

**DIKTAT PERKULIAHAN
STUDI KASUS PENYAKIT INFEKSI
“FARMAKOTERAPI TUBERKULOSIS”**



**Oleh :
apt. Rahmi Yosmar, M.Farm**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

Diktat Perkuliahan	:	Studi Kasus Penyakit Infeksi
Program Studi	:	Apoteker
Judul Diktat	:	Farmakoterapi Tuberkulosis
Penulis	:	
a. Nama Lengkap	:	apt. Rahmi Yosmar, M. Farm. (P)
b. NIDN	:	0017108503
c. ID Sinta	:	6010780
d. ID Google Scholar	:	tWKCqYIAAAAJ
e. Jabatan Fungsional	:	Lektor
f. Prodi, Fak	:	Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi
g. Nomor HP	:	08126757874
h. Alamat e-mail	:	rahmiyosmar@phar.unand.ac.id
 <p>Mengetahui, Wakil Dekan I, Dr. apt. Salman, M.Si NIP. 196611261992031002</p>		<p>Padang, 10 Maret 2021 Penulis,  apt. Rahmi Yosmar, M.Farm NIP. 19851017 201012 2 005</p>



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS ANDALAS
FAKULTAS FARMASI

Alamat : Gedung Fakultas Farmasi Lt.3, Limau Manis Padang Kode Pos 25163
Telepon : 0751-71682, Faksimile : 0751-777057
Laman: <http://ffarmasi.unand.ac.id> e-mail : dekan@phar.unand.ac.id

SURAT TUGAS

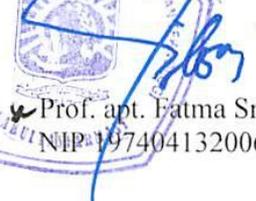
Nomor : 46/UN16.10.D/PK.03.00/2021

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Andalas menugaskan kepada nama-nama yang tersebut di bawah ini :

Nama : apt. Rahmi Yosmar, M.Farm
Golongan : III / c

sebagai Dosen Penyusun Diktat Perkuliahan Studi Kasus Penyakit Infeksi dengan judul "Farmakoterapi Tuberkulosis" pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker.

Demikian surat tugas ini disampaikan untuk dilaksanakan sebagaimana mestinya.

Padang, 25 Februari 2021
Dekan

Prof. apt. Fatma Sri Wahyuni, Ph.D.
NIP. 197404132006042001



KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan nikmat dan karunia Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan Diktat Perkuliahan Studi Kasus Penyakit Infeksi yang berjudul “**Farmakoterapi Tuberkulosis**”. sebagai bentuk apresiasi penulis dalam perkembangan ilmu farmasi di Fakultas Farmasi, Universitas Andalas Padang.

Dalam penyusunan dan penulisan diktat ini banyak hambatan dan rintangan yang penulis hadapi namun pada akhirnya dapat penulis lalui berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak. Atas bantuan yang diberikan semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-nya kepada semua pihak yang telah membantu penulis, Amin. Akhirnya penulis berharap semoga diktat ini dapat bermanfaat untuk kita semua dan untuk perkembangan ilmu pengetahuan farmasi.

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
1.1 Tuberkulosis	1
1.1.2 Definisi	1
1.1.3 Epidemiologi	1
1.1.4 Klasifikasi	2
1.1.5 Gejala	3
1.1.6 Diagnosis	4
1.1.7 Penatalaksanaan TB	4
BAB 2. EVALUASI PENGGUNAAN OBAT	13
2.1 Definisi	13
2.2 Tujuan EPO	13
2.3 Klasifikasi EPO	13
2.4 Unsur Dasar EPO	14
2.5 Tanggung Jawab Apoteker Dalam Program EPO (14)	14
DAFTAR PUSTAKA	28

BAB 1. TUBERKULOSIS

1.1 Tuberkulosis

1.1.2 Definisi

Tuberkulosis (TB) merupakan suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (1). Biasanya mempengaruhi paru-paru (TB Paru), tetapi juga dapat menginfeksi organ lain (2). Penyakit ini dapat menyebar ketika orang yang terkena sakit TB mengeluarkan bakteri ke udara, misalnya melalui batuk (2). Kuman ini ditemukan pada tanggal 24 Maret 1882 di Wollstein oleh tiga orang ahli yaitu , Koch, Gaffky dan Loffler dengan bentuk basil tuberkulosis(3).

MDR-TB (*Multi Drug Resistant Tuberculosis*) adalah TB resisten obat yang disebabkan karena *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin (RIF) dan isoniazid (INH) (20). MDR-TB dihasilkan dari infeksi primer yang resisten terhadap bakteri TB atau dapat berkembang selama masa pengobatan pasien (21). Kejadian MDR-TB merupakan fenomena akibat perbuatan manusia yang kebanyakan terjadinya akibat pengobatan TB yang tidak kuat namun juga dapat disebabkan karena adanya penularan secara langsung (20).

Resistensi terhadap obat harus diwaspadai dalam kondisi (22) :

1. Pasien yang telah menerima terapi TB sebelumnya
2. Pasien dari wilayah geografis yang prevalensi TB nya tinggi.

1.1.3 Epidemiologi

Berdasarkan data dari *World Health Organization* pada tahun 2017, jumlah penderita TB pada pria sebesar 5,8 juta , pada wanita 3,2 juta dan pada anak-anak 1 juta. Secara keseluruhan 90% adalah orang dewasa (berusia >15 tahun) (2).

Di Indonesia termasuk penderita TB yang tertinggi setelah India dan China (4). Di Sumatera barat, angka insidensi semua tipe kasus TB dan kasus TB Paru BTA Positif sebesar 131,65 per 100.000 penduduk atau sekita 5.258 kasus TB Paru BTA Positif (5). Menurut Dinas Kesehatan di kota Padang jumlah kasus penderita pada tahun 2016 adalah 1.557 yang mengalami peningkatan di tahun 2017 menjadi 2.209 kasus (6).

Ada 3 variabel penting dalam epidemiologi TB yaitu (23):

1. Angka kematian karena TB

Merupakan banyaknya kematian karena TB pada populasi tertentu pada jangka waktu tertentu pula.

$$\frac{\text{Banyaknya kematian karena TB dalam 1 tahun}}{100.000 \text{ penduduk}}$$

2. Angka Insidensi penderita TB

Merupakan banyaknya kasus-kasus TB pada populasi tertentu dan dalam jangka waktu tertentu pula .

$$\frac{\text{Banyaknya kasus – kasus TB dalam 1 tahun}}{100.000 \text{ penduduk}}$$

3. Angka prevalensi penderita TB

Merupakan banyaknya kasus TB yang tercatat biasanya masih dinyatakan aktif dengan mikroskopis dalam populasi tertentu pada waktu tertentu.(biasanya pada tanggal 31 Desember)

$$\frac{\text{Banyaknya kasus TB tercatat pada waktu tertentu}}{100.000 \text{ penduduk}}$$

1.1.4 Klasifikasi

Penentuan klasifikasi penderita TB dilakukan untuk menetapkan paduan OAT yang sesuai dan dilakukan sebelum pengobatan dimulai. Ada empat hal yang perlu diperhatikan dalam menentukan definisi kasus , yaitu (24):

1. Organ tubuh yang sakit: paru atau ekstra paru
2. Hasil pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung: BTA positif atau BTA negatif
3. Riwayat pengobatan sebelumnya: baru atau sudah pernah diobati
4. Tingkat keparahan penyakit: ringan atau sedang.

Tuberkulosis Paru

Merupakan TB yang menyerang jaringan parenkim paru, tidak termasuk pleura (selaput paru) (24).

a. berdasarkan hasil pemeriksaan dahak (BTA), yaitu:

1. TB Paru BTA Positif (25)
 - Sekurangnya dua dari tiga spesimen dahak menunjukkan hasil BTA positif
 - Hasil pemeriksaan satu spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan biakan positif
2. TB Paru Negatif (24)

Pemeriksaan tiga spesimen dahak SPS hasilnya BTA negatif dan menunjukkan gambaran TB aktif .

2. Berdasarkan Tipe pasien

Ada beberapa tipe pasien TB yaitu (25):

- a. Kasus baru adalah pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB atau sudah pernah mengkonsumsi OAT kurang dari satu bulan
- b. Kasus kambuh adalah pasien TB yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, kemudian kembali lagi berobat dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif.
- c. Kasus *defaulted* atau *drop out* adalah pasien yang telah menjalani pengobatan >1bulan dan tidak mengambil obat 2 bulan berturut-turut atau lebih sebelum pengobatannya berakhir
- d. Kasus gagal adalah pasien BTA positif yang masih tetap positif atau kembali positif pada akhir pengobatan
- e. Kasus kronik adalah pasien dengan hasil pemeriksaan BTA masih positif setelah selesai pengobatan ulang dengan kategori 2 dengan pengawasan yang baik

1.1.5 Gejala

Gejala yang timbul pada penderita TB paru biasanya ditandai dengan batuk (disertai sputum atau darah), susah bernafas, nyeri dada, kelemahan, hilang berat badan, demam, dan berkeringat pada malam hari (4).

Gejala klinik terbagi menjadi (25) :

2. Gejala Respiratorik

Gejala respiratorik ini sangat bervariasi dari tidak ada gejala sampai ada gejala yang cukup berat.

- Batuk >2minggu
- Batuk darah
- Sesak nafas
- Nyeri dada

2. Gejala Sistemik

- Demam
- Gejala sistemik lainnya seperti malaise, keringat malam, anoreksia, dan penurunan berat badan.

1.1.6 Diagnosis

Diagnosis TB Paru pada orang dewasa ditegakkan dengan adanya kuman TB melalui pemeriksaan dahak mikroskopis yaitu (26):

1. Dengan foto rontgen dada. Penyakit ini tampak sebagai daerah putih yang bentuknya tidak teratur dengan menggunakan latar belakang hitam . Rontgen ini dapat juga menunjukkan ada pembesaran jantung (perikarditis)
2. Minimal 2 kali sputum BTA Positif : didiagnosis sebagai TB Paru BTA Positif
3. Bila hasil BTA 1 kali sputum BTA Positif , maka diperlukan pemeriksaan rontgen dada atau pemeriksaan dahak SPS diulang.
4. Upaya pertama dalam diagnosis TB Paru pada anak adalah melakukan uji Tuberkulin. Hasil positif yaitu > 10 mm atau > 15 mm pada anak yang telah mendapatkan BCG, ditambah dengan adanya gambaran radiologi menunjukkan infeksi spesifik., LED yang tinggi, limfadenitis leher dan limfositosis relatif sudah dapat digunakan untuk diagnosis kerja TB Paru .

- Sputum Smear Microscopy (SSR)

Sputum Smear Microscopy (SSR) merupakan salah satu diagnosis yang direkomendasikan untuk pemeriksaan tuberkulosis paru pada orang yang berpendapatan rendah dan negara-negara yang berpenghasilan menengah dimana lebih dari 90% kasus tuberkulosis terjadi. Metode SSR ini relatif cepat , sederhana, murah dan sangat spesifik yang direkomendasikan untuk daerah yang terdapat prevalensi TB yang tinggi (27).

- Diagnosis TB-MDR

Diagnosis TB MDR ini dipastikan berdasarkan pemeriksaan biakkan dan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis*. Semua aspek TB-MDR diperiksa dahaknya dua kali, salah satu diantaranya harus dahak pagi hari. Uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* harus dilakukan di laboratorium yang telah tersertifikasi untuk uji kepekaan (12).

1.1.7 Penatalaksanaan TB

Tujuan pengobatan TB menurut kemenkes 2013 yaitu (11):

1. Menyembuhkan, mempertahankan kualitas hidup dan produktivitas pasien
2. Mencegah kematian akibat TB aktif atau efek lanjutan
3. Mengurangi penularan TB kepada orang lain
4. Mencegah perkembangan dan penularan resisten obat.

Prinsip umum pengobatan TB yaitu (22):

1. Gunakan minimal 2 obat-obatan TB dan umumnya 3 atau 4 obat yang digunakan secara bersamaan
2. Perawatan obat dilanjutkan selama setidaknya 6 bulan dan hingga 2-3 tahun untuk beberapa kasus TB yang resisten terhadap beberapa jenis obat (TB-MDR)
3. Penting untuk memastikan kepatuhan terapi secara langsung
4. Pasien dengan penyakit aktif harus diisolasi untuk mencegah penyebaran penyakit
5. Departemen kesehatan masyarakat bertanggung jawab untuk mencegah penyebaran TB, dimana penyebaran TB sudah banyak ditemukan
6. Pasien yang lemah memerlukan terapi untuk kondisi medis lainnya, termasuk penyalahgunaan zat dan infeksi HIV dan beberapa mungkin memerlukan nutrisi yang mendukung
7. Operasi mungkin diperlukan untuk mengangkat jaringan paru yang hancur, menempati ruang lesi dan beberapa lesi ekstrapulmoner.

Obat antituberkulosis menurut WHO (28) :

Tabel 1. Obat antituberkulosis

Grup	Obat Antituberkulosis	Grup	Obat Antituberkulosis
Grup 1. OAT Lini Pertama	Isoniazid	Grup 4. OAT Bakteriostatik Oral	Etionamid
	Rifampisin		Protionamid
	Etambutol		Sikloserin
	Pirazinamid		Para Amino Salisilat
Grup 2. OAT Lini Kedua Injeksi	Streptomisin	Grup 5. OAT dengan data efikasi terbatas (Lini terbaru OAT)	Clofazimine
	Kanamisin		Amoksisilin/ Clavulanate
	Amikasin		Claritomisin
Grup 3. Fluorokuinolon	Ofloksasin		Linezolid
	Levoksasin		
	Moxifloksasin		
	Gatifloksasin		

Dosis obat antituberkulosis oral untuk pasien dewasa (28)

Tabel 2. Dosis obat antituberkulosis oral

Obat	Dosis rata – rata harian	Berat Badan (kg)				
		30-35	36-45	46-55	56-70	>70
Isoniazid	4-6 mg /kg sehari	150 mg	200 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Rifampisin	8-12 mg /kg sehari	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg
Pirazinamid	20-30 mg /kg sehari	800 mg	1000 mg	1200 mg	1600 mg	2000 mg
Ethambutol	15-25 mg /kg sehari	600 mg	800 mg	1000 mg	1200 mg	1200 mg
Rifabutin	5-10 mg /kg sehari	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Levofloxacin	750-1000 mg sehari	750 mg	750 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
Moxifloxacin	400 mg sehari	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Ethionamid	500-750 mg sehari dalam 2 dosis terbagi	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1000 mg
Prothionamid	500-750 mg sehari dalam 2 dosis terbagi	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1000 mg
Cycloserin	500-750 mg dalam 2 dosis terbagi	500 mg	500	500 mg	750 mg	750 mg
PAS	8 g sehari dalam 2 dosis terbagi	8 g	8 g	8 g	8 g	8-12 g

Dosis obat antituberkulosis injeksi untuk pasien dewasa (28)

Tabel 3. Dosis obat antituberkulosis injeksi

Obat	Dosis Rata-Rata Harian	Berat Badan (kg)					
		30-33	34-40	41-45	46-50	51-70	>70
Streptomisin	12-18 mg/kg sehari	500 mg	600 mg	700 mg	800 mg	900 mg	1000 mg
Kanamisin	15-20 mg/kg sehari	500 mg	625 mg	750 mg	875 mg	1000 mg	1000 mg
Amikasin	15-20 mg/kg sehari	500 mg	625 mg	750 mg	875 mg	1000 mg	1000 mg
Capreomisin	15-20 mg/kg sehari	500 mg	600 mg	750 mg	800 mg	1000 mg	1000 mg

Obat primer (INH, rifampisin, pirazinamid, etambutol). Obat- obat ini paling efektif dan paling rendah toksisitasnya, tetapi menimbulkan resistensi dengan cepat bila digunakan sebagai obat tunggal (29).

1. Isoniazid
 - a. Definisi

Isoniazid merupakan obat paling aktif dalam penanganan tuberkulosis (30). Isoniazid merupakan hidrazida dari *isonicotinic acid* , yang merupakan molekul kecil, sederhana yang mudah larut dalam air (31). Derivat asam isonikotinat ini berkhasiat tuberkulostatik paling kuat terhadap *M tuberculosis* (dalam fase istirahat) dan bersifat bakterisid terhadap basil yang tumbuh dengan cepat (29).

- b. Mekanisme kerja

Isoniazid berkerja berdasarkan antagonisme saingan hingga metabolisme terganggu (32). Dapat menghambat pembentukan asam mikolat, yang merupakan komponen esensial dinding sel mikroba (30).

- c. Farmakokinetika

Isoniazid mudah diserap dari saluran cerna. Dosis oral 300 mg (5 mg/kg pada anak) mencapai konsentrasi plasma puncak 3-5 mcg/ml dalam 1-2 jam. Isoniazid dapat cepat berdifusi ke dalam semua cairan dan jaringan tubuh (30).

- d. Pemakaian Klinis

Dosis lazim isoniazid adalah 5 mg/kg/hari; dosis dewasa biasanya adalah 300 mg yang diberikan sekali sehari. Isoniazid sebagai obat tunggal yang diindikasikan untuk mengobati tuberkulosis dosisnya adalah 300 mg/hari (5mg/kg/hari) atau 900 mg dua kali seminggu selama 9 bulan (30). Isoniazid dapat juga diberikan sebagai single dose bersama rifampisin 100-200 mg sebelum makan (32).

e. Reaksi samping

Reaksi imunologik menyebabkan demam dan ruam kulit yang kadang terjadi (30).

2. Rifampisin

a. Definisi

Rifampisin adalah suatu turunan semisintetik rifamisin, suatu antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei* (30). Rifampisin berkhasiat bakterisid luas terhadap pertumbuhan *Mycobacterium Tuberculosis* dan *Mycobacterium Leprae*, baik yang berada di dalam maupun di luar sel dan dapat mematikan kuman selama fase pembelahannya yang singkat. Maka sangat penting untuk membasmi semua basil guna mencegah kambuhnya TBC (29).

b. Mekanisme kerja

Rifampisin mengikat subunit beta RNA polimerase dependen DNA bakteri dan karenanya menghambat pembentukan RNA (30).

c. Pemakaian Klinis

Pada TBC oral 1 dd 450-600 mg sekaligus pagi hari sebelum makan, karena kecepatan dan kadar resorpsi dihambat oleh isi lambung. Selalu diberikan dalam kombinasi dengan INH 300 mg dan untuk 2 bulan pertama ditambah pula dengan 1,5-2 gram pirazinamida setiap hari (29).

d. Reaksi samping

Rifampisin menyebabkan warna oranye yang tidak membahayakan pada urin, keringat, dan air mata (lensa kontak lunak dapat terwanai permanen). Efek samping yang kadang dijumpai adalah ruam, trombositopenia, dan nefritis (30). Rifampisin dapat menyebabkan penyakit kuning (*icterus*), terutama bila dikombinasikan dengan INH yang agak toksis bagi hati (29).

3. Pirazinamid

a. Definisi

Pirazinamid adalah keluarga dari nikotiamid. Obat ini stabil dan sedikit larut dalam air dan inaktif pada pH netral, tetapi pada Ph 5,5 obat ini menghambat basil tuberkel pada konsentrasi sekitar 20 mcg/ml (30).

b. Mekanisme kerjanya

Pirazinamid dapat menghambat sintesa protein kuman dengan jalan pengikatan pada RNA ribosomal (29).

c. Reaksi samping

Efek samping utama pirazinamid adalah hepatotoksisitas (dalam 1-5 % jumlah pasien), mual, muntah, demam obat, dan hiperurisemia (31).

4. Etambutol

a. Definisi

Etambutol adalah derivat etilendiamin berkhasiat spesifik terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium atipis* tetapi tidak terhadap bakteri lain (29). Etambutol merupakan senyawa sintetik, larut air, stabil panas (30).

b. Mekanisme kerja

Etambutol menghambat sintesa RNA pada kuman yang sedang membelah dan juga menghindarkan terbentuknya *mycolic acid* pada dinding sel (29).

c. Reaksi samping

Efek samping serius tersering adalah neuritis retrobulbar yang menyebabkan hilangnya ketajaman penglihatan dan buta warna hijau-merah (30).

Obat Sekunder atau lini kedua memiliki kegiatan yang lebih lemah dan bersifat toksik, maka hanya digunakan bila terdapat resistensi atau intoleransi terhadap obat primer atau lini pertama (29).

Obat lini kedua biasanya dipertimbangkan apabila (30):

- a. Resistensi terhadap obat lini kedua
- b. Pada kasus kegagalan respon klinis terhadap terapi konvensional
- c. Pada kasus efek samping obat serius

1. Streptomisin

Streptomisin diisolasi dari suatu galur *Streptomyces griseu*. Streptomisin digunakan sebagai obat lini kedua untuk mengobati TB (30). Obat ini bersifat bakterisid dapat membunuh kuman yang sedang membelah. Mekanisme kerjanya berdasarkan penghambatan sintesa protein kuman dengan jalan pengikatan pada RNA ribosom(24) .

Obat ini hanya digunakan melalui suntikan intra muskular, setelah dilakukannya uji sensitifitas. Dosis lazim pada orang dewasa adalah 15 mg/kgBB maksimum 1 g setiap harinya atau 25-30 mg/kgBB, maksimum 1,5 g 2-3 kali seminggu. Untuk anak-anak 20-40 mg/kgBB maksimum 1 g satu kali sehari, atau 25-30 mg/kgBB 2-3 kali seminggu. Jumlah total tidak lebih dari 120 g (24).

2. Etionamid

Etionamid secara kimia berikatan dengan isoniaid dan juga menghambat pembentukan asam mikolat. Obat ini kurang larut dalam air dan hanya tersedia pada bentuk oral (30) dan dimetabolisme di hati (31).

Etionamid diberikan dengan dosis awal 250 mg sekali sehari, yang ditingkatkan 250 mg setiap kali hingga menuju dosis yang direkomendasikan yaitu sebesar 1g/hari (15 mg/kg/hari) jika memungkinkan. Resistensi terhadap etionamid sebagai agen tunggal berkembang dengan cepat secara *in vivo* dan *in vitro* (31).

3. Kapreomisin

Kapreomisin adalah suatu antibiotik inhibitor sintesis protein peptida yang diperoleh dari *Streptomyces capreolus* (30). Penyuntikkan kapreomisin setiap hari dengan dosis 1 g secara intramuskular menghasilkan kadar dalam darah sebesar 10 mcg/ml atau lebih. Kondisi ini secara *in vitro* merupakan penghambat bagi mikrobakteri, termasuk strain yang resisten terhadap banyak obat yaitu *Mycobacterium tuberculosis* (31).

Kapreomisin bersifat nefrotoksik dan ototoksik. Tinitus, tuli, dan gangguan vestibular dapat terjadi (30). Penyuntikkannya dapat menyebabkan rasa nyeri pada daerah sekitar penyuntikkan, dan abses steril dapat terjadi (31).

4. Sikloserin

Sikloserin merupakan suatu inhibitor pembentuk dinding sel. Konsentrasi 15-20 mcg/ml menghambat banyak galur *Mycobacterium Tuberculosis*. Dosis sikloserin pada TB adalah 0,5-1 g/hari peroral dalam dua dosis (30). Efek toksik yang serius terjadi adalah neuropati perifer dan disfungsi sistem saraf pusat, termasuk depresi dan reaksi psikosis (31).

5. Asam Para-Aminosalisilat (PAS)

Asam aminosalisilat adalah suatu antagonis sintesis folat yang aktif hampir terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Asam aminosalisilat mudah diserap dari saluran cerna. Obat ini cepat dieksresikan di urin, yang sebagian dari asam aminosalisilat ini aktif dan sebagian lagi sebagai senyawa terasetilasi dan produk metabolik lainnya (30).

Asam aminosalisilat dulunya merupakan obat pertama untuk pengobatan TB, sekarang jarang digunakan karena resistensi yang lebih sering terjadi dan obat-obat lainnya dapat lebih baik ditoleransi. Gejala gastrointestinal sering menyertai pada pemberian dosis penuh PAS maka dapat dihindari dengan pemakaian bersamaan dengan makanan atau dengan antasida (31). Dosis yang digunakan untuk orang dewasa adalah 8—12 g/hari per oral dan 300 mg/kg/hari untuk anak-anak (30).

6. Amikasin

Amikasin adalah turunan semisintetik kanamisin, obat ini kurang toksik dibandingkan dengan molekul induknya. Peran amikasin dalam pengobatan TB telah meningkat seiring dengan meningkatnya insidensi dan prevalensi TB resistensi multidrug. Konsentrasi serum 30-50 mcg/ml dicapai 30-60 menit setelah pemberian infus intravena 15 mg/kg. Amikasin diindikasikan untuk mengobati TB yang dicurigai atau diketahui disebabkan oleh galur resisten-streptomisin atau resistensi multi obat. Amikasin harus digunakan dalam kombinasi dengan paling sedikit satu atau lebih baik dua atau tiga obat lainnya yang isolatnya rentan untuk mengobati kasus-kasus yang resisten terhadap multidrug (30).

7. Fluorokuinolon

Fluorokuinolon merupakan tambahan penting bagi obat-obat untuk TB, khususnya untuk galur yang resisten terhadap obat TB lini pertama. Ciprofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, dan moksifloksasin memiliki aktivitas menghambat galur-galur *Mycobacterium tuberculosis* pada konsentrasi kurang dari 2 mcg/ml. Dosis baku ciprofloxacin adalah 750 mg per oral dua kali sehari, levofloxacin adalah 500-750 mg sekali sehari, moksifloksasin 400 mg sekali sehari (30).

8. Rifabutin (*Ansamycin*)

Antibiotik ini memiliki aktivitas yang penting dalam melawan *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium intracelular* dan *Mycobacterium fortuicerum*. Rifabutin menjadi substrat dan inducer dari enzim sitokrom P450. Karena rifabutin potensinya sebagai inducer kurang, maka rifabutin diindikasikan untuk mengobati pasien TB yang terinfeksi HIV yang juga menerima terapi ARV dengan menghambat *nonnucleoside reverse transcriptase* (31). Dosis pemakaian rifabutin untuk pasien TB 300 mg/kg/hari (30).

9. Rifapentin

Rifapentin aktif melawan kedua jenis bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium avium*. Rifapentin menghambat polimerase RNA bakteri dan mempunyai resistensi-silang antara rifampin dan rifapentin yang kompleks. Dosis rifapentin 600 mg untuk satu atau dua kali seminggu (31).

Pengobatan TB resisten obat

Prinsip pengobatan TB resisten obat, khususnya TB dengan MDR adalah (12):

1. Pengobatan menggunakan minimal 4 macam obat antituberkulosis yang masih aktif
2. Jangan menggunakan obat yang kemungkinan menimbulkan resisten silang (*cross-resistance*)
3. Membatasi penggunaan obat yang tidak aman
4. Gunakan obat dari golongan 1-5 sesuai potensinya

BAB 2. EVALUASI PENGGUNAAN OBAT

2.1 Definisi

Program Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) di rumah sakit merupakan suatu proses jaminan mutu yang telah terstruktur, dilaksanakan terus-menerus dan diotorisasi rumah sakit, yang ditujukan untuk memastikan bahwa obat yang telah digunakan tepat, aman dan efektif (14). Program evaluasi penggunaan obat yang terstruktur yang berkesinambungan secara kualitatif dan kuantitatif (35).

2.2 Tujuan EPO

Menurut Permenkes no 72 tahun 2016 tujuan dari EPO yaitu (35):

1. Mendapatkan gambaran keadaan saat ini atas pola penggunaan obat
2. Membandingkan pola penggunaan obat pada waktu tertentu
3. Memberikan masukan untuk perbaikan penggunaan obat
4. Menilai pengaruh intervensi atas pola penggunaan obat.

2.3 Klasifikasi EPO

Evaluasi penggunaan obat diklasifikasikan dalam tiga kategori, yaitu:

1. Evaluasi retrospektif

Merupakan suatu evaluasi pelayanan yang lalu (lewat) atau diberikan kepada pasien. Evaluasi retrospektif umumnya menggunakan rekam medik sebagai sumber utama karena rekam medik ini adalah dokumentasi gabungan pelayanan yang dialami oleh pasien termasuk hasil berikutnya (14). Studi ini dapat mendeteksi pola dalam persepsian, mengeluarkan atau memasarkan obat-obatan dan membantu mencegah terulangnya penggunaan obat yang tidak tepat (36). Evaluasi ini dapat mendeteksi pola penulisan resep / memberikan obat-obatan dengan mencegah terjadinya penggunaan obat yang tidak tepat / penyalahgunaan obat, dan dapat pula menyelidiki masalah dengan menggambarkan pola menyeluruh dari pelayanan yang diberikan di RS dan mengidentifikasi setiap kekurangannya (14). Studi retrospektif ini memiliki dampak kecil pada perawatan pasien langsung tetapi berfungsi untuk mengidentifikasi tren dalam praktek persepsian yang mungkin mengarah pada intervensi yang bertujuan meningkatkan persepsian obat (37).

2. Evaluasi konkuren

Merupakan suatu evaluasi perawatan yang sedang diberikan kepada pasien. Evaluasi ini memberikan suatu pengkajian kontemporer atau perawatan sekarang

yang diberikan kepada pasien. Metode ini memiliki keuntungan untuk dapat mempengaruhi perawatan pasien secara langsung dibandingkan dengan evaluasi retrospektif (14).

3. Evaluasi prospektif

Merupakan suatu protokol atau suatu kriteria tertulis tertentu untuk penggunaan suatu obat tertentu. (14). Evaluasi ini diperoleh dari wawancara dan rekam medik pasien sehingga memungkinkan praktisi untuk dapat mengevaluasi terapi pasien yang sudah ada sebelumnya secara retrospektif (36). Keterbatasan dari evaluasi ini adalah memerlukan pendekatan surveilan terapi obat yang ditetapkan dengan baik dan sangat terorganisasi dibandingkan dengan evaluasi retrospektif dan konkuren. Evaluasi ini secara tidak langsung mengevaluasi sebelum penulisan, *dispensing* atau sebelum pemberian obat dan mengantisipasi hasil dari tindakan itu (14).

2.4 Unsur Dasar EPO

Unsur dasar EPO adalah sebagai berikut (14):

1. Kriteria/ standar penggunaan obat

Penggunaan kriteria objektif dan dapat diukur (standar) yang menguraikan penggunaan obat yang tepat.

2. Mengidentifikasi masalah yang penting dan yang mungkin

Memantau dan menganalisis penggunaan obat secara terus-menerus, direncanakan secara sistematis untuk mengidentifikasi masalah yang nyata atau masalah yang mungkin.

3. Menetapkan prioritas untuk menginvestigasi dan solusi masalah.

4. Mengkaji secara objektif, penyebab, dan lingkup masalah dengan menggunakan kriteria yang absah secara klinik

5. Solusi masalah

6. Menyanangkan dan menerapkan tindakan untuk memperbaiki atau meniadakan masalah

7. Memantau solusi masalah dan keefektifannya

8. Mendokumentasikan serta melaporkan secara terjadwal temuan, rekomendasi, tindakan yang diambil, dan hasilnya. Tindakan yang diambil dapat berupa pengaturan atau edukasi yang cocok dengan keadaan dan kebijaksanaan rumah sakit.

2.5 Tanggung Jawab Apoteker Dalam Program EPO (14)

Tanggung jawab apoteker dalam suatu program EPO mencakup hal sebagai berikut :

1. Bekerja sama dengan staff medis dan dengan staff yang lain, untuk mengadakan koordinasi harian program EPO
2. Menyediakan data kuantitatif penggunaan obat untuk menetapkan obat yang akan dievaluasi (data konsumtif terakhir)
3. Menyiapkan konsep kriteria penggunaan obat / standar dengan bekerja sama dengan staff medik dan lainnya
4. Menggumpulkan data penggunaan obat yang akan dievaluasi dan mengkaji order obat, profil pengobatan pasien (P3), terhadap kriteria penggunaan obat yang digunakan yang telah ditetapkan
5. Menginterpretasikan dan melaporkan temuan evaluasi kepada Tim EPO dan memformulasi rekomendasi tindakan perbaikan yang akan diusulkan Tim Epo ke pimpinan rumah sakit
6. Berpartisipasi dalam program perbaikan tindakan
7. Memantau keefektifan tindakan perbaikan dan membuat laporan tertulis tentang hasil pemantauan obat tersebut.

BAB 3.

EVALUASI PENGGUNAAN OBAT ANTI TUBERKULOSIS LINI KEDUA PADA PASIEN TB PARU

Pada penelitian ini dilakukan evaluasi penggunaan obat antituberkulosis lini kedua pada pasien tuberkulosis paru di beberapa puskesmas kota Padang pada tahun 2018 diantaranya puskesmas Padang Pasir, Andalas, Ulak Karang, Sebrang Padang, Pemancungan, Lubuk Buaya, Nanggalo, Lapai, Kuranji, Belimbing, Ambacang dan Pauh. Penelitian ini dilakukan dengan metode deskriptif, yaitu penelitian yang bertujuan untuk mendapatkan deskripsi atau gambaran mengenai suatu keadaan secara objektif, pengambilan data dilakukan dari bulan April-Mei 2019 secara retrospektif dengan teknik pengambilan data secara *total sampling*.

Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji gambaran karakteristik sosiodemografis dan klinis pasien serta ketepatan pola penggunaan obat tuberkulosis lini kedua pada pasien tuberkulosis paru di beberapa Puskesmas Kota Padang dengan parameter tepat pasien, tepat indikasi, tepat obat, tepat regimen dosis dan potensi interaksi yang dapat terjadi. Pola penggunaan obat dapat menunjukkan jumlah obat yang digunakan oleh pasien dalam periode tertentu sedangkan untuk rasionalitas penggunaan obat digunakan untuk melihat apakah pasien telah mendapatkan terapi yang sesuai dengan standar penggunaan obat berdasarkan Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis pada tahun 2011. Setelah dilakukan pengambilan data didapatkan 57 pasien tuberkulosis paru yang menerima pengobatan lini kedua masuk kriteria inklusi. Dari data didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Karakteristik sosiodemografi pasien tuberkulosis paru pengobatan lini kedua

No	Kategori		Outcome Clinis		Persentase (%)	p ^a
			Sembuh	Perbaikan		
1.	Jenis Kelamin	Laki-Laki	23	16	68,4	0,029
		Perempuan	5	13	31,6	
	Total		28	29	100	
2.	Umur (th)	17-25	4	3	12,3	0,604
		26-35	6	3	15,8	
		36-45	6	7	22,8	
		46-55	6	6	21,1	
		56-65	5	7	21,1	
		>65	1	3	7,0	

	Total		28	29	100	
3.	Tingkat Pendidikan	Tidak Sekolah	5	6	19,3	0,200
		SD	0	2	3,5	
		SMP	2	0	3,5	
		SMA	19	20	68,4	
	PT	2	1	5,3		
	Total		28	29	100	
4.	Pekerjaan	Tidak bekerja	8	5	22,8	0,431
		PNS	2	1	5,3	
		Swasta	3	4	12,3	
		Buruh	3	3	10,5	
		Pedagang	4	2	10,5	
		IRT	3	10	22,8	
	Lain-lain	5	4	15,8		
	Total		28	29	100	
5.	Jumlah Anggota Keluarga	1-3	10	11	36,8	0,548
		4-6	17	15	56,1	
		>6	1	3	7,0	
	Total	28	29	100		
6.	Keadaan Rumah	Kurang	12	15	47,4	0,610
		Cukup	7	8	26,3	
		Baik	9	6	26,3	
	Total	28	29	100		

^aChi-Square test

Berdasarkan hasil analisa data yang dilakukan dengan statistik deskriptif, dilihat dari tabel 3. Pada kategori jenis kelamin dapat dilihat pasien laki-laki sebanyak 39 pasien (68,4%) dan pasien perempuan 18 pasien (31,6%) yang menerima pengobatan antituberkulosis lini kedua. Data ini menunjukkan bahwa pasien yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak menderita penyakit tuberkulosis dibandingkan dengan pasien perempuan.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Monita dkk pada tahun 2015 bahwa pasien laki-laki yang lebih banyak menderita penyakit tuberkulosis paru dibandingkan dengan pasien perempuan. Laki-laki memang lebih rentan terkena infeksi kuman tuberkulosis (36) karena

sering terpaparnya zat toksik yang banyak dikonsumsi oleh laki-laki seperti merokok tembakau dan minum alkohol yang dapat menurunkan sistem pertahanan tubuh (37). Menurut data dari WHO tahun 2017 didapatkan bahwa pada tahun 2016 jumlah penderita pasien tuberkulosis laki-laki lebih banyak dari pada pasien perempuan (38). Di negara dengan penderita tuberkulosis tertinggi seperti negara Afrika dan India prevalensi tuberkulosis meningkat seiring dengan peningkatan usia pada kedua jenis kelamin. Pada wanita prevalensi tuberkulosis mencapai maksimum pada usia 40-50 tahun dan kemudian berkurang, tetapi pada laki-laki terus meningkat hingga mencapai usia 60 tahun (39). Dalam analisa bivariat diperoleh nilai $p = 0,029 (<0,05)$ yang artinya ada hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan *outcome klinis* yang diperoleh pasien tuberkulosis paru dengan pengobatan lini kedua ini bisa disebabkan karena perbedaan gaya hidup antara pasien laki-laki dengan pasien perempuan.

Berdasarkan kategori usia pasien tuberkulosis pada tabel 3, dapat kita lihat bahwa frekuensi tertinggi pada pasien tuberkulosis adalah berusia 36-45 tahun sebanyak 13 pasien (22,8%) kemudian pada umur 46-65 yang memiliki jumlah dan presentase yang sama yaitu 12 pasien (21,1%). Menurut DepKes RI tahun 2011 bahwa sekitar 75% pasien tuberkulosis adalah kelompok usia yang paling produktif secara ekonomis (15-50 tahun) (12). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pertiwi tahun 2012 bahwa karakteristik usia pasien tuberkulosis paling didominasi pada usia produktif (15-55 tahun). Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Asrul Ismail pada tahun 2016 bahwa penderita tuberkulosis paru paling banyak terjadi pada rentang usia 21-59 tahun yaitu sebanyak 42 orang dengan jumlah pasien tuberkulosis paru 60 orang (40). Tingginya insidensi pada usia produktif ini dikarenakan pasien yang berusia produktif mudah berinteraksi dengan orang lain, mobilitas yang tinggi dan memungkinkan untuk menular ke orang lain serta lingkungan tempat tinggal lebih besar (41). Dalam analisa bivariat diperoleh bahwa nilai $p = 0,604 (>0,05)$ hal ini berarti bahwa tidak ada hubungan yang berarti antara *outcome klinis* penderita tuberkulosis dengan usia pasien. Hal ini juga berarti responden dari semua kelompok umur mempunyai peluang yang sama dalam mendapat keberhasilan terapi yang diterima pasien karena pada umur berapapun tubuh hanya dapat melawan infeksi apabila dicukupi oleh makanan yang bergizi dalam jumlah yang cukup (42).

Berdasarkan kategori tingkat pendidikan yang dapat dilihat pada tabel 3, angka kejadian tuberkulosis paru yang menerima pengobatan lini kedua pada status pendidikan tertinggi akhir adalah pada tingkat SMA dengan jumlah 39 pasien (68,4%) dan diikuti pasien yang tidak sekolah sebanyak 11 pasien (19,3%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Nurliza pada tahun 2016 bahwa tingkat pendidikan penderita tuberkulosis lebih

banyak pada tamatan SMA sebanyak 12 orang (30,0%) (43). Latar belakang pendidikan dapat berpengaruh pada pengetahuan dan informasi yang dimiliki oleh pasien dan dapat berpengaruh juga terhadap kemampuan penderita untuk menerima informasi tentang penyakit tuberkulosis paru. Kurangnya informasi dapat menyebabkan kurangnya kepatuhan penderita terhadap pengobatan (42). Dalam analisa bivariat didapatkan nilai $p = 0,200 (>0,05)$ yang berarti bahwa tidak adanya hubungan yang berarti antara *outcome klinis* yang diterima oleh pasien tuberkulosis paru yang menerima pengobatan lini kedua dengan tingkat pendidikan seseorang. Hal ini berarti bahwa semua tingkatan pendidikan mempunyai peluang yang sama dalam memperoleh keberhasilan terapi yang diharapkan. Hal yang sama juga didapatkan oleh Yulinda di Malang pada tahun 2017 dimana tingkat pendidikan seseorang tidak mempengaruhi terhadap hasil pengobatan seseorang dengan diperoleh nilai $p = 0,645 (>0,05)$ (44).

Berdasarkan kategori status pekerjaan pasien yang dilihat pada tabel 3, dibagi menjadi 8 kelompok yang terdiri dari 13 orang (22,8%) yang tidak memiliki pekerjaan, yang merupakan angka kejadian tertinggi menderita penyakit tuberkulosis paru, pasien dengan pekerjaan PNS sebanyak 3 orang (5,3%), swasta sebanyak 7 orang (12,3%), buruh sebanyak 6 orang (10,5%), pedagang sebanyak 6 orang (10,5%), ibu rumah tangga sebanyak 13 orang (22,8%) dan memiliki pekerjaan seperti nelayan, mahasiswa, tukang ojek, tukang parkir, sopir angkot serta petani masuk dalam kelompok lain-lain dengan jumlah pasien sebanyak 9 orang (15,8%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Irwan pada tahun 2018 bahwa status pekerjaan pasien tuberkulosis paru tertinggi berada pada pasien yang tidak memiliki pekerjaan dengan jumlah pasien 101 orang (52,6%) dari jumlah pasien sebanyak 192 orang, atau lebih dari setengah pasien tuberkulosis tidak memiliki pekerjaan (45). Penderita yang tidak memiliki pekerjaan dapat disimpulkan memiliki penghasilan yang kurang atau rendah yang biasanya akan lebih mengutamakan kebutuhan primer dari pada pemeliharaan kesehatan seperti kurangnya memperoleh status gizi menjadi kurang baik dan kurang seimbang sehingga berdampak pada menurunnya kesehatan (46). Penyebab lainnya pasien tidak memiliki pekerjaan cenderung tidak teratur dalam berobat karena mereka menganggap bahwa berobat ke puskesmas harus mengeluarkan biaya untuk transportasi (47). Dalam analisa bivariat diperoleh nilai $p = 0,431 (>0,05)$ yang artinya tidak ada hubungan yang bermakna antara *outcome klinis* dengan pekerjaan seseorang. Hal ini berarti bahwa semua responden dari semua kelompok status pekerjaan memiliki peluang sama untuk tingkat keberhasilan terapi yang diharapkan.

Berdasarkan karakteristik sosiodemografi dari kategori jumlah anggota keluarga pada tabel 3, jumlah anggota keluarga tertinggi adalah pada kelompok 4-6 orang dalam satu rumah

denga jumlah 32 orang (56,1%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Anggi pada tahun 2015 bahwa 90 kasus (90,9%) memiliki kepadatan hunian pada kasus penderita tuberkulosis paru. Semakin padat penghuni rumah maka akan semakin cepat pula udara didalam rumah mengalami pencemaran karena peningkatan kadar CO₂ diudara dalam rumah akan meningkatkan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* untuk tumbuh dan berkembang biak (48) dan penyakit tuberkulosis paru ini akan mudah menular kepada anggota keluarga yang lainnya (41). Kepadatan hunian sangat berpengaruh terhadap penularan penyakit tuberkulosis paru karena penyakit ini merupakan penyakit menular yang dapat dipindahkan melalui udara maka semakin pada penghuni rumah maka akan semakin cepat pula penularan terjadi (49). Dalam analisa bivariat diperoleh nilai $p = 0,548 (>0,05)$ yang artinya tidak ada hubungan yang bermakna antara jumlah anggota keluarga dengan *outcome clinis* yang diperoleh pasien.

Berdasarkan karakteristik sosiodemografi pada keadaan fisik rumah pasien yang dapat dilihat pada tabel 3, dilihat dari bentuk lantai, kebersihan, ventilasi, kelembaban, pencahayaan didapatkan sebanyak 27 pasien (47,4%). Kejadian tuberkulosis paru yang berhubungan dengan kondisi fisik rumah seperti keadaan ventilasi dan kelembaban yang kurang menyebabkan udara terperangkap dalam ruangan dan menyebabkan ruangan tersebut menjadi pengap dan lembab. Kelembaban dalam rumah menyebabkan bakteri kuman tuberkulosis menjadi berkembang biak. Ventilasi berfungsi untuk membebaskan udara dari bakteri tuberkulosis apabila tidak memenuhi syarat mengakibatkan terhalangnya proses pertukaran udara dan sinar matahari yang masuk kedalam rumah akibatnya kuman bakteri tuberkulosis yang ada didalam rumah tidak dapat keluar dan ikut terhirup bersama udara pernafasan (49). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Diah pada tahun 2019 bahwa hasil pengukuran lingkungan fisik ruangan rumah pasien tidak memenuhi syarat dari suhu, kelembaban, pencahayaan ventilasi yang kurang memadai (50). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Erlin dkk bahwa tingkat kelembaban yang tidak memenuhi syarat meningkatkan risiko terjadinya tuberkulosis paru sebesar 2,9 kali karena akan menyebabkan bakteri tuberkulosis menjadi terus berkembang dengan baik (51). Dalam analisa bivariat didapatkan nilai $p = 0,610 (>0,05)$ yang berarti tidak ada hubungan yang bermakna antara keadaan rumah dengan *outcome clinis* pasien.

Tabel 2. Karakteristik klinis pasien tuberkulosis paru pengobatan lini kedua

No	Kategori		Outcome Clinis		Total	p ^a
			Sembuh	Perbaikan	Persentase	
1.	Berat Badan (kg)	30-37	3	9	21,1	0,051
		38-54	15	17	56,1	
		55-70	9	3	21,1	
		>70	1	0	1,8	
	Total		28	29	100	
2.	Diagnosa	Kambuh	28	28	98,2	1
		Gagal	0	1	1,8	
	Total		28	29	100	
3.	Data Lab	BTA +1	7	13	35,1	0,042
		BTA +2	7	5	21,1	
		BTA +3	12	8	35,1	
		Rontgen +	2	0	3,5	
		TCM +	0	3	5,3	
	Total		28	29	100	
4.	Penyakit Terdahulu	Ada	3	4	12,3	1
		Tidak Ada	25	25	87,7	
	Total		28	29	100	
5.	Fase Pengobatan	Lanjutan	0	29	50,9	0,00
		Tuntas	28	0	49,1	
	Total		28	29	100	

^aChi-Square test

Berdasarkan pada karakteristik klinis pasien pada berat badan yang dapat dilihat pada tabel 4, yang menerima pengobatan lini kedua yang tertinggi adalah pada kelompok berat badan dengan rentang 38-54 kg sebanyak 32 pasien (56,1%) dan pada kelompok berat badan rentang 30-37 kg serta 55-70 kg memiliki jumlah dan persentase yang seimbang yaitu 12 pasien (21,1%). Data berat badan pasien ini dibutuhkan dalam menentukan dosis yang harus diberikan kepada pasien (39). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Monita dkk pada tahun 2015 bahwa pasien dengan kelompok berat badan 38-54 kg lebih

dominan tinggi dibandingkan dengan kelompok berat badan yang lainnya (36). Penelitian ini juga didukung dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Nanda pada tahun 2016 bahwa pasien dengan kelompok berat badan 38-54 kg lebih dominan untuk menderita tuberkulosis paru ini dengan jumlah pasien sebanyak 86 kasus (68,25%) (39). Dalam analisa bivariat diperoleh bahwa nilai $p = 0,051$ ($>0,05$) hal ini membuktikan bahwa tidak ada hubungan yang berarti antara *outcome klinis* pasien dengan berat badan pasien. Hal ini berarti juga bahwa dari semua rentang berat badan pasien mempunyai peluang yang sama untuk keberhasilan terapi yang diterima

Berdasarkan karakteristik klinis pasien tuberkulosis yang meliputi diagnosa pasien dengan kasus kambuh dan gagal terlihat pada tabel 4, bahwa pasien tuberkulosis paru dengan pengobatan lini kedua adalah yang paling banyak ditemukan sebanyak 56 pasien (98,2%) pada kasus kambuh dan pasien yang gagal dalam pengobatan hanya 1 pasien (1,8%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Imam pada tahun 2018 bahwa pasien dengan kategori kambuh lebih dominan dari kategori lainnya dengan jumlah 45,4% (52). Dimana tingginya persentase kesembuhan pasien tipe *relaps* (kambuh) lebih besar dibandingkan tipe pasien gagal pengobatan disebabkan oleh masih sensitifnya bakteri tuberkulosis terhadap obat antituberkulosis yang sama yang dipergunakan pada pengobatan tuberkulosis kategori 1, sehingga penambahan *streptomycin* pada pengobatan kategori 2 sudah cukup bagi pada sebagian besar pasien yang *relaps* (53). Dalam analisa bivariat diperoleh nilai $p = 1$ ($>0,05$) yang berarti tidak ada hubungan yang berarti antara diagnosa kategori pasien dengan *outcome klinis* yang diperoleh pasien. Hal ini berarti bahwa responden dengan diagnosa kambuh atau gagal dalam pengobatan sama-sama memiliki peluang yang sama dalam keberhasilan terapinya.

Berdasarkan hasil karakteristik klinis data laboratorium pasien tuberkulosis paru yang menerima pengobatan lini kedua yang dapat dilihat dari tabel 4, bahwa pemeriksaan data laboratorium pasien tertinggi terdapat pada pemeriksaan sputum dengan BTA positif 1 dan BTA positif dengan jumlah pasien yaitu 20 orang (35,1%) begitu juga dengan BTA positif 3 sebanyak 20 orang (35,1%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Tika pada tahun 2016 bahwa hasil pemeriksaan sputum awal lebih tinggi tingkat kepositifannya adalah BTA positif 1 sebanyak 39 pasien (32,5%) dan untuk positif 3 24 pasien (20,0%) (54). Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Nova pada tahun 2019 bahwa jumlah pemeriksaan laboratorium yang paling banyak adalah BTA positif 1 dan positif 3 dengan jumlah 22 pasien (33,7%) (55). Semakin tinggi derajat positif hasil pemeriksaan sputum maka akan tinggi juga potensi penularan kepada orang lain. Faktor ini sering disebabkan karena terlambatnya

penderita memeriksakan diri yang mengakibatkan kuman berkembang lebih banyak (56). Dalam analisa bivariat diperoleh nilai $p = 0,042 (<0,05)$ yang berarti ada hubungan yang bermakna antara *outcome klinis* seseorang dengan hasil data laboratorium.

Berdasarkan karakteristik klinis dari riwayat penyakit terdahulu pasien yang dapat dilihat pada tabel 4, bahwa semua pasien yang memiliki riwayat penyakit adalah dengan penyakit diabetes mellitus sebanyak 7 orang (12,3%) pasien yang berjenis kelamin laki-laki lebih dominan memiliki riwayat tuberkulosis paru. Diabetes mellitus mempunyai efek untuk mengurangi daya tahan tubuh salah satunya paru-paru (57). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Karminiasih pada tahun 2016 bahwa penyakit penyerta diabetes mellitus dominan untuk pasien tuberkulosis paru dengan jumlah pasien 36 (78,28%) dari jumlah keseluruhan pasien tuberkulosis (58). Diperkirakan sepertiga kasus diabetes mellitus akan terinfeksi penyakit tuberkulosis dibandingkan dengan pasien yang tidak menderita penyakit diabetes mellitus yang dikarenakan karena melemahnya sistem imun tubuh yang menyebabkan tingginya peningkatan risiko aktivasi kuman tuberkulosis. Penurunan sistem imun dan rentannya jaringan terhadap kerusakan yang terjadi akibat *glucotoxicity* pada penderita diabetes mellitus. Gangguan aktivitas dan lemahnya daya imun seluler menyebabkan sel-sel imun tidak mampu menghambat dan memfagosit kuman tuberkulosis yang menginfeksi tubuh akibatnya kuman tuberkulosis terus berkembang dan menimbulkan sakit tuberkulosis pada orang tersebut (59). Pada analisa bivariat didapatkan nilai $p = 1 (>0,05)$ yang berarti tidak ada hubungan yang bermakna antara penyakit penyerta pasien diabetes mellitus dengan yang diperoleh pasien.

Berdasarkan karakteristik klinis dari fase pengobatan lamanya pengobatan tuberkulosis paru yang dapat dilihat pada tabel 4, diketahui bahwa yang tertinggi adalah pada fase lanjutan dengan jumlah total 29 pasien (50,9%) yang hanya berbeda sedikit dengan kelompok pasien yang telah menyelesaikan pengobatan yaitu 28 pasien (49,1%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Dina pada tahun 2018 menunjukkan bahwa dari 92 pasien yang telah diteliti sebagian besar pasien tuberkulosis berada pada fase pengobatan tuberkulosis lanjutan/*intermittent* sebanyak 61 pasien (66,3%) (60). Berdasarkan hasil analisa bivariat diperoleh nilai $p = 0,000 (<0,05)$ yang berarti adanya hubungan yang berarti antara *outcome klinis* seseorang dengan fase pengobatan pasien atau lama pengobatannya.

Berdasarkan karakteristik dari *outcome klinis* yang diperoleh pasien bahwa pasien adalah sebanyak 29 pasien masih dalam masa perbaikan 50,1% dan 28 pasien 49,2% dinyatakan sembuh. Menurut data operasional pasien yang dikatakan sembuh adalah pasien yang telah menyelesaikan pengobatan tuberkulosis lini kedua dan dinyatakan sembuh dengan

ada hasil pemeriksaan fisik dan laboratorium yang mendukung sedangkan pasien yang hasil pengobatannya dalam keadaan perbaikan yaitu pasien yang masih dalam masa pengobatan dengan gejala yang mulai berkurang. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Bertin pada tahun 2011 , bahwa pasien dengan hasil terapi gagal atau perlunya perbaikan sebanyak 27 pasien (60%) dan pasien sembuh sebanyak 27 pasien (40%) (61). Berbeda dengan hasil yang didapatkan oleh Dian pada tahun 2015 bahwa mayoritas hasil pengobatan ialah sembuh yaitu sebanyak 187 pasien (95,4%) (62).

Tabel 3. Kerasionalan penggunaan obat antituberkulosis pengobatan lini kedua

Rasionalitas		Persentase (%)
Tepat Pasien	Tepat	100
	Tidak Tepat	0
Total		100
Tepat Indikasi	Tepat	100
	Tidak Tepat	0
Total		100
Tepat Obat	Tepat	100
	Tidak Tepat	0
Total		100
Tepat Regimen dosis obat	Tepat	82,5
	Tidak Tepat	17,5
Total		100
Tepat Regimen cara pakai obat	Tepat	100
	Tidak Tepat	0
Total		100
Tepat Regimen Interval pemberian obat	Tepat	100
	Tidak Tepat	0
Total		100
Tepat Regimen Lama pemberian obat	Tepat	100
	Tidak Tepat	0
Total		100

Kementerian Kesehatan RI menyatakan bahwa obat dapat dinyatakan rasional bila obat yang diberikan sesuai dengan kebutuhan oleh pasien serta memiliki harga yang terendah yang dijangkau oleh pasien (63). Berdasarkan kerasionalan penggunaan obat tuberkulosis yang menerima pengobatan lini kedua yang dapat dilihat pada tabel 5, bahwa pada hasil analisa karakteristik tepat pasien tuberkulosis paru yang menerima pengobatan lini kedua di Puskesmas Kota Padang pada tahun 2018 adalah 100% tepat pasien. Pengobatan dikatakan tepat pasien jika pemberian pengobatan sesuai dengan fisiologis, patologis serta tidak menimbulkan masalah bila diberikan kepada pasien. Kriteria dari tepat pasien juga melihat dari penyakit penyerta lainnya yang juga diderita oleh pasien dengan melihat ada atau tidaknya kontraindikasi dengan riwayat penyakit pasien (17). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Yulia pada tahun 2017 bahwa hasil ketepatan pasien sebanyak 100%. Hasil ini dinilai dari tidak adanya kontraindikasi antara pasien dengan obat antituberkulosis dan penyakit penyerta pasien (64).

Berdasarkan karakteristik tepat indikasi yang dapat dilihat dari tabel 5, didapatkan bahwa semua pasien tuberkulosis paru yang menerima pengobatan lini kedua adalah tepat indikasi 100%. Tepat indikasi merupakan ketepatan dalam pemberian obat antituberkulosis paru yang sesuai dengan diagnosa yang telah ditetapkan dokter dengan adanya pertimbangan klinis pasien seperti hasil laboratorium, gejala dan lain sebagainya. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Giri pada tahun 2014 bahwa semua pasien pasien tuberkulosis diberikan obat antituberkulosis adalah tepat indikasi 100% (65).

Berdasarkan karakteristik tepat obat yang dilihat pada tabel 5, didapatkan bahwa analisa ketepatan obat tuberkulosis paru adalah 100% tepat. Pemilihan obat yang tepat dapat dinilai dari ketepatan kelas terapi dan jenis obat yang sesuai dengan diagnosis dengan mempertimbangkan keefektifan, keamanan, dan kecocokan pasien. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan Monita pada tahun 2015 bahwa kesesuaian jenis obat antituberkulosis yang digunakan adalah 100% tepat obat (36).

Ketepatan regimen yang dapat dilihat pada tabel 5, dibagi dalam dosis pemakaian obat, cara pemakaian obat, interval pemberian obat dan lama pemberian obat. Pada dosis sangat penting untuk terapi pengobatan tuberkulosis karena dosis yang sesuai maka pengobatan yang didapatkan juga maksimal dan terapi pasien akan terjamin. Ketepatan dosis perlu membandingkan takaran dosis yang diterima ketika melakukan terapi untuk menghasilkan efek yang maksimal. Terapi tuberkulosis dalam penetapan dosisnya berdasarkan pada berat badan dan umur karena pengobatan tuberkulosis memerlukan waktu yang lama maka perubahan berat badan haruslah diperhatikan (65). Dari hasil penelitian yang dilihat pada tabel 15, bahwa hasil

ketepatan regimen dosis pemakaian obat sebanyak 47 pasien (82,5%). Ketidaktepatan regimen dosis pemakaian obat pada pasien tuberkulosis paru sebanyak 10 orang (12,5%) yang mendapatkan dosis yang tidak sesuai dari dosis yang seharusnya diberikan. Menurut Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis tahun 2011 adalah bahwa pasien yang berumur diatas 60 tahun keatas dosis maksimal yang diberikan untuk streptomisin adalah 500 mg tanpa memperhatikan berat badan pasien (12). Pada kategori regimen cara pemakaian obat, interval penggunaan obat dan lama penggunaan obat adalah tepat 100% sesuai menurut Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis pada tahun 2011.

Tabel 4. Potensi interaksi obat antituberkulosis pengobatan lini kedua

Karakteristik		Persentase(%)
Jenis Interaksi	Farmakokinetika	21,6
	Farmakodinamika	78,4
Tingkat Keparahan	Mayor	38,5
	Moderate	42,2
	Minor	19,3

Berdasarkan karakteristik potensi interaksi yang terdapat pada tabel 6, dapat dilihat bahwa potensi interaksi yang dapat terjadi sebanyak 296 kejadian. Jenis interaksi farmakodinamika dengan jumlah 232 kejadian (78,4%) dan pada interaksi farmakokinetika sebanyak 64 kejadian (21,6%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Reski pada tahun 2018 bahwa jenis interaksi yang tertinggi adalah interaksi farmakodinamika dengan jumlah 269 kejadian (71,54%) dan interkasi farmakokinetik dengan jumlah 107 (28,46) (66). Interaksi farmakodinamika merupakan interaksi dimana efek dari suatu obat diubah oleh kehadiran obat lain ditempat kerjanya sedangkan interaski farmakokinetika merupakan interaksi yang dapat mempengaruhi preses dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekresi (67).

Berdasarkan karakteristik tingkat keparahan dari potensi interaksi yang terdapat dalam tabel 6, dilihat bahwa tingkat keparahan yang paling tertinggi adalah tingkat keparahan moderate atau tingkat sedang dengan jumlah kejadian 125 (42,2%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Andi pada tahun 2016 bahwa potensi keberbahayaan interaksi obat adalah pada tingkat sedang dengan jumlah kejadian 54 (63,53%) dari total 85 kejadian potensi interaksi obat (68).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada Universitas Andalas yang telah memberikan dukungan berupa dana penelitian Skim Riset Dasar Tahun Anggaran 2019 dengan kontrak Nomor: T/61/UN.16.17/PT.01.03/RD-Ketahanan Pangan/2019 Tanggal 15 Juli 2019

DAFTAR PUSTAKA

1. Price, Sylvia Anderson dan Wilson LM. Patofisiologi : Konsep Klinis Proses- Proses Penyakit. 6th ed. Hartanto H, editor. Vol. 02. Jakarta: EGC; 2005.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. France: WHO press; 2018.
3. Suganda, Haqqi Pradipta dan Majdawati A. Hubungan Gambaran Foto Thorax dengan Hasil Pemeriksaan Sputum BTA pada Pasien dengan Klinis Tuberkulosis. *Artik Penelit.* 2013;13(1):13–21.
4. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines For National Programmes. 3rd ed. Geneva: WHO press; 2003.
5. Dinas Kesehatan Sumatera Barat. Profil Dinas Kesehatan tahun 2017. Sumatera Barat: Dinas Kesehatan Sumatera Barat; 2017.
6. Dinas Kesehatan Kota Padang. Profil Kesehatan Kota Padang. Padang: Dinas Kesehatan Kota Padang; 2017.
7. Kementerian Kesehatan RI. Infodatin Tuberkulosis Temukan Obati Sampai Sembuh. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2016.
8. Tamsil, Taman Anugrah AN dan DKS. Pengobatan Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) dengan Paduan Jangka Pendek. *J Respir Indo.* 2014;34 (2).
9. Sarwani, Dwi, Nurlaela S dan IZ. Faktor Risiko Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). *J Kesehat Masy.* 2012;8(1):60–6.
10. Corwin EJ. Patofisiologi: Buku Saku. 3rd ed. Yudha EK, editor. Jakarta: EGC; 2009.
11. Kementrian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
12. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2011.
13. World Health Organization. Global Tuberculosis Control : WHO Report 2011. France: WHO press; 2011.
14. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 20th ed. France: WHO press; 2015.
15. World Health Organization. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampisin resisten tuberculosis 2018 update. WHO press; 2018.
16. Munir, Sri Melati AN. Pengamatan Pasien Tuberkulosis Paru dengan Multidrug Resistant (TB-MDR) di Poliklinik Paru RSUP Persahabatan. *J Respir Indo.*

- 2010;30(2).
17. Untari SD. Evaluasi Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis Pada Pasien Rawat Inap TB MDR Dewasa di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2016. Muhammdiyah Surakarta; 2018.
 18. Siregar C dan EK. Farmasi Klinik: Teori dan Terapan. Jakarta: EGC; 2005.
 19. Fristiohady, Adryan IS dan EH. Evaluasi Penggunaan Obat Antituberkulosis pada Pasien TB Paru di Rumah Sakit Umum Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara. 2015;1(1):5–8.
 20. Ahmad, Zen dan Syafriani D. MDR TB (Multi Drug Resistant Tuberculosis) Reversi. Indones J Chest. 2016;3(4).
 21. World Health Organization. Multidrug and extensively drug- resistant TB (M/XDR-TB): 2010 Global Report on Surveillance and Response. France: WHO press; 2010.
 22. Well, Barbara DJ dan terry LS. Pharmacoytherapy Handbook. 7th ed. United States: The McGraw Hill; 2009.
 23. Misnadiarly. Pemeriksaan Laboratorium Tuberkulosis dan Mikobakterium Atipik. Djajaningrat, Husyain dan Praptono R, editor. Jakarta: Penerbit Dian Rakyat; 2006.
 24. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinis. Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Tuberkulosis. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2005.
 25. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tuberkulosis : Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia [Internet]. Jakarta: Indah Offset Citra Grafika; 2006. Available from: <https://www.klikdpi.com/konsensus/tb/tb.html#3>
 26. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Pengobatan Dasar di Puskesmas tahun 2007. Jakarta: Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan; 2008.
 27. Steingart KR, Henry M, Vivienne, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. 2006;6(Lancet Infect Dis):570.
 28. World Health Organization. Companion Handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. France: WHO press; 2014.
 29. Tjay, Tan Hoan dan Rahardja K. Obat-Obat Penting Khasiat, penggunaan dan Efek-Efek sampingnya. 6th ed. Jakarta: Gramedia; 2007.
 30. Katzung BG. Farmakologi Dasar & Klinik. 12th ed. Jakarta: EGC; 2013.
 31. Katzung BG. Farmakologi: Dasar dan Klinik. 3rd ed. Jakarta: Salemba Medika; 2004.
 32. Tjay, Tan Hoan dan Rahardja K. Obat-Obat Penting Khasiat Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya. 4th ed. Jakarta: Gramedia; 1991.

33. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Farmasi di Rumah Sakit. Jakarta; 2016.
34. Ashok, Purnima dan Subramanian VT. Importance of Drug Utilization Evaluation Studies In Patient Health Care. *Indian J Pharm Pract.* 2017;10(3).
35. Truter I. A Review of Drug Utilization Studies an Methodologies. *Jordan J Pharm Sci.* 2008;1(2).
36. Pranada M. Evaluasi penggunaan obat anti tuberkulosis paru pada pasien dewasa rawat jalan di unit pengobatan penyakit paru-paru (up4) pontianak. 2015;1–18.
37. Novia HM. Evaluasi Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis dan Kepatuhan Pada Pasien Tuberkulosis Paru di RS X. Univ Surakarta. 2012;
38. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report.* Geneva: WHO press; 2017.
39. Kusumawardhani N. Evaluasi Penggunaan Obat Antituberkulosis Pada Pasien Rawat Jalan di Rumah Sakit Paru Sidawangi Jawa Barat Periode Januari-Juni 2015. 2016;
40. Ismail A, Handayany GN, Bakri M. Evaluasi Penggunaan Obat Antituberkulosis (OAT) Pada Pasien Tuberkulosis Paru Di Puskesmas Jumpandang Baru Makassar. 2016;
41. Pertiwi RN, Wuryatno MA, Sutningsih D. Hubungan Antara Karakteristik Individu, Praktik Hygiene Dan Sanitasi Lingkungan Dengan Kejadian Tuberculosis di Kecamatan Semarang Utara Tahun 2011. 2012;1(2):435–45.
42. Sianturi R. Analisa Faktor Yang Berhubungan Dengan Kekambuhan TB Paru. *Unnes J Public Heal.* 2014;3(1).
43. Rohayu N, Yusran S, Ibrahim K. Analisis Faktor Risiko Kejadia TB Paru BTA Positif Pada Masyarakat Pesisir Di Wilayah Kerja Puskesmas Kadatua Kabupaten Buton Selatan Tahun 2016.
44. Maulidya YN, Redjeki ES, Fanani E. Faktor Yang Mmepengaruhi Keberhasilan Pengobatan Tuberculosis (TB) Paru Pada Pasien Pasca Pengobatan Di Puskesmas Dinoyo Kota Malang. 2017;
45. Budi IS, Ardillah Y, Sari IP, Septiawati D. Analisa Faktor Risiko Kejadian Penyakit Tuberculosis Bagi Masyarakat Daerah Kumuh Kota Palembang. *Fak Kesehat Masy.* 2018;17(2):87–9.
46. Prihantana AS, Wahyuningsih SS. Hubungan Pengetahuan Dengan Tingkat Kepatuhan Pengobatan Pada Pasien Tuberculosis Di RSUD dr. Soehadi Prijonegoro Sragen. *J Farm Sains dan Prakt.* 2016;2(1).

47. Ariani NW, Rattu A, Ratag B. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Keteraturan Minum Obat Penderita Tuberkulosis Paru Di Wilayah Kerja Puskesmas Modayag, Kabupaten Bolaan Mongondow Timur.
48. Nuraini AF. Hubungan Karakteristik Lingkungan Fisik Rumah Dan Perilaku Dengan Kejadian TB Paru Di Wilayah Kerja Puskesmas Bobotsari Kabupaten Purbalingga. *J Kesehat Masy.* 2015;3(1).
49. Siregar MP, Hasan W, Anshar T. Hubungan Karakteristik Rumah Dengan Kejadian Penyakit Tuberkulosis Paru Di Puskesmas Simpang Kiri Kota Subulussalam Tahun 2012. 2013;
50. Muslimah DDL. Keadaan Lingkungan Fisik dan Dampaknya Pada Keberadaan Mycobacterium Tuberculosis: Studi Di Wilayah Kerja Puskesmas Perak Timur Surabaya. *J Kesehat Lingkung.* 2019;11(1):26–34.
51. Dewi EF, Ardiani H, Suhartono, Adi MS. Hubungan Faktor Lingkungan Rumah Dengan Kejadian TB Paru Di Kota Magelang. *Fak Kesehat Masy.*
52. Abrori I, Ahmad RA. Kualitas Hidup Penderita Tuberkulosis Resisten Obat Di Kabupaten Banyumas. *Ber Kedokt Masy.* 2018;34(2):55–61.
53. Puspasari N. Karakteristik Pasien Tuberkulosis Yang Memperoleh Pengobatan Kategori 2 Di UP4 Provinsis Kalimantan Barat Tahun 2009-2012. 2014;
54. Tama TD, Adisasmita A, Burhan E. Indeks Massa Tubuh dan Waktu Terjadinya Konversi Sputum pada Pasien Tuberkulosis Baru BTA Positif di RSUP Persahabatan Tahun 2012. *J Epidemiol Kesehat Indones.* 2016;1(1).
55. Triandini N, Hadiati DE, Husin UA, Roekmantara T, Masria S. Hubungan Hasil Pemeriksaan Sputum Basil Tahan Asam dengan Gambaran Luas Lesi Radiologi Tuberkulosis Paru di Rumah Sakit Al Islam Bandung. *J Integr Kesehat Sains.* 2019;1(1):87–91.
56. Susilayanti EY, Medison I, Erkadius. Profil Penderita Penyakit Tuberkulosis Paru BTA Positif yang Ditemukan di BP4 Lubuk Alung periode Januari 2012-Desember 2012. *J Kesehat Andalas.* 2014;3(2).
57. Utomo R, Nugroho H, Margawati A. Hubungan Antara Status Diabetes Mellitus Tipe 2 Dengan Status Tuberkulosis Paru Lesi Luas. *Univ Diponegoro.* 2016;5(4).
58. Karminiasih, Putra AE, Duarsa DP, Rai N, Karmaya M. Faktor Risiko Kekambuhan Pasien TB Paru Di Kota Denpasar: Studi Kasus Kontrol. *Public Heal Prev Med Arch.* 2016;4(1).
59. Muchtar NH, Herman D, Yulistini. Gambaran Faktor Risiko Timbulnya Tuberkulosis

- Paru Pada Pasien yang Berkunjung ke Unit DOTS RSUP Dr. M. Djamil Pada Tahun 2015. Univ Andalas. 2018;
60. Kusumaningroh D, Susilowati T, Wulandari R. Hubungan Aktivitas Fisik Dan Fase Pengobatan TB Dengan Status Gizi Pada Pasien TB Paru. *J Ners dan Kebidanan*. 2018;5(1).
 61. Tirtana BT. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Keberhasilan Pengobatan Pada Pasien Tuberkulosis Paru Dengan Resistensi Obat Tuberkulosis Di Wilayah Jawa Tengah. 2011;
 62. Laily DW, Rombot D, Lampus B. Karakteristik Pasien Tuberkulosis Paru Di Puskesmas Tuminting Manado. *J Kedokt Komunitas dan Trop*. 2015;3(1).
 63. Menteri Kesehatan RI. Modul Penggunaan Obat Rasional. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
 64. Rahmawati Y. Kajian Penggunaan Obat Antituberkulosis Pada Pasien Tuberkulosis Paru Dewasa Di Rumah Sakit Umum Daerah Pandan Arang Boyolali Tahun 2016. Univ Muhammadiyah Surakarta. 2017;
 65. Tricahyono G. Evaluasi Ketepatan Terapi Terhadap Keberhasilan Terapi Pada Pasien Tuberkulosis Di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Surakarta Bulan Januari-Juni Tahun 2013. 2014;
 66. Abdillah RQ. Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Tuberkulosis Paru Rawat Jalan Di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Delanggu Tahun 2016. 2018;
 67. Baxter K. *Stockley's Drug Interaction*. 8th ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.
 68. Rasyid AUM, Zulham, Rante H, Djaharuddin. Drug Interactions For Pulmonary Tuberculosis Patients In Dr. Wahidin Sudirohusodo Massar Hospital. *J Pharm Med Sci*. 2016;1(2):25–9.