

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Efek Samping Obat

1. Definisi Efek Samping Obat

Efek Samping Obat/ESO (*Adverse Drug Reactions/ADR*) adalah respon terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan dan yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologik. Laporan ESO memiliki kontribusi yang sangat besar dalam deteksi dini signal keamanan obat serta dapat digunakan untuk tindakan pencegahan timbulnya permasalahan risiko pada penggunaan obat. Dengan mengetahui efek samping atau informasi keamanan obat, diharapkan dapat meningkatkan rasa percaya diri tenaga kesehatan serta melindungi masyarakat dari efek samping obat yang tidak diinginkan (Ratman *et al.*, 2019).

Mengingat ESO dapat timbul melalui mekanisme fisiologis dan patologis yang sama dengan mekanisme terjadinya suatu penyakit, terkadang sulit dan hampir tidak mungkin membedakannya. Namun demikian, langkah-langkah di bawah ini dapat membantu dalam mengkaji kemungkinan suatu ESO : Memastikan bahwa obat yang diberikan, diterima dan dikonsumsi oleh pasien sesuai dengan dosis yang dianjurkan. Memverifikasi onset (mulai terjadinya) ESO yang dicurigai terjadi setelah obat dikonsumsi, bukan sebelumnya dan diskusikan dengan cermat apa saja yang dirasakan oleh pasien setelah mengkonsumsi obat tersebut. Menentukan interval waktu antara awal pengobatan dengan onset kejadian yang dicurigai sebagai ESO. Mengevaluasi ESO yang dicurigai setelah menghentikan pemakaian obat atau menurunkan dosisnya dan selalu mengawasi keadaan pasien. Jika memungkinkan, mulai kembali pengobatan dengan obat yang sama dan lakukan pengawasan keberulangan terjadinya ESO apapun. Menganalisa kemungkinan penyebab lainnya (selain obat) yang mungkin dapat menimbulkan reaksi tersebut. Menggunakan literatur terkini dan relevan serta pengalaman sebagai profesional kesehatan mengenai obat dan ESO dan lakukan verifikasi apakah terdapat laporan sebelumnya yang menyimpulkan hubungan antara obat dengan ESO tersebut. Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional Badan POM merupakan sumber informasi yang dapat membantu untuk mengetahui

informasi mengenai ESO. Selain itu industri farmasi yang memproduksi obat tersebut juga dapat menjadi rujukan untuk konsultasi.

Hal – hal yang harus dilaporkan pada kasus ESO menurut BPOM (2019). adalah : Untuk obat “baru”, laporkan seluruh Efek Samping Obat (ESO) yang mencurigakan, termasuk ESO yang ringan (di beberapa negara, obat masih dianggap “baru” hingga lima tahun setelah izin edar disetujui). Untuk obat yang sudah lama beredar, laporkan seluruh ESO terutama ESO yang diduga serius atau tidak terduga/tidak biasa (*unexpected*). Laporkan jika terdapat peningkatan frekuensi ESO yang sama. Laporkan semua ESO mencurigakan yang terkait dengan interaksi obat dengan obat, obat dengan makanan, atau obat dengan suplemen kesehatan (termasuk produk herbal). Laporkan ESO yang terjadi pada kondisi khusus seperti penyalahgunaan obat dan penggunaan obat pada kehamilan dan selama menyusui. Laporkan ESO yang dicurigai berhubungan dengan penghentian suatu obat. Laporkan ESO yang terjadi karena overdosis atau *medication error*. Laporkan jika terdapat kurangnya efikasi/kemanfaatan suatu obat (*lack of efficacy*) atau ketika terdapat kecurigaan.

2. Klasifikasi efek Samping Obat

Klasifikasi efek samping obat dibagi menjadi Tipe A, B, C, D, E, dan F dengan karakteristik sebagai berikut :

2.1 Tipe A. Tipe A. bergantung dengan dosis (umum), yang bergantung dengan aktivitas farmakologis obat, yang dapat diperkirakan dan angka kematian yang rendah contoh perdarahan akibat penggunaan warfarin. Pada pengatasan Tipe A dengan cara mengurangi dosis atau menghentikan menggunakan obat dan mempertimbangkan efek terapi kombinasi dari obat antibiotik tersebut.

2.2 Tipe B. Tipe B tidak tergantung dengan dosis (tidak umum), tidak bergantung dengan farmakologis dari obat, tidak dapat diperkirakan dan angka kematian yang tinggi contohnya reaksi imunologis seperti anafilaksis akibat penggunaan penisilin. Pada pengatasan Tipe B biasanya dapat diatasi dengan menghentikan menggunakan obat dan selanjutnya dan dapat dihindari penggunaan obat.

2.3 Tipe C. Tipe C bergantung dengan dosis dan waktu (tidak umum), yang bergantung dengan dosis kumulatif contohnya supresi hipotalamus, pituitary, kelenjar adrenal akibat kortikosteroid,

bisofosfonat yang mengakibatkan osteonecrosis rahang. *Adverse drug reactions* tipe C dapat diatasi dengan mengurangi dosis, untuk penggunaan jangka panjang bisa dihindari.

2.4 Tipe D. Tipe D bergantung dengan waktu (tidak umum), bergantung pada dosis setelah penggunaan obat contohnya karsinogenesis, tardive dyskinesia, teratogenesis, leukopenia akibat lomustin. *Adverse drug reactions* tipe D sulit untuk diatasi.

2.5 Tipe E. Tipe E penghentian obat (tidak umum), efek setelah obat dihentikan secara tiba-tiba contohnya sindrom akibat penghentian obat benzodiazepine (insomnia dan kecemasan). Tipe E dapat diatasi dengan informasi mengenai obat dan cara penghentian secara bertahap.

2.6 Tipe F. Tipe F kegagalan terapi yang tidak terduga (umum), yang bergantung dengan dosis, yang sering disebabkan karena interaksi obat contohnya sub dosis kontrasepsi oral akibat penggunaan bersama inducer enzim, resistensi terhadap agen antimikroba. *Adverse drug reactions* tipe F dapat diatasi dengan menaikkan dosis dan mempertimbangkan efek terapi kombinasi (Schatz dan Weber, 2015).

B. Tuberkulosis

1. Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) yang juga dikenal dengan singkatan TBC merupakan penyakit menular yang menyebabkan masalah kesehatan terbesar kedua didunia setelah HIV. Penyakit ini disebabkan oleh basil dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Eta & Cusmari, 2022). Tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *micro tuberculosis* yang dapat menular melalui percikan dahak (Hasina, 2020). Tuberkulosis sendiri dapat menyerang bagian tubuh manapun, tetapi yang tersering dan paling umum adalah infeksi tuberkulosis pada paru-paru. Penyebaran penyakit ini dapat terjadi melalui orang yang telah mengidap TBC. Kemudian, batuk atau bersin menyemburkan air liur yang telah terkontaminasi dan terhirup oleh orang sehat yang kekebalan tubuhnya lemah terhadap penyakit tuberkulosis. Walaupun biasanya menyerang paru-paru, tetapi penyakit ini dapat memberi dampak juga pada tubuh lainnya, seperti sistem saraf pusat, jantung, kelenjar getah bening, dan lainnya. Penyakit ini juga dapat menular ke bagian tubuh lainnya seperti ginjal, nodus limfe dan meningen (Rahmadhani *et al.*, 2020).

2. Etiologi dan Patogenesis Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah salah satu penyakit yang disebabkan karena infeksi dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Chuluq *et al.*,2005). *M. tuberculosis* dan tujuh spesies lain yang sangat dekat dengan mikrobakteria (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. canetti* and *M. mungi*) bersama-sama membentuk kompleks *M. tuberculosis*. Tidak semua spesies tersebut menyebabkan penyakit pada manusia. Mayoritas kasus TB di Amerika Serikat disebabkan oleh *M. tuberculosis*. *M. tuberculosis* juga disebut sebagai *tubercle bacilli*. *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) adalah jenis mikobakteria lain sebagai penyebab penyakit TB pada manusia. *M.bovis* paling umum ditemukan di sapi, bison dan rusa (CDC,2011).



Gambar 1. Bakteri *M. Tuberculosis* (Irianti *et al.*, 2016)

Kingdom : Bacteria
 Phylum : Actinobacteria
 Ordo : Actinomycetales
 Subordo : Corynebacterineae
 Keluarga : Mycobacteriaceae
 Genus : *Mycobacterium*

Mycobacterium tuberculosis h37Rv (MTB) adalah mikrobakteri penyebab utama tuberkulosis pada manusia. MTB terkadang disebut sebagai *tubercle bacillus*. Bakteri berbentuk batang ini bersifat non-motil (tidak dapat bergerak sendiri) dan memiliki panjang 1-4 μm dan lebar 0,3-0,56 μm . *M. tuberculosis* merupakan organisme *obligate aerobe* yang berarti membutuhkan oksigen untuk tumbuh. Oleh karena itu, kompleks MTB banyak ditemukan di lobus paru-paru bagian atas yang dialiri udara dengan baik. Selain itu, bakteri ini merupakan parasit intraseluler fakultatif, yaitu patogen yang dapat hidup dan memperbanyak diri di dalam sel hospes maupun diluar sel hospes (sel

fagositik), khususnya makrofag dan monosit. Kemampuan MTB dalam bertahan di makrofag hospes dikendalikan oleh proses kompleks dan terkoordinir. Sistem ini dikontrol dengan baik ESX-1 sebagai sistem sekresi protein bakteri (Raghavan *et al.*, 2008).

Secara klinis, TBC dapat terjadi melalui infeksi primer dan pasca primer. Infeksi primer terjadi ketika kuman tuberkulosis yang masuk melalui saluran napas akan bersarang di jaringan paru, dimana ia akan membentuk suatu sarang pneumonik, yang disebut sarang primer atau afek primer. Sarang primer ini mungkin timbul di bagian mana saja dalam paru, berbeda dengan sarang reaktivasi. Dari sarang primer akan kelihatan peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional) (Menga, 2017).

Infeksi pasca primer terbentuk dari tuberkulosis primer yang muncul bertahun-tahun kemudian menjadi tuberkulosis *post-primer*, biasanya pada usia 15-40 tahun. Tuberkulosis *post* primer mempunyai nama yang bermacam-macam yaitu tuberkulosis bentuk dewasa, *localized tuberculosis*, tuberkulosis menahun, dan sebagainya. Bentuk tuberkulosis inilah yang terutama menjadi problem kesehatan rakyat, karena dapat menjadi sumber penularan. Tuberkulosis *post-primer* dimulai dengan sarang dini, yang umumnya terletak di segmen apikal dari lobus superior maupun lobus inferior. Sarang dini ini awalnya berbentuk suatu sarang pneumonik kecil (Hunter, 2008).

3. Epidemiologi

Tuberkulosis merupakan penyakit yang menjadi perhatian global. Berbagai upaya pengendalian yang dilakukan, insiden dan kematian akibat tuberkulosis telah menurun, namun tuberkulosis diperkirakan masih menyerang 9,6 juta orang dan menyebabkan 1,2 juta kematian pada tahun 2014. India, Indonesia dan China merupakan negara dengan penderita tuberkulosis terbanyak yaitu berturut-turut 23%, 10% dan 10% dari seluruh penderita di dunia (Febriansyah, 2017).

Pada tahun 2015 ditemukan jumlah kasus tuberkulosis sebanyak 330.910 kasus, meningkat bila dibandingkan semua kasus tuberkulosis yang ditemukan pada tahun 2014 yang sebesar 324.539 kasus. Jumlah kasus tertinggi yang dilaporkan terdapat di provinsi dengan jumlah penduduk yang besar yaitu Jawa Barat, Jawa Timur dan Jawa Tengah. Kasus tuberkulosis di tiga provinsi tersebut sebesar 38% dari jumlah

seluruh kasus baru di Indonesia. Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2015, keberhasilan pengobatan tuberkulosis di seluruh Indonesia yaitu 85%, angka ini mengalami penurunan dari tahun-tahun sebelumnya seperti pada tahun 2014 angka keberhasilan pengobatan penyakit TBC mencapai 90,1% (Kemenkes RI, 2016).

Penularan tuberkulosis sangat dipengaruhi oleh masalah lingkungan, perilaku sehat penduduk, ketersediaan sarana pelayanan kesehatan. Masalah lingkungan yang terkait seperti masalah kesehatan yang berhubungan dengan perumahan, kepadatan anggota keluarga, kepadatan penduduk, konsentrasi kuman, ketersediaan cahaya matahari dan lain sebagainya. Sedangkan masalah perilaku sehat antara lain akibat dari meludah sembarangan, batuk sembarangan, kedekatan anggota keluarga, gizi yang kurang atau tidak seimbang dan lain sebagainya. Masalah sarana pelayanan kesehatan, antara lain menyangkut ketersediaan obat, penyuluhan tentang penyakit dan mutu pelayanan kesehatan (Puang, 2016).

4. Tanda- Tanda dan Gejala Klinis

Gejala penyakit tuberkulosis dapat dibagi menjadi gejala umum dan gejala khusus yang timbul sesuai dengan organ yang terlibat. Gambaran secara klinis tidak terlalu khas terutama pada kasus baru, sehingga cukup sulit untuk menegakkan diagnosa secara klinik. Bentuk gejala sistemik/umum meliputi batuk-batuk selama lebih dari 3 minggu (dapat disertai dengan darah), demam tidak terlalu tinggi yang berlangsung lama, biasanya dirasakan malam hari disertai keringat malam, kadang-kadang serangan demam seperti influenza dan bersifat hilang timbul, penurunan nafsu makan dan berat badan, perasaan tidak enak (malaise), lemah.

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

kejang-kejang.

Pasien anak yang tidak menimbulkan gejala, tuberkulosis dapat terdeteksi kalau diketahui adanya kontak dengan pasien tuberkulosis dewasa. Kira-kira 30-50% anak yang kontak dengan penderita tuberkulosis paru dewasa memberikan hasil uji tuberkulin positif. Pada anak usia 3 bulan hingga 5 tahun yang tinggal serumah dengan penderita tuberkulosis paru dewasa dengan BTA positif, dilaporkan 30% terinfeksi berdasarkan pemeriksaan serologi/darah (Harmani *et al.*, 2019).

5. Terapi Antituberkulosis

Saat ini, penyakit tuberkulosis aktif diobati dengan terapi kombinasi yang terdiri atas 3 atau lebih obat (biasanya 4). Selama terapi, pasien dengan tuberkulosis aktif umumnya diberikan isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) dan etambutol (EMB) selama 2 minggu yang merupakan fase intensif. Kemudian terapi dilanjutkan dengan pemberian isoniazid dan rifampisin selama 4 bulan lagi (fase lanjutan) untuk memusnahkan sisa bakteri yang telah masuk kedalam kondisi dormant. Tujuan awal dari terapi kombinasi tersebut adalah untuk meminimalkan perkembangan resistensi terhadap streptomisin setelah obat tersebut diperkenalkan pertama kali. Saat ini, standar terapi untuk infeksi tuberkulosis sensitif obat sangat efektif dalam pembersihan bakteri (Sulistiyanto *et al.*, 2019)

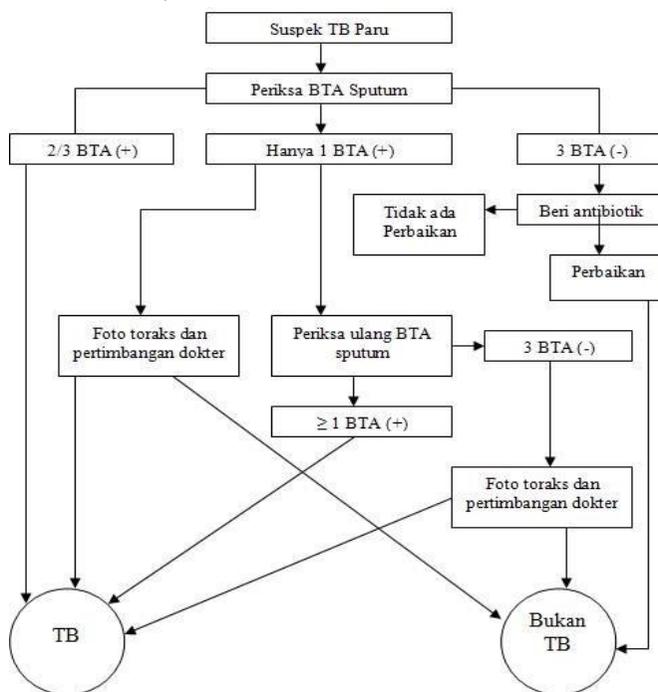
Tabel 1. Jenis, Sifat dan Dosis OAT lini pertama (Kemenkes RI, 2016)

Jenis OAT	Sifat	Dosis yang direkomendasikan	
		Harian	3×seminggu
Isoniazid (H)	Bakterisid	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicin (R)	Bakterisid	10 (8-12)	10 (8-12)
Pirazinamid (Z)	Bakterisid	25 (20-30)	35 (30-40)
Streptomisin (S)	Bakterisid	15 (12-18)	15 (12-18)
Ethambutol (E)	Bakteriostatik	15 (15-20)	30 920-35)

6. Tata Laksana Terapi Tuberkulosis

Penemuan kasus tuberkulosis pada orang dewasa dilakukan secara pasif, yang berarti penjarangan tersangka penderita dilakukan pada mereka yang memeriksakan diri ke Unit Pelayanan Kesehatan (UPK). Penemuan secara pasif tersebut didukung dengan penyuluhan

secara aktif, baik oleh petugas maupun masyarakat, untuk meningkatkan cakupan penemuan angka penderita. Pemeriksaan kontak serumah juga dilakukan pada anggota keluarga yang tinggal bersama dengan seseorang yang sudah didiagnosis tuberkulosis paru BTA positif. Diagnosis terhadap pasien tuberkulosis dapat ditegakkan dengan 3 cara, yaitu pemeriksaan dahak, radiologi, dan tes mantoux (Jasaputra *et al.*, 2007).



Gambar 2. Tatalaksana terapi tuberkulosis (Kemenkes RI, 2016)

7. Klasifikasi Tuberkulosis

Menurut Kemenkes RI (2014), penyakit tuberkulosis dapat diklasifikasikan berdasarkan organ tubuh yang terkena, yaitu tuberkulosis paru dan tuberkulosis ekstra paru.

7.1. Tuberkulosis paru. Tuberkulosis yang menyerang jaringan perenkim paru, tidak termasuk pleura dan kelenjar pada hilus.

7.2. Tuberkulosis ekstra paru. Tuberkulosis yang menyerang organ selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung, kelenjar limfe, tulang, persendian, ginjal, saluran kemih dan lain lain.

8. Kategori Tuberkulosis

Pasien tuberkulosis dapat dikategorikan menurut hasil diagnosis menjadi kategori 1, kategori 2 dan kategori 3.

8.1. Kategori 1. Pasien tuberkulosis yang termasuk dalam

kategori ini adalah pasien tuberkulosis baru BTA positif, pasien tuberkulosis paru BTA negatif rontgen positif yang sakit berat serta pasien tuberkulosis ekstra paru berat.

8.2. Kategori 2. Pasien tuberkulosis yang termasuk dalam kategori ini adalah pasien tuberkulosis kambuh, pasien tuberkulosis gagal dan pasien tuberkulosis yang berobat setelah lalai (*after default*).

8.3. Kategori 3. Pasien tuberkulosis yang termasuk dalam kategori ini adalah pasien baru tuberkulosis paru BTA negatif rontgen positif dan pasien baru tuberkulosis ekstra paru sakit ringan (Kemenkes RI, 2014).

9. Tipe Pasien

Pasien dikategorikan menurut riwayat pengobatan sebelumnya, yaitu :

9.1. Kasus baru. Pasien yang belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (4 minggu).

9.2. Kasus kambuh (*relaps*). Kasus kambuh adalah pasien tuberkulosis yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan tuberkulosis dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, didiagnosis kembalidengan BTA positif (apusan atau kultur).

9.3. Kasus putus berobat (*default/Drop Out/DO*). Pasien tuberkulosis yang telah berobat dan putus berobat 2 bulan atau lebih dengan BTA positif.

9.4. Kasus gagal (*failure*). Pasien yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali menjadi positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan.

9.5. Kasus pindahan (*transfer in*). Pasien yang dipindahkan dari UPK yang memiliki register tuberkulosis lain untuk melanjutkan pengobatannya.

9.6. Kasus lain. Semua kasus yang tidak memenuhi ketentuan diatas. Dalam kelompok ini termasuk kasus kronik, yaitu pasien dengan hasil pemeriksaan masih BTA positif setelah selesai pengobatan ulangan (Kemenkes RI, 2014).

10. Pengobatan

Pengobatan tuberkulosis bertujuan untuk menyembuhkan pasien, mencegah kematian, mencegah kekambuhan, memutus mata rantai penularan dan mencegah resistensi bakteri terhadap OAT. Salah satu prinsip pengobatan TB yaitu OAT tidak boleh diberikan dalam

bentuk monoterapi, namun harus dalam bentuk kombinasi beberapa OAT dalam jumlah dan dosis yang cukup sesuai dengan kategori pengobatan (Kemenkes RI, 2014).

Pengobatan tuberkulosis umumnya berlangsung selama 6 bulan dan diberikan dalam 2 tahap, yaitu tahap intensif dan tahap lanjutan (Suarni *et al.*, 2013).

10.1. Tahap intensif. Pengobatan tuberkulosis tahap intensif merupakan tahap yang krusial karena apabila pengobatan tahap ini diberikan secara tepat, pasien biasanya menjadi tidak menular dalam waktu 2 minggu. Pada pengobatan tahap ini, pasien diharuskan untuk meminum OAT setiap hari selama 2 bulan untuk mencegah terjadinya resistensi bakteri terhadap OAT. Sebagian besar pasien TB dengan diagnosis awal BTA positif akan berubah menjadi BTA negatif dalam waktu 2 bulan.

10.2. Tahap lanjutan. Tahap lanjutan diberikan dalam waktu yang lebih lama daripada tahap intensif, yaitu selama 4 bulan. Tahap ini bertujuan untuk membunuh bakteri persisten (*dormant*) sehingga dapat mencegah terjadinya kekambuhan. Pada tahap ini pasien mendapatkan OAT dengan jumlah yang lebih sedikit daripada tahap intensif.

11. Golongan Antituberkulosis

Tabel 2. Penggolongan OAT (Kemenkes RI, 2016)

Golongan dan Jenis		Obat	
Golongan-1 Pertama	Obat Lini	1. Isoniazid (H)	1. Pirazinamid (Z)
		2. Ethambutol (E)	2. Rifampicin (R)
Golongan-2 / Suntikan lini kedua	Obat Suntik	1. Kanamycin (Km)	1. Amikacin (Am)
			2. Capreomycin (Cm)
Golongan-3 Floroquinolon	/ Golongan	1. Ofloxacin (Ofx)	1. Moxifloxacin (Mfx)
Golongan-4		2. Levofloxacin (Lfx)	
		1. Ethionamid (Eto)	1. Para Amino Salisilat (PAS)
		2. Prothionamid (Pto)	2. Terizidone (Trd)
Golongan -5 / belum terbukti efikasinya dan tidak direkomendasikan oleh WHO	Obat yang tidak oleh	3. Clycoserin (Cs)	2. Terizidone (Trd)
		1. Clofamizin (CFz)	1. Thioacetazon (Thz)
		2. Linezolid (Lzd)	2. Clarithromycin (Clr)
		3. Amoxicilin- Clavulanate (Amx- Clv)	3. Imipenem (Ipm)

Obat anti-tuberkulosis digolongkan menjadi 5 kelompok berdasarkan bukti efikasi, potensi, kelas obat dan pengalaman penggunaannya (Kemenkes RI, 2016). Semua obat lini pertama memiliki standar singkatan dengan 3 huruf atau 1 huruf.

Tabel 3. Kelompok Obat Anti TB (Zulma *et al.*, 2013).

Kelompok Obat	Jenis Obat
Obat anti-TB lini pertama	Kelompok 1 Oral : isoniazid (INH/H), rifampisin/rifampin (RIF/R), pirazinamid (PZA/Z), etambutol (EMB/E), rifapenton (RPT/P) atau rifabutin (RFB)
Obat anti-TB lini kedua	Kelompok 2 Aminoglikosida injeksi : streptomisin (STM/S), kanamisin (Km), amikasin (Amk). Polipeptida injeksi : kapreomisin (Cm), viomisin (Vim) Kelompok 3 Fluoroquinolon oral dan injeksi : ciprofloksasin (Cfx), levofloksasin (Lfx), moxifloxacin (Mfx), ofloksasin (Ofx) dan gatifloksasin (Gfx) Kelompok 4 Oral : asam para-aminosalisilat (Pas), sikloserin (Dcs), terizidon (Trd), etionamid (Eto) dan protionamid (Pto)
Obat anti-TB lini ketiga	Kelompok 5 Clfazimin (Cfz), linezolid (Lzd), amoksisilin+klavulanat (Amx/Clv), imipenem+cilastatin (Ipm/Cln) dan klaritromisin (Clr)

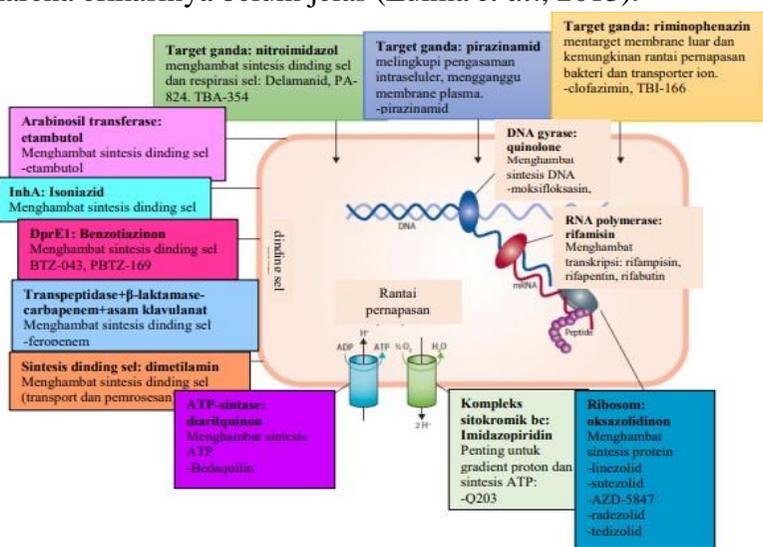
11.1. Obat Anti-Tuberkulosis Lini Pertama. Obat anti-TB lini pertama yang paling efektif adalah isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, rifapentin dan rifabutin. Empat obat pertama telah digunakan selama bertahun-tahun oleh penduduk dunia, bahkan isoniazid telah digunakan sejak tahun 1950-an. Kemudian, dua turunan rifampisin telah diterima sejak tahun 1990. Semua obat lini pertama ini dapat diberikan secara oral karena mereka bersifat lipofilik.

11.2. Obat Anti-Tuberkulosis Lini Kedua. Obat lini kedua bersifat lebih toksik dan kurang efektif daripada obat lini pertama. Obat ini sebagian besar digunakan pada terapi MDR-TB dimana waktu terapi total diperpanjang dari 6 ke 9 bulan (Yanti, 2014). Obat lini kedua dapat dikelompokkan ke dalam 3 kelompok berdasarkan prioritasnya secara menurun, yaitu aminoglikosida injeksi dan polipeptida (kelompok 2), fluoroquinolon (kelompok 3) dan obat oral lain (kelompok 4).

Tabel 4. Mekanisme aksi antituberkulosis lini pertama dan lini kedua (Irianti *et al.*, 2016)

Obat	Mekanisme aksi
Isoniazide	Penghambatan biosintesis asam mikolat dan beberapa efek lain pada metabolisme DNA, lipid karbohidrat dan NAD
Rifampicin	Penghambatan sintesis RNA
Pirazinamid	Belum terpecahkan sepenuhnya, kemungkinan melibatkan gangguan potensial membrane
Etambutol	Penghambatan sintesis arabinogalaktan
Streptomisin	Penghambatan sintesis protein
Amikasin/kanamisin	Penghambatan sintesis protein
Kapreomisin	Penghambatan sintesis protein
Quinolon	Penghambatan DNA girase dan topoisomerase IV
Etionamid	Penghambatan sintesis asam mikolat
PAS	Penghambatan asam folat dan metabolisme besi
Sikloserin	Penghambatan sintesis dinding sel
Tioasetazon	Penghambatan sintesis asam mikolat

11.3. Obat Anti-Tuberkulosis Lini Ketiga. Obat lini ketiga tersusun atas obat kelompok 5 atau “*repurposed drugs*”, yaitu obat yang telah digunakan sebagai antiinfeksi selain tuberkulosis namun sekarang dikembangkan untuk indikasi baru yaitu tuberkulosis. Obat “*repurposed*” ini meliputi clofazimin (cfz, anti lepra) atau antibakteri spektrum luas seperti kombinasi amoksisilin dan inhibitor β -laktamase (asam klavulanat) (Amx/Clv), kombinasi imipenem dan inhibitor dehidropeptidase (cilastatin) (Ipm/Cln), atau klaritromisin (Clr). Linezolid juga masuk ke dalam lini ketiga ini. Obat lini ketiga tidak direkomendasikan untuk penggunaan rutin dalam terapi TB resisten obat karena efikasinya belum jelas (Zulma *et al.*, 2013).



Gambar 3. Mekanisme Obat Anti TB (Zulma *et al.*, 2013).

Paduan OAT yang digunakan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia dibagi dalam 2 kategori. Kategori 1 maupun kategori 2 disediakan dalam bentuk paket kombinasi dosis tetap (KDT) atau *fixed dose combination* (FDC) dimana dosis dalam kombinasi obat ini tetap sehingga jumlah pemberiannya hanya tinggal disesuaikan dengan berat badan pasien. Paket KDT ini ditujukan untuk memudahkan pemberian dan menjamin kepatuhan pengobatan sampai selesai. Bentuk OAT lain yang tersedia yaitu paket kombipak. Paket kombipak adalah paket lepas yang terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol yang dikemas dalam bentuk blister. Paket kombipak disediakan untuk pengobatan pasien yang mengalami efek samping OAT KDT (Kemenkes RI, 2014).

Tabel 5. Dosis untuk paduan OAT FDC Kategori 1 (Kemenkes RI, 2014)

Berat Badan (kg)	Tahap Intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap Lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu RH (150/150)
30-37	2 tablet 4FDC	2 tablet 2FDC
38-54	3 tablet 4FDC	3 tablet 2FDC
55-70	4 tablet 4FDC	4 tablet 2FDC
71	5 tablet 4FDC	5 tablet 2FDC

Tabel 6. Dosis paduan OAT Kombipak untuk Kategori 1 (Kemenkes RI, 2014)

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Dosis per hari / kali				Jumlah hari/kali menelan obat
		Tablet isoniazid @300 mg	Kaplet rifampicin @450 mg	Tablet etambutol @250 mg	Tablet pirazinamid @500 mg	
Intensif	2 bulan	1	1	3	3	56
Lanjutan	4 bulan	2	1	-	-	48

Kategori 1 yaitu 2(HRZE)/4(HR)3 terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol yang diberikan setiap hari selama 2 bulan pada fase intensif dan diikuti fase lanjutan selama 4 bulan dengan pemberian isoniazid dan rifampisin sebanyak 3 kali dalam seminggu. Kategori 2 merupakan pengobatan untuk pasien tuberkulosis yang kambuh, gagal atau putus berobat (*default*). Kategori 2 yaitu 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3 terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol dan injeksi streptomisin yang diberikan setiap hari selama 2 bulan pada fase intensif ditambah satu bulan sisipan diikuti dengan fase lanjutan selama 5 bulan dengan isoniazid, rifampisin dan etambutol 3 kali dalam seminggu (Kemenkes RI, 2014).

Tabel 7. Dosis untuk paduan OAT KDT Kategori 2 (Kemenkes RI, 2014)

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

Tabel 8. Dosis paduan OAT Kombipak untuk Kategori 2 (Kemenkes RI, 2014)

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Tablet Isoniazid @300 mg	Kaplet Rifampicin @450 mg	Tablet Pirazin amid @500 mg	Etambutol Tablet @250 mg @40 mg @0 mg	S inj. (gr)	Jumlah hari/kali menelan obat
Intensif (dosis harian)	2 bulan	1	1	3	3 -	0,75	56
Lanjutan (dosis 3×seminggu)	1 bulan	1	1	3	3 -	-	28
	4 bulan	2	1	-	1 2	-	60

12. Efek Samping Obat Antituberkulosis

Setidaknya ada empat jenis obat yang digunakan untuk mengobati tuberkulosis. Keempat obat ini memiliki efek samping tersendiri. Obat-obatan tersebut adalah :

12.1. Isoniazid. Isoniazid dapat membuat tubuh merasa lemah, mual atau membuat nafsu makan hilang. Isoniazid terkadang juga menyebabkan mati rasa atau kesemutan di tangan atau di kaki, tetapi biasanya hanya terjadi pada orang yang kurang gizi.

12.2. Rifampisin. Rifampisin dapat menurunkan efektivitas pil kontrasepsi (KB) dan beberapa jenis obat lainnya. Harap berkonsultasi dengan dokter jika mengkonsumsi obat jenis lain selama periode pengobatan tuberkulosis. Wanita penderita tuberkulosis yang ingin ber-KB sebaiknya berkonsultasi ke dokter terlebih dahulu mengenai jenis kontrasepsi apa yang paling efektif untuk digunakan. Selain itu,

rifampisin dapat membuat lensa implan dan lensa kontak lunak menjadi bernoda. Rifampisin juga dapat menyebabkan urin, air liur dan keringat berwarna merah atau oranye.

12.3. Etambutol. Etambutol dapat menyebabkan masalah penglihatan. Biasanya kualitas penglihatan pasien akan diperiksa selama pengobatan dengan etambutol.

12.4. Pirazinamid. Pirazinamid dapat menyebabkan mual dan hilangnya nafsu makan. Pirazinamid biasanya hanya diterapkan selama dua atau tiga bulan pertama pengobatan tuberkulosis.

Menurut Kemenkes RI (2019), efek samping TBC dapat diklasifikasikan menjadi 2 yaitu efek samping ringan dan berat. Efek samping tersebut dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel 9. Klasifikasi Efek Samping OAT (Kemenkes RI, 2019)

Efek Samping	Jenis Efek Samping	Kemungkinan Obat Penyebab	Pengobatan
Ringan	Anoreksia, mual, nyeri perut	Pirazinamid, rifampicin, isoniazid	Berikan obat dengan bantuan sedikit makanan atau menelan OAT sebelum tidur, dan sarankan untuk menelan pil secara lambat dengan sedikit air. Bila gejala menetap atau memburuk, atau muntah berkepanjangan atau terdapat tanda-tanda perdarahan, pertimbangan kemungkinan ETD mayor dan rujuk ke dokter ahli segera
	Nyeri sendi	Isoniazid	Aspirin atau obat anti inflamasi non steroid, atau paracetamol
	Rasa terbakar, kebas atau kesemutan di tangan atau kaki	Isoniazid	Piridoksin 50-75 mg/hari
	Rasa mengantuk	Isoniazid	Obat dapat diberikan sebelum tidur
	Air kemih berwarna kemerahan	Rifampicin	Pastikan pasien diberitahukansebelum mulai minum obat dan bila hal ini terjadi adalah normal
	Sindrom flu (demam, menggigil, malaise, sakit kepala, nyeri tulang)	Pemberian rifampicin intermiten	Ubah pemberian rifampicin intermiten menjadi setiap hari

Efek Samping	Jenis Efek Samping	Kemungkinan Obat Penyebab	Pengobatan
Berat	Ruam kulit dengan atau tanpa gatal	Streptomisin, isoniazid, rifampicin, isoniazid	Hentikan OAT
	Tuli	Streptomisin	Hentikan streptomisin
	Pusing vertigo dan nistagmus	Streptomisin	Hentikan streptomisin
	Ikterik tanpa penyakit hepar (hepatitis)	Streptomisin, isoniazid, rifampicin, pirazinamid	Hentikan OAT
	Bingung (curigai gagal hati imbas obat bila terdapat ikterik)	Isoniazid, pirazinamid, rifampicin sebagian besar OAT	Hentikan OAT
	Gangguan penglihatan	Etambutol	Hentikan etambutol
	Syok, purpura, gagal ginjal akut	Rifampicin	Hentikan rifampicin
	Oligouria	Streptomisin	Hentikan streptomisin

Berikut di bawah ini efek samping umum yang sering muncul pada penggunaan OAT dan penanganan yang dapat dilakukan :

Tabel 10. Efek samping OAT dan penanganannya (Musdalipah *et al.*, 2018)

Efek Samping	Penanganan
Mual dan Muntah	a. Menganjurkan meminum air hangat b. Pemberian vitamin B6
Kemerahan pada air seni (urin)	a. Pemberian informasi mengenai warna merah pada urin aman b. Menganjurkan minum air yang banyak
Tidak ada nafsu makan	a. Pemberian vitamin B-compleks b. Menganjurkan untuk minum susu c. Obat diminum malam sebelum tidur
Demam	a. Pemberian obat antipiretik (paracetamol) b. Menganjurkan untuk meminum air yang banyak
Nyeri sendi	a. Pemberian obat analgetik (ibuprofen) b. Obat diminum sebelum tidur
Gatal dan kemerahan pada kulit	a. Pemberian antihistamin terhadap keluhan gatal (CTM) b. Pemberian bedak salicyl

C. Kepatuhan

1. Pengertian Kepatuhan

Kepatuhan (*adherence*) didefinisikan sebagai perilaku pasien yang menaati semua nasihat dan petunjuk yang dianjurkan oleh tenaga medis. Istilah "*adherence*" lebih banyak disukai, karena jika menggunakan istilah "*compliance*" akan merujuk pada perilaku pasien yang secara pasif mengikuti keinginan dokter dan perencanaan terapinya, bukan berdasarkan kesepakatan atau kontrak antara pasien dengan tenaga kesehatan. Tingkat kepatuhan individu pasien dilaporkan sebagai persentase dosis pengobatan yang digunakan oleh pasien dalam periode tertentu (Osterberg & Blaschke, 2005). Terkait dengan terapi obat, kepatuhan pasien didefinisikan sebagai derajat kesesuaian antara riwayat dosis yang sebenarnya dengan regimen dosis obat yang diresepkan. Dalam konteks pengendalian tuberkulosis paru atau TB paru, kepatuhan terhadap pengobatan dapat didefinisikan sebagai tingkat ketaatan pasien-pasien yang memiliki riwayat pengambilan obat terapeutik terhadap resep pengobatan (Pameswari *et al.*, 2016).

Kepatuhan merupakan sikap menjaga dan mematuhi dosis regimen dari tenaga kesehatan terhadap suatu penyakit. Prinsip utama dari kepatuhan itu sendiri yaitu tidak hanya kepatuhan dalam berapa banyak jumlah obat yang diminum perharinya tetapi bagaimana pengobatan yang benar dilakukan sesuai prosedur. Tingkat kepatuhan pasien dipengaruhi oleh variabel demografi meliputi umur pasien, jenis kelamin, tingkat pendidikan, serta jenis pekerjaannya. Adapun dampak dari ketidakpatuhan pasien dalam menjalani pengobatan yaitu penyakit tidak akan sembuh bahkan menjadi lebih kuat, penderita tetap dapat menularkan penyakitnya kepada orang lain, penyakit semakin sukar diobati karena bakteri tuberkulosis menjadi lebih kebal, sehingga memerlukan waktu lebih lama untuk disembuhkan (Gennaro, 2000).

Menurut Sarafino (Suhartini, 2018) menyebutkan bahwa kepatuhan pengobatan adalah tingkat pasien melaksanakan cara pengobatan dan perilaku yang disarankan oleh dokter atau petugas kesehatan. kepatuhan minum obat atau berobat dapat menurunkan tingkat kesakitan penderita atau dapat mencapai tingkat kesembuhan dari kesakitan.

Faktor penentu kesembuhan pasien tuberkulosis adalah kepatuhan pasien dalam meminum obat anti tuberkulosis tersebut. Beberapa kepatuhan yang harus dipenuhi oleh pasien adalah tepat

waktu minum obat, tepat cara dan jumlah konsumsi obat. Pasien yang tidak minum obat anti tuberkulosisnya dengan patuh memiliki resiko kegagalan terapi yang dapat menimbulkan kekambuhan tuberkulosis pada masa berikutnya atau bahkan mengakibatkan resiko resistensi obat anti tuberkulosis atau disebut juga *Multi Drug Resistance* (MDR) (Ika Indah *et al.*, 2022).

Pada penelitian kepatuhan pasien tuberkulosis paru yang dilakukan di RS Rumah Sehat Terpadu tahun 2015, menunjukkan bahwa penderita tuberkulosis paru dengan efek samping berat memiliki resiko terjadinya ketidakpatuhan sebesar 6,1 kali lebih besar dibandingkan efek samping ringan (Wulandari, 2015).

2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kepatuhan

World Health Organization 2003 mengkategorikan variabel yang mempengaruhi kepatuhan ke dalam 4 faktor, yaitu karakteristik penyakit dan terapi, faktor intra-personal, faktor inter-personal, dan faktor lingkungan.

2.1 Karakteristik penyakit dan terapi. Pada umumnya semakin kompleks regimen terapi yang diberikan, kemauan pasien untuk mengikutinya semakin berkurang. Sebuah laporan *systematic review* yang dilakukan oleh Claxton *et al.* (2001) menyatakan bahwa terdapat perbedaan kepatuhan yang signifikan antara regimen dosis satu kali sehari dengan regimen dosis tiga kali sehari. Regimen dosis yang lebih sederhana menghasilkan kepatuhan terapi obat lebih baik, tanpa memandang kelas terapi obat.

2.2 Faktor inter-personal. Terdapat dua faktor yang dapat mempengaruhi kepatuhan, yaitu kualitas hubungan antara pasien dan petugas yang melakukan perawatan serta dukungan sosial.

2.3 Faktor lingkungan. Kurangnya kepatuhan pasien terhadap sistem yang berlaku di lingkungan seperti faktor ekonomi, politik, geografi.

Beberapa faktor yang mempengaruhi tingkat kepatuhan menurut Smeltzer & Bare (2002). adalah variabel demografi seperti usia, jenis kelamin, status sosial ekonomi dan pendidikan. Variabel penyakit seperti keparahan penyakit dan hilangnya gejala akibat penyakit. Variabel program terapeutik seperti kompleksitas program dan efek samping yang tidak diinginkan. Variabel psikososial seperti sikap terhadap tenaga kesehatan dan penerimaan terhadap penyakit, dan biaya finansial.

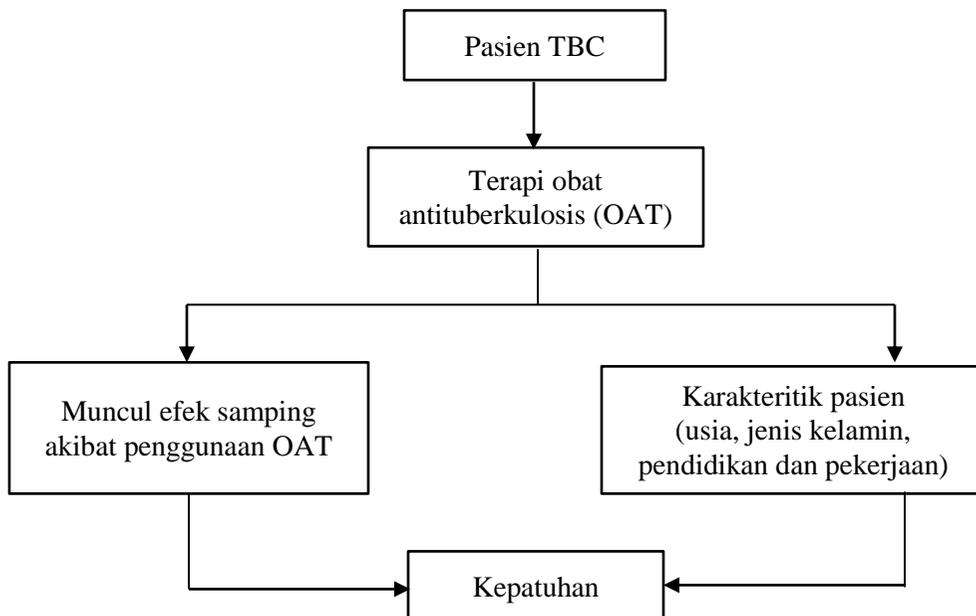
3. Alat Ukur Kepatuhan

Kepatuhan dapat diukur dengan berbagai metode yang secara umum dibagi menjadi metode pengukuran langsung (*direct methods*) dan metode pengukuran tidak langsung (*indirect methods*). Metode pengukuran langsung dapat berupa pengamatan langsung (*directly observed therapy*), pengukuran konsentrasi obat atau metabolitnya di dalam darah, dan deteksi konsentrasi obat di dalam darah menggunakan *biological markers*. Metode pengukuran tidak langsung dapat berupa *patient self-reports* (kuesioner), *pill counts*, jadwal *refill* obat, asesmen respon klinis pasien, *electronic medication monitors*, pengukuran respon fisiologis pasien (misal pengukuran denyut jantung pada pasien yang diberi *beta-blocker*), serta catatan sehari-hari pasien (Osteberg dan Blaschke, 2005).

Kuisisioner salah satu metode maupun alat pengumpulan data yang sangat umum digunakan dalam penelitian. Kuisisioner adalah sederet pertanyaan pertanyaan yang telah di siapkan oleh peneliti yang akan di gunakan sebagai alat yang untuk mengumpulkan data penelitian. Tingkat kepatuhan pasien dapat di ukur dengan menggunakan kuisisioner *Medication Adherence Report Scale* (MARS) kuisisioner ini di kembangkan oleh (Thompson *et al.*, 2000) & Putra, 2017) terdiri dari 5 pertanyaan dengan jawaban selalu, sering, kadang-kadang, jarang, tidak pernah kuisisioner MARS di kembangkan dari pertanyaan *Drug Attitude Inventory* (DAI) Dan *Medication Adherence Quistionnaire* (MAQ) dengan uji validitas dan reabilitas versi bahasa inggris di dapat nilai *cronbach alpha coefficient* kuisisioner MARS (0,75). Skor penilaian MARS dibagi menjadi 3 kategori, yaitu kepatuhan rendah dengan nilai 5, kepatuhan sedang dengan nilai 6-24, dan kepatuhan tinggi dengan nilai 25. Kuisisioner MARS telah di kembangkan oleh (Alfian & Putra, 2017) uji validitas dan reliabilitas versi bahasa Indonesia dengan nilai *cronbach alpha coefficient* 0,803. MARS-5 terdiri dari 5 item pertanyaan yang menilai perilaku ketidakpatuhan (lupa, mengubah dosis, berhenti, melewatkan dosis, dan menggunakan obat kurang dari yang diresepkan).

D. Kerangka Konsep

Alur pada penelitian adalah sebagai berikut :



Gambar 4. Kerangka Konsep

E. Landasan Teori

Penyakit Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan masyarakat di semua negara. Secara global, jumlah kasus baru tuberkulosis pada tahun 2010 sebanyak 8,8 juta kasus dengan jumlah kematian 1,4 juta jiwa. Indonesia merupakan salah satu negara dengan prevalensi kasus tuberkulosis yang tinggi di dunia (Aryani & Maryati, 2018). Indonesia menduduki peringkat keempat diantara negara *High Burden Countries* (HBCs) dengan prevalensi tuberkulosis yang tinggi setelah negara India, Cina dan Afrika Selatan (Kemenkes RI, 2014). Data menunjukkan bahwa prevalensi penduduk yang didiagnosis tuberkulosis adalah sebanyak 0,4%. Sulawesi selatan merupakan salah satu provinsi dengan kasus tuberkulosis yang tinggi di Indonesia. Jumlah kasus yang tercatat sebanyak 8.929 kasus dengan angka *Case Notification Rate* (CNR) tertinggi adalah Kota Makassar sebesar 242 (Kemenkes RI, 2014).

Tingginya kejadian tuberkulosis disebabkan karena cepatnya penyebaran bakteri yang diakibatkan oleh penularan penyakit yang begitu mudah yaitu melalui percikan droplet nuklei yang mengandung

Mycobacterium tuberculosis. Berdasarkan hal tersebut, maka salah satu upaya dalam pengendalian TB adalah pengobatan dengan metode DOT'S (*Directly Observed Treatment of Short Course*). Program ini telah dicanangkan oleh pemerintah sejak tahun 1999, namun kasus tuberkulosis masih tinggi. Data priode 2007-2013 menunjukkan bahwa prevalensi penduduk yang didiagnosis tuberkulosis Paru tidak mengalami perubahan atau tetap 0,4% (Kemenkes RI, 2014).

Morbiditas dan mortalitas penyakit tuberkulosis merupakan permasalahan yang serius, terutama akibat munculnya efek samping Obat Anti Tuberkulosis (OAT) (Sari *et al.*, 2014). Sebagian besar penderita merasa tidak tahan terhadap efek samping OAT yang dialami selama pengobatan. Sebanyak 69,01% penderita mengalami efek samping OAT (Abbas, 2017). Menurut Kemenkes RI bahwa pasien dapat saja mengalami efek samping yang merugikan atau berat. Efek samping tersebut antara lain; tidak ada nafsu makan, mual, muntah, sakit perut, pusing, sakit kepala, gatal- gatal, nyeri sendi, kesemutan, gangguan penglihatan, gangguan pendengaran, warna kemerahan pada air seni (urine) (Kemenkes RI, 2014).

Beratnya efek samping yang dialami tersebut akan berdampak pada kepatuhan berobat penderita dan bahkan dapat berakibat putus berobat (*loss to follow-up*) dari pengobatan (Sari *et al.*, 2014). Data DinkesSulsel tahun 2013 menunjukkan bahwa angka *drop out* atau *lost to follow-up* di BBKPM Makassar sangat tinggi yakni 36% (Abbas, 2017). Sementara menurut Kemenkes RI bahwa angka *lost to follow-up* tidak boleh lebih dari 10%, karena akan menghasilkan proporsi kasus *retreatment* yang tinggi dimasa yang akan datang yang disebabkan karena ketidak-efektifan dari pengendalian tuberkulosis (Kemenkes RI, 2014). Hal ini menunjukkan bahwa angka *drop out* di Kota Makassar melebihi indikator maksimal yang ditetapkan secara nasional. Oleh karena itu, menurut Kemenkes RI bahwa dalam rangka meningkatkan upaya pengendalian tuberkulosis dan khususnya mencegah pasien *loss to follow-up* dari pengobatan, maka sangat penting untuk memantau kondisi klinis pasien selama masa pengobatan sehingga efek samping berat dapat segera diketahui dan ditatalaksana secara tepat (Kemenkes RI, 2014).

Pengobatan TB diberikan dalam 2 tahap, yaitu tahap intensif dan lanjutan. Pada tahap intensif (awal) pasien mendapat setiap hari dan perlu diawasi secara langsung untuk mencegah terjadinya resistensi

obat. Pengobatan tahap intensif diberikan secara tepat, biasanya pasien menular menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu. Sebagian besar pasien TB BTA positif menjadi BTA negatif dalam 2 bulan. Tahap lanjutan pasien mendapat jenis obat lebih sedikit namun dalam jangka waktu yang lebih lama. Tahap lanjutan penting untuk membunuh kuman *persisten* sehingga mencegah terjadinya kekambuhan (Aminah, 2013).

Secara umum, istilah kepatuhan (*compliance* atau *adherence*) dideskripsikan dengan sejauh mana pasien mengikuti instruksi-instruksi atau saran medis. Terkait dengan terapi obat, kepatuhan pasien didefinisikan sebagai derajat kesesuaian antara riwayat dosis yang sebenarnya dengan regimen dosis obat yang diresepkan. Dalam konteks pengendalian tuberkulosis paru atau TB paru, kepatuhan terhadap pengobatan dapat didefinisikan sebagai tingkat ketaatan pasien-pasien yang memiliki riwayat pengambilan obat terapeutik terhadap resep pengobatan (Kemenkes RI, 2014).

Faktor penentu kesembuhan pasien tuberkulosis adalah kepatuhan pasien dalam meminum obat anti tuberkulosis tersebut. Beberapa kepatuhan yang harus dipenuhi oleh pasien adalah tepat waktu minum obat, tepat cara dan jumlah konsumsi obat. Pasien yang tidak minum obat anti tuberkulosisnya dengan patuh memiliki resiko kegagalan terapi yang dapat menimbulkan kekambuhan tuberkulosis pada masa berikutnya atau bahkan mengakibatkan resiko resistensi obat anti tuberkulosis atau disebut juga *Multi Drug Resistance* (MDR) (Ika Indah *et al.*, 2022).

Pada penelitian kepatuhan pasien tuberkulosis paru yang dilakukan di RS Rumah Sehat Terpadu tahun 2015, menunjukkan bahwa penderita tuberkulosis paru dengan efek samping berat memiliki resiko terjadinya ketidakpatuhan sebesar 6,1 kali lebih besar dibandingkan efek samping ringan (Wulandari, 2015).

Kepatuhan minum obat yaitu pengetahuan, dukungan keluarga, stigma masyarakat, peran petugas dan ketersediaan obat. Kepatuhan pengobatan adalah tingkat kesediaan serta sejauh mana upaya dan perilaku seorang pasien dalam mematuhi instruksi, aturan atau anjuran medis yang diberikan oleh seorang dokter atau profesional kesehatan lainnya untuk menunjang kesembuhan pasien tersebut. Kepatuhan minum obat berhubungan dengan aturan minum obat yang tertulis pada etiket obat. Kepatuhan tersebut harus sesuai dengan informasi mengenai cara

penggunaan obat, yang meliputi waktu dan berapa kali obat tersebut digunakan dalam sehari. Kepatuhan dalam mengkonsumsi obat merupakan aspek utama dalam penanganan penyakit penyakit kronis seperti tuberkulosis. Kepatuhan dalam mengkonsumsi obat harian menjadi fokus dalam mencapai derajat kesembuhan pasien (Hayes *et al.*, 2009). Untuk mencapai kesembuhan diperlukan keteraturan atau kepatuhan berobat bagi setiap penderita. Paduan obat antituberkulosis jangka pendek dan penerapan pengawasan menelan obat merupakan strategi untuk menjamin kesembuhan penderita, walaupun obat yang digunakan baik tetapi bila penderita tidak berobat dengan teratur maka umumnya hasil pengobatan akan mengecewakan. Kenyataan lain bahwa penyakit tuberkulosis sulit untuk disembuhkan karena obat yang diberikan harus beberapa macam sekaligus serta pengobatannya makan waktu lama, setidaknya 6 bulan sehingga menyebabkan penderita banyak yang putus berobat. Hal yang menjadi penyebabnya adalah kurangnya perhatian pada tuberkulosis dari berbagai pihak terkait, akibatnya program penanggulangan tuberkulosis di berbagai tempat menjadi amat lemah. Kegagalan penderita tuberkulosis dalam pengobatan tuberkulosis dapat diakibatkan oleh banyak faktor, seperti obat, penyakit, dan penderitanya sendiri. Faktor obat terdiri dari panduan obat yang tidak adekuat, dosis obat yang tidak cukup, tidak teratur minum obat, jangka waktu pengobatan yang kurang dari semestinya, dan terjadinya resistensi obat. Faktor penyakit biasanya disebabkan oleh lesi yang terlalu luas, adanya penyakit lain yang mengikuti, adanya gangguan imunologis. Faktor terakhir adalah masalah penderita sendiri, seperti kurangnya pengetahuan mengenai tuberkulosis, kekurangan biaya, malas berobat dan merasa sudah sembuh (Darneli *et al.*, 2022).

F. Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah, maka diperoleh hasil sementara seperti berikut :

1. Ada hubungan antara efek samping obat antituberkulosis dengan kepatuhan minum obat pada pasien tuberkulosis di RSUD Karsa Husada Batu, dugaan munculnya efek samping penggunaan obat antituberkulosis terjadi karena adanya hubungan antara tingginya efek samping dengan kepatuhan.