

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis Paru

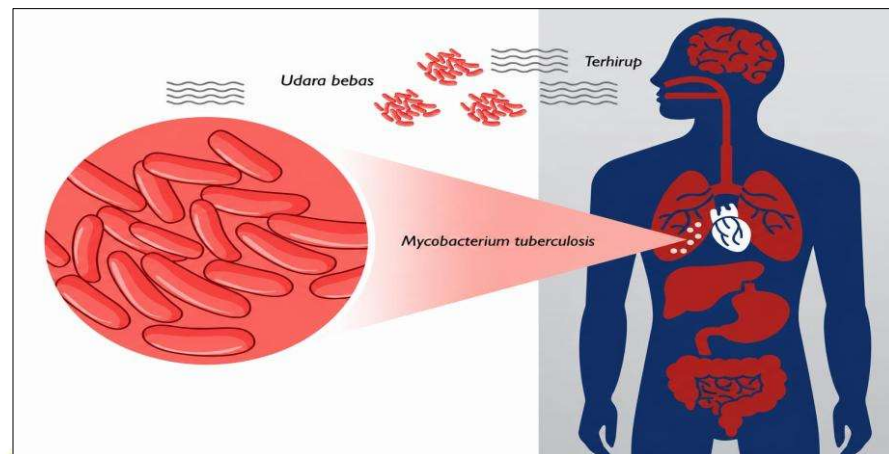
2.1.1 Epidemiologi

Tuberkulosis (TB) paru merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang menyerang paru-paru dan bronkus. Penyakit ini tergolong *airborne infection* karena penularannya terjadi melalui udara pernapasan hingga masuk ke dalam paru. Setelah itu, kuman dapat menyebar dari paru-paru ke organ lain melalui peredaran darah, sistem limfatik, bronkus, maupun penyebaran langsung ke jaringan sekitar. Basil TB (*Mycobacterium tuberculosis humanis*) yang berukuran sangat kecil dapat terbawa percik renik (*droplet nuclei*) hingga mencapai alveolus. Mekanisme imunologis nonspesifik tubuh akan segera merespons dengan fagositosis oleh makrofag alveolar, yang umumnya mampu menghancurkan sebagian besar basil TB. Namun, pada sebagian kasus, makrofag gagal membunuh kuman sehingga basil TB dapat bereplikasi di dalam sel tersebut (Sari *et al.*, 2022).

Tuberkulosis menjadi penyebab utama kematian global pada tahun 2023 setelah COVID-19, dengan angka kematian hampir dua kali lipat dibandingkan HIV/AIDS. WHO (2024) melaporkan bahwa lebih dari 10 juta orang terinfeksi TB setiap tahun, dan jumlahnya meningkat sejak 2021. Di Indonesia, tantangan eliminasi TB masih besar dengan lebih dari 1 juta kasus dan 125.000 kematian per tahun, menjadikan Indonesia peringkat kedua kasus TB tertinggi di dunia. Kasus terbanyak berasal dari Jawa Barat, Sumatra Utara, dan Sulawesi Selatan. Pada tahun 2024, tercatat 889.000 kasus TB di Indonesia (Kemenkes, 2025). Provinsi Jawa Timur menempati posisi kedua sebagai daerah dengan kasus TB terbanyak setelah Jawa Barat, dan secara keseluruhan provinsi di Pulau Jawa berkontribusi sekitar 45% terhadap total kasus TB paru di Indonesia. Di Jawa Timur, jumlah kasus TB mengalami kenaikan signifikan dari 53.289 kasus pada tahun 2021 menjadi 81.753 kasus pada tahun 2022 (Rahmawati *et al.*, 2024). Menurut Dinas Kesehatan Kota Surabaya, estimasi penemuan kasus TB pada tahun 2024

mencapai 16.127 kasus dan diperkirakan menjadi 16.098 kasus pada 2025. Sepanjang Januari hingga Desember 2024, jumlah kasus TB yang berhasil ditemukan sebanyak 12.096 kasus, atau sekitar 75% dari target estimasi tahun 2024 (Dinkes, 2025).

2.1.2 Etiologi



Gambar 2. 1 Etiologi TB (Gunadi *et al.*, 2025).

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri berbentuk batang dengan panjang sekitar 1–4 mikron dan ketebalan 0,3–0,6 mikron. Bakteri ini memiliki karakteristik khusus berupa ketahanannya terhadap asam, sehingga dikategorikan sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA). Kuman tuberkulosis mudah mati ketika terpapar sinar matahari secara langsung, namun dapat tetap hidup selama beberapa jam di lingkungan yang gelap dan lembap. Di dalam jaringan tubuh, bakteri ini mampu berada dalam keadaan tidak aktif dan tetap aktif dalam jangka waktu yang panjang, bahkan hingga bertahun-tahun (Pedoman Nasional Tata Laksana Tuberkulosis, 2020).

Tuberkulosis umumnya menular dari satu individu ke individu lainnya melalui udara dalam bentuk percik renik atau *droplet nukleus* berukuran kurang dari 5 mikron yang dikeluarkan oleh penderita TB paru atau TB laring saat batuk, bersin, maupun berbicara. Percik renik juga dapat dihasilkan selama prosedur pemeriksaan yang memicu pembentukan aerosol, seperti induksi dahak, bronkoskopi, serta manipulasi lesi atau pengolahan jaringan di laboratorium. Partikel percik renik ini mampu membawa sekitar 1–5 basil, memiliki tingkat infektivitas yang tinggi, dan

dapat bertahan di udara hingga 4 jam. Karena ukurannya yang sangat kecil, percik renik tersebut dapat mencapai alveoli paru, tempat bakteri kemudian berkembang biak.

Penularan tuberkulosis cenderung terjadi di lingkungan dalam ruangan yang gelap dan memiliki ventilasi buruk, karena percik renik dapat bertahan lebih lama di udara. Paparan sinar matahari langsung mampu membunuh *basil tuberkel* dengan cepat, sedangkan bakteri tersebut dapat bertahan lebih lama dalam keadaan gelap. Risiko penularan meningkat pada individu yang melakukan kontak erat dengan penderita. Jika seseorang terinfeksi, perkembangan paparan tersebut menjadi penyakit TB aktif sangat dipengaruhi oleh status imunologis individu. Pada individu dengan sistem imun yang baik, sekitar 90% tidak akan mengalami perkembangan menjadi penyakit TB, sedangkan 10% tetap berpotensi berkembang menjadi TB aktif, separuh kasus muncul setelah infeksi dan separuh lainnya pada waktu yang lebih lambat. Risiko terbesar perkembangan penyakit terjadi dalam dua tahun pertama setelah infeksi.

Individu dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah memiliki kerentanan lebih tinggi untuk berkembang menjadi TB aktif dibandingkan mereka yang memiliki sistem imun normal. Pada penderita HIV positif, sekitar 50–60% yang mengalami infeksi TB berisiko besar untuk mengalami kemajuan menjadi TB aktif. Kondisi serupa juga dapat terjadi pada berbagai keadaan medis lain yang menyebabkan penurunan fungsi imun, seperti silikosis, diabetes melitus, serta penggunaan kortikosteroid atau obat-obatan immunosupresan lainnya dalam jangka waktu yang panjang (Pedoman Nasional Tata Laksana Tuberkulosis, 2020).

2.1.3 Patofisiologi

Siklus infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dimulai ketika droplet berisi bakteri terhirup dan mencapai alveolus, lalu difagositosis oleh makrofag. Namun, *M. tb* mampu bertahan dan berkembang bila mekanisme pertahanan makrofag tidak efektif. Kondisi ini memicu rekrutmen sel imun dan pembentukan granuloma sebagai upaya tubuh membatasi penyebaran bakteri. Di dalam granuloma, *M. tb* dapat masuk fase dorman dengan

menghambat proses antibakteri sel imun, hingga akhirnya terbentuk granuloma kaseosa yang memiliki nekrosis sentral dan menjadi tempat bakteri persisten. Jika imunitas melemah misalnya akibat HIV, malnutrisi, diabetes tidak terkontrol, atau obat immunosupresan bakteri dorman dapat aktif kembali, menyebabkan pencairan granuloma, pembentukan kavitas, dan munculnya TB aktif yang menular. Pada TB aktif, jaringan paru biasanya menunjukkan granuloma padat, granuloma nekrotik, dan granuloma kaseosa sebagai gambaran progresi kerusakan jaringan selama infeksi (Alsayed & Gunosewoyo, 2023).

2.1.4 Faktor Risiko

Faktor risiko tuberkulosis mencakup aspek sosiodemografi, lingkungan, kondisi host, dan komorbid. Secara sosiodemografi, risiko meningkat pada laki-laki, usia di atas 36 tahun, memiliki tingkat pendidikan yang rendah, berstatus belum menikah, memiliki pendapatan keluarga yang rendah, serta tidak bekerja atau memiliki pekerjaan dengan tingkat risiko tinggi, serta status gizi kurang. Dari sisi lingkungan, kurangnya paparan sinar matahari, ventilasi yang tidak memadai, riwayat kontak dengan pasien TB, dan jumlah anggota keluarga lebih dari lima turut meningkatkan risiko. Selain itu, kebiasaan merokok dan komorbid seperti HIV, diabetes melitus, serta riwayat asma juga memperbesar kerentanan terhadap infeksi TB (Avy *et al.*, 2024).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Menurut (Isbaniah *et al.*, 2021), gejala klinis TB diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu gejala utama dan gejala tambahan:

1. Gejala Utama
 - a. Batuk berdahak ≥ 2 minggu
2. Gejala Tambahan
 - a. Batuk berdarah
 - b. Sesak napas
 - c. Kelelahan atau badan terasa lemas
 - d. Mengurangi nafsu makan
 - e. Penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas

- f. Malaise
- g. Keringat malam tanpa aktivitas fisik
- h. Demam subfebris yang terjadi lebih dari satu bulan serta keluhan nyeri dada

2.1.6 Penegakan Diagnosis

2.1.6.1 Pemeriksaan Laboratorium

- a. Diagnosis tuberkulosis dapat ditegakkan melalui pemeriksaan spesimen dahak.
- b. Pemeriksaan utama yang direkomendasikan adalah Tes Cepat Molekuler (TCM), sedangkan pemeriksaan mikroskopis dilakukan jika akses menuju fasilitas kesehatan dengan layanan TCM masih terbatas.
- c. Setiap pasien perlu menjalani pengambilan dahak sebanyak dua kali, yaitu pada saat kunjungan pertama (sewaktu) dan pada pagi hari setelah bangun tidur, atau sebaliknya. Pengambilan juga dapat dilakukan sewaktu-waktu dengan jeda satu jam, misalnya ketika pasien mengantarkan dahak pagi ke fasilitas layanan kesehatan.
- d. Tenaga kesehatan, dengan memberikan edukasi serta membantu pengumpulan dahak dari masyarakat yang menunjukkan gejala TBC untuk selanjutnya dikirim ke fasilitas pelayanan kesehatan (Gunadi *et al.*, 2025).

2.1.6.2 Pemeriksaan Uji Kepekaan Obat

- a. Metode Konvensional Uji Kepekaan Obat
Pemeriksaan pembiakan M.TB dapat dilakukan dengan menggunakan 2 macam medium padat (*Lowenstein Jensen /LJ* atau Ogawa) dan media cair MGIT (*mycobacterium growth indicator tube*). Biakan M.TB pada media cair memerlukan waktu yang singkat minimal 2 minggu, lebih cepat dibandingkan biakan pada medium padat yang memerlukan waktu 28-42 hari.
- b. Metode Cepat Uji Kepekaan Obat (uji diagnostik molekular cepat)
Pemeriksaan molekuler untuk mendeteksi DNA *M. tuberculosis* merupakan metode diagnosis tercepat yang saat ini telah

tersedia di Indonesia. Metode ini mampu mengidentifikasi *M. tuberculosis* serta membedakannya dari *Non-tuberculous Mycobacteria* (NTM). Selain itu, metode molekuler dapat mendeteksi mutasi pada gen yang berperan dalam mekanisme kerja obat antituberkulosis lini pertama dan lini kedua. WHO merekomendasikan penggunaan Xpert MTB/RIF untuk mendeteksi resistensi terhadap rifampisin, sedangkan deteksi resistensi obat lini kedua disarankan menggunakan *second line line probe assay* (SL-LPA) yang dapat mendeteksi resistensi terhadap obat antituberkulosis injeksi dan obat antituberkulosis golongan fluorokuinolon. Pemeriksaan molekuler untuk mendeteksi gen pengkode resistensi OAT lainnya saat ini dapat dilakukan dengan metode sekuensing, yang tidak dapat diterapkan secara rutin karena memerlukan peralatan mahal dan keahlian khusus dalam menganalisisnya. WHO telah merekomendasi pemeriksaan - 21 - molekuler *line probe assay* (LPA) dan TCM, langsung pada spesimen sputum (Pnpk, 2020).

2.1.7 Klasifikasi Tuberkulosis

2.1.7.1 Klasifikasi Berdasarkan Lokasi Anatomi

a. Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis paru merupakan bentuk tuberkulosis yang mengenai parenkim paru maupun saluran trakeobronkial. Sementara itu, tuberkulosis milier juga digolongkan sebagai TB paru karena adanya lesi yang ditemukan pada jaringan paru (PNPK, 2019).

b. Tuberkulosis Ekstra Paru

Tuberkulosis ekstra paru adalah bentuk tuberkulosis yang mengenai organ di luar parenkim paru, seperti pleura, kelenjar getah bening, rongga perut, saluran genitourinaria, kulit, sendi dan tulang, serta selaput otak. Penegakan diagnosis TB ekstra paru dapat dilakukan melalui pendekatan klinis maupun histologis, setelah terlebih dahulu dilakukan upaya maksimal untuk memperoleh konfirmasi melalui pemeriksaan bakteriologis (Rokhmah *et al.*, 2025).

2.1.7.2 Klasifikasi Berdasarkan Riwayat Pengobatan

Berikut merupakan klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan menurut (PNPK, 2019)

- a. Kasus baru adalah pasien yang belum pernah memperoleh obat antituberkulosis (OAT) sebelumnya atau memiliki riwayat penggunaan OAT kurang dari satu bulan (kurang dari 28 dosis pada sistem program pengobatan).
- b. Kasus dengan riwayat pengobatan merupakan pasien yang pernah mengonsumsi OAT selama satu bulan atau lebih (lebih dari 28 dosis pada sistem program pengobatan). Kasus ini ditentukan lebih lanjut berdasarkan hasil pengobatan terakhir sebagai berikut:
- c. Kasus kambuh adalah pasien yang pernah menjalani terapi OAT dan dinyatakan sembuh atau menyelesaikan pengobatan, kemudian kembali terdiagnosis tuberkulosis akibat reaktivasi atau episode baru yang menyebabkan reinfeksi.
- d. Kasus pengobatan setelah gagal adalah pasien yang memiliki riwayat terapi OAT namun dinyatakan gagal pada akhir periode pengobatan sebelumnya.
- e. Kasus setelah *loss to follow up* adalah pasien yang pernah meminum OAT selama satu bulan atau lebih, kemudian menghentikan pengobatan selama lebih dari dua bulan berturut-turut sehingga diklasifikasikan sebagai *loss to follow up* pada hasil pengobatan terakhir.
- f. Kasus lain-lain merupakan pasien yang pernah mendapatkan OAT, namun hasil akhir pengobatan sebelumnya tidak diketahui atau tidak terdokumentasi.
- g. Kasus dengan riwayat pengobatan yang tidak diketahui adalah pasien yang tidak memiliki informasi mengenai riwayat pengobatan sebelumnya, sehingga tidak dapat dimasukkan ke dalam kategori mana pun di atas.

2.1.7.3 Klasifikasi Hasil Pengobatan

Menurut (W. M. Putra *et al.*, 2024) menyatakan bahwa klasifikasi hasil pengobatan TB sebagai berikut :

- a. Pasien sembuh merupakan pasien yang menunjukkan hasil pemeriksaan dahak BTA negatif, baik pada pemeriksaan awal maupun pada pemeriksaan akhir setelah menyelesaikan pengobatan.
- b. Pengobatan lengkap adalah kondisi ketika pasien telah menuntaskan seluruh rangkaian terapi, dengan hasil pemeriksaan dahak tetap negatif dan tanpa adanya tanda atau bukti yang menunjukkan kegagalan pengobatan.
- c. Gagal adalah kondisi ketika pemeriksaan dahak terakhir pasien menunjukkan hasil BTA positif.
- d. Putus obat adalah kondisi ketika pasien telah memulai pengobatan TB, namun menghentikan terapinya pada bulan berikutnya.
- e. Meninggal adalah kondisi ketika pasien yang sedang menjalani pengobatan akhirnya tutup usia sebelum terapi selesai.
- f. Keberhasilan obat ditandai dengan kepatuhan pasien dalam menjalani terapi, termasuk minum obat secara teratur dan melakukan pemeriksaan hingga akhir pengobatan, sehingga hasil akhirnya menunjukkan kondisi negatif.
- g. Tidak dievaluasi merupakan kondisi ketika hasil terapi tuberkulosis tidak dapat dinilai karena pasien berpindah atau dirujuk ke wilayah lain (*Trans Out*).

2.1.8 Pengobatan Tuberkulosis

2.1.8.1 Tujuan Pengobatan Tuberkulosis

- a. Mengupayakan kesembuhan pasien serta mempertahankan kualitas hidup dan produktivitas.
- b. Mengurangi risiko kematian akibat tuberkulosis dan komplikasinya.
- c. Mengobati kekambuhan tuberkulosis.
- d. Mengurangi penularan serta mencegah munculnya dan resistensi obat.

2.1.8.2 Prinsip Pengobatan TB

Obat antituberkulosis merupakan komponen utama dalam pengobatan tuberkulosis dan menjadi upaya yang efektif untuk mencegah penyebaran bakteri penyebab penyakit tuberkulosis. Pengobatan yang efektif harus memenuhi prinsip-prinsip berikut:

- a. Menggunakan kombinasi OAT yang tepat dengan minimal empat jenis obat untuk mencegah resistensi.
- b. Diberikan dalam dosis yang sesuai.
- c. Dikonsumsi secara teratur dengan pengawasan langsung oleh Pengawas Menelan Obat (PMO) hingga terapi selesai.
- d. Dilaksanakan dalam durasi yang memadai, mencakup fase awal dan lanjutan, untuk mencegah kekambuhan (Pedoman Nasional Tata Laksana Tuberkulosis, 2020).

Pada fase awal atau fase intensif, OAT diberikan setiap hari. Tujuan utama pemberian OAT pada fase ini adalah menurunkan jumlah kuman tuberkulosis secara cepat dan mengurangi risiko penularan. Apabila OAT dikonsumsi secara teratur dengan dosis yang tepat, penularan umumnya sudah berkurang dalam dua minggu pertama fase intensif. Fase ini juga berperan dalam mengatasi kemungkinan keberadaan kuman yang telah resisten sejak sebelum pengobatan dimulai. Durasi fase awal pada pasien tuberkulosis sensitif obat adalah dua bulan.

Pengobatan kemudian dilanjutkan ke fase lanjutan, yang bertujuan membasmi sisa kuman yang tidak berhasil dieliminasi pada fase awal sehingga dapat mencegah terjadinya kekambuhan. Durasi fase lanjutan berkisar antara empat hingga enam bulan (Isbaniah *et al.*, 2021).

2.2 Terapi Antituberkulosis (OAT)

Pada fase intensif, pasien menerima kombinasi empat jenis obat, yaitu Rifampisin (R), Isoniazid (H), Pirazinamid (Z), dan Etambutol (E) selama 2 bulan. Pengobatan tersebut kemudian dilanjutkan pada fase lanjutan dengan pemberian Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) selama 4 bulan. Pada fase lanjutan, obat diberikan dalam dosis harian (RH) sesuai rekomendasi WHO. Pasien dengan obat tuberkulosis sensitif (TB-SO) mendapatkan pengobatan menggunakan OAT lini pertama (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021).

Tabel 2.1 Dosis OAT Lepas Lini Pertama Untuk Pengobatan TB-SO.

Nama Obat	Dosis Harian	
	Dosis (mg/kg BB)	Dosis Maksimum (mg)
Rifampisin (R)	10 (8-12)	600
Isoniazid (H)	5 (4-6)	300
Pirazinamid (Z)	25 (20-30)	-
Etambutol (E)	15 (15-20)	-

Sumber: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2021).

Untuk mendukung kepatuhan berobat, kombinasi OAT lini pertama disediakan dalam bentuk Kombinasi Dosis Tetap (KDT). Pada fase intensif, satu tablet KDT RHZE mengandung Rifampisin 150 mg, Isoniazid 75 mg, Pirazinamid 400 mg, dan Etambutol 275 mg. Sementara itu, pada fase lanjutan digunakan KDT RH yang terdiri atas Rifampisin 150 mg dan Isoniazid 75 mg, dan diberikan setiap hari. Jumlah tablet KDT yang diresepkan disesuaikan dengan berat badan pasien (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021).

Tabel 2.2 Dosis OAT dalam bentuk kombinasi dosis tetap

Berat Badan (KG)	Fase intensif setiap hari dengan KDT RHZE (150/75/400/275)	Fase lanjutan setiap hari dengan KDT RH (150/75)
30 – 37 kg	2 tablet 4 KDT	2 tablet
38 – 54 kg	3 tablet 4 KDT	3 tablet
≥ 55 kg	4 tablet 4 KDT	4 tablet

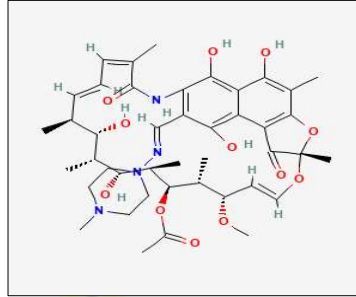
Sumber: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2021).

Penetapan dosis terapi Kombinasi Dosis Tetap 4 obat didasarkan pada rentang dosis yang direkomendasikan oleh WHO, sehingga tetap berada dalam batas dosis yang efektif dan tidak bersifat toksik. Pasien yang menerima OAT dalam bentuk KDT harus dirujuk ke rumah sakit, dokter spesialis paru, atau fasilitas kesehatan yang kompeten apabila mengalami efek samping yang berat (Isbaniah *et al.*, 2021).

2.3 Obat Antituberkulosis (OAT)

2.3.1 Rifampisin

1. Definisi



Gambar 2. 2 Struktur Umum Rifampisin *Pubchem* (2025).

Rifampisin adalah antibiotik spektrum luas yang efektif terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria meningitidis*, dan *Haemophilus influenzae*. Obat ini digunakan dalam terapi kombinasi TB dengan isoniazid, etambutol, dan pirazinamid selama enam bulan, serta berfungsi mencegah infeksi *N. meningitidis* dan resistensi bakteri. Kombinasinya dengan antibiotik lain juga efektif untuk infeksi *Staphylococcus aureus* dan pencegahan infeksi terkait kateter (Taylor *et al.*, 2023).

2. Mekanisme Kerja

Rifampisin adalah antimikroba bakterisida yang menghambat enzim RNA polimerase bergantung DNA sehingga menghentikan sintesis RNA bakteri tanpa memengaruhi sel mamalia. Obat ini efektif terhadap *Mycobacterium tuberculosis* baik intraseluler maupun ekstraseluler. Selain itu, rifampisin memiliki efek antipruritus pada kondisi kolestatik, seperti sirosis bilier primer, melalui peningkatan aktivitas CYP3A yang membantu menurunkan kadar asam empedu penyebab gatal (Taylor *et al.*, 2023).

3. Farmakokinetik

Rifampisin diserap baik melalui saluran cerna, namun penyerapannya menurun bila dikonsumsi dengan makanan. Obat ini memiliki ikatan terhadap protein plasma sekitar 80% dan terdistribusi secara luas ke berbagai jaringan, termasuk mencapai cairan

serebrospinal pada kondisi meningitis. Rifampisin melewati plasenta dan masuk ke ASI, memiliki waktu paruh 2–5 jam, lebih pendek karena autoinduksi dan lebih panjang pada gangguan hati. Obat tersebut mengalami proses metabolisme di hati dan diekskresikan terutama melalui empedu, sementara sebagian kecil dieliminasi melalui urin. Waktu paruhnya tetap stabil pada gangguan ginjal dengan dosis hingga 600 mg (Martindale, 2014).

4. Kontraindikasi

Alergi terhadap rifampisin atau golongan rifamisin lain menjadi kontraindikasi utama penggunaan obat ini. Pada TB yang resistan terhadap rifampisin atau multiresistan, rifampisin harus dikeluarkan dari regimen terapi. Oleh karena itu, uji kepekaan antibiotik perlu dilakukan untuk menentukan pengobatan yang tepat (Taylor *et al.*, 2023).

2.3.2 Isoniazid

1. Definisi



Gambar 2. 3 Struktur Umum Isoniazid (*Sciencedirect, n.d.*).

Isoniazid merupakan obat utama untuk TB paru dan ekstraparu, digunakan bersama rifampisin, etambutol, dan pirazinamid pada fase intensif maupun lanjutan. Obat ini juga diberikan sebagai profilaksis pada individu berisiko tinggi. Dosis dewasa umumnya 5 mg/kg per hari (maksimal 300 mg) dan diminum saat perut kosong, dengan penyesuaian pada gangguan hati atau ginjal. Pada TB laten, terapi berlangsung 6 bulan atau 3 bulan bila dikombinasikan dengan rifampisin. Isoniazid juga tersedia dalam kombinasi dosis tetap untuk

mempermudah penggunaan dan mencegah resistensi (Martindale, 2014).

2. Mekanisme Kerja

Isoniazid merupakan prodrug yang diaktifkan oleh enzim KatG, menghasilkan radikal yang menghambat pembentukan asam mikolat sebagai komponen utama dinding sel *Mycobacterium tuberculosis*, sehingga bersifat bakterisida. Obat ini juga memiliki efek sinergis dengan produk KatG dan obat anti-TB lain. Resistensi dapat terjadi akibat mutasi gen *katG*, *inhA*, *kasA*, atau *ahpC*, dan lebih cepat muncul bila isoniazid digunakan sebagai monoterapi (Brown & Schult, 2024).

3. Farmakokinetik

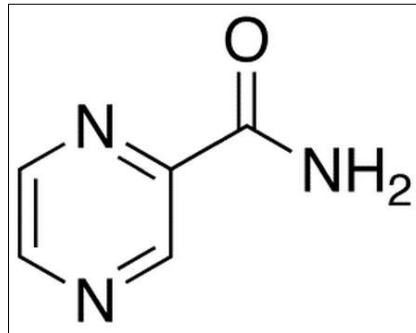
Isoniazid diserap cepat dengan kadar puncak 1-2 jam setelah pemberian, tersebar luas ke jaringan termasuk cairan serebrospinal, dan hanya sedikit terikat protein plasma (10–15%). Obat ini dimetabolisme di hati oleh NAT2 dan CYP2E1, kemudian dinetralkan oleh GST. Sekitar 75–95% diekskresikan melalui urin, dan sisanya melalui feses serta air liur (Brown & Schult, 2024).

4. Kontraindikasi

Isoniazid dapat diberikan pada pasien dengan penyakit hati stabil, tetapi perlu pemantauan karena berisiko menimbulkan hepatitis. Obat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas berat. Hepatotoksisitas, umumnya muncul dalam tiga bulan pertama, dapat membaik atau berkembang menjadi kerusakan hati. Risikonya meningkat pada pengguna alkohol, penderita penyakit hati kronis, pengguna obat intravena, dan wanita pascapersalinan (Brown & Schult, 2024).

2.3.3 Pirazinamid

1. Definisi



Gambar 2. 4 Struktur Umum Pirazinamid *Pubchem* (2025).

Pirazinamid adalah obat lini pertama TB yang diberikan pada fase awal pengobatan selama ± 8 minggu, dengan dosis 25 mg/kg perhari atau 35 mg/kg tiga kali seminggu sesuai WHO. Obat ini bekerja sinergis dengan OAT lain untuk mempercepat eradikasi bakteri dan juga digunakan untuk pencegahan TB. Pirazinamid tersedia dalam kombinasi tetap dengan isoniazid, rifampisin, dan etambutol untuk meningkatkan kepatuhan dan mencegah resistensi (Martindale, 2014).

2. Mekanisme Kerja

Pirazinamid diaktifkan oleh enzim pirazinamidase menjadi asam pirazinoat, yang dalam kondisi asam terakumulasi di dalam sel *Mycobacterium tuberculosis*. Akumulasi ini menghambat enzim asam lemak sintase, mengganggu membran dan produksi energi bakteri. Selain itu, asam pirazinoat dapat berikatan dengan protein ribosom S1 (RpsA) dan menghambat trans-translasi, sehingga efektif terhadap mikobakteri dorman (Ross *et al.*, 2022).

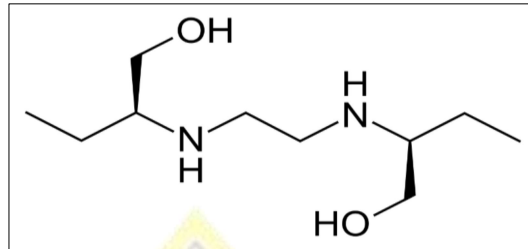
3. Farmakokinetik

Pirazinamid diserap dengan baik melalui pemberian oral dan mencapai konsentrasi puncak dalam waktu sekitar 2 jam. Obat ini terdistribusi secara luas ke berbagai jaringan, termasuk cairan serebrospinal, serta memiliki waktu paruh selama 9–10 jam. Pirazinamid dimetabolisme di hati menjadi metabolit yang selanjutnya diekskresikan terutama melalui urin, yaitu sekitar 70% dalam 24 jam, dengan sekitar 4% diekskresikan dalam bentuk tidak berubah. Selain

itu, obat ini dapat masuk ke dalam ASI dan juga dikeluarkan melalui prosedur dialisis (Martindale, 2014).

2.3.4 Ethambutol

1. Definisi



Gambar 2. 5 Struktur Umum Ethambutol *Pubchem* (2025).

Ethambutol merupakan obat lini pertama TB yang diberikan bersama isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid untuk mencegah resistensi, serta efektif terhadap beberapa *Mycobacterium non-tuberculosis*. Pada terapi TB, obat ini digunakan pada fase intensif sekitar 8 minggu dan kadang diteruskan ke fase lanjutan. Dosis umumnya 15 mg/kg/hari atau 30 mg/kg tiga kali seminggu; pada pasien yang pernah mendapat terapi dapat dimulai dengan 25 mg/kg/hari selama 60 hari lalu diturunkan menjadi 15 mg/kg. Dosis harus disesuaikan pada gangguan ginjal (Martindale, 2014).

2. Mekanisme Kerja

Ethambutol adalah obat lini pertama TB yang bekerja secara bakteriostatik dengan menghambat biosintesis arabinogalaktan pada dinding sel *Mycobacterium tuberculosis*. Mekanisme pastinya belum sepenuhnya dipahami, namun penelitian menunjukkan efek sinergis dengan isoniazid melalui peningkatan sensitivitas gen *inhA*. Ethambutol diduga berikatan dengan regulator transkripsi TetR, sehingga memperkuat efek bakterisida terapi kombinasi (Lee *et al.*, 2024).

3. Farmakokinetik

Ethambutol diserap sekitar 80% di saluran cerna, dengan puncak kadar plasma ± 5 mg/L 4 jam setelah dosis 25 mg/kg dan turun < 1 mg/L dalam 24 jam. Obat ini tersebar luas ke jaringan, menembus sebagian

cairan serebrospinal, plasenta, dan ASI. Waktu paruhnya 3–4 jam, dimetabolisme sebagian di hati, dan diekskresikan terutama lewat urin ($\pm 50\%$ tidak berubah, 8–15% sebagai metabolit) serta sekitar 20% melalui feses (Martindale, 2014).

4. Kontraindikasi

Sebelum terapi, pasien perlu dinilai untuk memastikan tidak ada kontraindikasi. Etambutol tidak dianjurkan pada pasien yang tidak dapat melaporkan gangguan penglihatan (misalnya demensia, retardasi mental, atau anak-anak) karena risiko neuropati optik. Obat ini juga dikontraindikasikan pada riwayat penyakit mata yang dapat memperburuk toksisitas okular serta pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap etambutol (Lee *et al.*, 2024).

2.4 Drug Related Problem (DRP)

Drug Related Problem merupakan kejadian yang tidak diinginkan yang dapat muncul pada pasien akibat penggunaan obat sehingga menghambat tercapainya tujuan terapi. *American Society of Hospital Pharmacist* (ASHP) mengelompokkan DRP ke dalam delapan kategori, yaitu indikasi yang tidak disertai pemberian obat, penggunaan obat tanpa indikasi, pemberian dosis subterapeutik, *Overdose*, pemilihan obat yang tidak tepat, gagal menerima obat, serta terjadinya reaksi obat yang merugikan, dan Interaksi obat (Rouchmana *et al.*, 2023). Namun demikian, efektivitas OAT juga dapat dipengaruhi oleh adanya interaksi obat. Berdasarkan tingkat keparahannya, interaksi obat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori, yaitu interaksi *major* yang berpotensi menimbulkan efek fatal hingga mengancam jiwa, interaksi *moderate* yang dapat menyebabkan efek sedang termasuk kerusakan organ, dan interaksi *minor* yang umumnya menimbulkan efek ringan yang masih dapat ditangani (Afrianti *et al.*, 2023).

Hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Tiom oleh Bontong dan Meilina (2023) menunjukkan adanya 8 jenis interaksi obat pada pasien tuberkulosis yang menggunakan obat anti tuberkulosis (OAT). Interaksi yang paling sering dan memiliki potensi terbesar terjadi antara isoniazid dan rifampisin. Kedua obat ini dapat saling berinteraksi karena rifampisin berperan

sebagai penginduksi kuat enzim sitokrom P-450 yang menyebabkan penurunan kadar serum obat lain yang dimetabolisme oleh enzim tersebut, sedangkan isoniazid berfungsi sebagai penghambat kuat enzim yang sama sehingga dapat meningkatkan kadar serum obat-obatan yang dimetabolisme melalui jalur tersebut. Dengan demikian, penggunaan kombinasi isoniazid dan rifampisin perlu diawasi secara cermat, terutama jika pasien juga menggunakan obat lain, untuk menghindari terjadinya interaksi obat yang dapat merugikan (Bontong & Meilina, 2023). Selain interaksi obat yang mungkin terjadi pada pasien TB paru dewasa, sebagian kecil pasien juga dapat mengalami efek samping yang cukup berat hingga mengganggu aktivitas sehari-hari. Oleh karena itu, pemantauan gejala klinis selama menjalani terapi menjadi sangat penting agar efek yang tidak diinginkan dapat teridentifikasi secara dini dan ditangani dengan tepat (Pnpk, 2020).

Penatalaksanaan efek samping dapat dilihat pada Tabel 2.3, yang mengelompokkan efek samping ke dalam dua kategori, yaitu efek samping berat dan ringan. Apabila muncul efek samping yang termasuk dalam kategori berat, pemberian OAT harus segera dihentikan dan pasien perlu dirujuk ke fasilitas pelayanan kesehatan yang lebih tinggi untuk mendapatkan penanganan lebih lanjut.

Tabel 2.3 gejala untuk mengobati efek samping dari Obat Tuberkulosis.

Efek Samping	Kemungkinan obat penyebab	Pengobatan
BERAT		
Ruam kulit dengan atau tanpa gatal	Isoniazid rifampisin pirazinamid	Hentikan OAT
Ikterik tanpa penyakit hepar (hepatitis)	Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid	Hentikan OAT
Gangguan penglihatan (singkirkan penyebab lainnya)	Etambutol	Hentikan etambutol
Syok, purpura, gagal ginjal akut	Rifampisin	Hentikan rifampisin

Efek Samping	Kemungkinan obat penyebab	Pengobatan
(sangat jarang terjadi, akibat gangguan imunologi)		
RINGAN		Lanjutkan OAT dan cek dosis OAT
Anoreksia, mual, nyeri perut	Pirazinamid, Rifampisin, Isoniazid	Berikan obat dengan bantuan sedikit makanan atau menelan OAT sebelum tidur, dan sarankan untuk menelan pil secara lambat dengan sedikit air. Bila gejala menetap atau memburuk, atau muntah berkepanjangan atau terdapat tanda tanda perdarahan, pertimbangkan kemungkinan ETD mayor dan rujuk ke dokter ahli segera
Nyeri sendi	Isoniazid	Aspirin atau obat anti inflamasi non-steroid, atau parasetamol
Rasa terbakar, kebas atau kesemutan di tangan dan kaki	Isoniazid	Piridoksin 50-75 mg/ hari(13)
Rasa mengantuk	Isoniazid	Obat dapat diberikan sebelum tidur
Air kemih berwarna kemerahan	Rifampisin	Pastikan pasien diberitahukan sebelum mulai minum obat dan bila hal ini terjadi adalah normal
Sindrom flu (demam, menggigil, malaise, sakit kepala, nyeri tulang)	Pemberian rifampisin intermiten	Ubah pemberian rifampisin intermiten menjadi setiap hari

Sumber : Pnpk Tatalaksana Tuberkulosis (2020)