

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Prinsip pengobatan tuberkulosis

Obat anti tuberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan tuberkulosis. Pengobatan tuberkulosis adalah salah satu upaya paling efisien untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari kuman tuberkulosis.¹⁸

Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip yaitu¹⁸ :

- 1) Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan OAT yang tepat yang mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah resistensi.
- 2) Diberikan dalam dosis yang tepat.
- 3) Ditelan secara teratur dan diawasi secara langsung oleh Pengawas Menelan Obat (PMO) sampai selesai pengobatan
- 4) Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang cukup terbagi dalam tahap awal serta tahap lanjutan untuk mencegah kekambuhan

Pengobatan TB harus selalu meliputi pengobatan tahap awal dan tahap lanjutan dengan maksud¹⁸ :

- 1) Tahap awal : Pengobatan diberikan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap ini dimaksudkan untuk secara elektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pengobatan tahap awal pada semua pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan. Pada umumnya dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya

penyulit, daya penularan sudah sangat menurun setelah pengobatan selama 2 minggu.

- 2) Tahap Lanjutan : Pengobatan tahap lanjutan merupakan tahap yang penting untuk membunuh sisa kuman yang masih ada di dalam tubuh khususnya kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan.

Jenis-jenis OAT lini pertama yang digunakan di Indonesia adalah sebagai berikut¹⁸ :

Tabel 2. Jenis OAT lini pertama

Jenis	Sifat
Isoniazid (H)	Bakterisidal
Rifampisin (R)	Bakterisidal
Pirazinamid (Z)	Bakterisidal
Streptomisin (S)	Bakterisidal
Etambutol (E)	Bakteriostatik

Paduan OAT yang digunakan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia sesuai rekomendasi *World Health Organization* (WHO) adalah¹⁸ :

- 1) Kategori 1 : 2(HRZE)/4(HR)3
- 2) Kategori 2 : 2(HRZE)S/5(HR)3E3
- 3) Kategori Anak : 2(HRZ)/4(HR) atau 2HRZA(S)/4-10HR
- 4) Obat yang digunakan dalam tatalaksana pasien TB resisten obat di Indonesia terdiri dari OAT lini ke-2 yaitu Kanamisin, Kapreomisin, Levofloksasin,

Etionamide, Sikloserin, Moksfiloksasin, dan PAS< serta OAT lini-1 yaitu pirazinamid dan etambutol.

2.2. Karakteristik OAT lini pertama

2.2.1. Isoniazid

Isoniazid adalah salah satu obat pilihan untuk obat lini pertama tuberkulosis. Fungsinya adalah untuk menghambat produksi dari asam mikolat, komponen dinding sel penting pada bakteri. Asam mikolat ini menyebabkan bakteri menjadi resisten terhadap kerusakan kimia dan dehidrasi, sehingga mencegah aktifitas efektif dari antibiotik hidrofobik. Selain itu, asam mikolat membuat bakteri mampu tumbuh didalam makrofag, bersembunyi dari sistem imun host. Oleh karena itu sangat penting memilih asam mikolat sebagai target obat.¹⁹

2.2.1.1. Mekanisme kerja

Mekanisme kerja utama dari isoniazid adalah dengan berfokus pada pembentukan berbagai senyawa reaktif yaitu *reactive oxygen species* (ROS).²⁰

Setelah isoniazid beredar dalam aliran darah, isoniazid akan berdifusi secara pasif masuk ke dalam tubuh bakteri, yang mana bentuk tidak aktif dari isoniazid akan diaktifkan oleh $MnCl_2$ ²⁰ dan enzim katalase-peroksidase^{20,21}. Enzim ini juga berfungsi untuk melawan kadar pH rendah ketika terjadi proses oksidatif yang mengubah radikal bebas oksigen menjadi H_2O_2 di dalam fagosom.²¹ Proses ini juga mengubah isoniazid menjadi bentuk aktifnya, dimana bentuk aktifnya ini akan berikatan dengan NADH di sisi aktif protein InhA. Kompleks ini akan menghambat elongasi dari rantai terakhir asam lemak dan karenanya pembentukan asam mikolat

dan dinding sel pun terhambat, sehingga juga menyebabkan *deoksiribonucleotida acid* (DNA) bakteri rusak, dan kemudian bakteri tersebut akan mati.^{20,21}

Kerja dari isoniazid sangat penting di minggu pertama pengobatan terutama pada bakteri yang cepat membelah. Pada bakteri yang lambat tumbuh, obat ini bekerja sebagai bakterisidal.²¹

2.2.1.2. Metabolisme kerja obat

Isoniazid diabsorpsi di traktus gastrointestinal, setelah diminum oral. Konsentrasi plasma tertinggi dicapai 1-2 jam setelah konsumsi. Jika dikonsumsi bersama makanan, maka bioavailabilitasnya akan berkurang. Sebagian besar beredar di dalam cairan, termasuk serebrospinal, kulit, sputum, paru, saliva, dan otot. Metabolisme utamanya adalah mengalami asetilasi di hepar, melewati beberapa proses dan diubah menjadi zat aktif oleh enzim mikrosomal hepatic. Metabolit aktif ini dapat menyebabkan hepatotoksitas.²²

Isoniazid diekskresikan dalam bentuk utuh dan metabolit melalui ginjal, dan juga lewat air susu ibu. Selain itu sebagian kecil diekskresi melalui saliva, sputum, dan feses. Waktu paruh isoniazid bervariasi dari 1-4 jam pada orang normal, dan memanjang pada gagal ginjal atau gagal hati.²²

2.2.2. Rifampisin

Rifampisin adalah salah satu OAT yang paling efektif, bersama dengan isoniazid, merupakan regimen dasar dari pengobatan tuberkulosis. Rifampisin ini aktif melawan bakteri yang tumbuh dengan cepat maupun yang tumbuh dengan lambat.²³

2.2.2.1. Mekanisme kerja obat

Rifampisin dapat dengan mudah berdifusi masuk menyebrangi membran sel karena karakteristik lipofiliknya. Aktivitas bakterisidal obat ini bergantung pada kemampuan obat ini untuk menghambat transkripsi *ribonucleotida acid* (RNA).²⁴

Mekanisme kerja obat ini adalah dengan berikatan pada beta subunit dari RNA Polimerase (RNAP) yang bergantung pada DNA sehingga menghambat transkripsi RNA. Komplek ikatan enzim dan obat ini menghambat inisiasi pembentukan rantai RNA dan juga elongasinya.^{21,25,26}

2.2.2.2. Metabolisme obat

Bioavailabilitas rifampisin diperkirakan mencapai 90-95% karena bentuknya yang siap diabsorpsi lewat traktus gastrointestinal. Kadar plasma tertinggi dari rifampisin dicapai setelah 2-4 jam sejak masuk lewat oral. Konsumsinya bersama makanan akan memperlambat tetapi tidak menurunkan absorpsi obat. Waktu paruh dari rifampisin adalah 1,5-5 jam dan memanjang pada kerusakan hati.^{22,26}

Sekitar 60-90% obat berikatan dengan protein plasma dan didistribusikan ke organ-organ dan cairan tubuh seperti ke paru, hepar, empedu, dan urin. Dan sebanyak 60-80% obat ini dimetabolisme di hepar. Sebagian kecil dari obat ini dimetabolisme menjadi formilrifampin yang memiliki efek bakterisidal 10%. Sekitar 15-30% obat dikeluarkan melalui ginjal dan hanya 7% dari obat ini yang dibuang lewat urin dalam bentuk aslinya. Sekitar 60-65% dari obat ini dibuang melalui empedu dan feses.²²

2.2.3. Pirazinamid

Pirazinamid adalah analog nikotamid yang penting diberikan sebagai OAT lini pertama bersama isoniazid dan rifampisin untuk pengobatan tuberkulosis. Pirazinamid membunuh 95% populasi dari mikroorganisme semi dormant yang hanya aktif pada suasana asam.²²

2.2.3.1. Mekanisme kerja obat

Pirazinamid bekerja secara bakteriostatik.²⁷ Pirazinamid dalam bentuk prodrug akan dikonversi menjadi asam pirazinoat oleh enzim piramidase bakteri. Asam pirazinoat dan analognya 5-kloro-pirazinamid dapat menghambat sintesis asam lemak dari bakteri.²⁷⁻²⁹

Pirazinamid mengganggu lalu lintas energi dan transport di membran bakteri. Akumulasi dari asam pirazinoat di dalam kondisi asam akan mengasamkan sitoplasma dan merusak sel bakteri.^{28,29}

2.2.3.2. Metabolisme obat

Pirazinamid dapat diabsorpsi dengan baik di traktus gastrointestinal. Rata-rata waktu yang diperlukan untuk mencapai kadar maksimal di darah adalah 1,6 jam. Sedangkan waktu paruhnya adalah sekitar 10-20 jam.^{22,27,29}

Pirazinamid dapat didistribusikan secara luas ke jaringan dan cairan, termasuk hepatobilier, paru, dan ginjal. Pirazinamid juga dapat masuk secara sempurna ke dalam cairan serebrospinal. Volume total distribusi di tubuh obat ini mencapai 1,57-1,84l/kg. Kadar obat yang berikatan dengan plasma rendah. Pirazinamid ini dihidrolisa oleh enzim deamidase mikrosomal menjadi asam pirazinoat, sebuah metabolit aktif, dan kemudian dihidroksilasi oleh enzim xanthine oksidase menjadi

asam 5-hidropirazinoat. Ekskresi pirazinamid sebagian besar dalam bentuk metabolit. Dalam 72 jam, sekitar 3% dalam bentuk pirazinamid yang tetap, 33% asam pirazinoat, dan 36% dalam bentuk metabolit lain diekskresikan melalui urin.^{22,29}

2.2.4. Etambutol

Etambutol adalah agen *antimycobacterial* yang termasuk dalam ethylaminobutan. Etambutol efektif bekerja melawan *Mycobacterium tuberculosis* tetapi tidak efektif melawan jamur, virus, dan bakteri lain.²²

2.2.4.1. Mekanisme kerja obat

Etambutol bekerja sebagai bakteriostatik melawan bakteri tuberkulosis dan bakteri yang resisten terhadap agen *antimycobacterial* lainnya.^{22,24,30}

Mekanisme kerja dari etambutol adalah menghambat sintesis metabolit penting dari metabolisme sel dan multiplikasi bakteri dengan menghambat pembentukan asam mikolat dan dinding sel. Penghambatan sintesis dinding sel dilakukan dengan menghambat arabinosyl transferases yang terlibat dalam sintesis dinding sel. Hal ini kemudian mengakibatkan permeabilitas dinding sel bakteri meningkat.^{22,30}

2.2.4.2. Metabolisme obat

Etambutol dapat diabsorpsi dengan baik secara oral. Kadar dalam plasma tertinggi dapat mencapai 4mg/l dan dicapai dalam 2-4 jam setelah konsumsi sebanyak 15mg/kgBB. Volume distribusi dapat mencapai 39% dan berikatan dengan protein plasma sebanyak 25%.²²

Distribusinya luas ke seluruh tubuh kecuali sistem saraf pusat. Penggunaan bersama dengan makanan akan mempengaruhi absorpsinya di traktus

gastrointestinal. Kadar dalam darah pada anak-anak lebih rendah dari pada orang dewasa. Metabolisme obat ini terjadi di hepar, dimana obat ini diubah menjadi bentuk metabolit aldehida tidak aktif dan asam karboksilat. Ekskresi dari etambutol sebanyak 50-70% melalui ginjal, sehingga ekskresi obat ini akan lebih lambat pada orang dengan gangguan ginjal.^{22,31}

2.2.5. Streptomisin

Streptomisin berasal dari isolasi *Streptomyces griseus*, dan merupakan antibiotik pertama yang sukses digunakan melawan tuberkulosis. Sayangnya resistensi terhadap streptomisin muncul tidak lama setelah digunakan karena penggunaannya sebagai monoterapi. Antibiotik ini termasuk ke dalam kelompok obat aminoglikosida. Penggunaan streptomisin seringkali diganti dengan penggunaan etambutol, sebab absorpsi oral dan toksisitas streptomisin lebih buruk daripada etambutol.^{23,24}

2.2.5.1. Mekanisme kerja obat

Streptomisin adalah aminoglikosida yang aktif melawan basil aktif yang sedang tumbuh. Cara kerja dari antibiotik ini adalah dengan menghambat inisiasi dari translasi untuk sintesis protein. Lebih spesifik, streptomisin bekerja dengan mengikat subunit 30S dari ribosom pada protein ribosomal S12 dan rantai rRNA 16 yang dikode gen rpsL dan rrs. Kedua kode gen yang sering menimbulkan resistensi. Ikatan streptomisin inilah yang kemudian menghambat pembentukan polipeptida sehingga proses translasi pun terhambat.^{23,24}

2.2.5.2. Metabolisme obat

Streptomisin tidak dapat diabsorpsi dengan baik oleh traktus gastrointestinal, tetapi melalui jalur intramuskular, antibiotik ini dapat berdifusi dengan baik ke dalam komponen ekstraseluler dari jaringan tubuh dan mencapai konsentrasi untuk efek bakterisidalnya, terutama pada kavitas tuberkulosis. Sebagian kecil normalnya masuk ke dalam cairan serebrospinal, dan biasanya penetrasi ke cairan serebrospinal ini akan meningkat jika terjadi inflamasi pada selaput otak.³²

Waktu paruh dari antibiotik ini adalah 2-3 jam, yang biasanya akan memanjang pada bayi baru lahir, orang tua, maupun pasien dengan gagal ginjal. Ekskresi dari streptomisin dalam bentuk utuh dan dikeluarkan melalui urin.³²

2.3. Faktor risiko kejadian efek samping OAT

Kejadian efek samping OAT sangat bervariasi, tergantung dari karakteristik obat dan masing-masing individu. Beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian efek samping OAT adalah usia, jenis kelamin, lama pemakaian obat, penyakit komorbid, dan penggunaan alkohol.³³

Pasien dengan usia lebih dari 60 tahun lebih berisiko mengalami efek samping dibandingkan usia yang lebih muda. Hal ini terjadi karena fakta bahwa pasien dengan usia tua memiliki metabolisme yang lebih lambat karena penurunan aktivitas enzimatik, menurunkan *clearance* hepar, dan menurunkan availabilitas kofaktor endogen.³³

Selain itu jenis kelamin laki-laki juga berhubungan secara signifikan dengan kejadian efek samping OAT, terutama hepatotoksik, sebagai faktor pelindung dari kejadian efek samping ini. Hal ini disebabkan oleh karena aktivitas androgen yang

meningkatkan aktivitas enzim mikrosomal hepar, sehingga laki-laki dapat memetabolisme obat dengan lebih efektif. Meskipun hubungan antara jenis kelamin dan efek samping obat ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.³³

Durasi pemberian obat juga bisa menjadi salah satu waktu yang mempengaruhi kejadian efek samping OAT. Semakin lama durasi pemberian obat, maka semakin lama paparan metabolit toksik terhadap tubuh kita dan risiko untuk menimbulkan efek samping akan lebih besar.³³

Selain itu, penyakit komorbid seperti HIV, penyakit ginjal, keganasan, maupun penyakit ginjal dapat meningkatkan risiko kejadian efek samping OAT. Hal ini terutama berhubungan dengan sistem imun pada pasien dan metabolisme obat, yang dapat menimbulkan efek samping yang lebih berat lagi.³³

2.4. Efek samping OAT

2.4.1. Isoniazid

2.4.1.1. Efek samping ringan

Mual, muntah, dan nyeri pada bagian epigastrik dapat timbul pada permulaan pengobatan, terutama jika isoniazid digunakan sebagai obat untuk profilaksis. Penggunaan obat dua jam setelah pertama makan disertai penggunaan obat simtomatik dapat mengurangi gejala.¹⁰

Peningkatan enzim hepar asimtomatik juga sering terlihat pada 10-20% pasien. Peningkatan enzim ini mencapai tiga kali dari nilai normal kadar alanin aminotranferase, yang kemudian akan kembali normal seiring berjalannya pengobatan.^{10,34}

Arthralgia juga bisa terjadi namun merupakan komplikasi yang tidak sering ditemukan. Biasanya berespon pada pemberian *nonsteroid anti-inflammation drugs* (NSAID). Selain itu perubahan perilaku yang disertai nyeri kepala, insomnia, disforia, iritabilitas, agitasi, ansietas, dan somnolent dapat terjadi. *Acne* pada wajah dan punggung juga sering tampak dan menghilang ketika pemberian isoniazid dihentikan. Selain itu pruritus dan demam sering muncul setelah mendapat terapi isoniazid.^{10,34}

2.4.1.2. Efek samping berat

Terapi dengan OAT dapat mempengaruhi sistem saraf pusat dan perifer, yang dapat menurunkan ketahanan pasien. Gejala psikiatri dan neurologi dapat terjadi, misalnya psikosis, kejang konvulsif, *mental confusion*, dan koma. Gejala-gejala ini meskipun jarang terjadi tetapi lebih parah dan sulit untuk didiagnosis.³⁵ Diagnosis gejala ini harus dibedakan dari meningitis tuberkulosa dan ensefalopati hepatica.¹⁰

Gangguan hematologi seperti trombositopenia dan vaskulitis adalah salah satu komplikasi yang terjadi akibat hipersensitivitas.³⁶ Sedangkan neuropati perifer terjadi pada sekitar 20% pasien, dan merupakan kejadian komplikasi yang tergantung pada dosis pemberian. Lebih sering terjadi pada dosis yang lebih tinggi dari 300mg/hari. Kejadian efek samping ini akan semakin meningkat dengan adanya penyakit diabetes, alkoholisme, kurang gizi, infeksi HIV, gagal ginjal, kehamilan, dan menyusui.¹⁰

Gangguan yang paling sering terjadi adalah hepatitis. Risiko kejadian hepatitis akan semakin meningkat pada pemberian bersama dengan rifampisin, pemberian pada orang-orang dengan penyakit hepar, usia tua, alkoholisme, dan setelah

melahirkan. Hepatitis berat dapat terjadi meskipun lebih jarang. Pemberian obat harus dihentikan atau digantikan dengan obat lain.^{10,34}

Reaksi hipersensitivitas terhadap rifampisin juga dapat menimbulkan kejadian *systemic lupus erythematosus* (SLE)^{9,10,34}

2.4.2. Rifampisin

2.4.2.1. Efek samping ringan

Gejala mual, anoreksia, dan nyeri abdomen dapat terjadi pada pasien dengan pengobatan rifampisin. Tetapi reaksi ini tidak menyebabkan pemberian obat dihentikan.¹⁰

Selain itu efek samping yang sering terlihat dan sudah umum diketahui adalah cairan tubuh seperti airmata, keringat, dan urin yang dapat berwarna kemerahan.¹⁰

Reaksi kulit yang sering muncul adalah pruritus, dengan atau tanpa eritema. *Flu-like syndrome*, kelelahan, nyeri kepala, sesak napas, dan ataksia juga merupakan efek samping yang kadang-kadang timbul pada pengobatan dengan rifampisin.^{10,34}

2.4.2.2. Efek samping berat

Eksantema dapat terjadi karena penggunaan rifampisin maupun kombinasi obat lain dengan rifampisin. Jika eksantema terjadi maka pengobatan harus segera dihentikan dan harus diidentifikasi obat mana yang menyebabkan eksantema.^{10,34}

Hepatotoksisitas yang ditandai dengan peningkatan sementara dan tanpa gejala dari kadar serum bilirubin dan enzim hepar, namun biasanya peningkatan ini akan kembali normal dengan sendirinya. Hanya saja, *cholestatic hepatitis* dapat terjadi

pada pengobatan rifampisin sendiri maupun kombinasi dengan isoniazid dan obat lainnya.³⁷

Reaksi imunologi seperti trombositopenia, eosinofilia, anemia hemolitik, agranulositosis, vasculitis, nefritis akut, dan syok sepsis dapat terjadi setelah pemberian rifampisin. Meskipun reaksi ini jarang muncul, tetapi reaksi ini tergolong berat dan pemberian obat perlu dihentikan.^{9,10,34}

2.4.3. Pirazinamid

2.4.3.1. Efek samping ringan

Gejala gastrointestinal juga dapat ditimbulkan oleh pemberian pirazinamid, seperti mual, muntah, dan anoreksia. Selain itu kejadian hiperuricemia dan arthralgia pada pasien tanpa gout dapat terjadi, dimana mekanisme kejadian arthralgia berhubungan dengan adanya asam pirazinoat yang dihasilkan dari metabolisme pirazinamid. Jarang menyebabkan penghentian pemberian obat atau pengurangan dosis. Kedua gejala ini juga biasanya berespon baik terhadap pemberian aspirin dan NSAID lainnya.^{10,34}

Reaksi kulit yang terjadi bisa berupa eksantema dan pruritus, dan merupakan akibat dari reaksi hipersensitivitas. Karenanya kedua gejala ini berespon baik terhadap antihistamin. Selain itu dermatitis juga dapat terjadi akibat reaksi fotosensitif yang ditimbulkan oleh pirazinamid.¹⁰

2.4.3.2. Efek samping berat

Eksantema dan pruritus yang berat dapat terjadi sampai menyebabkan pemberian pirazinamid dihentikan. Selain itu dapat juga timbul rhabdomyolisis dengan mioglobinuria dan gagal ginjal.^{10,34}

Hepatotoksisitas dapat terjadi juga pada pemberian pirazinamid, dan merupakan obat yang paling hepatotoksik. Oleh karena itu pemberian pirazinamid harus diawasi dengan baik dosis yang sesuai.^{10,34}

2.4.4. Etambutol

Pada dasarnya etambutol dapat ditoleransi dengan baik dan tidak menimbulkan efek samping yang berarti. Sebagian besar efek samping yang timbul sangat bergantung pada dosis dan waktu pemberian, dan umumnya terjadi pada dosis pemberian yang lebih tinggi dari 15 mg/kg.¹⁰

Efek samping yang paling sering timbul adalah neuritis retrobulbar dimana pasien akan mengalami gejala seperti pandangan kabur, penurunan visus, skotoma sentral, dan buta warna.⁹ Dosis yang lebih tinggi akan meningkatkan kejadian toksisitas okuler. Biasanya neuritis ini reversibel jika dideteksi dini dan dihentikan pemberiannya. Selain itu, kejadian neuritis retrobulber ini juga tergantung pada dosis serta durasi pemakaian obat. Faktor risiko kejadian retrobulbar neuritis ini adalah gagal ginjal dan usia tua.¹⁰

2.4.5. Streptomisin

Penggunaan streptomisin seringkali digantikan dengan penggunaan etambutol. Hal ini disebabkan oleh resistensi streptomisin dan efek toksisitasnya yang lebih berat daripada etambutol.³⁸

Efek samping berat yang sering timbul akibat penggunaan obat streptomisin adalah gatal-gatal pada kulit, *rash*, maupun reaksi anafilaksis. Selain itu streptomisin juga sudah terkenal dengan efek ototoksisitasnya, sehingga pada pasien yang mengalami efek samping streptomisin, sering dijumpai gangguan

pendengaran atau tuli tanpa adanya serumen yang menyumbat lubang telinga. Selain itu sering juga terjadi gangguan keseimbangan yaitu kepala terasa berputar disertai vertigo dan nistagmus³⁸

2.5. Mekanisme terjadinya efek samping OAT

2.5.1. Hepatotoksisitas

Proses terjadinya hepatotoksisitas dipicu oleh partikel obat tertentu atau turunan metabolitnya. Peningkatan enzim yang berperan dalam metabolisme obat seperti isoniazid yaitu *N-acetyltransferase-2* (NAT2) dan enzim sitokrom P4502E1 (CYP2E1) dapat menentukan terjadinya hepatotoksisitas. NAT2 mengubah isoniazid menjadi asetil isoniazid, yang kemudian akan dihidrolisa asetil hidrazin. Asetilhidrazin ini dengan bantuan CYP2E1 menjadi N-hidroksiasetil hidrazin, yang lebih lanjut lagi akan diubah menjadi asetildiazin. Asetildiazin inilah yang nantinya akan pecah menjadi radikal bebas yang dapat berikatan kovalen dengan makromolekul di hepar, dan menyebabkan terjadinya kerusakan hepar.³⁹

Rifampisin, merupakan obat yang menginduksi enzim metabolik yaitu enzim sitokrom p450. Aktivasi enzim ini menyebabkan terjadinya peningkatan metabolisme dari isoniazid sehingga meningkatkan hidrazin dan metabolit toksik lainnya. Metabolit aktif dari metabolisme OAT ini menyebabkan produksi ROS meningkat, yang menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid dan kematian sel. Kematian sel ini yang menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas akibat OAT.³⁹

2.5.2. Reaksi kulit

Ada beberapa jenis reaksi kulit yang sering timbul akibat penggunaan OAT yaitu⁴⁰ :

- 1) Eksantema makulopapular / *Measles-like*
- 2) Sindrom Hipersensitivitas Obat
- 3) Sindroma Steven Johnson
- 4) *Fixed Drug Eruption*
- 5) Erupsi obat Lichenoid
- 6) Vaskulitis Kutaneous

Terdapat beberapa hipotesis mengenai patogenesis terjadinya reaksi hipersensitivitas kulit ini. Teori haptan yang mengatakan bahwa molekul kecil seperti obat, yang disebut haptan, yang pada keadaan normal tidak bersifat antigenik atau immunogenik, dapat berubah sifat karena berikatan kovalen dengan protein atau peptida yang lebih besar. Selain itu, ada pula obat yang meskipun tidak berikatan dengan protein ataupun peptida, tetapi berikatan dengan reseptor sel T atau sel MHC, dan kemudian mengaktifkan sel T. Kondisi ini diperparah apabila ambang aktivasi sel T menurun karena adanya disregulasi dari sistem imun, seperti pada infeksi HIV/ infeksi herpes.⁴⁰

2.5.3. Neuropati perifer

Neuropati perifer ditandai dengan adanya polineuropati simetris pada hampir semua kasus. Gejala awal yang muncul adalah perasaan geli, seperti tertusuk dan terbakar pada kaki maupun ujung tumit. Pada tahap yang lebih lanjut, kemampuan sensorik juga dapat hilang.⁴¹

Neuropati perifer ini biasanya disebabkan oleh aktivitas isoniazid. Toksisitas isoniazid dapat disebabkan karena terjadinya defisiensi piridoksin / vitamin B6 dan *gamma amino butyric acid* (GABA). Mekanisme terjadinya defisiensi piridoksin

paling tidak ada dua mekanisme. Yang pertama, metabolit isoniazid yang langsung menempel dan menghambat aktivasi spesies piridoksin. Yang kedua, isoniazid menghambat enzim piridoksin fosfokinase, yang dibutuhkan untuk mengaktifkan piridoksin menjadi piridoksal 5 fosfat, kofaktor pada reaksi *pyridoxine-dependent*. Terjadinya defisiensi piridoksin ini yang menyebabkan terjadinya neuropati perifer akibat isoniazid.⁴¹

2.5.4. Nefrotoksisitas

Mekanisme terjadinya kerusakan ginjal akibat OAT masih belum banyak diketahui. Beberapa penelitian mengatakan bahwa kerusakan ini terjadi akibat reaksi hipersensitivitas tipe I atau tipe III, yang terutama diinduksi oleh antigen rifampisin, dimana antibodi anti-rifampisin membentuk kompleks imun yang mengumpul di pembuluh ginjal, endotel glomerulus, dan daerah interstitial. Reaksi ini menyebabkan terjadinya dua perubahan patologi pada ginjal. Penumpukan kompleks imun di pembuluh darah menyebabkan konstiksi vaskuler dan iskemi tubuler, yang menyebabkan terjadinya nekrosis tubuler akut, sedangkan penumpukan kompleks imun di daerah interstitial dapat menyebabkan terjadinya nefritis interstitial akut.⁴²

2.5.5. Neuritis retrobulber

Neuritis retrobulber paling sering disebabkan oleh etambutol. Mekanisme terjadinya toksisitas ini masih belum diketahui secara jelas, namun ada hipotesis mengenai peran etambutol sebagai agen *chelating* yang mengganggu sistem enzim yang mengandung logam di struktur asam nukleat pada *Mycobacteria*. Mekanisme

toksistas etambutol sama dengan mekanisme tersebut, dengan menyebabkan terjadinya kerusakan pada kiasma optik dan nervus optikus.⁴³

2.5.6. Ototoksisitas

Hipotesis mengenai mekanisme terjadinya ototoksisitas pada penggunaan Streptomisin sebagai OAT ada beberapa macam. Yang pertama adalah karena terjadinya perubahan atau mutasi pada mitokondria sehingga rRNA pada sel organ menyerupai rRNA pada bakteri. Hal ini menyebabkan streptomisin akan berikatan dengan sel organ dan menyebabkan kerusakan sel melalui penurunan sintesis protein.⁴⁴

Hipotesis yang kedua adalah karena terjadinya kerusakan sel rambut pada organon korti. Streptomisin yang dibawa oleh aliran darah sampai ke koklea dan masuk ke dalam sel rambut dalam meningkatkan pembentukan metabolit aktif dan ROS. Pembentukan metabolit aktif dan radikal bebas ini akan memicu terjadinya mekanisme apoptosis sel yang kemudian akan berujung pada kematian dan kerusakan sel koklea.⁴⁴

2.5.7. Gangguan muskuloskeletal

Rasa nyeri dan sakit pada otot dan sendi sering terjadi sebagai efek samping yang berhubungan dengan banyak obat. Obat-obat yang sering menimbulkan efek samping ini adalah pirazinamid dan isoniazid. Selain itu golongan aminoglikosida yaitu streptomisin dapat menimbulkan gangguan elektrolit yang menyebabkan kram dan nyeri otot.⁴¹

2.6. Jenis-jenis penyakit komorbid

Penyakit komorbid yang sering memperberat tuberkulosis dapat dibedakan menjadi penyakit menular dan penyakit tidak menular.¹⁴

Tabel 3. Jenis-jenis penyakit komorbid

Penyakit Komorbid Tidak Menular	Penyakit Komorbid Menular
Diabetes mellitus	HIV/AIDS
Penyakit paru kronik	Penyakit Menular Seksual
Penyakit ginjal kronik	Infeksi terkait obat
Malabsorpsi	Infeksi akut paru
Malnutrisi	Infestasi kronik Helminthes
Penyakit kulit	Malaria
Sarcoidosis	
Kelainan Kongenital	
Penyakit autoimun	
Transplantasi organ	
Kanker	

Penyakit komorbid yang paling sering adalah HIV. Menurut penelitian, angka kejadian koinfeksi HIV-tuberkulosis mencapai 71%.⁴⁵ Pasien dengan penyakit komorbid HIV perlu dimonitor dengan baik pengobatannya sebab ada kemungkinan terjadinya interaksi obat antara OAT dengan antiretro viral (ARV) yang dikonsumsi oleh pasien. Selain itu kondisi imunologi pasien HIV yang jauh lebih rentan daripada orang normal juga perlu diwaspadai.¹⁴

Penyakit diabetes juga berperan penting dalam progresivitas penyakit tuberkulosis. Banyak penelitian sebelumnya yang telah menunjukkan hubungan kuat antara kejadian diabetes dengan tuberkulosis. Sebuah penelitian menunjukkan sebanyak 2 dari 8 orang pasien diabetes menderita tuberkulosis aktif. Selain itu tuberkulosis biasanya lebih sering timbul pada penderita diabetes dengan *insulin-dependent* dibandingkan dengan *non-insulin dependent*. Pada pasien dengan diabetes, perlu dilakukan pengecekan apakah diabetes pasien tersebut terkontrol atau tidak, sebab pasien diabetes yang tidak terkontrol lebih sering menderita koinfeksi tuberkulosis dibandingkan yang terkontrol.¹⁴

Penyakit komorbid lainnya adalah penyakit ginjal kronik, dimana pengobatan pada penderita tuberkulosis dengan penyakit komorbid ini harus benar-benar diperhatikan. Penyakit ginjal kronik akan mempersulit pengobatan tuberkulosis karena sebagian OAT diekskresikan melalui ginjal. Manajemen menjadi semakin sulit lagi apabila pengeluaran OAT dari tubuh membutuhkan proses hemodialisis. Oleh karena itu sangat penting untuk memonitor dengan tepat dosis dan durasi pemberian obat pada pasien dengan penyakit ginjal kronik.⁴⁶

Pasien pasca transplantasi organ juga memiliki kesulitan dalam pengobatannya sebab sangat perlu diperhitungkan efek samping dan interaksi obat yang mungkin terjadi antara OAT dengan obat immunosupresif yang diberikan untuk pasien tersebut, misalnya siklosporin, takrolimus, dan sirolimus. Meskipun begitu, keberhasilan pengobatan dengan rifampisin pernah dilaporkan dengan meningkatkan kadar obat immunosupresi 2-5 kali lipat.⁴⁶

2.7. Hubungan penyakit komorbid dan kejadian efek samping OAT

2.7.1. HIV

Mekanisme pasti mengenai bagaimana hubungan antara kejadian efek samping dengan HIV masih belum diketahui. Namun ada beberapa teori mengenai HIV yang mempengaruhi farmakokinetik dan metabolisme dari OAT karena terganggunya fungsi ginjal dan hepar.⁴⁷

Terkhusus kejadian neuropati perifer, yang berhubungan dengan penggunaan isoniazid, sehingga menimbulkan terjadinya defisiensi piridoksin, HIV sendiri juga sering kali menyebabkan terjadinya malnutrisi, termasuk kurangnya piridoksin. Hal inilah yang kemungkinan menjadi faktor predisposisi kejadian neuropati perifer. Selain itu, mual dan muntah yang menetap juga dapat timbul dan disebabkan oleh banyak hal, yaitu disfungsi saraf otonom yang mempengaruhi sistem gastrointestinal pada pasien dengan HIV.⁴⁷

Teori lain adalah mengenai defisiensi dan terganggunya sistem imun pada pasien dengan HIV sehingga timbul reaksi silang antara sel organ dengan OAT yang berujung pada terjadinya kerusakan sel organ.⁴⁷

2.7.2. Diabetes

Diabetes mellitus dapat menyebabkan disfungsi dari sistem imun, sehingga dapat meningkatkan risiko terkena infeksi tuberkulosis. Abnormalitas imun utama yang terjadi adalah fungsi abnormal sel polimorfonuklear, penurunan monosit perifer dengan kelainan fungsi fagositosis, produksi limfosit yang buruk dan terganggunya fungsi komplemen. Selain itu fungsi fisiologis paru juga terpengaruh. Tuberkulosis sendiri juga dapat meningkatkan kadar glukosa darah dan memicu

terjadinya diabetes latent atau terjadinya dekompensasi. Demam, inaktivitas, dan malnutrisi menstimulasi hormon stress yang menaikkan kadar gula darah.⁴⁸

Diabetes yang tidak terkontrol dapat mempengaruhi kejadian efek samping akibat OAT pada pengobatan tuberkulosis sendiri karena hipoglikemia dapat menurunkan bioavailabilitas dari rifampisin. Selain itu, pirazinamid dapat memperburuk kejadian hipoglikemia.⁴⁸

2.7.3. Penyakit Ginjal Kronik

Pada penyakit ginjal kronik, terjadi defisiensi sistem imun sehingga risiko terinfeksi tuberkulosis lebih besar. Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian efek samping OAT pada pasien ini adalah⁴⁹ :

- 1) Farmakokinetik obat, terutama obat yang ekskresi utamanya lewat ginjal. Faktor ini dapat mempengaruhi meningkatnya kadar obat dalam serum sehingga meningkatkan toksistasnya⁴⁹
- 2) Obat antituberkulosis yang menimbulkan toksisitas ini harus diganti dengan obat lain yang dapat digunakan atau setidaknya diturunkan dosisnya. Karena ini pengobatan tuberkulosis akan semakin lama⁴⁹
- 3) Adanya perubahan-perubahan patologi dari organ ginjal sehingga kejadian interaksi antara obat tidak dapat diprediksikan dengan pasti⁴⁹

2.7.4. Penyakit Keganasan

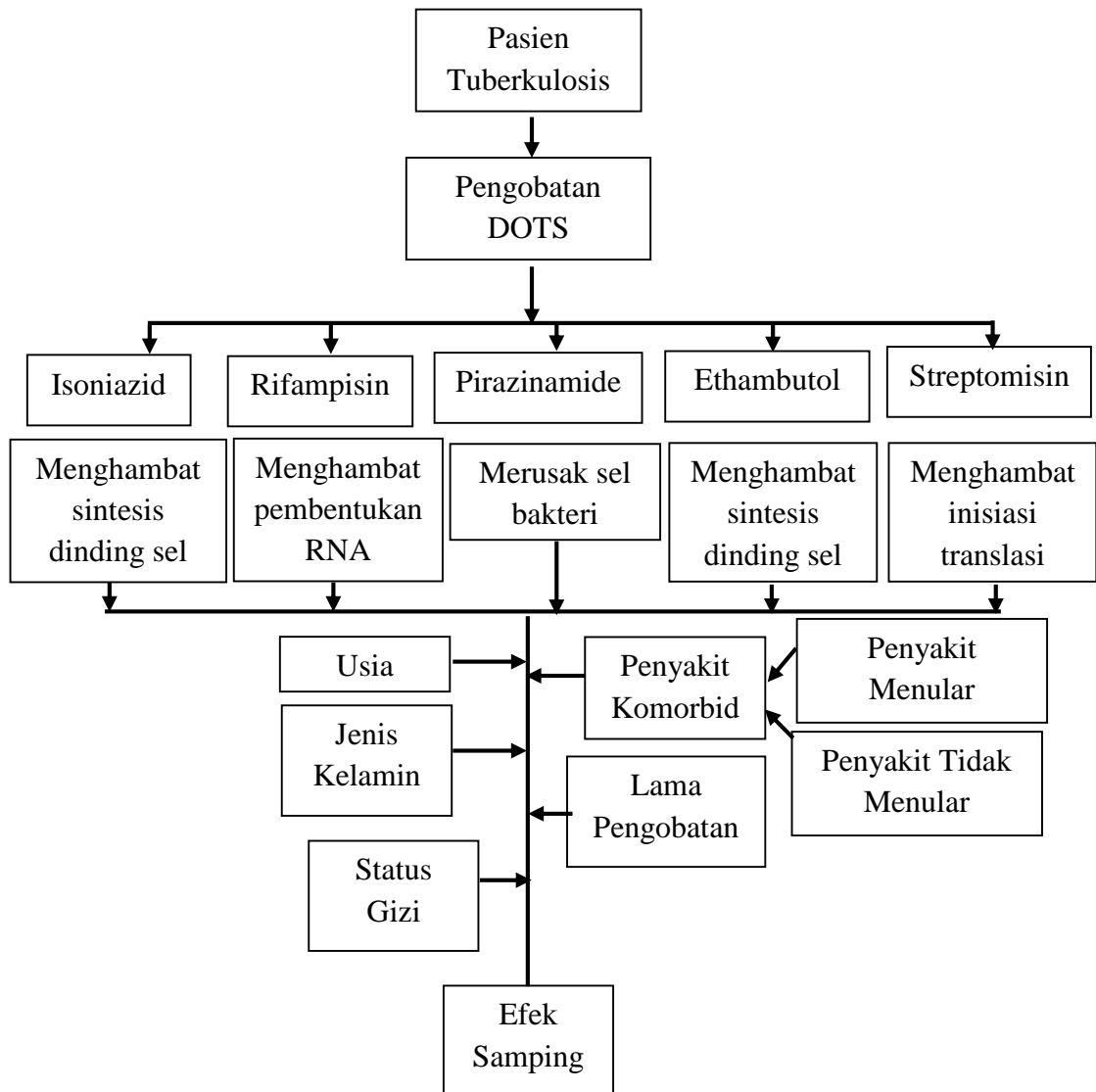
Mekanisme bagaimana hubungan antara penyakit keganasan dan kejadian efek samping OAT masih belum banyak diketahui. Namun, ada beberapa penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa efek samping OAT lebih banyak muncul setelah pemberian kemoterapi. Hal ini disebabkan karena sistem imun yang

tersupresi serta malnutri yang terjadi pada pasien dengan keganasan tersebut. Oleh karena itu dianjurkan pengobatan tuberkulosis dimulai sebelum kemoterapi dijalankan.⁵⁰

2.7.5. Pasca Transplantasi Organ

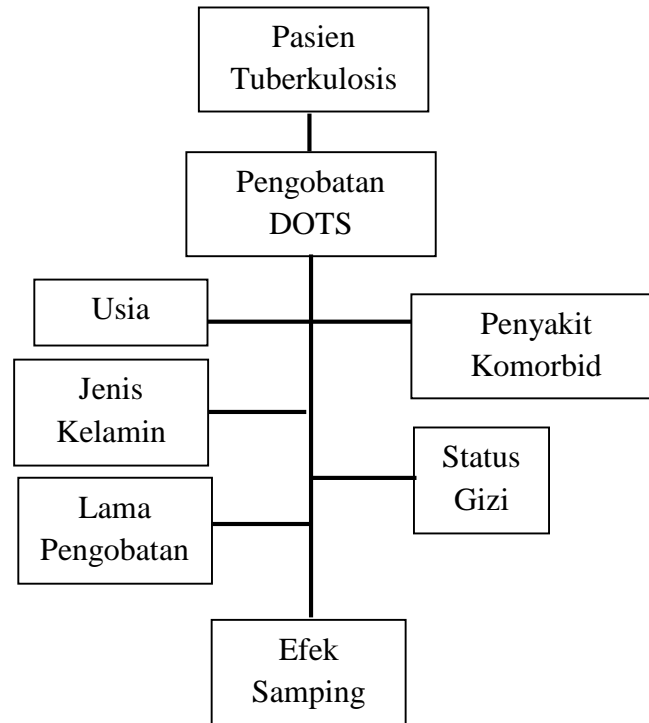
Kesulitan pengobatan OAT pada pasien setelah transplantasi organ adalah adanya interaksi obat terutama rifampisin. Meskipun rifampisin bekerja baik melawan infeksi tuberkulosis, tetapi penggunaan rifampisin dapat menginduksi enzim mikrosomal yang berfungsi memetabolisme siklosporin, tacrolimus, sirolimus, dan everolimus, dan juga mengganggu metabolisme dari kortikosteroid. Selain itu kejadian hepatotoksisitas dan gangguan penglihatan juga dapat terjadi.⁵⁰

2.8. Kerangka teori



Gambar 1. Kerangka Teori

2.9. Kerangka konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep