

## KOMBINASI OBAT ANTITUBERKULOSIS PADA PASIEN ANAK RAWAT JALAN ASKES DI RSUD Prof. Dr. MARGONO SOEKARJO

Moeslich Hasanmihardja<sup>1</sup>, Iskandar Sudirman<sup>1</sup>, Budi Raharjo<sup>2</sup>, Riris Nurmila D.

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jl. Raya  
Dukuhwaluh PO Box 202, Purwokerto 53182

<sup>2</sup> Instalasi Farmasi RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Jl. Dr. Gumbreg No. 1,  
Purwokerto 53146

### ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang kombinasi obat antituberkulosis yang paling banyak digunakan pada pasien anak rawat jalan Askes di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah kombinasi obat yang paling banyak digunakan tersebut berinteraksi. Data kombinasi obat diteliti dengan mengamati rekan medik pasien anak rawat jalan Askes. Data yang diambil meliputi pengamatan resep, tabulasi data yang kemudian dianalisis secara deskriptif non analitik. Hasil analisis menunjukkan bahwa kombinasi obat antituberkulosis yang paling banyak digunakan adalah isoniazida dan rifampisin. Pasien yang diteliti sebanyak 179 pasien. 87,71% pasien potensial terjadi interaksi obat yang signifikan secara klinis, 49,04% mengalami kenaikan SGPT dan atau perbandingan SGOT terhadap SGPT akibat kombinasi obat, 1,29% manifes dan 1,29% meninggal. Dari hasil tersebut ternyata isoniazida dan rifampisin mempunyai efek samping kombinasi obat hepatotoksik.

**Kata kunci:** obat anti tuberkulosis, kombinasi obat antituberkulosis, pasien anak rawat jalan, RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo

### ABSTRACT

*Study on antituberculosis combination drugs, which were frequently used by Askes children patients in the Regional General Hospital Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto, had been carried out. The aim of this study was to find the possibility of the most frequently drug combination, which were used, causing drug interaction. Data of drug combinations from the hospital were collected from medical record of Askes children patients including prescriptions, data tabulations which then were analyzed by mean of nonanalytical descriptive method. The result of the data analysis indicated that the most frequently used of drug combinations were isoniazide and rifampicine. Those that were treated therapeutically by antituberculosis was 179 patients. Among these patients there were 87.71% got clinically suffered by during interaction significantly, 49.04% showed an increasing SGPT and ratio SGOT-SGPT caused by drug combination, 1.29% patient was suspected by this manifest and 1.29% died caused by the side effect (hepatotoxic) drug combination of isoniazide and rifampicine.*

**Key words:** antituberculosis drugs, antituberculosis combination drug, children out patients, RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit yang menyerang paru-paru. Penyakit ini banyak dijumpai di Indonesia dan menyebabkan kematian jika tidak ditangani dengan benar.

Di Indonesia, tuberkulosis masih merupakan problem kesehatan masyarakat. Berdasarkan Sensus Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1986, tuberkulosis tergolong dalam empat besar penyebab kematian dan pada SKRT tahun 1992 naik menjadi penyebab kematian nomor dua (Bahar, 2001:819).

Dalam pemakaian obat-obat anti tuberkulosis, tidak jarang ditemukan efek samping obat (ESO). Tingkat kematian ESO sangat beragam, 10-20% pasien rawat inap diperkirakan akan menderita ESO, 0,3-8% pemondokan ke rumah sakit disebabkan ESO, sedangkan 0,24-5% kematian di rumah sakit disebabkan karena ESO (Raharjo dan Tjay, 1986:4).

Menurut laporan, angka kejadian interaksi obat cukup sering terjadi. Diperkirakan kurang lebih 7% dari kejadian efek samping obat disebabkan karena peristiwa interaksi obat dan

kurang lebih sepertiga dari pasien yang meninggal karena efek samping obat (kurang lebih 4% dari kematian rumah sakit) disebabkan oleh interaksi obat (Suryawati, 1995:264).

## METODOLOGI PENELITIAN

### Batasan Variabel Operasional

1. Kombinasi obat yang paling banyak digunakan adalah rifampisin isoniazida.
2. Pasien anak adalah pasien yang menjalani perawatan di instalasi rawat jalan Askes RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto dengan batasan umur 1-15 tahun yang terdiagnosa tuberkulosis paru dan telah memperoleh fase pengobatan minimal 6 bulan.
3. Tempat penelitian adalah polianak RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, Purwokerto.
4. Tahun 2003 adalah waktu sejak 1 Januari–31 Desember 2003.

### Prosedur Penelitian

#### Survey

Tahap ini dimulai dari observasi lapangan ke ruang rekam medik klinik

anak RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto tentang jumlah pasien anak rawat jalan Askes selama tahun 2003 dengan diagnosa penyakit tuberkulosis.

#### Pengambilan data

Penentuan sampel yang diambil datanya dilakukan secara proporsional *random sampling*. Sampel yang diambil proporsional dengan jumlah pasien tuberkulosis di instalasi rawat jalan Askes tiap bulannya. Dengan menggunakan rumus (Nawawi, 1995):

$$N \geq pq \left( \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}}{b} \right)^2$$

N = Jumlah sampel minimum 316

Sama dengan atau lebih besar

p = Proporsi populasi kelompok pertama  
28,64%=0,29

q = Proporsi populasi sisa (1,00-p)=0,71  
Derajat koefisien konfidensi pada  
95%=1,96

b = Prosentase kekeliruan 5%=0,05

Dikatakan proporsional random sampling karena populasi terdiri dari beberapa sub populasi yang tidak sama jumlahnya, sehingga dalam penarikan sampel perbandingan antara sub populasi itu diperhitungkan. Jumlah lembar resep yang telah didiagnosis tuberkulosis anak yaitu 232, sehingga sampel minimum

yang diambil 316 lembar resep yang didiagnosis tuberkulosis anak.

#### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Terdapat 349 lembar resep yang didiagnosis penyakit tuberkulosis pada anak, dari jumlah tersebut, terdapat 179 pasien yang terdiagnosis tuberkulosis pada anak. Dalam 349 lembar resep terdapat 179 pasien yang mendapat terapi tuberkulosis. Jumlah potensial terjadi interaksi obat yang signifikan secara klinis adalah 157 pasien. Keadaan akibat penggunaan kombinasi obat antituberkulosis rifampisin dengan isoniazida dapat dilihat pada Tabel 1.

Dari 179 pasien tersebut terdapat 157 orang (87,71%) yang mendapat terapi kombinasi obat tuberkulosis yang potensial terjadi interaksi obat yang signifikan secara klinis. Kombinasi disini lebih ditekankan pada kombinasi obat antituberkulosis rifampisin dengan isoniazida. Dari 157 pasien ada 77 atau 49,04% yang mendapat resep kombinasi obat ditemukan peningkatan SGPT yang melebihi nilai normal ( $SGPT \leq 29 \text{ UI/L}$ ) dan atau perbandingan SGOT terhadap SGPT lebih besar 2x akibat kombinasi obat (Farkas & Hyde, 1997:128-129).

**Tabel 1. Keadaan akibat penggunaan kombinasi obat anti tuberkulosis rifampisin dengan isoniazida**

| No | Keadaan                                                                                                                            | Jumlah Pasien | %     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|
| 1  | Jumlah pasien yang mendapat terapi kombinasi obat tuberkulosis yang potensial terjadi interaksi obat yang signifikan secara klinis | 157           | 87,71 |
| 2  | Jumlah pasien yang mengalami peningkatan SGPT dan atau perbandingan SGOT terhadap SGPT lebih dari dua akibat kombinasi obat        | 77            | 49,04 |
| 3  | Jumlah pasien yang mengalami kenaikan SGPT 8 x normal                                                                              | 1             | 1,29  |
| 4  | Jumlah pasien yang meninggal                                                                                                       | 1             | 1,29  |

Hal ini akibat adanya kerusakan organ hati dan hal utama yang dapat diamati adalah kenaikan SGPT dan SGOT. Dua pasien atau 2,58% dari 77 pasien 49,04% akibat pemberian kombinasi obat 1 pasien atau 1,29% diantaranya manifes dan yang 1 pasien lagi atau 1,29% lagi meninggal. Hasil ini tidak jauh beda dengan data dari Amerika Serikat yang menyatakan 1% dari kematian akibat kombinasi obat yang menyebabkan penyakit hati (Kirchain 1997:801). Walaupun hanya 1,29% tetapi hal ini tetap harus diperhatikan selama pemakaian kombinasi obat ini (rifampisin dengan isoniazida). Manifestasi itu terjadi karena pemeriksaan laboratorium SGPT kebanyakan hanya dilakukan pada awal terapi dan baru dirujuk pemeriksaan laboratorium jika menurut dokter ada gejala-gejala klinis yang dicurigai

misalnya demam, mual, muntah, dan diare sehingga peningkatan SGPT sangat tinggi dan tidak terkontrol. Padahal selama menggunakan kombinasi obat ini fungsi hati harus diawasi dengan cara pemeriksaan laboratorium SGPT dan SGOT 3 bulan berturut-turut pada awal terapi (Cadman,1991:184).

Pasien yang meninggal kemungkinan diakibatkan karena sebelum mulai terapi fungsi hati sudah tidak normal tapi langsung diberi kombinasi obat ini yang metabolismenya di hati sehingga kerusakan hati lebih parah dan akibatnya terjadi kematian. Selain itu pasien yang meninggal menunjukkan gejala-gejala penyakit hati seperti mual, muntah, demam dan kenaikan SGPT dan SGOT. Gejala-gejala tersebut ditemui pada 3 bulan pertama awal terapi. Hal ini sesuai dengan gejala-gejala hepatotoksik atau

kerusakan hati akibat obat (Sulaiman dan Wenas, 2001:234). Data selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 2. Toksisitas akibat pemakaian kombinasi obat antituberkulosis rifampisin dengan isoniazida juga biasanya terjadi pada 3 bulan pertama awal terapi (Cadman, 1991:184). Berdasarkan alasan di atas maka pasien yang meninggal disebabkan karena obat antituberkulosis rifampisin dengan isoniazida karena efek samping dari kombinasi obat tersebut dapat meningkatkan hepatotoksik. Karena itulah penting sebelum terapi dimulai dilakukan pemeriksaan laboratorium baik SGPT dan SGOT terlebih dahulu dan selalu diawasi atau dimonitor fungsi hatinya selama pemakaian kombinasi obat, lebih-lebih obat pada tiga bulan pertama berturut-turut selama melalui terapi.

Lama terapi pengobatan penyakit tuberkulosis yang dilakukan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto yang mendapat kombinasi obat rifampisin dan isoniazida paling lama 15 bulan pada 77 pasien. Dalam 15 bulan tersebut terjadi kenaikan SGPT yang berbeda-beda dan pada bulan yang berbeda pula. Selain itu juga ada perbandingan antara hadap SGPT lebih

dari dua kali jika terjadi ketidakwajaran fungsi hati.

Tabel 2 data lajur mendatar menunjukkan kenaikan SGPT terjadi pada bulan keenam dengan tingkat kenaikan 1-1,5 kali yaitu 16 pasien atau 20,78% mulai dari bulan pertama sampai bulan sebelas terapi. Tetapi jumlah pasien yang terbanyak yang melakukan pemeriksaan laboratorium terjadi pada bulan pertama dan bulan keenam terapi. Hal ini dikarenakan pemeriksaan laboratorium SGPT kebanyakan hanya dilakukan pada awal terapi dan baru dirujuk pemeriksaan laboratorium jika menurut dokter ada gejala klinis yang dicurigai misal demam, muntah dan diare. Gejala-gejala tersebut mulai muncul pada bulan ketiga jika dilihat dari tabel kenaikan SGPT meningkat pada bulan ketiga dengan kenaikan 1-1,5 kali. Kemudian mengalami penurunan pada bulan keempat dan kelima dan meningkat pada bulan keenam. Padahal dalam menggunakan kombinasi obat ini atau yang metabolismenya berhubungan dengan fungsi hati sehingga menyebabkan kerusakan fungsi hati harus benar-benar diawasi fungsi hatinya selama tiga bulan awal terapi berturut-turut karena toksitas kebanyakan terjadi

pada awal terapi (Cadman,1991:184). Karena tidak dilakukan pengawasan pada fungsi hati awal terapi maka

kenaikan SGPT dapat terus meningkat pada bulan-bulan berikutnya.

**Tabel 2. Kenaikan SGPT akibat pemakaian kombinasi obat antituberkulosis rifampisin dengan Isoniazida**

| Kenaikan SGPT   | Bulan Ke- |      |      |      |      |       |      |      |   |    |      | $\Sigma$ pasien | %     |
|-----------------|-----------|------|------|------|------|-------|------|------|---|----|------|-----------------|-------|
|                 | 1         | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7    | 8    | 9 | 10 | 11   |                 |       |
| 1-1,5X          | 4         | 1    | 2    | 1    | 1    | 4     | 1    | 1    |   |    | 1    | 16              | 20,78 |
| 1,6-2,1X        |           |      |      |      | 1    | 8     |      |      |   |    | 1    | 10              | 12,99 |
| 2,2-2,7X        |           |      |      | 1    |      |       |      |      |   |    |      | 1               | 1,29  |
| 2,8-3,3X        |           |      |      |      |      |       |      |      |   |    |      |                 |       |
| 3,4-3,9X        |           |      |      |      |      |       |      |      |   |    |      |                 |       |
| 4,0-5,1X        |           |      |      |      |      |       |      |      |   |    |      |                 |       |
| 5,2-5,7X        |           |      |      |      |      |       |      |      |   |    |      |                 |       |
| 5,8-6,3X        |           |      |      |      |      |       |      |      |   |    |      |                 |       |
| 6,4-6,9X        |           |      |      |      |      |       |      |      |   |    |      |                 |       |
| 7,0-7,5X        |           |      |      |      |      |       |      |      |   |    |      |                 |       |
| 7,6-8,1X        |           |      |      |      |      |       |      |      |   |    |      |                 |       |
| 8,2-8,7X        |           |      | 1    |      |      |       |      |      |   |    |      | 1               | 1,29  |
| $\Sigma$ pasien | 4         | 1    | 3    | 2    | 2    | 12    | 1    | 1    |   |    | 2    |                 |       |
| %               | 5,19      | 1,29 | 3,89 | 2,59 | 2,59 | 15,58 | 1,29 | 1,29 |   |    | 2,59 |                 |       |

Tabel 2 data lajur ke bawah pada kenaikan SGPT 1-8,7 kali terdapat kenaikan paling tinggi pada bulan keenam yaitu 12 pasien atau 15,58%. Pada bulan pertama dan kedua mengalami penurunan dari empat pasien atau 5,19% ke satu pasien atau 1,29%. Penurunan ini karena pada bulan kedua hanya sedikit yang melakukan pemeriksaan laboratorium atas dasar rujukan dari dokter. Karena dokter belum mencurigai adanya tanda-tanda ikhterus atau penyakit hati tapi meningkat pada bulan ketiga menjadi 3 pasien atau 3,89%. Padahal pada penggunaan kombinasi obat ini harus

dilakukan pengawasan terhadap fungsi hati dan dilakukan pemeriksaan laboratorium SGPT tiga bulan pertama terapi berturut-turut (Cadman, 1991:184). Bulan keempat dan kelima mengalami penurunan yaitu menjadi 2 pasien atau 2,59% dan meningkat pada bulan keenam, setelah bulan keenam terjadi penurunan sampai bulan kedelapan menjadi satu pasien (1,29%). Hal ini dikarenakan setelah diketahui adanya kerusakan fungsi hati diberikannya obat tambahan atau vitamin hepatoprotektor sehingga kadar SGPT menurun atau kembali normal. Tetapi pada bulan ke-9 dan ke-10 fungsi

hati kurang diawasi sehingga terjadi peningkatan lagi.

Jika sudah terjadi kenaikan SGPT 1-1,9 kali maka pemakaian kombinasi obat ini harus dikurangi baik dosis

ataupun cara pemakaiannya, sedangkan jika kenaikan SGPT sudah mencapai lima kali kenaikan SGPT ke atas maka penggunaan kombinasi ini harus dihentikan karena sudah bisa dikatakan

**Tabel 3. Perbandingan SGOT terhadap SGPT akibat pemakaian kombinasi obat antituberkulosis rifampisin dengan isoniazida**

| $\frac{SGOT}{SGPT} > 2X$     | Bulan ke- |   |   |   |   |    |   |   |   |    |    |    |    |    |    | Jml pasien | %     |
|------------------------------|-----------|---|---|---|---|----|---|---|---|----|----|----|----|----|----|------------|-------|
|                              | 1         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6  | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |            |       |
| $\frac{SGOT}{SGPT} < normal$ | 7         | 1 | 1 | 3 | 8 | 29 | 7 | 1 | 1 |    |    |    |    |    | 1  | 59         | 76,62 |
| $\frac{SGOT}{SGPT} < normal$ |           |   |   |   |   | 2  |   |   |   |    |    |    |    |    |    | 2          | 2,59  |
| $\frac{SGOT}{SGPT} < normal$ |           |   |   |   |   |    |   |   |   |    |    |    |    |    |    |            |       |

mengalami kerusakan fungsi hati. Selama penghentian kombinasi obat ini maka fungsi hati harus diobati terlebih dahulu. Selama menggunakan kombinasi obat, fungsi hati harus diawasi terutama pada tiga bulan pertama terapi karena toksisitas biasanya terjadi pada awal terapi (Cadman, 1991:184).

Tabel 3 memperlihatkan perbandingan SGOT terhadap SGPT akibat pemakaian kombinasi obat antituberkulosis rifampisin dengan isoniazida. Perbandingan ini bisa dikarenakan perbandingan SGOT lebih besar dari normal dengan SGPT lebih

kecil dari normal dan SGOT lebih kecil dari normal dengan SGPT lebih kecil dari normal. Dalam hal ini yang lebih banyak terjadi karena perbandingan SGOT lebih besar dari normal dengan SGOT lebih kecil dari normal yaitu 59 pasien (76,62%) pada bulan yang berbeda-beda tetapi yang paling menonjol pada bulan ke-6 yaitu 29 pasien.

Awal terapi terdapat pasien yang banyak, tetapi bulan berikutnya sampai bulan ke-4 terjadi penurunan pasien. Hal ini karena yang melakukan pemeriksaan laboratorium atas rujukan dari dokter sedikit sehingga pada bulan

berikutnya terjadi peningkatan jumlah pasien karena tidak adanya pengawasan yang baik. Sedang paa perbandingan SGOT lebih kecil dari normal dengan SGPT lebih kecil dari normal hanya terdapat pada bulan ke-6. Hal ini disebabkan karena dari awal terapi kurang adanya monitoring fungsi hati.

Adanya temuan rasio SGPT-SGOT > 2 (Tabel 3) maka dapat disimpulkan bahwa kombinasi obat antituberkulosis rifampisin dan isoniazida mengakibatkan hepatotoksik. Walaupun rasio SGOT terhadap SGPT kurang dari 2 tetapi jika ada kenaikan SGPT dan SGOT maka pemakaian kombinasi obat ini harus hati-hati dan harus diawasi fungsi hatinya.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan:

1. Kombinasi obat yang paling banyak digunakan pada terapi penyakit tuberkulosis di RSUD Margono Soekarjo Purwokerto yaitu rifampisin dengan isoniazida.
2. Jumlah pasien yang mendapat terapi kombinasi obat tuberkulosis yang potensial terjadi interaksi obat yang

signifikan secara klinis 157 orang (87.71%), dari jumlah tersebut yang mengalami kenaikan SGPT dan atau perbandingan SGOT terhadap SGPT lebih dari 2 akibat kombinasi obat adalah 77 orang (49.04%).

3. Jumlah kenaikan SGPT 8 kali (manifes) 1 orang (1.29%).
4. Efek samping dari kombinasi obat antituberkulosis rifampisin dengan isoniazida meningkatkan hepatotoksik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bahar, A. 2001. *Tuberkulosis Paru, dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid II edisi ke-3. FKUI, Jakarta.
- Cadman, B.E. 1991. *Adverse Effect of Drug on The Liver in Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Second edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philladelphia.
- Farkas, P., D. Hyde. 1997. *The Liver in: Traub SL. Eds. Basic Skill in Interpreting Data*. American Society of Hospital Pharmacy, Bethesde.
- Kirchain. 1997. *Drug Induced Liver Disease in Pharmacotherapy a Phathopisiology Approach*. Third Edition. Applenton & Lange, Bethesde

- Nawawi, H. 1995. *Metode Penelitian Bidang Sosial*. UGM Press, Yogyakarta.
- Raharjo, K., T.H. Tjay. 1986. *Obat-obat Penting Khasiat, Penggunaan, dan Efek Samping*. Edisi IV. PT. Gramedia, Jakarta.
- Sulaiman, A., T.N. Wenas. 2002. *Ilmu Penyakit Hati, Pankreas, Kandung Empedu, dan Peritoneum dalam buku ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I. Edisi ketiga. FKUI, Jakarta.
- Suryawati, S. 1995. *Efek Samping Obat*. Edisi II. PT. Karipta, Yogyakarta.