BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Tuberkulosis

2.1.1 Definisi

Tuberkulosis (TB) adalah infeksi bakteri yang menyebar secara inhalatif melalui droplet dari batuk atau bersin orang yang terinfeksi. TB merupakan kondisi yang serius namun dapat disembuhkan dengan penanganan yang baik. Secara umum TB menyerang paru-paru namun juga dapat menyerang bagian tubuh lain seperti tulang dan sistem saraf. Ciri-ciri gejala TB adalah batuk terus menerus selama lebih dari tiga minggu yang berdahak atau mungkin berdarah, berat badan menurun, berkeringat saat malam, demam dan panas tinggi, mudah capek, kehilangan nafsu makan (United Kingdom Government, 2013).

2.1.2 Etiologi

Penyebab tuberkulosis adalah kuman *Mycobacterium tuberculosa*, yang merupakan kuman tahan asam. Dikenal ada 2 type kuman *Mycobacterium tuberculosa,* yaitu type humanus dan type bovinus. Hampir semua kasus tuberkulosis disebabkan oleh type humanus, walaupun type bovinus dapat juga menyebabkan terjadinya tuberkulosis paru, namun hal itu sangat jarang sekali terjadi. Kuman tersebut biasanya masuk ke dalam tubuh manusia melalui pernafasan ke dalam paru. Kemudian kuman tersebut dapat menyebar dari paru ke bagian tubuh lain, melalui sistem peredaran darah, sistem saluran limfe, melalui saluran nafas atau penyebaran langsung kebagian tubuh lainnya. (Davies, 2008)

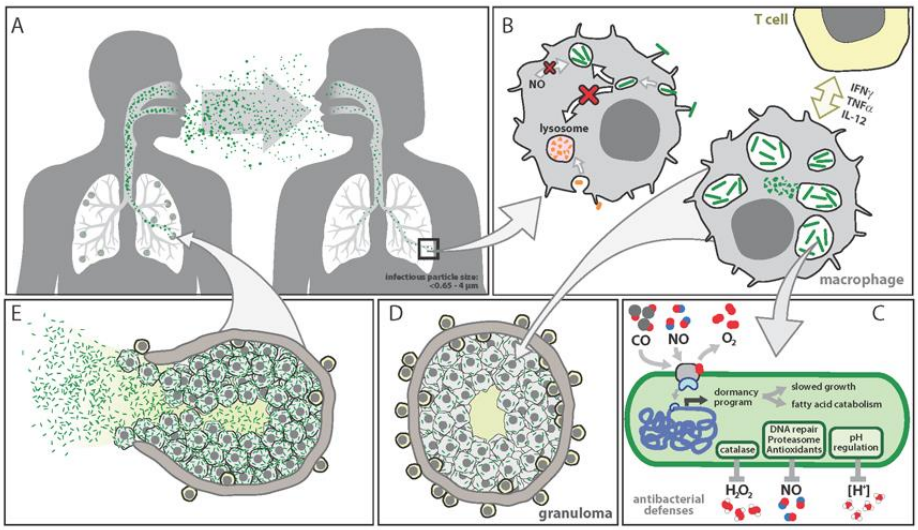
repository.ub.ac.id
UNIVERSITAS BRAWIJAYA

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberkulosis*, yang sebagian besar (80%) menyerang paru-paru. *Mycobacterium tuberculosis* termasuk basil gram negatif, berbentuk batang, dinding selnya mengandung komplek lipida-glikolipida yang sulit ditembus zat kimia. Umumnya *Mycobacterium tuberculosis* menyerang paru dan sebagian kecil organ tubuh lain. Kuman ini mempunyai sifat khusus, yakni tahan terhadap asam pada pewarnaan, hal ini dipakai untuk identifikasi dahak secara mikroskopis. Sehingga disebut sebagai Basil Tahan Asam (BTA). *Mycobacterium tuberkulosis* cepat mati dengan matahari langsung, tetapi dapat bertahan hidup pada tempat yang gelap dan lembab. Dalam jaringan tubuh, kuman dapat dormant (tertidur sampai beberapa tahun). TB timbul berdasarkan kemampuannya untuk memperbanyak diri di dalam sel-sel fagosit. Sumber penularan adalah pasien TB BTA positif pada waktu batuk atau bersin, pasien menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk droplet (percikan dahak). Droplet yang mengandung kuman dapat bertahan di udara pada suhu kamar selama beberapa jam. Orang dapat terinfeksi kalau droplet tersebut terhirup kedalam saluran pernafasan. Jadi penularan TB tidak terjadi melalui perlengkapan makan, baju, dan perlengkapan tidur (Depkes, 2005).

2.1.3 Patofisiologi

Tuberkulosis merupakan infeksi primer yang terjadi karena hasil dari menghirup partikel udara yang mengandung M. tuberkulosis (nukleus droplet) yang mengandung 1-3 basil dan cukup kecil (1-5 mm) untuk mencapai permukaan alveolus. Perkembangan bakteri untuk menjadi penyakit klinis tergantung pada 3 faktor, yaitu jumlah bakteri yang dihirup, keganasan bakteri,

dan respon imun seluler host. Pada permukaan alveolus, basil yang dibawa melalui nukleus droplet di fagosistosis oleh makrofag di paru-paru. Jika makrofag tersebut menghambat atau membunuh basil, maka infeksi gagal. Jika makrofag tidak bisa melakukannya, maka bakteri akan terus berkembang biak. Makrofag biasanya akan pecah, menghasilkan banyak basil, dan mikobakteria tersebut kemudian akan difagositosis oleh makrofag lain. Siklus ini terus berlanjut beberapa minggu hingga host mencapai puncak koordinasi respon. Selama fase awal infeksi, M. tuberkulosis berkembang biak secara logaritmik. Setelah 3 minggu infeksi, limfosit T muncul dengan antigen M. tuberkulosis. Sel T menjadi aktif dan mulai sekresi INF-γ dan sitokin lain. Proses ini menunjukkan bagian awal respon imun dan yang kemudian akan terjadi. Limfosit T menstimulasi makrofag untuk menjadi bakterisidal. Sejumlah besar makrofag mikrobisidal mengelilingi padatan tuberkel (area nekrotik infeksi). Proses ini mengaktifkan makrofag mikrobisidal yang dikenal dengan cell-mediated immunity (Dipiro, 2008).



Gambar 2.1 Patofisiologi Tuberkulosis

Lebih dari 3 minggu, makrofag mulai membentuk granuloma yang mengandung bakteri. Pada granuloma tuberkel tipikal, makrofag yang teraktivasi berkumpul disekitar lesi yang seperti keju dan mencegah perluasan lebih lanjut. Jadi, infeksi secara besar terkontrol dan replikasi basil menurun secara drastis. Nekrosis jaringan dan kalsifikasi pada lokasi infeksi serta nodus limfa dapat terjadi bergantung pada respon inflamasi. Lebih dari 1-3 bulan, limfosit yang terkativasi akan mencapai jumlah yang adekuat dan menghasilkan hipersensitifitas jaringan yang ditunjukkan pada tes kulit tuberkulin yang positif.

2.1.4 Manifestasi Klinis

Manifestasi TB paru meliputi (Fitzpatrick, LK., and Braden C. 2000):

a. Batuk lebih dari 4 minggu dengan atau tanpa sputum

Batuk terjadi karena adanya iritasi pada bronkus. Batuk biasanya dialami selama ± 4 minggu dan bahkan berbulan-bulan. Sifat batuk dimulai dari batuk non produktif. Keadaan ini biasanya akan berlanjut menjadi batuk darah.

b. Malaise

Tuberkulosis bersifat radang yang menahun. Gejala malaise sering ditemukan berupa anoreksia, tidak ada nafsu makan, tubuh semakin kurus (berat badan menurun), sakit kepala, meriang, nyeri otot, dan berkeringat malam. Gejala malaise ini semakin lama semakin berat dan terjadi hilang timbul secara tidak teratur.

c. Demam

Serangan demam pertama dapat sembuh kembali, tetapi kadang-kadang panas badan mencapai 40-41^{0}C. Demam biasanya menyerupai demam *influenza*.

d. Nyeri dada

Nyeri dada timbul bila infiltrasi radang sudah sampai ke pleura sehingga menimbulkan *pleuritis*.

e. Batuk darah

Batuk darah pada tuberkulosis terjadi pada kavitas, tetapi dapat juga terjadi pada ulkus dinding bronkus.

f. Destruksi paru yang cepat dan sesak nafas

Pada penyakit yang ringan (baru tumbuh) belum dirasakan sesak nafas. Sesak nafas akan ditemukan pada penyakit yang sudah lanjut dimana infiltrasi nya sudah meliputi bagian paru-paru.

2.1.5 Terapi

Tujuan dari terapi TB antara lain pasien sembuh, mencegah kematian, mecegah kekambuhan dan menurunkan tingkat penularan. Untuk memperoleh efikasi terapi, diperlukan prinsip-prinsip sebagai berikut, yaitu menghindari monoterapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) untuk mencegah TB-MDR, menjamin kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat, dan penggunaan terapi OAT diberikan dalam dua tahap, yaitu tahap intesif dan tahap lanjutan (Depkes RI, 2008).

a. Tahap intensif

Pada tahap awal pasien mendapat obat setiap hari dan perlu pengawasan secara langsung untuk mencegah resistensi. Bila pengobatan tahap intensif diberikan secara tepat, umumnya pasien menular menjadi tidak menular dalam waktu 2 minggu. Beberapa pasien TB BTA positif menjadi BTA negative dalam 2 bulan.

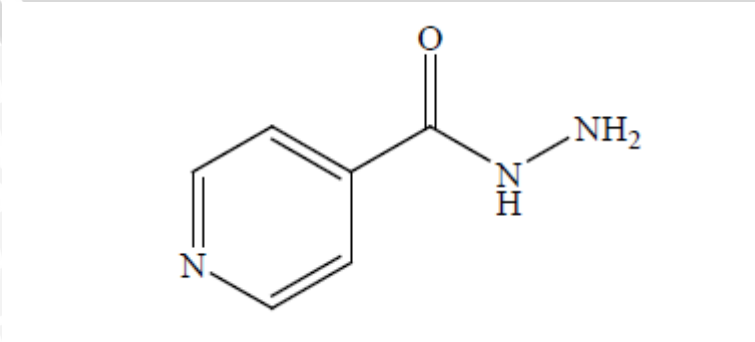
b. Tahap Lanjutan

Pasien mendapat jenis obat lebih sedikit namun dalam jangka waktu lama. Tahap ini penting untuk membunuh *Mycobacterium tuberkulosis* dormant sehingga mencegah terjadinya kekambuhan.

2.1.6 Obat Anti Tuberkulosis

2.1.6.1 Isoniazida

Isoniazid adalah antibakteri dalam sediaan 100 mg dan tablet 300 mg. Tiap tablet juga mengandung sebagai bahan aktif seperti silikon dioksida koloid, monohidrat laktosa, pati *pregelatinized*, povidone, dan asam stearat. Isoniazid secara kimiawi dikenal sebagai *isonicotinyl* hidrazin atau hidrazid asam isonikotinat. Isoniazid memiliki rumus empiris $C_6H_7N_3O$ dan berat molekul 137,14 (Ditjen POM, 1995). Isoniazid memiliki struktur sebagai berikut:



Gambar 2.2 Struktur Isoniazida (USP,2007)

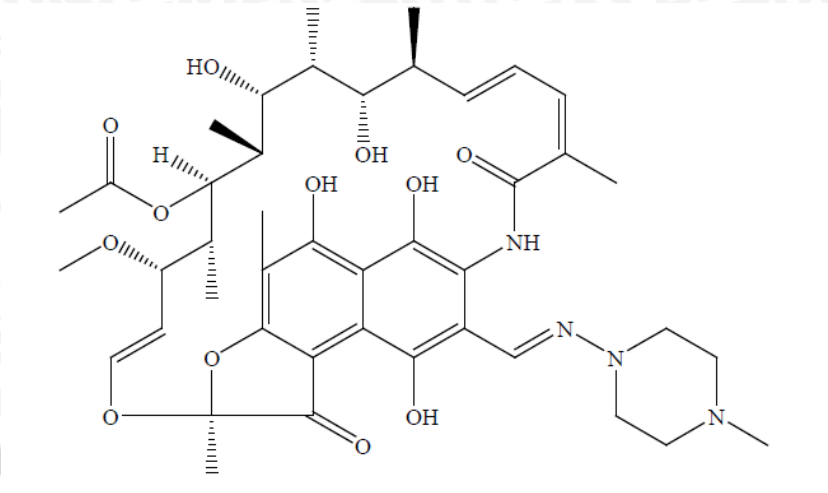
Isoniazid atau isonikotinil hidrazid yang disingkat dengan INH. Isoniazid secara in vitro bersifat tuberkulostatik (menahan perkembangan bakteri) dan tuberkulosid (membunuh bakteri). Mekanisme kerja isoniazid memiliki efek pada lemak, biosintesis asam nukleat,dan glikolisis. Efek utamanya ialah menghambat biosintesis asam mikolat (mycolic acid) yang merupakan unsur penting dinding sel mikobakterium (Sweetman, 2009).

Indikasi isoniazid adalah untuk terapi semua bentuk tuberkulosis aktif, disebabkan kuman yang peka dan untuk profilaksis orang berisiko tinggi mendapatkan infeksi. Dapat digunakan tunggal atau bersama-sama dengan antituberkulosis lain. Kontra indikasi Isoniazid adalah riwayat hipersensitifitas, reaksi adversus, termasuk demam, artritis, dan kerusakan hati akut. Kerja obat bersifat bakterisid, dapat membunuh 90% populasi kuman dalam beberapa hari pertama pengobatan. Dosis dari Isoniazid untuk pencegahan adalah dewasa 300 mg satu kali sehari, anak anak 10 mg per kg berat badan sampai 300 mg, satu kali sehari. Untuk pengobatan TB bagi orang dewasa sesuai dengan petunjuk dokter atau petugas kesehatan lainnya. Umumnya dipakai bersama dengan obat anti-tuberkulosis lainnya. Dalam kombinasi biasa dipakai 300 mg satu kali sehari, atau 15 mg per kg berat badan sampai dengan 900 mg, kadang kadang 2 kali atau 3 kali seminggu (KemenKes, 2011). Untuk efek samping Isoniazid adalah kesemutan sampai dengan rasa terbakar di kaki, hal ini dapat diatasi dengan memberikan vitamin B6 (piridoksin) 1x100 mg tanpa harus menghentikan OAT. Jika terjadi gatal dan kemerahan pada kulit, OAT harus dihentikan kemudian diberikan antihistamin dan dievaluasi secara ketat (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

Interaksi Isoniazid adalah pemakaian Isoniazid bersamaan dengan obat-obat tertentu, seperti fenitoin dan karbamazepin adalah yang sangat terpengaruh oleh isoniazid. Isofluran, parasetamol dan karbamazepin, menyebabkan hepatotoksisitas, antasida dan adsorben menurunkan absopsi, sikloserin meningkatkan toksisitas pada SSP, menghambat metabolisme karbamazepin, etosuksimid, diazepam, menaikkan kadar plasma teofilin. mengakibatkan meningkatnya konsentrasi obat tersebut dan dapat menimbulkan risiko toksis. Efek Rifampisin lebih besar dibanding efek isoniazid, sehingga efek keseluruhan dari kombinasi isoniazid dan rifampisin adalah berkurangnya konsentrasi dari obat-obatan tersebut seperti fenitoin dan karbamazepin (Kimble, 2009). Diperingatkan hati-hati jika menggunakan Isoniazid pada sakit hati kronik, disfungsi ginjal, riwayat gangguan konvulsi. Perlu dilakukan monitoring bagi peminum alkohol karena menyebabkan hepatitis, penderita yang mengalami penyakit hati kronis aktif dan gagal ginjal, kehamilan, pemakaian obat injeksi dan penderita dengan seropositif HIV. Disarankan menggunakan Piridoksin 10-2 mg untuk mencegah reaksi yang tidak diinginkan (Binfar, 2005).

2.1.6.2 Rifampisin

Rifampisin merupakan turunan antibiotik semisintetik dari SV rifamisin. Rifampisin memiliki bentuk bubuk kristal berwarna merah-coklat, sangat sedikit larut dalam air pada pH netral, bebas larut dalam kloroform, larut dalam etil asetat dan metanol. Berat molekul adalah 822,95 dan rumus kimianya adalah $C_5H_5N_3O$ (Ditjen POM, 1995). Rifampisin memiliki rumus struktur sebagai berikut:



Gambar 2.3 Struktur Rifampisin (USP, 2007)

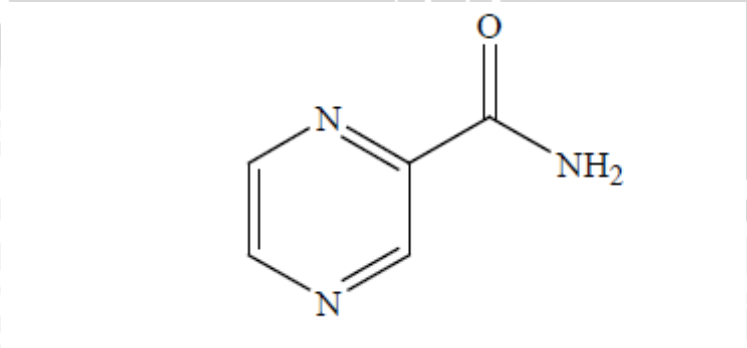
Rifampisin merupakan obat anti tuberkulosis yang bersifat bakterisidal (membunuh bakteri) dan bekerja dengan mencegah transkripsi RNA dalam proses sintesis protein dinding sel bakteri (Tantro, 2003). Sediaan dasar yang ada adalah tablet dengan nama generik Rifampisin (R) dengan dosis yang beredar antara lain: 300 mg, 450 mg, 600 mg dengan pemerian serbuk hablur; coklat merah. Untuk kelarutan rifampisin sangat sukar larut dalam air; mudah larut dalam kloroform P; larut dalam etil asetat P dan dalam metanol P (Depkes RI, 1997). Dosis dewasa dan anak yang beranjak dewasa 600 mg satu kali sehari, atau 600 mg 2-3 kali seminggu (Kemenkes 2011). Efek samping rifampisin adalah warna kemerahan pada air seni (urin), hal ini dapat diatasi dengan memberikan penjelasan pada pasien dan tidak perlu diberi apa-apa. Tidak nafsu makan, mual, sakit perut dapat diatasi dengan rifampisin diminum pada malam hari sebelum tidur sehingga tidak mengganggu aktivitas pasien. Jika hal tersebut terjadi, pasien tidak harus menghentikan OAT. Gatal dan kemerahan pada kulit, jika hal ini terjadi OAT harus dihentikan kemudian diberikan antihistamin dan dievaluasi secara ketat. Kelainan sistemik (termasuk syok dan

purpura) jika hal ini terjadi maka rifampisin harus dihentikan (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

Rifampisin adalah suatu enzyme inducer yang kuat untuk cytochrome P-450 isoenzymes, mengakibatkan turunnya konsentrasi serum obat-obatan yang dimetabolisme oleh isoenzyme tersebut. Obat obat tersebut mungkin perlu ditingkatkan selama pengobatan TB, dan diturunkan kembali 2 minggu setelah Rifampisin dihentikan. Obat-obatan yang berinteraksi diantaranya: protease inhibitor, antibiotika makrolid, levotiroksin, noretindron, warfarin, siklosporin, fenitoin, verapamil, diltiazem, digoxin, nortriptilin, alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam dan beberapa obat lainnya (Kimble, 2009).

2.1.6.3 Pirazinamida

Pirazinamid, adalah analog pirazine dari nicotinamide yang merupakan agen anti tuberkulosis. Pirazinamid memiliki bentuk bubuk kristal putih, stabil pada suhu kamar, dan larut dalam air. Pirazinamid memiliki rumus kimia yaitu, $C_5H_5N_3O$ (Ditjen POM, 1995). Pirazinamida memiliki rumus struktur sebagai berikut:



Gambar 2.4 Struktur Pirazinamida (USP,2007)

Pirazinamid merupakan obat antituberkulosis yang digunakan sebagai terapi kombinasi dengan anti-tuberkulosis lainnya. Pirazinamid aktif dalam suasana asam terhadap mikobakterium. mudah diserap diusus dan tersebar luas keseluruh tubuh dan diekskresi melalui filtrasi glomerulus (Sweetman, 2009). Pirazinamid bersifat bakterisidal dan bekerja dengan menghambat pembentukan asam lemak yang diperlukan dalam pertumbuhan bakteri *M.tuberculosis* pada pH asam. Mekanisme kerja, berdasarkan pengubahannya menjadi asam pyrazinamidase yang berasal dari basil tuberkulosa (Tatro, 2003).

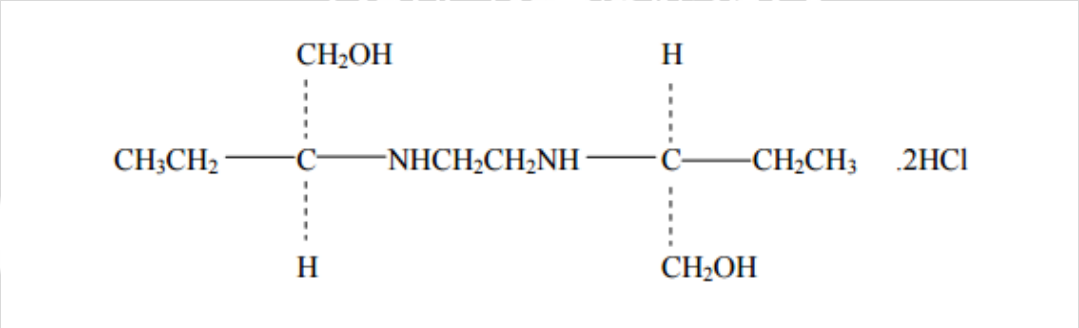
Dosis pirazinamida pada dewasa dan anak sebanyak 15-30 mg per kg berat badan, satu kali sehari. Atau 50-70 mg per kg berat badan 2-3 kali seminggu. Obat ini dipakai bersamaan dengan obat anti-tuberkulosis lainnya. Indikasi Pirazinamid digunakan untuk terapi tuberkulosis dalam kombinasi dengan anti-tuberkulosis lain. Pirazinamida memiliki kontraindikasi terhadap gangguan fungsi hati parah, porfiria, hipersensitivitas (KemenKes, 2011). Efek samping pirazinamide adalah nyeri sendi dapat diatasi dengan pemberian aspirin atau allopurinol tanpa harus menghentikan OAT. Gatal dan kemerahan pada kulit, jika hal ini terjadi OAT harus dihentikan kemudian diberikan antihistamin dan dievaluasi secara ketat (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012).

Interaksi Pirazinamid adalah dengan probenesid (obat asam urat) dapat menghambat ekskresi pirazinamid melalui ginjal. Pirazinamid bereaksi dengan reagen Acetes dan Ketostix (untuk menguji ketonuria) yang akan memberikan warna ungu muda sampai coklat sehingga menyebabkan hasil yang positif palsu (Kimble, 2009). Pirazinamid tidak hanya digunakan pada terapi kombinasi anti-tuberkulosis, namun dapat digunakan secara tunggal mengobati penderita yang

telah resisten terhadap obat kombinasi. Obat ini dapat menghambat ekskresi asam urat dari ginjal sehingga menimbulkan hiperurikemia. Jadi penderita yang diobati pirazinamid harus dimonitor asam uratnya (Binfar, 2005).

2.1.6.4 Ethambutol

Etambutol adalah derivate etilendiamin yang menyerang spesifik terhadap M.Tuberculosa, tetapi tidak terhadap bakteri lain. Etambutol memiliki bentuk bubuk kristal putih, mudah larut dalam air, larut dalam etanol, sukar larut dalam eter dan dalam kloroform. Etambutol memiliki rumus kimia yaitu, $C_{10}H_{24}N_2O_2$ 2HCL (Ditjen POM, 1995). Etambutol memiliki rumus struktur sebagai berikut:



Gambar 2.5 Struktur Etambutol (USP,2007)

Ethambutol merupakan tuberkuloslatik dengan mekanisme keria menghambat sintesis RNA. Absorbsi terjadi setelah pemberian per oral. Eksresi sebagian besar melalui ginjal, hanya kurang lebih dari 10% diubah menjadi metabolit yang inaktif (Martindle, 2009).

Dosis ethambutol untuk dewasa dan anak berumur diatas 13 tahun, 15 - 25 mg mg per kg berat badan, satu kali sehari. Untuk pengobatan awal diberikan 15 mg / kg berat badan, dan pengobatan lanjutan 25 mg per kg berat badan. Obat ini harus diberikan bersama dengan obat anti tuberkulosis lainnya. Tidak

diberikan untuk anak dibawah 13 tahun dan bayi. Etambutol digunakan sebagai terapi kombinasi tuberkulosis dengan obat lain. Indikasi Etambutol digunakan sebagai terapi kombinasi tuberkulosis dengan obat lain, sesuai regimen pengobatan jika diduga ada resistensi. Jika risiko resistensi rendah, obat ni dapat ditinggalkan. Obat ini tidak dianjurkan untuk anak-anak usia kurang 6 tahun, neuritis optik, gangguan visual. Kontraindikasinya hipersensitivitas terhadap etambutol seperti neuritis optic (KemenKes, 2011). Efek samping ethambutol adalah gatal dan kemerahan pada kulit, jika hal ini terjadi maka OAT harus dihentikan kemudian diberikan antihistamin dan dievaluasi secara ketat. Jika terjadi gangguan penglihatan maka etambutol harus dihentikan (Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2012). Etambutol dapat berinteraksi dengan obat antasida terutama yang mengandung alumunium. Jika etambutol digunakan bersama dengan antasida (alumunium hidroksida) dapat menurunkan absorbs etambutol. Hindari penggunaan bersama dengan antasida yang mengandung alumunium, diberi jarak minimal 4 jam dari pemberian etambutol (Kimble, 2009).

2.1.7 Regimen Terapi Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis.* Tuberkulosis paru adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan parenkim paru, tidak termasuk pleura (Depkes RI, 2005). Untuk paduan OAT yang digunakan oleh Program Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia:

a. Kategori 1: 2HRZE/4HR3
b. Kategori 2: 2HRZES/HRZE/5HR3E3

Paduan OAT kategori 1 dan kategori 2 disediakan dalam bentuk berupa Kombinasi Dosis Tetap = KDT (*Fixed Dose Combination* = FDC). Tablet OAT FDC ini terdiri dari kombinasi 2 atau 4 jenis obat dalam satu tablet. Dosisnya disesuaikan dengan berat badan penderita. Paduan ini dikemas dalam satu paket untuk satu penderita. Paduan OAT disediakan dalam bentuk paket, dengan tujuan untuk memudahkan pemberian obat dan menjamin kelangsungan (kontinuitas) pengobatan hingga selesai. Satu paket untuk satu penderita dalam satu masa pengobatan.

Tabel 2.1 Paduan OAT (Depkes, 2008)

Kategori	Regimen	Indikasi	Tahap Intensif	Tahap Lanjutan
1	2HRZE/4 H3R3	Penderita baru TB paru BTA positif Penderita TB paru BTA negatif foto toraks positif Penderita TB ekstra paru	Selama 2 bulan, frekuensi satu kali satu hari menelan obat, jumlah 60 kali menelan obat	Selama 4 bulan, frekuensi tiga kali satu minggu, jumlah 54 kali menelan obat
2	2HRZES/ HRZE/ 5H3R3E3	Penderita kambuh (relaps) Penderita gagal Penderita dengan pengobatan setelah putus berobat (*after default*)	Selama 2 bulan pertama, frekuensi satu kali satu hari, jumlah 60 kali menelan obat. Dilanjutkan satu bulan	Selama 5 bulan, frekuensi satu kali sau minggu, jumlah total 66 kali menelan obat

			berikutnya selama satu bulan, satu kali satu hari, jumlah 30 kali menelan obat	

2.1.8 Fixed Dose Combination (FDC)

Obat anti tuberkulosis *fixed dose combination* atau yang disingkat dengan OAT-FDC adalah tablet yang berisi kombinasi beberapa jenis obat anti TB dengan dosis tetap. Beberapa keuntungan penggunaan FDC untuk pengobatan tuberkulosis antara lain: lebih aman dan mudah pemberiannya, lebih nyaman untuk penderita, lebih sesuai antara dosis obat dengan berat badan penderita, dan pengelolaan obat lebih mudah (Depkes,2004).

Tabel 2.2 Dosis paduan OAT-FDC untuk kategori 1: 2HRZE/4H3R3 (Depkes,2004)

Berat Badan (kg)	Tahap Intensif setiap hari selama 56 hari	Tahap Lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu
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 2.3 Dosis paduan OAT-FDC untuk kategori 2: 2HRZES/HRZE/5H3R3E3 (Depkes, 2004)

Berat Badan (kg)	Tahap Intensif setiap hari		Tahap Lanjutan 3 kali seminggu selama 20 minggu
	Selama 56 hari	Selama 28 hari	
30-37	2 tablet 4FDC + 500 mg Streptomisin injeksi	2 tab 4 FDC	2 tablet 2FDC + 2 tablet Etambutol
38-54	3 tablet 4FDC + 750 mg Streptomisin injeksi	3 tab 4FDC	3 tablet 2FDC + 3 tablet Etambutol
55-70	4 tablet 4FDC + 1000 mg Streptomisin injeksi	4 tab 4FDC	4 tablet 2FDC + 4 tablet Etambutol
≥71	5 tablet 4FDC + 1000 mg Streptomisin injeksi	5 tab 4FDC	5 tablet 2FDC + 5 tablet Etambutol

Untuk meningkatkan kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan yang relatif lama dengan jumlah obat yang banyak, paduan OAT disediakan dalam bentuk Kombinasi Dosis Tetap = KDT (*Fixed Dose Combination* = FDC). Tablet KDT untuk anak tersedia dalam 2 macam tablet, yaitu:

a. Tablet RHZ yang merupakan tablet kombinasi dari R (Rifampisin), H (Isoniazid) dan Z (Pirazinamid) yang digunakan pada tahap intensif.

b. Tablet RH yang merupakan tablet kombinasi dari R (Rifampisin) dan H (Isoniazid) yang digunakan pada tahap lanjutan.

OAT-FDC tersedia dalam kemasan blister. Tiap blister terdapat 28 tablet. Tablet 4FDC dan 2FDC dikemas dalam dos yang berisi 24 blister @ 28 tablet. Untuk tablet etambutol 400 mg dikemas dalam dos yang berisi 24 blister @ 28 tablet. Streptomisisn injeksi dikemas dalam dos berisi 50 vial @ 750 mg. Untuk

penggunaan streptomisin injeksi diperlukan aquabidest dan disposable syringe 5 ml dan jarum steril. Aquabidest tersedia dalam kemasan vial @ 5 ml dalam dos yang berisi 100 vial.

2.1.9 Terapi Non Farmakologi

Tujuan utama dari terapi nonfarmakologi yaitu mencegah berkembangnya TB, menemukan sumber penyebaran TB, memperhatikan asupan dari pasien TB untuk memperbaiki berat badan. Terapi nonfarmakologi tidak hanya dilakukan oleh pasien pasien TB sendiri melainkan juga mendapat dukungan dari tenaga kesehatan atau lembaga kesehatan lainnya. Untuk meminimalisir penularan dari TB rumah sakit memiliki fasilitas ruang isolasi untuk pasien TB yang sudah benar-benar parah. Ruang tersebut dilengkapi dengan sinar ultraviolet untuk membunuh bakteri yang ada di udara. Ruangan tersebut akan bekerja secara efektif jika dalam keadaan tertutup. Selain ruang isolasi, untuk pasien TB dengan kondisi yang lemah memerlukan dukungan nutrisi tambahan. Terapi nonfarmakologi lainnya yaitu pembedahan. Pembedahan dilakukan untuk menghilangkan jaringan paru-paru yang telah rusak karena adanya infeksi M. tuberkulosis (Dipiro, 2008).

2.2 Kepatuhan

2.2.1 Definisi

Kepatuhan berasal dari kata “patuh” yang menurut Kamus Umum Bahasa Indonesia berarti suka dan taat kepada perintah atau aturan, dan berdisiplin. Kepatuhan berarti sifat patuh, taat, tunduk pada ajaran atau peraturan. Menurut Trostle dalam Simamora (2004), kepatuhan adalah tingkat perilaku pasien dalam

mengambil suatu tindakan pengobatan, misalnya dalam menentukan kebiasaan hidup sehat dan ketetapan berobat. Dalam pengobatan, seseorang dikatakan tidak patuh apabila orang tersebut melalaikan kewajibannya dalam berobat yang mengakibatkan terhalangnya kesembuhan.Menurut Sarafino (Bart, 1994) secara umum, ketidakpatuhan meningkatkan resiko berkembangnya masalah kesehatan atau memperpanjang, atau memperburuk kesakitan yang sedang diderita.

Pasien tidak patuh pada pengobatan yang tertulis merupakan suatu masalah global. Beberapa studi misalnya pada penelitian Schaffer, dkk (2004) dan Hayers, dkk (2007) menunjukkan bahwa pada berbagai penyakit kronis tingkat ketidakpatuhan pasien dalam mengonsumsi obat mencapai 50%, bahkan dalam situasi yang mengancam kehidupan. Penyebabnya antara lain (Siregar, 2013)

a) Sikap yang tidak sesuai dan ketrampilan komunikasi yang buruk dari tenaga kesehatan
b) Ketakutan pasien untuk mengajukan pertanyaan
c) Waktu konsultasi yang tidak memadai
d) Kurangnya akses pada informasi tercetak dalam bahasa yang sederhana, seperti leaflet atau etiket yang memadai
e) Ketidakmampuan membeli obat yang tertulis
f) Kerumitan dan durasi pengobatan, terutama dalam kasus penyakit kronis

Tingkat pemahaman pasien dengan regimen pengobatan yang diterima merupakan suatu persyaratan untuk mencapai terapi yang efektif (Martin, 1991). Keamanan dan keberhasilan terapi obat dari beberapa studi menunjukkan paling sering terjadi, apabila pasien benar-benar mengetahui atau paham betul tentang informasi obat dan penggunaannya. Pasien yang berpengetahuan tentang

obatnya, menunjukkan kepatuhan yang meningkat terharap regimen obat yang diberikan sehingga menghasilkan efektifitas hasil terapi yang meningkat (Siregar, 2012).

2.2.2 Prinsip Dasar Kepatuhan

Terdapat beberapa terminologi menyangkut kepatuhan dalam mengkonsumsi obat seperti yang diungkapkan oleh Horne (2006) antara lain:

a. Compliance

Konsep *compliance* dikemukakan dalam konteks medis oleh Lutfey and Wishner (1999), sebagai tingkatan yang menunjukkan perilaku pasien dalam mentaati atau mengikuti prosedur atau saran yang diberikan oleh tenaga kesehatan. Horne (2006) mengemukakan *compliance* sebagai ketaatan pasien dalam mengkonsumsi obat sesuai dengan saran pemberi resep (dokter). Untuk istilah *compliance* ini menunjukkan posisi pasien yang cenderung tidak berdaya karena kurangnya keterlibatan pasien dalam pengambilan keputusan mengenai obat yang dikonsumsi (*drug-oriented*). Dalam pengertian *persistence*, pasien menunjukkan perilaku yang secara kontinyu atau rutin dalam mengkonsumsi obat, yang dimulai dari resep pertama hingga seterusnya.

b. Adherence

Adherence seperti yang dijelaskan oleh Lutfey and Wishner (1999) bahwa pengertiannya lebih kompleks dalam *medical care*, yang diciri-cirikan oleh adanya kemandirian, kebebasan, dan penggunaan inteligensi dari pasien yang bertindak lebih aktif dan perannya lebih bersfiat sukarela dalam menjelaskan dan menentukan sasaran dari regimen terapi. Lebih lanjut dijelaskan bahwa dalam pengertian *adherence*, pasien menjadi lebih rutin dalam proses pengobatan.

Sedangkan Horne (2006) mendefinisikan *adherence* sebagai perilaku mengkonsumsi obat yang merupakan kesepakatan antara pasien dengan pemberi resep. Dalam pengertian ini, kelebihannya adalah adanya kebebasan dari pasien dalam memutuskan apakah menyetujui rekomendasi regimen terapi dari pemberi resep (*patient-oriented*) atau tidak. Pengertian *adherence* adalah pengembangan dari pengertian *compliance*, hanya saja pada *adherence* lebih ditekankan pada kebutuhan atas kesepakatan antara penulis resep dan pasien. *National Council on Patient Informations and Educations (2007)* menegaskan bahwa dalam pengertian *adherence* perilaku mengkonsumsi obat oleh pasien cenderung mengikuti perencanaan pengobatan yang telah disepakati bersama, antara pasien dan tenaga kesehatan terkait.

c. Concordance

Concordance dijelaskan oleh Horne, dkk (2005) yaitu perilaku dalam mematuhi resep yang didapatkan dari dokter yang sebelumnya telah terdapat hubungan yang bersifat dialogis antara pasien dan dokter, dan mempresentasikan keputusan yang dilakukan bersama, yang dalam proses ini kepercayaan dan pikiran dari pasien yang menjadi pertimbangannya. Dalam *concordance* terjadi proses konsultasi, yang didalamnya terdapat komunikasi dari dokter (penulis resep) dengan pasien untuk mendukung pengambilan keputusan dalam pengobatan.

Horne,dkk (2006) lebih merekomendasikan pengertian kepatuhan dalam mengkonsumsi obat dengan istilah *adherence*. Hal ini banyak didukung oleh peneliti-peneliti lain karena dalam pengertian *adherence* terdapat keterlibatan pasien dalam pengambilan keputusan tentang hal-hal yang pasien inginkan atau harapkan dan keputusan yang wajar tentang regimen obat yang dibuat oleh

penulis resep. Istilah *adherence* juga disarankan oleh Ostberg and Blaschke (2005), karena didalam pengertian *adherence* juga mencakup pengertian *compliance*, dengan tambahan pengertian bahwa di dalam *adherence* peran pasien cenderung aktif dan terdapat kontrak terapeutik yang terjadi setelah melalui proses komunikasi dan akhirnya terjadi kesepakatan antara kedua belah pihak.

Dari beberapa pengertian yang telah dijabarkan di atas, pengertian kepatuhan dalam mengkonsumsi obat dalam penelitian ini juga mengacu pada istilah *compliance* yaitu ketaatan pasien dalam mengkonsumsi obat sesuai dengan saran pemberi resep (dokter) karena pada pengobatan tuberkulosis obat regimen yang diberikan adalah tetap jadi tidak jadi pengambilan keputusan oleh pasien dalam memilih pengobatan yang diinginkan.

2.2.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan

Banyak faktor yang berhubungan dengan kepatuhan terhadap terapi tuberkulosis (TB), diantaranya ternasuk karakteristik pasien, hubungan antara tenaga kesehatan dan pasien, regimen terapi dan *setting* dalam pelayanan kesehatan. Berikut ini dijabarkan faktor yang mempengaruhi kepatuhan pengobatan menurut WHO, 2008:

a. Faktor ekonomi dan struktural

Tuberkulosis biasanya menyerang masyarakat dari kalangan ekonomi menengah kebawah. Tidak adanya dukungan sosial dan kehidupan yang kurang mapan menciptakan lingkungan yang tidak mendukung dalam program tercapainya kepatuhan pasien.

b. Faktor pasien

Jenis kelamin, umur, suku atau ras, juga berhubungan dengan kepatuhan pasien di beberapa daerah. Pengetahuan mengenai penyakit TB dan keyakinan terhadap efikasi obatnya dapat mempengaruhi keputusan pasien untuk menyelesaikan terapinya atau tidak. Pada beberapa pasien TB, kondisi kejiwaan juga berperan dalam kepatuhan pasien, terutama pasien dengan kecenderungan penyalahgunaan obat.

c. Regimen yang kompleks

Banyaknya jumlah obat yang harus diminum dan toksisitas serta efek samping obat dapat menjadi faktor penghambat dalam penyelesaian terapi pasien.

d. Dukungan dari tenaga kesehatan

Empati dari tenaga kesehatan dapat memberikan kepuasan yang signifikan pada pasien. Untuk itu, tenaga kesehatan harus memberikan waktu yang cukup untuk memberikan pelayanan kepada setiap pasien.

e. Cara pemberian pelayanan kesehatan

Sistem yang terpadu dari pelayanan kesehatan harus dapat memberikan sistem pelayanan yang mendukung kemauan pasien untuk mematuhi terapinya. Dalam sistem tersebut, harus tersedia tenaga kesehatan yang kompeten.

2.2.4. Cara pengukuran kepatuhan

Kepatuhan menurut WHO,2003 dapat diukur antara lain dengan menggunakan indikator *process-oriented* atau *outcome-oriented*. Indikator dari *process-oriented* adalah penghitungan jumlah sisa obat yang telah disepakati oleh kedua belah pihak (tenaga medis dan pasien) dalam rentang waktu tertentu.

Sedangkan untuk indikator kepatuhan berdasarkan *outcome-oriented* adalah bagaimana hasil akhir (*outcome*) dari pengobatan misalnya angka kesembuhan.

Menurut Horne (2006) sebagai sebuah perilaku, aspek-aspek kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat dapat diketahui dari metode yang digunakan untuk mengukurnya. Berikut ini telah dirangkum beberapa metode untuk mengukur kepatuhan dalam mengkonsumsi obat:

Tabel 2.4. Rangkuman metode untuk mengukur kepatuhan (Horne, 2006)

Metode	**Kekuatan**	**Kelemahan**
a. Metode Langsung		
Observasi langsung	Paling akurat	Pasien dapat menyembunyikan pil dalam mulut, kemudian membuangnya. Metode ini kuran praktis untuk regimen terapi penggunaan rutin.
Mengukur tingkat metabolisme dalam tubuh	Objektif	Variasi-variasi dalam proses metabolisme dapat membuat impresi yang salah, biaya mahal.
Mengukur aspek biologis dalam darah	Obyektif, dalam penelitian klinis, dapat juga digunakan untuk mengukur plasebo	Memerlukan penghitungan kuantitatif yang mahal

Metode	Kekuatan	Kelemahan
b. Metode Tidak Langsung		
Kuesioner kepada pasien	Metode simple, biaya tidak mahal, dan paling banyak digunakan	Sangat mungkin terjadi kesalahan, dalam waktu antar kunjungan dapat terjadi distorsi
Jumlah pil atau obat yang dikonsumsi	Objektif, kuantitatif, dan mudah untuk dilakukan	Tidak dapat dibuktikan keaslian data yang diberikan oleh pasien
Rate menebus ulang resep (kontinuitas)	Objektif, mudah untuk mengumpulkan data	Kurang ekivalen dengan perilaku minum obat
Assessmen terhadap respon klinis pasien	Metode simple, umumnya mudah digunakan	Tidak dapat mengendalikan faktor-faktor lain yang akan timbul selain pengobatan
Monitoring pengobatan secara elektronik	Sangat akurat, hasil mudah dikuantifikasi, pola minum obat dapat diketahui	Biaya mahal
Mengukur ciri-ciri fisiologis (misal: detak jantung)	Sering dilakukan, mudah untuk dilakukan	Ciri-ciri fisiologis mungkin tidak nampak karena faktor-faktor tertentu

repository.ub.ac.id
UNIVERSITAS BRAWIJAYA

2.3 Tingkat Pendidikan

Tingkat pendidikan adalah tahap pendidikan yang berkelanjutan, yang ditetapkan berdasarkan tingkat perkembangan peserta didik, tingkat kerumitan bahan pengajaran dan cara menyajikan bahan pengajaran. Tingkat pendidikan sekolah terdiri dari pendidikan dasar, pendidikan menengah, dan pendidikan tinggi (Ikhsan, 2005).

1. Pendidikan Dasar

Pendidikan dasar adalah pendidikan yang memberikan pengetahuan dan ketrampilan, menumbuhkan sikap dasar yang diperlukan dalam masyarakat, serta mempersiapkan peserta didik untuk mengikuti pendidikan menengah. Pendidikan dasar pada prinsipnya merupakan pendidikan yang memberikan bekal dasar bagi perkembangan kehidupan, baik untuk pribadi maupun untuk masyarakat. Karena itu, bagi setiap warga negara harus disediakan kesempatan untuk memperoleh pendidikan dasar. Pendidikan ini dapat berupa pendidikan sekolah ataupun pendidikan luar sekolah, yang dapat merupakan pendidikan biasa ataupun pendidikan luar biasa. Tingkat pendidikan dasar adalah Sekolah Dasar.

2. Pendidikan Menengah

Pendidikan menengah adalah pendidikan yang mempersiapan peserta didik menjadi anggota masyarakat yang mempersiapkan peserta didik menjadi anggota masyarakat yang memiliki kemampuan mengadakan hubungan timbal-balik dengan lingkungan sosial dan alam sekitar serta dapat mengembangkan kemampuan lebih lanjut dalam dunia kerja atau pendidikan tinggi. Pendidikan menengah terdiri dari pendidikan menengah umum dan pendidikan menengah kejuruan. Pendidikan menengah umum diselenggarakan untuk mempersiapkan

peserta didik mengikuti pendidikan tinggi, juga untuk memasuki lapangan kerja. Pendidikan menengah kejuruan diselenggarakan untuk memasuki lapangan kerja atau mengikuti pendidikan keprofesian pada tingkat yang lebih tinggi. Pendidikan menengah dapat merupakan pendidikan biasa atau pendidikan biasa atau pendidikan luar biasa. Tingkat pendidikan menengah adalah SLTP dan SLTA

3. Pendidikan Tinggi

Pendidikan tinggi adalah pendidikan yang mempersiapkan peserta didik untuk menjadi anggota masyarakat yang memiliki tingkat kemampuan tinggi yang bersifat akademik dan atau professional sehingga dapat menerapkan, mengembangkan, dan atau menciptakan ilmu pengetahuan, teknologi dan seni dalam rangka pembangunan nasional dan meningkatkan kesejahteraan manusia. Pendidikan tinggi terdiri dari Strata 1, Strata 2, Strata 3.

2.4 Hubungan Tingkat Pendidikan dan Kepatuhan Berobat

Tingkat pendidikan seseorang dapat mempengaruhi tingkat pemahaman akan informasi yang diperolehnya. Semakin tinggi tingkat pendidikan, maka akan semakin baik pula tingkat pengetahuan dan pemahaman seseorang. Penderita TB dengan tingkat pendidikan yang tinggi seharusnya dapat memahami penyakit yang diderita lebih baik daripada penderita dengan tingkat pendidikan yang lebih rendah. Sehingga timbul kesadaran lebih dari dalam diri untuk lebih patuh dalam pengobatan TB paru (Ridwan, 1992).

Widjanarko, *et al* (2009) menyebutkan bahwa penderita dengan tingkat pendidikan yang rendah seringkali tidak paham dengan instruksi yang diberikan oleh tenaga kesehatan. Dari hasil penelitian Shargie and Lindtjorn (2007)

menyatakan bahwa tingkat pendidikan pasien dapat mempengaruhi kepatuhan secara signifikan. Dari hasil penelitian Kharisma (2010) didapatkan hasil uji statistik p = 0,028 (p < 0,05) yang berarti bahwa ada hubungan yang signifikan antara tingkat pendidikan dengan kepatuhan berobat pasien. Nilai korelasi Kendall 0,308 menunjukkan bahwa tingkat hubungan antara kedua variabel termasuk lemah dan arahnya positif (sebanding). Hal ini berarti bahwa semakin tinggi tingkat pendidikan penderita maka penderita tersebut cenderung patuh dalam berobat.

Menurut hasil penelitian lain, Haniyah (2012) didapatkan hasil uji statistik yang menunjukkan nilai signifikansi sebesar p = 0,000 (p < 0,05) yang dapat dikatakan ada kaitan antara tingkat pendidikan dengan kepatuhan minum obat pasien TB paru. Haniyah (2012) menyatakan bahwa semakin tinggi tingkat pendidikan maka pengetahuan juga diharapkan meningkat. Pendidikan merupakan proses pengubahan sikap dan tata laku seseorang atau kelompok orang dalam mendewasakan seseorang melalui upaya pengajaran dan pelatihan. Pendidikan berkaitan langsung dengan pengetahuan seseorang, sehingga diasumsikan semakin tinggi tingkat pendidikan maka diharapkan pengetahuan seseorang semakin meningkat.

Sedangkan menurut hasil penelitian Hayati (2011) didapatkan nilai p = 0,306 (> 0,05) yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara tingkat pendidikan dengan kepatuhan berobat pasien TB paru. Faktor sosiodemografis antara lain pendidikan tidak menunjukkan pengaruh signifikan terhadap kepatuhan pasien. Hasil ini menjelaskan bahwa tenaga kesehatan sangat sulit untuk memprediksi kelompok pasien mana yang cenderung patuh atau tidak patuh terhadap pengobatan.

2.5 Puskesmas

2.5.1 Definisi

Puskesmas adalah suatu kesatuan organisasi fungsional yang merupakan pusat pengembangan kesehatan masyarakat yang juga membina peran serta masyarakat disamping memberikan pelayanan kesehatan secara menyeluruh dan terpadu kepada masyarakat di wilayah kerjanya dalam bentuk kegiatan pokok (Depkes,1991).

Misi pembangunan kesehatan yang diselenggarakan puskesmas adalah mendukung tercapainya misi pembangunan kesehatan nasional, yaitu (Depkes,2003):

a. Menggerakkan pembangunan berwawasan kesehatan di wilayah kerjanya
b. Mendorong kemandirian hidup sehat bagi keluarga dan masyarakat di wilayah kerjanya
c. Memelihara dan meningkatkan mutu, pemerataan dan keterjangkauan pelayanan kesehatan yang diselenggarakan puskesmas
d. Memelihara dan meningkatkan kesehatan perorangan, keluarga, dan masyarakat serta lingkungannya

Program Puskesmas dibedakan menjadi program dasar dan program pengembangan. Program kesehatan dasar adalah program minimal yang harus dilaksanakan oleh tiap puskesmas, yang dikemas dalam *basic six,* yaitu (Depkes,2001): (1) Promosi Kesehatan, (2) Kesehatan Lingkungan, (3) Kesehatan Ibu dan Anak dan Keluarga Berencana, (4) Perbaikan Gizi, (5) Pemberantasan Penyakit Menular, (6) Pengobatan.

Selain enam program kesehatan dasar tersebut diatas, tiap puskesmas diperkenankan untuk mengembangkan program lain sesuai dengan situasi,

kondisi, masalah, dan kemampuan Puskesmas setempat. Program lain di luar enam program kesehatan dasar tersebut disebut sebagai program kesehatan pengembangan (Depkes,2001). Pada penelitian ini menggunakan 2 Puskesmas di kota Malang yatu:

a. Puskesmas Gribig

Puskesmas gribig berada di jalan Ki Ageng Gribig No. 242 Malang. Luas wilayah Puskesmas tersebut 1.010.50 Ha. Jumlah ketenagaan di Puskesmas Kedung Kandang total semua berjumlah 53 orang yang meliputi 3 dokter umum, 3 dokter gigi, 2 nutrisionis, 13 bidan, 13 perawat, 2 perawat gigi, 1 asisten apoteker, 2 analis, 2 sanitaian, 7 tenaga administrasi, 3 security, dan 1 driver. Sarana dan prasarana di Puskesmas tersebut meliputi: rawat inap dengan 11 tempat tidur, UGD, 2 unit ambulance. Pelayanan yang diberikan di Puskesmas Kedung Kandang yaitu loket pendaftaran dan rekam medis, poli umum, poli lansia, poli KIA dan KB, poli gigi, poli TB, apotek, laboratorium, klinik IMS, klinik konsultasi gizi, klinik sanitasi, klinik KPD, klinik PMTCT, klinik tumbuh kembang, pelayanan pap smear, pelayanan imunisasi, pos pemulihan gizi, UGD 24 jam, layanan persalinan, dan layanan rawat inap.

b. Puskesmas Janti

Puskesmas Janti merupakan salah satu sarana kesehatan masyarakat yang terletak di Jalan Janti Barat No. 88 RT 11/RW 04 Kelurahan Sukun Kecamatan Sukun Kota Malang. Wilayah kerja Puskesmas Janti meliputi 3 Kelurahan yaitu Bandungrejosari, Sukun, Tanjungrejo. Puskesmas Janti terletak dipinggir jalan besar yang jarak dari kelurahan menuju puskesmas rata-rata ± 3,5 km atau waktu tempuh rata-rata 15 menit. Batas wilayah kerja puskesmas meliputi: Sebelah utara: Kelurahan Pisang Candi, Bareng dan Kasin. Sebelah

timur: Kelurahan Kasin, Ciptomulyo dan Gadang. Sebelah selatan: Kelurahan Kebonsari dan Kabupaten Malang. Sebelah barat: Kelurahan Bandulan, Mulyorejo dan Bakalan Krajan. Jarak antara Puskesmas Janti dengan Dinas Kesehatan yaitu 9 km. Sedangkan luas wilayah kerja Puskesmas Janti seluruhnya 7,49 km^2.

Tenaga kerja yang ada pada Puskesmas Janti baik tenaga medik maupun non medik berjumlah 39 orang yang terdiri dari dokter umum 2 orang, dokter gigi 3 orang, bidan 7 orang, perawat 9 orang, perawat gigi 1 orang, apoteker 1 orang, asisten apoteker 2 orang, sanitarian 2 orang, ahli gizi 2 orang, analis laboratorium 1 orang, pekarya kesehatan 2 orang, tenaga administrasi 6 orang, dan pengemudi 1 orang.