Kerusakan hati dapat diakibatkan oleh toksisitas langsung obat atau metabolitnya atau sebagai tanggapan idiosinkrasi pada orang yang mempunyai gen khusus yang mempengaruhinya.²³

Adapun jenis-jenis pasien TB dan kesesuaian pengobatannya terhadap PPN dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Jenis pasien TB dan kesesuaian pengobatannya dengan standar PPN

No	Jenis pasien	Jumlah kesesuaian pengobatan pasien	
		Sesuai	Tidak sesuai
1	Kasus baru TB paru	9	2
2	Kasus baru TB ekstra paru	5	1
3	TB <i>on treatment</i>	3	1
4	TB putus obat	0	2
Total		17	6

Jumlah pasien TB yang mendapat pengobatan sesuai untuk kasus baru TB paru yaitu 9 pasien, kasus baru TB ekstra paru yaitu 5 pasien, kasus TB *on treatment* yaitu sebanyak 3 pasien dan semua kasus TB putus obat mendapatkan pengobatan yang tidak sesuai. Sebagai contoh yaitu pasien nomor 7 yaitu dengan kasus TB *on treatment* bahwa dari pertama diagnosis dan data laboratorium menunjukkan hepatitis sebagai akibat induksi obat. Pasien yang sebelum masuk rumah sakit memperoleh pengobatan OAT kategori 1 dikarenakan terjadi *hepatitis drug interaction* terapi menggunakan OAT kategori 1 ini dihentikan kemudian diganti dengan menggunakan Streptomisin dan Etambutol

selama 12 hari kemudian karena dari tes fungsi hati menunjukkan nilai yang normal, pengobatan ditambah dengan isoniazid dan etambutol.

Adapun total jumlah pasien yang mendapatkan pengobatan yang tidak sesuai yaitu sebanyak 6 kasus. Untuk kasus baru TB sebanyak dua pasien mendapatkan terapi yang tidak sesuai. Pada salah satu pasien tersebut diawal pengobatan pasien mendapatkan terapi yang sesuai yaitu OAT kategori 1 fase intensif akan tetapi setelah lima hari menjalani rawat inap hasil tes fungsi hati menunjukkan peningkatan serum transaminase yaitu AST mengalami peningkatan tiga kali dari kadar normal sehingga seharusnya penggunaan dari OAT kategori 1 dihentikan dan diganti dengan OAT Streptomisin dan Etambutol, akan tetapi pengobatan dengan OAT kategori 1 tetap diberikan. Pemberian OAT kategori 1 pada pasien dengan peningkatan serum transaminase dapat menyebabkan kerusakan hati yang lebih parah yang disebabkan oleh kombinasi obat yang terdapat pada OAT kategori 1 yaitu Pirazinamid, Isoniasid, dan Rifampisin mempunyai efek hepatotoksik.²² Hal yang sama terjadi pada pasien baru TB ekstra paru yaitu pasien nomor 21 bahwa penggunaan OAT kategori 1 seharusnya dihentikan dan diganti dengan OAT Streptomisin dan Etambutol.

Untuk kasus TB *on treatment* hanya 1 pasien yang mendapatkan terapi yang tidak sesuai. Pada tanggal 17 pasien mendapatkan terapi OAT kategori 1 fase lanjutan sampai tanggal 21, pada tanggal 22 sampai tanggal 30 pasien mendapatkan pengobatan tambahan yaitu Streptomisin, Etambutol, Isoniasid, dan Rifampisin bahwa seharusnya tidak diperlukan penambahan dari obat-obat ini. Penggunaan obat yang berlebih ini dapat meningkatnya toksisitas obat dan dapat menyebabkan terjadinya resistensi obat oleh *M. tuberculosis*. Untuk kasus pasien putus obat contohnya, pasien mendapatkan terapi OAT kategori 1 fase intensif yang seharusnya mendapat OAT kategori 2, akan tetapi karena terjadi peningkatan kadar dari serum transaminase dalam hal ini yaitu nilai AST meningkat 5 kali dari kadar normal sehingga pasien seharusnya mendapatkan OAT Streptomisin dan Etambutol.²²

Kesesuaian dosis

Tabel 6. Persentase kesesuaian dosis OAT

Kesesuaian dosis	Jumlah	Persentase
Sesuai	14	60,9%
Tidak sesuai	2	8,7%
Tidak teridentifikasi	7	30,4%
Total	23	100%

Dari 17 pasien yang mendapatkan OAT yang sesuai, sebanyak 14 pasien (60,9%) yang mendapatkan dosis terapi yang sesuai, sebanyak 2 pasien (8,7%) yang mendapatkan dosis terapi yang tidak sesuai dan sebanyak 7 pasien (30,4%) dosisnya tidak bisa diidentifikasi karena tidak adanya data berat badan dari pasien dan kategori atau jenis pemberian obat yang salah.

Pasien yang mendapatkan dosis yang sesuai yaitu pasien yang mendapatkan OAT dalam bentuk kombinasi dosis tetap (KDT). Semua pasien yang mendapatkan OAT KDT mendapatkan dosis 3 tablet 4 KDT. Adapun masing-masing dosis kombinasi dari KDT yaitu 75 mg INH, 150 mg Rifampisin, 400 mg Pirazinamid, 275 mg Etambutol. Penentuan dosis terapi kombinasi dosis tetap 4 obat berdasarkan rentang dosis yang telah ditentukan oleh WHO merupakan dosis yang efektif atau masih termasuk dalam batas dosis terapi dan non toksik.²²

Pasien yang mendapatkan dosis terapi yang tidak sesuai yaitu dua pasien. Pada pasien pertama pemberian jenis obat streptomisin, etambutol, isoniazid, dan rifampisin dosisnya berada di luar rentang terapeutic dari dosis OAT yang direkomendasikan. Pemberian dosis yang berada di bawah rentang terapeutic tidak dapat memberikan efek atau bahkan dapat menyebabkan resistensi dari kuman *M tuberculosis* yang berakibat pada kegagalan pengobatan atau kekambuhan.

Pemberian dosis yang melebihi dosis dari rentang terapeutic dapat meningkatkan toksisitas obat.²³

6. Kajian interaksi obat

Kajian mengenai interaksi obat dalam terapi pada pasien TB dengan infeksi HIV dilakukan dengan melakukan suatu tinjauan menurut literatur *Drug Interaction Facts*.²⁴

Dari hasil penelitian, berdasarkan literatur *Drug Interaction Facts* diperoleh interaksi obat terjadi pada 23 pasien rawat inap TB dengan infeksi HIV dengan 21 jenis interaksi obat dan 490 kejadian interaksi obat yang dapat dilihat pada lampiran 3 halaman 76. Tingginya angka kejadian interaksi obat ini berkaitan dengan banyaknya obat yang dikonsumsi pasien akibat beragam penyakit yang muncul pada pasien TB dengan infeksi HIV/AIDS. Akan tetapi tidak semua interaksi obat bermakna secara klinis, walaupun secara teoritis mungkin terjadi. Perubahan efek obat akibat interaksi obat sangat bervariasi diantara individu karena dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti dosis, kadar obat dalam darah, rute pemberian obat, metabolisme obat, durasi terapi dan karakteristik pasien seperti umur, jenis kelamin, unsur genetik dan kondisi kesehatan pasien.

Berikut ini merupakan interaksi obat berdasarkan tingkat signifikansi. yang mengacu pada *Drug Interaction Facts*.

Tabel 7. Signifikansi dari interaksi obat berdasarkan *drug interaction facts*

Signifikansi	Persentase jenis obat yang berinteraksi	Obat (presipitan)	Obat2 (obyek)	Jumlah pasien	Jumlah kasus
1	2 (11,1%)	Rifampisin	Isoniazid	21	133
		Rifampisin	Prednisone, metil, prednisolon, deksametason	6	
2	6 (33,3%)	Rifampisin	Eritromisin	4	13
		Rifampisin	Flukonazol	12	60
		Rifampisin	Diazepam	1	1
		Rifampisin	Ondansetron	1	1
		Streptomisin	Sefotaksim	2	12
		Prednisone, Metil prednisolon	Flukonazol	3	3
3	0	-	-	-	-
4	3 (16,7%)	Rifampisin	Zidovudine (AZT)	1	3
		Etambutol	Antasida	3	20
		Asetaminofen	Zidovudine (AZT)	1	1
5	10 (55,6%)	Isoniazid	Antasida	3	20
		Isoniazid	Asetaminofen	7	15
		Isoniazid	Prednisone, metil prednisolon, Deksametason	8	34
		Isoniazid	Diazepam	1	1
		Rifampisin	Asetaminofen	6	13
		Rifampisin	Pirazinamid	19	135
		Asetaminofen	Furosemid	1	6
		Antasida	Eritromisin	2	6
		Antasida	Ranitidin	1	3
		Ciprofloxacin	Furosemid	1	6

Tabel 7 menunjukkan tingkat signifikansi dari interaksi obat yang terjadi berdasarkan literatur. Dengan mengetahui tingkat signifikansi interaksi obat dapat ditentukan prioritas dalam hal monitoring pasien.²⁴ Signifikansi interaksi ditinjau dari 3 raktor, yaitu *onset* (waktu yang dibutuhkan sehingga efek interaksi obat muncul), *severity* (keparahan yang ditimbulkan oleh interaksi tersebut) dan dokumentasi (jumlah dan kualitas literatur atau penelitian yang menerangkan interaksi tersebut).²⁴

Signifikansi interaksi obat menggunakan kisaran angka 1 hingga 5. Angka signifikansi 1,2,3 menggambarkan kejadian interaksi akan mengakibatkan keparahan, kemungkinan mengancam jiwa dan data-datanya telah terdokumentasi dengan baik. Adapun angka signifikansi 4 dan 5 menunjukkan tingkat keparahan rendah serta tidak didukung dengan data yang memadai.²⁴ Tingkat signifikansi 1 menunjukkan risiko yang ditimbulkan berpotensi mengancam individu atau dapat mengakibatkan kerusakan yang permanen.²⁴ Dari Tabel 7 dapat dilihat untuk tingkat signifikansi 1 jumlah jenis obat yang berpotensi mengalami interaksi yaitu 2 (11,1%) dengan jumlah pasien yaitu 28 pasien dan 139 jumlah kasus. Untuk tingkat signifikansi ini interaksi yang paling banyak terjadi yaitu interaksi antara rifampisin dengan isoniazid dengan jumlah kasus yaitu 133 kasus yang terjadi pada 21 pasien. Banyaknya jumlah kasus yang terjadi ini dikarenakan rifampisin dan isoniazid merupakan komponen mayor dari kombinasi OAT yang diberikan pada pasien TB. Rifampisin dapat meningkatkan hepatotoksitas dari INH, kombinasi ini tidak menyebabkan hepatotoksitas pada sebagian besar penderita akan tetapi tetap diperlukan monitoring hepatotoksitas terutama bagi penderita penyakit hati dan penderita dengan asetilator lambat untuk isoniazid. Dari 21 pasien yang teridentifikasi terdapat 4 pasien dengan interaksi aktual dan sisanya dengan interaksi potensial.

Untuk tingkat signifikansi 2, efek yang ditimbulkan sedang, dapat menyebabkan kerusakan organ. Pengobatan tambahan, perawatan di rumah sakit diperlukan.²⁴ Jumlah jenis obat yang berpotensi mengalami interaksi yaitu 6 (33,3%) dengan jumlah pasien yaitu 23 pasien dan 90 jumlah kasus. Untuk tingkat signifikansi ini interaksi yang paling banyak terjadi yaitu interaksi antara rifampisin dengan flukonazol, dimana rifampisin dapat menginduksi sitokrom P-450 khususnya tipe 3A (CYP 3A) yang mengakibatkan turunnya konsentrasi serum obat-obatan yang dimetabolisme oleh isoenzim tersebut. Interaksi flukonazol dengan rifampisin dapat

menurunkan kadar plasma dari flukonazol sehingga mengurangi aktivitasnya sebagai antifungi.²⁴ Dari data yang ada tidak dilaporkan mengenai efek penurunan kadar flukonazol dalam darah.

Untuk signifikansi 3 efek dapat ditoleransi pada sebagian kasus yang dilaporkan. Penanganan khusus biasanya tidak dibutuhkan.²⁴ Dari data interaksi obat yang diperoleh tidak terdapat interaksi obat dengan tingkat signifikansi 3.

Jumlah jenis obat yang mengalami interaksi dengan tingkat signifikansi 4 yaitu 23 (16,7%) jenis obat dengan jumlah pasien yaitu 5 pasien dan 24 jumlah kasus. Tingkat signifikansi 4 ini menunjukkan efek yang dihasilkan dapat berbahaya dimana respons farmakologi dapat berubah sehingga diperlukan terapi tambahan akan tetapi interaksi obat belum pasti terjadi dengan data sangat terbatas. Interaksi yang paling banyak terjadi yaitu interaksi antara etambutol dengan antasida dengan jumlah kasus yaitu 20 kasus yang terjadi pada 3 pasien. Interaksi dari etambutol dengan antasida menyebabkan penghambatan dan pengurangan absorpsi etambutol oleh garam aluminium.²⁴

Untuk tingkat signifikansi 5 efek dapat ditoleransi dan penanganan khusus biasanya tidak dibutuhkan. Jumlah jenis obat yang mengalami interaksi dengan tingkat signifikansi 5 yaitu 10 (55,6%) jenis obat dengan jumlah pasien yaitu 49 pasien dan 239 jumlah kasus. Interaksi yang paling banyak terjadi yaitu interaksi antara rifampisin dengan pirazinamid. Mekanisme interaksi dari rifampisin dengan pirazinamid tidak diketahui akan tetapi interaksi ini dapat menyebabkan penurunan kadar serum dari rifampisin sehingga dapat mengurangi efek dari rifampisin.²⁴

KESIMPULAN DAN SARAN

Pola penggunaan OAT pada pasien dengan koinfeksi TB-HIV/AIDS didapatkan yaitu penggunaan OAT kategori 1 fase intensif dengan persentase 61,7%, kemudian disusul dengan penggunaan kombinasi streptomisin dengan etambutol yaitu dengan persentase 12%. Adapun penggunaan jenis OAT isoniazid dan rifampisin mempunyai persentase masing-masing yaitu 6%, sedangkan penggunaan OAT kategori 1 fase lanjutan mempunyai persentase 3%.

Berdasarkan standar Pedoman Pengobatan Nasional (PPN) tahun 2008 persentase pengobatan yang sesuai yaitu 74% dan yang tidak sesuai yaitu 26%. Persentase kesesuaian untuk dosis yaitu dosis yang sesuai 60,9%, tidak sesuai yaitu 8,7% dan persentase dosis yang tidak bisa diidentifikasi yaitu 30,4%.

Interaksi obat terjadi pada ke-23 pasien TB-HIV/AIDS dengan persentase jenis obat yang berinteraksi yaitu signifikansi 1 dengan persentase 11,1%, signifikansi 2 yaitu 33,3%, signifikansi 3 yaitu 0%, signifikansi 4 dengan persentase 16,7%, dan untuk signifikansi 5 dengan persentase 55,6%

KEPUSTAKAAN

1. Departemen Kesehatan RI. Kebijakan Nasional Kolaborasi TB-HIV. 1st ed. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta, 2007.
2. Herryanto *et al.* Riwayat Pengobatan Penderita TB Paru Meninggal di Kabupaten Bandung. 2002 Available at: http://www.ekologi.litbang.departemen.kesehatan.go.id/data/voll%203/Herryanto_I.pdf
3. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Nasional Terapi Antiretroviral. Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 2004.
4. Jankel CA, Speedie SM. Detecting Drug Interactions: A Review of Literature. *Ann Pharmacother*, 1990;24:982-9.
5. Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM, Polack AE. Drug-Related Admissions to an Australian Hospital. *J. Clin Pharm Ther*, 1994;19:341-7.
6. Rahmawati F, R. Handayani, V. Gosal, Kajian Retrospektif Interaksi Obat di Rumah Sakit Pendidikan Dr. Sardjito Yogyakarta, *Majalah Farmasi Indonesia*, 2006;17(4):177-83.
7. Sinaga BJ. Karakteristik Penderita Tuberkulosis paru Basil Tahan Asam Positif Yang Mengalami Drop Out di Balai Pengobatan Penyakit Paru-Paru (BP4) Medan Tahun 2004-2008. Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sumatera Utara, Medan, 2009.
8. Hanum SYM. Hubungan Kadar CD4 Dengan Infeksi Jamur *Suferficialis* pada Penderita HIV Di RSUP Hadam Malik Medan. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Universitas Sumatera Utara, Sumatera, 2009.
9. Sudoyo AW, *et al.* Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, 2007.
10. Agustriadi, Ommy, Sutha. Aspek Pulmonologis Infeksi Oportunistik Pada Infeksi HIV/AIDS. Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, 2008.
11. Murzalina C. Procalcitonin Pada Pasien Sepsis Yang Telah Mendapat Perawatan di Ruang Rawat Intensif. Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, 2007.
12. Ismiyati, Veri. Faktor Risiko Bakteremia Pada Pasien Bangsal Infeksi Penyakit Dalam Disertai Pola Kuman dan Pola Kepekaan. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, 2006.
13. Gunawan SG. Farmakologi dan Terapi Edisi 5. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 2006.
14. Anonim a. PCP (Pneumonia Pneumocystis). Yayasan Spiritia, Jakarta, 2009.
15. Anonim b. Kotrimoksazol. Yayasan Spiritia, Jakarta, 2009.
16. Oehadian, Amaylia. Aspek Hematologi Tuberkulosis. Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, Bandung, 2003.
17. Shulman *et al.* Dasar Biologis dan Klinis Penyakit Infeksi, Edisi IV Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 1994.
18. Hasibuan, Poppy Anjelisa Z. Pemantauan Efektivitas Terapi Gentamisin Dosis Berganda Bolus Intra Venus Terhadap Infeksi Pada Penyakit Paru Obstruktif Kronis. Universitas Sumatera Utara, Medan, 2008.
19. BPOM. Informatorium Obat nasional Indonesia, BPOM, Jakarta, 2008.
20. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis, Edisi 2". Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 2007.
21. Departemen Kesehatan RI. Pharmaceutical Care untuk Penyakit Tuberkulosis. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta, 2005.
22. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. 2008.
23. Prihatni D, Ida P, Idaningroem S, Coriejati R. Efek Hepatotoksik Anti Tuberkulosis Terhadap Kadar Aspartate Aminotransferase dan Alanine Aminotransferase Serum Penderita Tuberkulosis Paru. Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/RS. Hasan Sadikin Bandung, Bandung, 2005.
24. Tatro D S. Drug Interaction Facts. 9th ed. Facts and Comparisons. S t. Louis. 2001.