

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia hingga saat ini. TB menjadi penyakit infeksi penyebab kematian terbesar kedua di dunia setelah HIV/AIDS. Pada tahun 2012, terdapat 8.6 juta orang menderita TB di seluruh dunia dengan 1.3 juta jiwa meninggal dunia. Sebanyak 95% kematian akibat TB terjadi di negara-negara miskin dan berkembang terutama di Asia dan Afrika. Pada anak-anak, diperkirakan sebanyak 530.000 orang menderita TB dengan 74.000 di antaranya meninggal dunia. Secara global, sebanyak 60% kasus TB baru pada tahun 2012 terjadi di Benua Asia (WHO, 2014). Indonesia menjadi negara dengan insiden TB terbanyak ke-4 di dunia setelah India, China dan Afrika Selatan (WHO, 2012). Setiap tahunnya, insiden TB di Indonesia diperkirakan sebanyak 460.000 orang, prevalensi 730.000 orang, mortalitas 69.100 orang, dan angka kejadian kasus baru sebanyak 322.882 orang (WHO, 2014).

Prinsip pengobatan tuberkulosis secara umum adalah menggunakan tiga atau empat jenis obat anti tuberkulosis (OAT) secara simultan. Penggunaan OAT tunggal (monoterapi) tidak dibenarkan kecuali hanya untuk kasus TB laten. Terapi TB dibagi menjadi dua fase yaitu fase intensif (2-3 bulan) dan fase lanjutan (4 atau 7 bulan) (Peloquin, 2009; Sia, *et al.*, 2011). Efek samping yang paling sering terjadi pada terapi anti tuberkulosis adalah: hepatotoksisitas, ototoksisitas, reaksi kulit, arthralgia, gangguan gastrointestinal dan neuropati perifer. Hepatotoksisitas adalah

salah satu efek samping yang paling serius dan berbahaya (Schaberg, *et al.*, 1996; Frieden, T.R *et al.*, 2003; Yee, *et al.*, 2003; Forget & Menzies, 2006; Gulbay, *et al.*, 2006).

Hepatotoksisitas yang diinduksi obat anti tuberkulosis (*antituberculosis drug-induced hepatotoxicity/ ATDH*) dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas substansial serta mengurangi efektivitas terapi (Devarbhavi, *et al.*, 2013; Tostmann, *et al.*, 2008). Adanya peningkatan enzim transaminase serum (*alanine aminotransferase/ALT & aspartate aminotransferase/ AST*) lebih dari tiga kali batas normal mengindikasikan adanya efek ATDH (Saukkonen, *et al.*, 2006). Hal ini umumnya terjadi dalam fase intensif yaitu pada dua bulan awal terapi TB. Gejala hepatotoksisitas secara umum berupa: mual, anoreksia, malaise, muntah dan ikterus. Hepatotoksisitas bisa juga bersifat asimtomatik yang dapat berakibat fatal jika tidak dikenali lebih awal (Tostmann, *et al.*, 2008; Borzakova, Aksanova & Reizis, 2013; Science, Ito & Kitai, 2013).

Insiden ATDH pada orang dewasa dilaporkan berkisar antara 2% hingga 28% (Tostmann, *et al.*, 2008). Insiden ATDH pada anak tidak sebesar insiden pada orang dewasa. Berdasarkan beberapa studi diketahui insiden ATDH pada anak berkisar antara 0.83% hingga 24.26% (Donald, 2011). Studi yang dilakukan oleh Hotchandani, *et al.* (2013) di Pakistan, diperoleh insiden ATDH pada pasien TB anak sebesar 13.92%. Studi lainnya melaporkan insiden ATDH pada pasien TB anak di India sebesar 15.2% (Mansukhani & Syah, 2012). Tidak banyak penelitian mengenai ATDH yang telah dilakukan di Indonesia. Studi yang dilakukan di RSCM Jakarta, RS. Persahabatan Jakarta dan RSUD Tangerang, didapatkan insiden ATDH

pada pasien TB anak sebesar 7,4% (Akura, *et al.*, 2009). ATDH dapat terjadi pada anak umur berapa saja dan pada semua rentang dosis OAT. Pada banyak kasus, tanda dan gejala ATDH pada anak seringkali tidak terdeteksi (Donald, 2011).

Di banyak negara berkembang seperti Indonesia, India dan Pakistan, dimana beban TB sangat tinggi, monitoring fungsi hati secara berkala dan teratur untuk pemantauan efek samping terapi OAT seringkali tidak dilakukan. Hal ini senada dengan pedoman terapi yang dikeluarkan oleh IDAI (2010), dimana pemeriksaan fungsi hati pada pasien TB anak yang diterapi dengan OAT tidak dilakukan secara rutin, akan tetapi hanya dilakukan apabila dicurigai adanya kelainan fungsi hepar sebelum terapi.

ATDH dapat mengurangi efektivitas terapi TB, yang berkontribusi terhadap ketidakpatuhan pasien yang menyebabkan kegagalan terapi, kekambuhan penyakit dan resistensi obat (Wares, *et al.*, 2003; Kaona, *et al.*, 2004; WHO, 2004). Kepatuhan terhadap pengobatan sangat penting untuk penyembuhan pasien TB aktif karena periode pengobatan yang panjang, sehingga pasien harus tetap termotivasi untuk melanjutkan pengobatan, bahkan ketika pasien merasa sudah sembuh. Isoniazid, rifampisin dan pirazinamid adalah OAT utama yang berpotensi menyebabkan hepatotoksisitas, sedangkan etambutol dan streptomisin diketahui tidak menyebabkan hepatotoksisitas (Yew & Leung, 2006; Andrade, *et al.*, 2007; Tostmann, *et al.*, 2008; Devarbhavi, 2011).

Terjadinya ATDH dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko seperti: umur, jenis kelamin, status gizi, penyakit hati *pre-existing*, hepatitis B/C virus, HIV-AIDS, faktor genetik, intoksikasi alkohol, penggunaan obat hepatotoksik lain

secara bersamaan, dan abnormalitas nilai fungsi hati pada pemeriksaan awal (Saukkonen, *et al.*, 2006; Tostmann, *et al.*, 2008). Data yang tersedia untuk mengetahui besarnya insiden dan faktor risiko yang mempengaruhi ATDH pada penderita TB anak di Indonesia masih sangat sedikit, sehingga perlu dilakukan penelitian mengenai hal ini.

## 1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan penelitian sebagai berikut:

1. Berapakah besar proporsi ATDH pada pasien TB anak yang diterapi dengan OAT?
2. Kapankah interval waktu/ onset terjadinya ATDH pada pasien TB anak yang diterapi dengan OAT?
3. Apakah jenis TB yang paling banyak berkembang menjadi ATDH
4. Apa saja gejala klinis terjadinya ATDH pada pasien TB anak yang diterapi dengan OAT?
5. Berapakah perbedaan nilai fungsi hati pasien TB anak pada pemeriksaan awal dibandingkan dengan nilai puncak (*peak levels*) setelah terapi OAT dimulai?
6. Apa saja faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya ATDH pada pasien TB anak yang diterapi dengan OAT?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui insiden dan faktor risiko terjadinya hepatotoksisitas yang diinduksi obat anti tuberkulosis pada pasien tuberkulosis anak.

### 1.3 Tujuan Khusus

1. Mengetahui besarnya proporsi terjadinya ATDH pada pasien TB anak yang diterapi dengan OAT.
2. Mengetahui onset/ interval waktu terjadinya ATDH pada pasien TB anak yang diterapi dengan OAT.
3. Mengetahui jenis TB yang paling banyak berkembang menjadi ATDH
4. Mengetahui gejala klinis terjadinya ATDH pada pasien TB anak yang diterapi dengan OAT
5. Mengetahui perbedaan nilai fungsi hati pasien TB anak pada pemeriksaan awal dibandingkan nilai puncak (*peak levels*) setelah terapi OAT dimulai.
6. Mengetahui hubungan masing-masing faktor risiko terjadinya ATDH pada pasien TB anak yang diterapi dengan OAT.
  - a. Mengetahui hubungan jenis kelamin dengan ATDH
  - b. Mengetahui hubungan umur anak dengan ATDH
  - c. Mengetahui hubungan status gizi anak dengan ATDH
  - d. Mengetahui hubungan kadar albumin serum dengan ATDH
  - e. Mengetahui hubungan jenis TB dengan ATDH

- f. Mengetahui hubungan penggunaan obat hepatotoksik lain secara bersamaan (*concomitant drugs*) dengan ATDH
  - g. Mengetahui hubungan abnormalitas nilai fungsi hati pada pemeriksaan awal dengan ATDH
  - h. Mengetahui hubungan regimen dosis OAT dengan ATDH
  - i. Mengetahui hubungan koinfeksi HIV-AIDS dengan ATDH
7. Mengetahui faktor risiko yang paling berpengaruh (*predominant*) terhadap terjadinya ATDH pada pasien TB anak yang diterapi dengan OAT.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Mengevaluasi efek samping penggunaan OAT sehingga memaksimalkan efektivitas dan meminimalisasi efek toksik.
2. Memberikan kontribusi dalam pengayaan materi ilmu kefarmasian khususnya dalam penggunaan OAT untuk terapi TB anak
3. Sebagai rujukan dan bahan pembandingan serta sebagai dasar penelitian selanjutnya untuk memperoleh hasil yang lebih baik.
4. Menambah pengetahuan dan pengalaman lapangan dalam pemilihan terapi, serta pengalaman belajar untuk memahami kaidah penelitian.