

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Sebagai acuan dalam melaksanakan penelitian, untuk dapat menambah teori dan mengevaluasi penelitian yang akan dilakukan diperlukan adanya hasil dari penelitian sebelumnya. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, dapat diketahui perbedaan dengan penelitian ini seperti terlihat dibawah ini:

Tabel 2.1 Penelitian Sebelumnya

Peneliti, Judul	Persamaan	Perbedaan
Halima <i>et al.</i> , (2019) Interaksi Obat Antituberkulosis dan Antidiabetes terhadap Efek Samping Obat pada Pasien Tuberkulosis-Diabetes Melitus di RSUD Al Ihsan Bandung	Sama-sama meneliti tentang interaksi obat dengan sampel adalah pasien TB	Perbedaannya terletak pada desainnya, dimana pada penelitian ini digunakan desain deskriptif, teknik sequential sampling sebagai teknik pengambilan sampel, instrumen penelitian ini dengan skala DIPS dan distribusi frekuensi sebagai analisis datanya.
Amalia (2020) Monitoring Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Kategori I Berdasarkan Algoritma Naranjo Pada Pasien TB Paru di Puskesmas Taman Kabupaten Sidoarjo	Sama-sama meneliti tentang efek samping obat dengan sampel adalah pasien TB, instrumen penelitian menggunakan Algoritma Naranjo dan analisis data menggunakan distribusi frekuensi	Perbedaannya terletak pada desainnya, dimana pada penelitian ini digunakan desain deskriptif, teknik sequential sampling sebagai teknik pengambilan sampel
Loresia <i>et al.</i> , (2020) <i>Drug Interaction Analysis In Hospitalized And Outpatient Care Of Asthma Patient In Adi Husada Undaan Wetan Hospital, Surabaya, Indonesia</i>	Sama-sama meneliti tentang interaksi obat dengan intrumen penelitian menggunakan <i>Drug Interaction Probability Scale</i> (DIPS) dan analisis data menggunakan distribusi frekuensi	Perbedaannya terletak pada desainnya, dimana penelitian ini menggunakan desain deskriptif, sampel pasiennya adalah pasien tuberkulosis, teknik sequential sampling sebagai teknik pengambilan sampel

B. Tinjauan Teori

1. Tuberkulosis

a. Pengertian

Gangguan akibat infeksi bakteri menular yang menyerang organ pernapasan adalah *Mycobacterium tuberculosis*. TBC menyebar ke bagian lain dari tubuh, seperti B. meninges, tulang, ginjal dan

kelenjar getah bening (Brunner, 2016). Tuberkulosis (TB) menjadi masalah kronis karena infeksi bakteri yang sudah lama dikenal masyarakat luas. Paru-paru menjadi organ yang paling utama diserang oleh bakteri ini, selain itu juga menyerang organ lain. (Muttaqin, 2014).

b. Etiologi

Mycobacterium tuberculosis memiliki panjang 1–4 mm dan ketebalan mencapai 0.3-0.6 mm serta memiliki bentuk batang. Kandungan lipid (lemak), bakteri ini menjadikannya tahan pada asam dan gangguan kimia atau fisik (Ardiansyah, 2013). Bakteri ini sering disebut sebagai basil tahan asam (BTA) meskipun dapat bertahan dalam tempat gelap dan lembab bakteri ini akan mati ketika dibawah cahaya langsung. Selama beberapa tahun bakteri ini dapat bertahan dan tidak aktif didalam tubuh manusia (Mertaniasih, 2019).

Udara yang dingin dan kering dapat menjadikan bakteri ini aktif kembali karena memiliki sifat aerobik. Saluran pernapasan menjadi jalan masuknya bakteri ini kedalam tubuh atau paru-paru sehingga menimbulkan infeksi dan mengakibatkan penyakit tuberkulosis yang mengancam jiwa. Lalu ada kompleks primer di kelenjar getah bening atau TB primer dan dapat disembuhkan pada lokasi yang terinfeksi (Ardiansyah, 2013).

c. Manifestasi klinis

Tanda dan gejala TB menurut Handayani & Sumarni (2021), antara lain:

- 1) Lebih dari dua minggu batuk dan lendir
- 2) Mengalami batuk atau muntah darah
- 3) Dada terasa sakit
- 4) Kesulitan bernafas

Antara orang dewasa dan anak-anak memiliki tanda dan gejala TB bervariasi, antara lain: (Laban, 2012)

- 1) Dewasa:
 - a) 3 minggu lebih mengalami batuk dan bisa sampai berdarah

- b) Kesulitan napas dan dada merasa sakit
- c) Tubuh lemas, penurunan BB dan nafsu makan
- d) Mengeluarkan keringat pada malam hari
- e) Lebih dari sebulan mengalami demam ringan (menggigil)

2) Anak:

- a) Adanya penurunan BB
- b) Menghilangnya nafsu makan
- c) Sering demam dengan intensitas lama
- d) Adanya oedema pada leher, ketiak dan selangkangan

d. Cara Penularan

Populasi perkotaan cenderung mendukung penularan dan berkontribusi secara signifikan terhadap peningkatan kasus TB. Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* biasanya terjadi melalui saluran pernapasan, dibandingkan dengan organ lain. Penularan penyakit ini terutama melalui inhalasi BTA. Bukti menunjukkan bahwa kemampuan ekonomi yang baik, perawatan rutin, serta ketatnya kontrol dalam pengobatan dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas (Sudoyo *et al.*, 2014).

Kehadiran bakteri di paru-paru orang yang terinfeksi adalah tanda tercepat penularan TB ke orang lain. Bakteri TBC menyebar sebagai tetesan udara dalam dahak ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin. Bakteri tuberkulosis berbentuk droplet kecil yang ada di udara serta dapat menyerang siapa saja yang menghirupnya. Tetesan yang tidak masuk ke tubuh orang yang melepaskannya dalam beberapa waktu hidup di udara dan saat tetesan menjadi kering, bakteri dapat menulari orang lain. Ketika bakteri terhirup dan memasuki orang paru, bakteri ini dapat membelah diri dan berkembang biak (Ardiansyah, 2013). Pasien TB saat batuk, sekitar 3.000 nukleus dikeluarkan. Bakteri ini akan menular saat didalam ruangan, di mana tetesan bertahan untuk waktu yang sangat lama (Wahid, 2013).

Risiko infeksi tergantung pada durasi dan kualitas pajanan terhadap agen infeksi. Anak dengan usia > 3 tahun memiliki risiko paling tinggi tertular, terendah pada masa bayi, dan risiko bertambah pada masa dewasa sampai usia tua. Semua pasien BTA(+) sangat menular. Oleh karena itu, dimungkinkan untuk memberikan 17% kepada orang lain. Sebaliknya, AFB(-) dianggap tidak menular (Mertaniasih, 2019).

e. Komplikasi

Penanganan pasien tuberkulosis yang tidak tepat menyebabkan komplikasi sebagai berikut: (Sudoyo *et al.*, 2014)

- 1) Komplikasi dini yaitu emfisema, efusi pleura, laringitis, enteritis, radang selaput dada dan artropati Poncet.
- 2) Komplikasi lanjutan yaitu *Soft Post Tuberculosis Obstruktive Syndrome* (SOPT), gangguan jalan napas, parenkim mengalami kerusakan berat, cardiopulmonary, karsinoma, fibrosis paru, teknik kinerja, amiloidosis, sindrom gangguan pernapasan.

f. Pengobatan Tuberkulosis

Menurut Laban (2012), tujuan pengobatan tuberkulosis adalah

- 1) Meningkatkan kesembuhan pasien
- 2) Mengurangi mortalitas
- 3) Mengurangi risiko kambuh
- 4) Mengurangi risiko penularan

Mengonsumsi OAT secara teratur dan patuh menjadi hal penting bagi pasien TB agar dapat sembuh. Mereka yang terkena dampak biasanya mengonsumsi OAT antara 6-8 bulan. Jika obat tidak diminum secara teratur, beberapa hal dapat terjadi, yaitu bakteri TBC menjadi kebal terhadap obat, mempersulit pengobatan, dan yang terburuk, bakteri dapat berkembang dan menginfeksi organ lain. Akibatnya, ketika bakteri yang resistan terhadap obat menyebar, butuh waktu lebih lama untuk pulih (Laban 2012).

Komponen yang paling penting pada pengobatan TB adalah OAT. (Kemenkes RI, 2014). Kehati-hatian harus mematuhi prinsip-prinsip berikut:

- 1) Pengobatan yang tepat berupa rejimen anti tuberkulosis.
- 2) Ketepatan pemberian dosis
- 3) Pengawasan PMO pada pasien TB dalam minum obat secara teratur.
- 4) Untuk mencegah kekambuhan pengobatan dilakukan dalam waktu yang cukup lama, terbagi menjadi stadium awal dan stadium lanjut.

OAT bukan merupakan obat tunggal melainkan kombinasi dari beberapa seperti isoniazid, rifampisin, pyrazinamide dan ethambutol pada fase booster; dan isoniazid, rifampisin pada stadium lanjut. Dalam beberapa kasus, injeksi streptomisin ditambahkan (Laban 2012). Sebelumnya, pasien TBC hanya minum satu obat. Ada banyak potensi resistensi obat bila hanya menggunakan satu obat karena sebagian besar bakteri penyebab TBC dapat dibunuh, tetapi beberapa tidak bisa. Sebagian kecil dari mereka dapat ditambahkan dengan cepat. Pengobatan TB yang dilaksanakan sesuai petunjuk, menggunakan setidaknya dua obat bakterisidal - primer dan sekunder dapat mencegah terjadinya resistensi obat. (Sudoyo *et al.*, 2014).

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang digunakan dalam pengobatan tuberkulosis antara lain: (Sudoyo *et al.*, 2014)

- 1) Golongan I (dua HRZE/4 H3R3) buat pasien TBC paru BTA (+), BTA (-).
- 2) Golongan II (dua HRZES/1 HRZE/H3R3E3) buat pasien ulangan pengobatan kategorinya I-nya gagal atau pasien yang kambuh.
- 3) Golongan III (dua HRZ/4 H3R3) buat pasien baru menggunakan BTA (-), Ro (+).

- 4) Golongan IV (RHZES + obat lini) buat pasien menggunakan tuberkulosis kronik.
- 5) Golongan IV (OAT lini dua atau H seumur hidup) buat pasien MDR TB.

Pengobatan tuberkulosis biasanya selesai pada bulan ke enam. Setiap hari selama 2 bulan pertama (fase lanjutan), selanjutnya 3 kali seminggu selama 4 bulan (fase progresif). Dalam beberapa kasus, pasien dapat meminumnya sampai dengan 3 bulan dengan intensitas setiap hari. Dan 3 kali seminggu selama 4 bulan. Risiko penularna akan berkurang jika pengobatannya efektif (Laban 2012). Menurut Kemenkes RI (2014), pengobatan untuk penderita TB adalah sebagai berikut:

- 1) Tahap aktif pengobatan

Pengobatan pada tahap aktif ditandai dengan pengobatan harian. Pengobatan pada tahap aktif dilalui oleh semua pasien baru dalam 2 bulan pertama. Pengobatan pada tahap aktif bertujuan untuk secara pasti mengurangi intensitas bakteri dalam tubuh pasien.. Peningkatan bertahap dilaksanakan untuk meminimalkan sejumlah kecil bakteri yang mungkin telah mengembangkan resistensi terhadap terapi bahkan sebelum pasien menerima terapi. Secara umum daya penularan pasien menurun setelah 2 minggu pertama berobat teratur tanpa komplikasi. Umumnya, sebelum masa intensif berakhir (2 bulan pengobatan), pasien mengalami hasil pemeriksaan dahak negatif.

Pada fase intensif, 4 obat berbeda digunakan. Menurut rekomendasi *World Health Organization*, kombinasi dosis tetap (KDT) harus digunakan agar risiko TB yang resistan berkurang. Penggunaan KDT mengurangi jumlah obat yang diminum, yang meningkatkan kepatuhan pasien serta kesalahan dalam resep berkurnag. OAT lini pertama yang direkomendasikan meliputi kombinasi isoniazid (H),

rifampisin (R), pirazinamid (Z), dan etambutol (E) dengan streptomisin atau streptomisin (S). *World Health Organization* merekomendasikan dalam fase pengobatan adalah 2RHZE/4RH pada pasien dengan TB baru kecuali resistansi terdeteksi. Fase aktif dapat dihentikan jika pasien berespon baik terhadap pengobatan. Pemantauan rutin terhadap respon terhadap pengobatan sangat penting untuk semua pasien. Respon terhadap pengobatan meliputi pemantauan berat badan dan efek samping pengobatan.

2) Tahap pengobatan lanjutan

Dalam tahap lanjutan, pasien menerima lebih sedikit obat, tetapi untuk jangka waktu yang lebih lama daripada fase intensif. Pada stadium lanjut, hanya rifampisin dan isoniazid yang dikonsumsi setiap harinya. Stadium lanjut ini sangat penting untuk membunuh bakteri membandel dan mencegah kekambuhan.

Kemenkes RI (2014) menyatakan bahwa terdapat beberapa kemungkinan terapi tergantung pada kategori pasien, beberapa terapi yang dapat digunakan untuk kategori yang berbeda tercantum pada tabel di bawah ini.:

Tabel 2.2 Regimen Pengobatan Tuberkulosis

Kategori	Kasus	Fase Intensif	Fase Lanjutan
I	Kasus baru dengan BTA positif; Radiografi AFB-negatif/positif dengan kelainan parenkim yang meluas; Kasus tuberkulosis ekstra paru berat	2HRZE	4H3R3
II	Pasien kambuh dengan tes hasil BTA positif atau pasien gagal pengobatan	2HRZES 1HRZE	53R3E3
III	Pasien baru dengan hasil BTA negatif tetapi hasil rotgen positif	2 HRZ	4H3R3
Sisipan	Pada akhir periode resusitasi, jika pasien yang baru dirawat dengan swab tipe 1 positif atau pasien positif tipe 2 lagi, hasil tes swab dahak selalu positif.	1 HRZE	

Informasi:

E = etambutol; H = isoniazid; R = rifampisin; Z = pirazinamid; S = streptomisin. Angka sebelum perawatan menunjukkan durasi perawatan dalam beberapa bulan. Angka indeks menunjukkan frekuensi pemberian per minggu. Jika tidak ada nomor indeks setelah obat, berarti obat tersebut diberikan setiap hari.

g. Tuberkulosis Resistan Obat (TB RO)

Resistensi terhadap bakteri ini didasarkan pada pemecahan kromosom secara spontan. Pengobatan tuberkulosis menyebabkan hambatan selektif pada populasi bakteri sehingga menyebabkan kematian bakteri yang rentan, sedangkan populasi mutan meningkat dan menyebabkan resistensi terhadap OAT (*acquired resistance*) (Kemenkes, 2020).

Resistensi pasien baru adalah resistensi terhadap obat TB bagi pasien yang tidak memiliki riwayat pengobatan atau pasien dengan riwayat pengobatan dibawah sebulan. Pasien ini terinfeksi oleh seseorang dengan bakteri resisten TB. Pasien ini dapat memperoleh bakteri resisten selama pengobatan atau terinfeksi kembali/terinfeksi terutama oleh orang dengan bakteri tuberkulosis yang resisten (Kemenkes, 2020).

h. Faktor Penyebab Tuberkulosis Resistan Obat (TB RO)

Ada beberapa faktor yang menyebabkan pasien TB menjadi resisten terhadap obat, antara lain: (Hulu *et al.*, 2020)

1) Faktor Agen

Agen atau patogen adalah bagian dari organisme menular atau bakteri yang dapat menyebabkan penyakit. Bakteri antigenik primer atau sekunder menyebabkan pasien menjadi resisten terhadap obat (Agustin, 2018).

2) Faktor *Host*

Karakteristik seseorang penting dalam patogenesis atau pengendalian, dimana kondisi inang yang heterogen tergantung pada budaya, keturunan, lokasi geografis, dan aspek ekonomi

masyarakat inang (Purnama, 2018). Agen inang penyebab resisten obat antara lain:

a) Usia

Usia menjadi determinan kuat perubahan perilaku terkait kematangan fisik dan psikologis pasien (Putri, 2018). Pada usia kerja, orang sering memiliki tingginya aktivitas fisik, maka bakteri TBC menular semakin besar, dan pada saat yang sama, setelah pubertas. Kemungkinan penyakit paru-paru berkurang secara signifikan (Kondoy *et al.*, 2014). Selain itu, anomali utama dalam pengobatan pada usia subur adalah karena mereka lupa dan menolak penyakit yang mereka miliki sehingga menyebabkan resistensi terhadap obat anti TB akibat anomali ini (Putri, 2018).

b) Jenis Kelamin

Jenis kelamin laki-laki pada kasus TB lebih dominan daripada wanita. Pria cenderung lebih banyak minum alkohol dan merokok dibandingkan wanita (Nizar, 2017). Tuberkulosis telah menginfeksi 30% populasi dunia. Sebagian besar infeksi ditemukan pada pria dimana wanita berada di urutan kedua dan anak-anak peringkat selanjutnya (Pamungkas, 2018).

c) Status gizi

Tuberkulosis adalah benih kuman bertambah yang berpautan tambah kemiskinan, tembelang zat makanan dan peraturan keimunan kaki yang lemah. Hubungan sirat-sirat tuberkulosis dan malnutrisi kira termin diketahui, tuberkulosis mendatangkan malnutrisi dan malnutrisi melenturkan peraturan keimunan kaki, mempersangat tren tuberkulosis laten bertambah menjabat benih kuman aktif. BMI rendah dan kurangnya timbangan elemen yang menyedang bagian dalam pemulihan TB dikaitkan tambah pertambahan akhir janji dan kekambuhan TB dan bisa

menjabat gelagat keparahan TB (Agustin, 2018). Status gizi mempengaruhi pemulihan dari pengobatan tuberkulosis, dengan kegagalan, interupsi dan kambuh karena kurangnya diet seimbang yang dinikmati oleh pasien tuberkulosis. Asupan nutrisi yang kurang ini mempengaruhi kemampuan tubuh untuk menyembuhkan penyakit TBC, sehingga proses penyembuhannya menjadi lebih sulit dan lebih mudah tertular penyakit TBC. (Sari, 2019).

d) Diabetes Melitus (DM)

Penderita diabetes memiliki kombinasi risiko mengalami TB. Risiko kambuh pada pasien DM juga dapat mengalami peningkatan. Pasien dengan TBDM memiliki infeksi yang lebih parah, beban bakteri tuberkulosis yang lebih tinggi. Pasien TB yang resisten obat semakin berkembang dengan adanya DM (Agustin, 2018). Penderita tuberkulosis paru dan diabetes harus meminum obatnya masing-masing sesuai dengan kondisinya. Efek samping obat yang berbeda digunakan adalah ringan (Aziz, 2019). Menurut penelitian Marta *et al.* (2014), pasien dengan riwayat diabetes 3,54 kali lebih mungkin untuk mengembangkan TB pleura dibandingkan pasien tanpa diabetes.

e) HIV

Pasien HIV-positif adalah kelompok yang paling rentan terhadap infeksi tuberkulosis, termasuk tuberkulosis yang resistan terhadap obat, dan berisiko lebih tinggi untuk mengembangkan tuberkulosis aktif, yang memiliki tingkat kematian yang tinggi. Akibat adanya pelemahan system imun pada pasien HIV menjadikannya lebih mudah untuk terserang TB (Kemenkes RI, 2020).

f) Riwayat terapi sebelumnya

Pasien yang telah menjalani terapi antituberkulosis (gagal, kambuh, pasien yang telah menghentikan terapi

antituberkulosis atau telah menjalani terapi antituberkulosis) menjadi hal penting TB resistan obat (Annisatuzzakiyah *et al.*, 2021).

g) Riwayat Efek Samping Obat

Ketidakpatuhan pasien dalam proses pengobatan mengakibatkan menjadi resisten terhadap obat. (Sriwahyuni, 2021).

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 364/MENKES/SK/V/2009. Efek samping OAT terbagi menjadi dua yaitu. efek samping ringan dan efek samping berat tercantum dalam tabel di bawah ini

Tabel 2.3 Efek Samping Ringan OAT

Efek Samping	Penyebab	Penatalaksanaan
Tidak ada nafsu makan, mual, sakit perut	Rifampisin	Semua OAT diminum malam sebelum tidur
Nyeri sendi	Pirasinamid	Beri Aspirin
Kesemutan s/d rasa terbakar di kaki	INH	Beri vitamin B6 (piridoxin) 100mg per hari
Warna kemerahan pada air seni (urine)	Rifampisin	Tidak perlu diberi apa-apa, tapi perlu penjelasan kepada pasien

Tabel 2.4 Efek Samping Berat OAT

Efek Samping	Penyebab	Penatalaksanaan
Gatal dan kemerahan kulit	Semua jenis OAT	Berikan anti-histamin dan meneruskan OAT Jika yang terjadi muncul kemerahan kulit, hentikan OAT hingga kemerahan hilang
Tuli	Streptomisin	Streptomisin dihentikan
Gangguan keseimbangan	Streptomisin	Streptomisin dihentikan, digantikan oleh Etambuto
Ikterus tanpa penyebab lain	Hampir semua OAT	Hentikan semua OAT sampai ikterus menghilang
Bingung dan muntah-muntah (permulaan ikterus karena obat)	Hampir semua OAT	Hentikan semua OAT, dan segera lakukan tes fungsi hati

Gangguan penglihatan	Etambutol	Hentikan etambutol
Kejang dan renjatan	Rifampisin	Hentikan rifampisin

Pemantauan Efek Samping Obat (MESO) adalah pemantauan sukarela (voluntary reporting) reaksi obat yang merugikan oleh tenaga medis dengan menggunakan Formulir Laporan Yellow Adverse Drug Reaction (ESO), juga dikenal sebagai Formulir Kuning.

h) Ketidakteraturan Minum Obat

Salah satu penyebab ROTB adalah penderitanya sendiri, karena secara sukarela menghentikan pengobatan lebih awal atau tidak rutin minum obat. Pengobatan teratur adalah pasien meminum obat secara teratur sampai sembuh yaitu untuk menghilangkan infeksi (Kemenkes, 2020). Penggunaan obat yang tidak teratur merupakan faktor risiko yang telah terbukti mempengaruhi perkembangan resistensi obat TB. Orang yang minum obat TBC secara teratur 2,3 kali lebih mungkin terkena TBC daripada orang yang minum obat secara teratur (Mashidayanti *et al.*, 2020).

3) Lingkungan (*Environment*)

Lingkungan, seperti atmosfer yang tercipta dari interaksi semua unsur, merupakan faktor eksternal, baik hidup maupun mati, nyata atau abstrak, yang timbul dari individu atau inang (Irwan, 2017).

2. Adverse Drug Reactions (ADRs)

a. Definisi

World Health Organization mendefinisikan reaksi merugikan sebagai reaksi merugikan manusia pada tahap mencegah, mendiagnosis, mengobati, serta memperbaiki fungsi fisiologis (Lazarou *et al.*, 2018). Kesalahan dalam rute pemberian atau pengabaian pasien saat menggunakan rejimen tidak sesuai yang direkomendasikan tidak

disertakan (Chan *et al.*, 2011). Efek samping yang merugikan terjadi ketika obat menghasilkan manifestasi yang tidak diinginkan, ketika obat mempengaruhi manifestasi yang tidak diinginkan. (Alexopoulou *et al.*, 2018).

b. Klasifikasi

Reaksi yang merugikan terdiri dari tipe A dan tipe B. Reaksi tipe A (ditingkatkan) terjadi dalam ketergantungan dosis, sedangkan reaksi tipe B (ganjil)) adalah reaksi yang jarang terjadi. dan benar-benar independen dari dosis (Aslam *et al.*, 2013).

1) Reaksi tipe A

Reaksi ini tergolong normal akan tetapi meningkatkan efek farmakologis. Reaksi tersebut dapat diprediksi dengan mengetahui farmakologi obat dan tergantung dosis. Frekuensi kejadiannya cukup umum tetapi memiliki efek serius yang kecil. Mengurangi dosis biasanya menghilangkan efek samping.

2) Reaksi tipe B

Reaksi ini tidak terduga dan spesifik karena aksi farmakologis suatu obat. Respon ini mempengaruhi metabolisme obat pasien dan sistem kekebalan tubuh. Reaksi ini lebih jarang terjadi dibandingkan reaksi Tipe A, tetapi seringkali lebih serius dan bahkan dapat menyebabkan kematian. Reaksi semacam itu sulit diprediksi dan hanya terjadi pada orang yang rentan. Selain klasifikasi di atas, efek samping juga dapat diklasifikasikan menurut tingkat keparahannya, antara lain (Lee, 2011).

1) Ringan (*Mild*)

Sebuah ADR tergolong ringan jika hanya mempengaruhi kesejahteraan pasien.

2) Sedang (*Moderate*)

Ada perubahan dalam terapi, misal mengubah takaran, menambah jumlah, membutuhkan perawatan tambahan, dan bahkan pergi ke rumah sakit.

3) Serius (*Severe*)

Efek samping yang terjadi sedemikian rupa sehingga menimbulkan cedera dan mengancam nyawa pasien memerlukan penanganan khusus untuk mengatasi efek samping tersebut.

4) Mematikan

Efek samping yang menyebabkan kematian pasien secara langsung atau tidak langsung

c. Monitoring Efek Samping

Efek samping obat ini dipantau untuk semua obat yang beredar di Indonesia dan digunakan dalam pengobatan. Peran petugas kesehatan adalah memantau aktivitas reaksi obat yang merugikan dan melaporkannya, petugas kesehatan juga disebut penyedia layanan kesehatan, yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi kemungkinan reaksi merugikan yang serius atau jarang terjadi. Pelaporan dilakukan oleh kekuatan kesegaran yang melingkungi nakes, nakes spesialis, nakes gigi, apoteker, bidan, nakes bayi dan kekuatan kesegaran lainnya. Sistem perawatan ini diperlukan menjelang memantau suatu skandal yang diduga disebabkan oleh balasan paksa remedi, balasan paksa yang tidak ketahuan penyebabnya, dan balasan paksa remedi tertentu (BPOM RI, 2012).

d. Penilaian Kausalitas ADRs

Berbagai skala kausalitas saat ini ada yang menunjukkan kejadian klinis terkait obat pada masing-masing pasien atau dalam bentuk laporan khusus. Peringkat skala kausal yang berbeda adalah Skala Karch & Lasagna, Skala Kramer, Skala Algoritma Naranjo, Skala Maria and Victorino, Skala Jone's dan Metode Bayesian. Untuk memastikan bahwa efek samping obat yang ditemukan memiliki hubungan kausal dengan penggunaan obat anti tuberkulosis, dilakukan penilaian kausalitas kejadian efek samping obat (*adverse drug reactions/ADRs*) menggunakan Algoritma Naranjo.

Algoritma Naranjo dikembangkan Naranjo *et al* untuk menentukan kemungkinan efek samping (*adverse effect*). Probabilitas yang ditunjukkan oleh titik dikatakan pasti, mungkin, mungkin, atau diragukan. Algoritme Naranjo adalah alat yang digunakan untuk menilai sebab dan akibat, untuk menentukan apakah kejadian yang merugikan merupakan efek samping, menentukan obat yang menyebabkan efek samping. Skala Naranjo digunakan untuk mengevaluasi perubahan status klinis yang menyebabkan efek samping daripada faktor lain seperti perkembangan penyakit.

Algoritma Naranjo terdiri dari 10 pertanyaan dengan kemungkinan jawaban termasuk Ya, Tidak, saya tidak tahu. Ini dapat digunakan untuk menentukan apakah efek samping disebabkan oleh obat atau faktor lain. Jawaban dari setiap pertanyaan memiliki nilai yang berbeda (Doherty, 2009).

Tabel 2.5 Skala Naranjo

NO	Pertanyaan/ Question	Skala/ Scale		
		Ya/ Yes	Tidak/ No	Tidak diketahui / Unknown
1.	Apakah ada laporan efek samping yang serupa?	1	0	0
2.	Apakah efek samping obat terjadi setelah pemberian obat yang dicurigai?	2	-1	0
3.	Apakah efek samping obat membaik setelah obat dihentikan atau obat antagonis khusus diberikan?	1	0	0
4.	Apakah efek samping obat terjadi berulang setelah obat diberikan Kembali?	2	-1	0
5.	Apakah ada alternatif penyebab yang dapat menjelaskan kemungkinan terjadinya efek samping obat?	-1	2	0
6.	Apakah efek samping obat muncul Kembali setelah placebo diberikan?	-1	1	0
7.	Apakah obat yang dicurigai terdeteksi didalam darah atau cairan tubuh lainnya dengan konsentrasi yang toksik?	1	0	0
8.	Apakah efek samping obat bertambah parah Ketika dosis obat ditingkatkan atau	1	0	0

	bertambah ringan Ketika obat diturunkan dosisnya?			
9.	Apakah pasien pernah mengalami efek samping obat yang sama atau dengan obat yang mirip sebelumnya?	1	0	0
10.	Apakah efek samping obat dapat dikonfirmasi dengan bukti yang objektif?	1	0	0
Total Score				
NARANJO PROBABILITY SCALE :				
Score	Category			
9+	High probable			
5-8	Probable			
1-4	Possible			

Berdasarkan 10 pertanyaan algoritma Naranjo, skor total 9 atau lebih menyimpulkan bahwa dampak ADR tinggi (jelas). Skor total 5-8 berarti kemungkinan terjadinya ADR. skor keseluruhan 1-4, maka kemungkinan ADR (mungkin). Skor total 0 atau kurang berarti ADR diragukan (mencurigakan). Penjelasan dari interpretasi algoritma Naranjo adalah sebagai berikut:

Tabel 2.6 Skala Probabilitas Algoritma Naranjo

Nilai	Interpretasi atas Nilai
Total skor > 9	Sangat pasti (pasti/kemungkinan besar). reaksi. <ol style="list-style-type: none"> Ikuti garis waktu yang tepat setelah pemberian obat atau ketika kadar racun obat terdeteksi dalam cairan atau jaringan tubuh. Setelah diketahui reaksi terhadap obat yang dicurigai. Dikonfirmasi dengan penarikan yang meningkat dan kambuh dengan paparan ulang
Nilai keseluruhan 5 hingga 8	Itu mungkin (mungkin). Reaksi <ol style="list-style-type: none"> Kepatuhan terhadap urutan kronologis yang tepat setelah pemberian dosis Setelah diketahui reaksi terhadap obat yang dicurigai, Dipastikan dengan penghentian penggunaan obat dan bukan dengan paparan obat; dan Tidak dijelaskan secara wajar oleh ciri-ciri penyakit pasien yang diketahui
Nilai keseluruhan 1 hingga 4	Saya tidak tahu (mungkin). Reaksi <ol style="list-style-type: none"> Menurut deret waktu setelah pemberian dosis Kemungkinan mengikuti pola obat yang dicurigai, dan Mendeskripsikan ciri-ciri penyakit pasien.
Nilai keseluruhan 0	Mencurigakan (mencurigakan) Faktor selain obat mungkin terlibat

Mengingat pasien TB mendapatkan terapi kombinasi obat, maka kejadian efek samping obat yang termasuk kategori probable dan possible selanjutnya dianalisis untuk mengetahui kemungkinan adanya interaksi obat menggunakan *Drug Interaction Probability Scale* (DIPS).

3. Hubungan Penilaian Efek Samping dan Interaksi Obat dalam Penelitian

Dalam praktik klinis, kejadian efek samping obat pada pasien tuberkulosis tidak selalu berdiri sendiri, tetapi dapat dipengaruhi oleh penggunaan kombinasi obat dalam jangka waktu yang lama. Oleh karena itu, penilaian efek samping obat perlu dilengkapi dengan evaluasi kemungkinan adanya interaksi obat yang berperan dalam timbulnya efek tersebut.

Pada penelitian ini, penilaian kausalitas efek samping obat dilakukan menggunakan Algoritma Naranjo untuk menentukan hubungan antara penggunaan obat anti tuberkulosis dan kejadian efek samping yang dialami pasien. Selanjutnya, untuk menilai apakah efek samping tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh interaksi antarobat, dilakukan penilaian menggunakan *Drug Interaction Probability Scale* (DIPS).

Dengan demikian, Algoritma Naranjo dan DIPS digunakan secara komplementer, di mana Naranjo berfokus pada hubungan obat–efek samping, sedangkan DIPS berfokus pada probabilitas interaksi obat yang dapat berkontribusi terhadap munculnya efek samping tersebut. Pendekatan ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai keamanan penggunaan obat anti tuberkulosis pada pasien tuberkulosis.

4. Interaksi Obat

a. Pengertian

Interaksi obat adalah salah satu dari delapan masalah terkait obat (DRPs) yang dapat mempengaruhi hasil klinis pasien. Dengan meningkatnya kompleksitas obat yang digunakan dalam kedokteran saat ini dan munculnya lebih banyak obat, potensi interaksi obat meningkat. Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai peristiwa di mana efek dari satu obat dipengaruhi oleh obat lain yang diminum pada saat yang sama atau

hampir bersamaan, akibat yang tidak diinginkan dari peristiwa interaksi dari obat. atau diharapkan. kemanjuran klinis (Payne & Avery, 2011).

b. Jenis-Jenis Interaksi Obat

Jenis interaksi obat antara lain:

1) Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme

a) Interaksi Farmasetik

Interaksi farmasi adalah interaksi yang terjadi sebelum suatu obat masuk ke dalam tubuh pasien dan biasanya disebabkan oleh pencampuran dua atau lebih obat yang digunakan secara bersamaan, seperti suntikan dan cairan infus. Interaksi ini menyebabkan obat menjadi keruh, berubah warna, dan mengandung partikel (Gujjarlamudi, 2016)

b) Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antar obat dengan kesamaan efek samping. Interaksi obat dapat terjadi karena persaingan untuk reseptor yang sama atau dapat terjadi ketika obat bekerja pada sistem fisiologis yang sama (Gujjarlamudi, 2016).

c) Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik adalah situasi di mana satu jenis obat memengaruhi proses obat lainnya. Interaksi ini menyebabkan peningkatan atau penurunan jumlah obat lain di dalam tubuh, yang menyebabkan efek farmakologis. Jenis interaksi obat ini tidak mudah diprediksi, dan sebagian besar interaksi ini hanya memengaruhi sebagian kecil pasien yang menggunakan kombinasi obat ini.

Interaksi farmakokinetik dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan efek farmakokinetik:(Herdaningsih *et al.*, 2016)

(1) Mempengaruhi penyerapan

Interaksi tersebut dapat mempengaruhi jumlah total yang teradsorpsi atau laju absorpsi. Jika obat diserap dengan penundaan, jumlah yang diserap akan berkurang sehingga pengobatan kurang efektif.

(2) Mempengaruhi perubahan pengikatan protein

Sebagian besar obat berikatan lemah dengan protein plasma karena pengikatan protein tidak spesifik, memungkinkan satu obat menggantikan obat lain. Ketika obat menggantikan obat yang terikat lebih dari 90%, peningkatan potensi dapat diamati.

(3) Mempengaruhi metabolisme

Sebagian besar obat dimetabolisme di hati. Adanya enzim yang diproduksi oleh salah satu obat menyebabkan obat lain secara bertahap mengubah metabolismenya dan mengurangi efeknya.

2) Interaksi Obat Berdasarkan Tingkat Keparahan.

a) Parah

Keparahan terjadi ketika dua obat digunakan pada waktu yang sama, dengan reaksi yang membahayakan nyawa pasien dan menyebabkan kerusakan permanen. (Rademaker, 2019).

b) Sedang

Interaksi obat yang sedang adalah efek dari interaksi obat yang sedang. Efek yang dihasilkan dapat menyebabkan memburuknya kondisi klinis pasien. Butuh perawatan lebih (Rademaker, 2019).

c) Rendah

Interaksi obat dengan tingkat keparahan rendah adalah hasil dari interaksi obat dengan tingkat keparahan rendah (tidak berbahaya) dan onset lambat (tidak langsung). Efek yang dihasilkan bisa mengganggu atau tidak terlihat. Efek yang terjadi tidak banyak mempengaruhi hasil pengobatan dan selalu dapat diperbaiki. Biasanya tidak diperlukan perawatan lebih lanjut (Rademaker, 2019)

Tabel 2.7 Interaksi Obat antar OAT dan OAT maupun Non OAT

No	Interaksi Obat	Tingkat Keparahan
1	Isoniazid – Pirazinamid	Minor
2	Rifampisin – Isoniazid	Major
3	Isoniazid – Pirazinamid	Minor
4	Rifampisin – Sulfamethoxazole	Minor
5	Rifampisin – Gliclazid	Minor
6	Rifampisin – Captopril	Minor
7	Rifampisin – Simetidin	Minor
8	Rifampisin – Piroksikam	Minor
9	Rifampisin – Paracetamol	Minor
10	Isoniazid – Piridoksin	Minor

No	Interaksi Obat	Tingkat Keparahan
11	Isoniazid – Metformin	Minor
12	Isoniazid - Aluminium Hidroksida	Moderate
13	Etambutol - Aluminium Hidroksida	Moderate
14	Isoniazid – Amlodipin	Moderate
15	Isoniazid – Klorampenikol	Moderate
16	Rifampisin - Glibenklamid	Moderate
17	Isoniazid – Parasetamol	Major
18	Rifampisin – Amlodipin	Moderate
19	Rifampisin – Diklofenak	Moderate
20	Isoniazid – Nifedipin	Moderate
21	Rifampisin – Nifedipin	Moderate
22	Etambutol – Allopurinol	Moderate
23	Rifampisin – Aminofilin	Moderate
24	Isoniazid – Aminofilin	Moderate
25	Isoniazid – Simetidin	Moderate
26	Isoniazid - Metil prednisolon	Minor
27	Rifampisin - Metil prednisolon	Major
28	Rifampisin – Omeprazol	Moderate
29	Isoniazid – Deksametason	Moderate
30	Isoniazid – Attapulgit	Moderate
31	Isoniazid – Dextromethorpan	Moderate
32	Isoniazid – Kodein	Moderate
33	Rifampisin – Deksametason	Major
34	Isoniazid – Omeprazol	Major
35	Pirazinamid – Allopurinol	Major

Sumber: Baxter (2008), Medscape (2018)

c. Penilaian Interaksi Obat

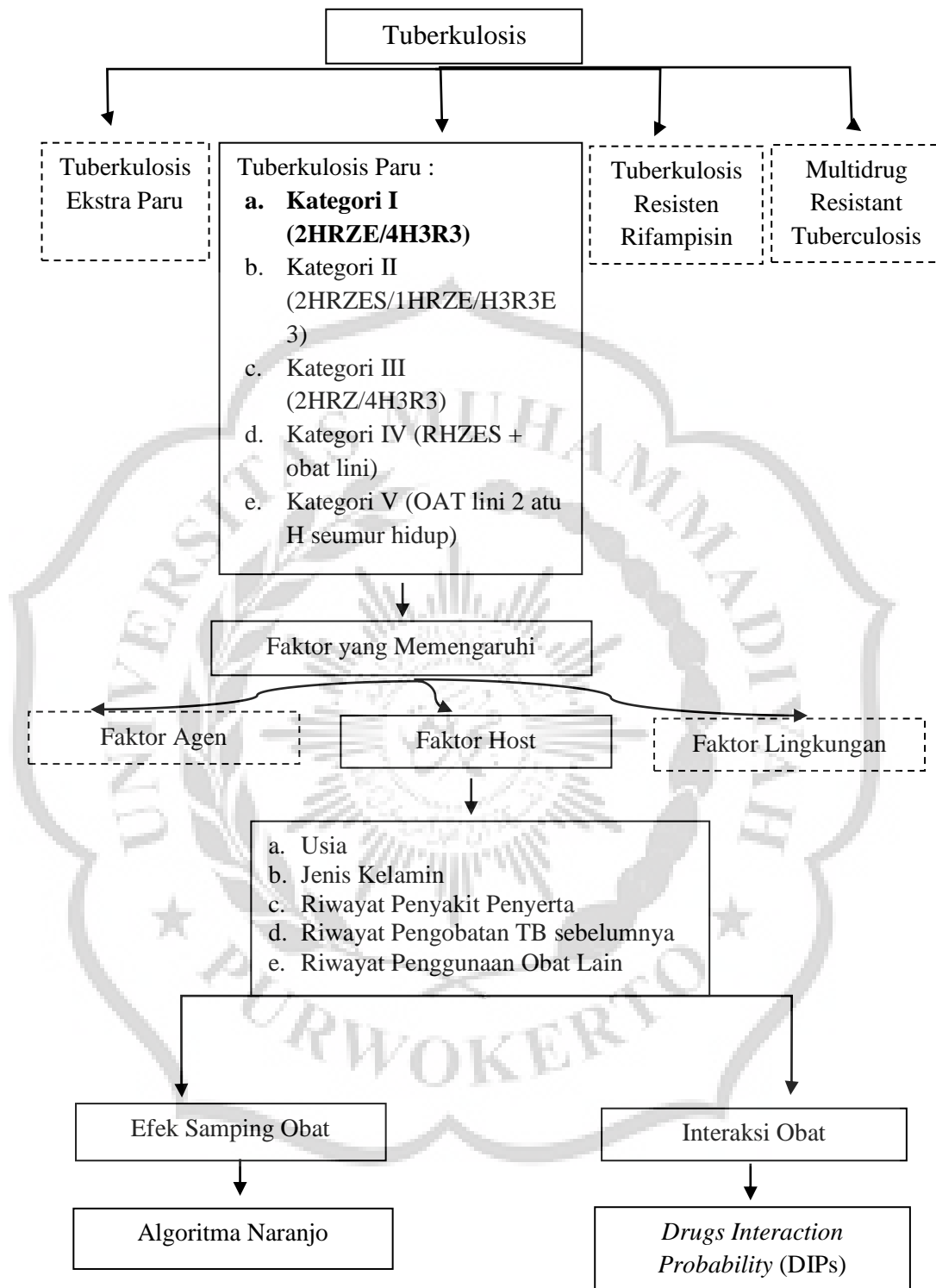
Lembar skor untuk mengevaluasi interaksi obat menggunakan *Drug Interaction Probability Scale* (DIPS). Menilai penyebab interaksi obat-obat yang potensial membutuhkan pertimbangan yang cermat dari sifat target obat dan agen penyebab, faktor khusus pasien, dan efek potensial dari obat lain yang mungkin diminum pasien. Nomogram Naranjo dirancang untuk menilai efek samping obat individu, bukan kombinasi obat. Skala DIPS dikembangkan untuk memberikan panduan dalam menilai penyebab interaksi obat pada pasien tertentu. DIPS (Skala Probabilitas Interaksi Obat) terdiri dari 10 pertanyaan dan pilihan jawaban, antara lain ya, tidak, tidak tahu. Berarti jika ada interaksi obat yang merugikan. Jawaban dari setiap pertanyaan memiliki nilai yang berbeda.

Tabel 2.8 Drugs Interaction Probability Scale (DIPS)

NO	Pertanyaan/ Question	Skala/ Scale		
		Ya/ Yes	Tidak/ No	Tidak diketahui/ Unknown
1	Apakah ada laporan yang dapat dipercaya sebelumnya mengenai interaksi ini pada manusia?	+1	-1	0
2	Apakah interaksi obat yang diobservasi ini sesuai dengan literatur tentang mekanisme interaksi dari obat presipitan?	+1	-1	0
3	Apakah interaksi obat yang diobservasi ini sesuai dengan literatur tentang mekanisme interaksi dari obat objek?	+1	-1	0
4	Apakah interaksi tersebut terjadi pada waktu yang tepat (onset/offset)?	+1	-1	0
5	Apakah terjadi penurunan efek interaksi ketika obat persipitan dihentikan tetapi tidak ada perubahan pada obat objek. (jika obat persipitan ini tidak dihentikan, maka pilihlah "Unknown atau NA" dan melewati nomor 6.	+1	-2	0
6	Apakah interaksi muncul kembali ketika obat presipitan diberikan lagi pada penggunaan obat yang lama	+2	-1	0
7	Adakah penyebab lain dari kejadian interaksi tersebut ?	-1	+1	0
8	Apakah obat objek terdeteksi dalam darah atau cairan tubuh pada konsentrasi yang sesuai dengan interaksi yang tersebut diatas?	+1	0	0
9	Apakah interaksi obat telah didukung oleh bukti objektif yang sesuai dengan efek pada obat objek (selain disebabkan konsentrasi obat berdasarkan pertanyaan 8)?	+1	0	0
10	Apakah interaksi lebih besar ketika dosis presipitan ditingkatkan atau berkurang ketika dosis obat presipitan diturunkan?	+1	-1	0
Total Score				
DRUG INTERACTION PROBABILITY SCALE :				
Score	Category			
>9	High probable			
5-8	Probable			
2-4	Possible			
<2	Doubtful			

Berdasarkan 10 pertanyaan DIPS, skor total 8 atau lebih menyimpulkan bahwa interaksi obat sangat mungkin (jelas) terjadi. Skor total 5-8 menunjukkan kemungkinan interaksi obat (probable). skor total 2-4 berarti ada kemungkinan (kemungkinan) interaksi obat. Skor total 2 atau kurang berarti interaksi obat tersebut dipertanyakan (mencurigakan).

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Kerangka Konsep