

RASIONALITAS PEMBERIAN OBAT ANTI TUBERKULOSIS PADA PASIEN
TUBERKULOSIS DI PUSAT KESEHATAN MASYARAKAT INDONESIA

Proposal Riset Nasional AMSA-Indonesia



Oleh :

Joue Abraham Trixie 1461050206 AMSA-UKI

Sergio Paipinan 1661050003 AMSA-UKI

Bethaniel Roy Matthew 1661050168 AMSA-UKI

Veronica Lusiana Sinurat 1461050185 AMSA-UKI

Asian Medical Students' Association-Indonesia (AMSA-Indonesia)

2017

Lembar Pengesahan

Judul Proposal : Rasionalitas Pemberian Obat Anti Tuberkulosis Pada Pasien Tuberkulosis di Pusat Kesehatan Masyarakat Indonesia

Nama Penulis : 1. Joue Abraham Trixie 1461050206
2. Sergio Paipinan 1661050003
3. Bethaniel Roy Matthew 1661050168
4. Veronica Lusiana 1461050185

Institusi : Universitas Kristen Indonesia

Dosen Pembimbing : Dr. dr. Lili Indrawati, MKes

Jakarta, 1 November 2017
Mengetahui dan Menyetujui,

Representative
AMSA-Universitas Kristen Indonesia
2017/2018



Muhammad Syauqi Mirza
NIM: 1561050097

Ketua Tim Peneliti

Joue Abraham Trixie
NIM: 1461050206

Dosen Pembimbing

Dr.dr. Lili Indrawati, MKes
NIP: 0317057402

The image shows a circular official stamp in green ink. The text around the stamp reads 'UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA' and 'FAKULTAS KEDOKTERAN'. In the center, it says 'JAKARTA'. Overlaid on the stamp is a handwritten signature in blue ink that reads 'Marwito'.

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Indonesia

dr. Marwito Wiyanto., M. Biomed., AIFM
NIP: 0415115702

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan di bawah ini, ketua tim peneliti :

Nama : Joue Abraham Trixie

NIM : 1461050206

Fakultas/ Universitas : Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Dengan ini saya menyatakan bahwa proposal penelitian dengan judul **“Rasionalitas Pemberian Obat Anti Tuberkulosis Pada Pasien Tuberkulosis di Pusat Kesehatan Masyarakat Indonesia”** benar-benar hasil karya kami sendiri, bukan jiplakan karya orang lain, belum pernah diikutkan dalam segala bentuk perlombaan, dan belum pernah dimuat di manapun serta semua sumber kutipan maupun rujukan telah dinyatakan dengan benar sesuai dengan ketentuan penulisan yang berlaku.

Apabila di kemudian hari ternyata tulisan/naskah kami tidak sesuai dengan pernyataan di atas, maka secara otomatis kami bersedia menerima konsekuensi yang berlaku. Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya tanpa paksaan dari pihak manapun.

Jakarta, 1 November 2017



Joue Abraham Trixie

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan karunianya sehingga proposal penelitian yang berjudul “Rasionalitas Pemberian Obat Anti Tuberkulosis Pada Pasien Tuberkulosis di Pusat Kesehatan Masyarakat Indonesia” dapat diselesaikan. Penyusunan proposal penelitian ini diajukan dalam rangka mengikuti lomba *National Research Paper Competition (NRPC)* yang diadakan oleh *Asian Medical Student Association (AMSA)*-Indonesia.

Penulis menyadari bahwa pembuatan proposal ini tidak dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, melalui kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada seluruh pihak yang telah membantu proses penyelesaian proposal kami. Kami menyadari bahwa proposal penelitian ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis memohon kritik dan saran demi kesempurnaan proposal ini. Semoga proposal ini dapat bermanfaat bagi peningkatan keselamatan kerja tenaga medis, khususnya di rumah sakit pendidikan, sehingga kedepannya dapat lebih memajukan mutu bidang kesehatan di Indonesia.

Jakarta, 1 November 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Halaman Pentayataan Orisinalitas Karya.....	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	v
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1. Latar Belakang.....	1
1.1 Rumusan Permasalahan	2
1.2 Tujuan	2
1.2.1 Tujuan Umum	2
1.2.2 Tujuan Khusus	2
1.3 Manfaat Penelitian	3
1.3.1 Bagi Peneliti.....	3
1.3.2 Bagi Institusi.....	3
1.3.3 Bagi Masyarakat.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Definisi Tuberkulosis.....	4
2.1.1 Epidemiologi Tuberkulosis	4

2.1.2 Etiologi.....	5
2.1.3 Patofisiologi Tuberkulosis	6
2.1.4 ManIFESTASI Klinis TBC.....	7
2.1.4.1 Demam.....	7
2.1.4.2 Batuk/Batuk Darah.....	7
2.1.4.3 Sesak Napas.....	8
2.1.4.4 Nyeri dada.....	8
2.1.4.5 Malaise	8
2.1.5 Penegakan Diagnosis TBC	8
2.1.5.1 Pemeriksaan Fisik.....	8
2.1.5.2 Pemeriksaan Radiologis.....	9
2.1.5.3 Pemeriksaan Laboratorium	10
2.1.6 Komplikasi.....	16
2.1.7 Pengobatan TBC	17
2.1.7.1 Sejarah Pengobatan Tuberkulosis	17
2.1.7.2 Health Resort Area.....	17
2.1.7.3 Bederest Era	17
2.1.7.4 Collapse Therapy Era.....	17
2.1.7.5 Chemotherapy Era	17
2.1.8 Prinsip Pengobatan Tuberkulosis.....	18
2.1.9 Kemoterapi TBC	18
2.2 Kegagalan Pengobatan.....	22
2.3 Pasien Kambuh	23

2.4	Definisi antibiotik	23
2.4.1	Resistensi Antibiotik	24
2.4.2	Penyebaran Resistensi Antibiotik	25
2.4.3	Efek Samping Penggunaan Antibiotik.....	26
2.5	Rasionalitas Obat	27
2.5.1	Penggunaan Obat yang Rasional	27
2.5.2	Penggunaan Obat yang Tidak Rasional	30
2.5.3	Dampak Ketidakrasionalan Penggunaan Obat.....	31
2.5.4	Upaya Mengatasi Masalah Penggunaan Obat yang Tidak Rasional.....	33
2.5.5	Evaluasi Penggunaan Antibiotik.....	36
2.6	Kerangka Konsep.....	39
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		40
3.1	Ruang Lingkup.....	40
3.1.1	Tempat	40
3.1.2	Waktu	40
3.1.3	Disiplin Ilmu Terkait.....	40
3.2	Desain Penelitian	40
3.3	Lokasi dan Waktu Penelitian	40
3.4	Populasi dan Sampel	40
3.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	40
3.5.1	Kriteria Inklusi	41

3.5.2 Kriteria Eksklusi	41
3.6 Identifikasi Variabel.....	41
3.6.1 Variabel Bebas	41
3.6.2 Variabel Terikat	41
3.7 Definisi Operasional	41
3.7.1 Usia	41
3.7.2 Antibiotik	41
3.7.3 Rasionalitas Pemberian Obat	42
3.7.4 Penilaian Rasionalitas Antibiotik Kualitatif	44
3.8 Teknik Pengumpulan Data.....	44
3.9 Rencana Pengolahan, Pengujian, dan Analisis Data.....	45
DAFTAR PUSTAKA	46

BAB I

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksius yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).^{1,2,5} Bakteri ini memberikan efek pada paru – paru (TB Pulmonal), namun bisa juga pada organ bukan paru – paru (TB Ekstra Pulmonal). Penyakit ini menyebar melalui udara, contohnya saja melalui batuk. Berdasarkan laporan WHO, pada tahun 2015 penyakit TB menjadi salah satu dari 10 penyakit paling mematikan dari seluruh dunia, tepat di bawah HIV/AIDS yang berada di peringkat pertama.¹

Secara global diperkirakan terdapat 9 juta kasus dan 1,5 juta kematian akibat penyakit TB setiap tahunnya.³ Satu dari 3 masyarakat di dunia terinfeksi bakteri MTB.⁴ Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (2016), dilaporkan terdapat 9.287 kasus baru TB di Amerika Serikat.⁴ Menurut *World Health Organization* (2016), angka kematian penduduk dunia akibat TB mencapai 1,4 juta jiwa dan terdapat sebanyak 6.800 kasus baru tiap tahun di Indonesia.¹ Berdasarkan laporan dari Profil Kesehatan Indonesia (2014), terdapat 176.677 kasus baru penyakit TB. Menurun dibandingkan tahun 2013, yaitu 196.310 kasus. Jumlah kasus tertinggi terdapat pada propinsi Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah. Kasus baru di propinsi tersebut sebesar 40% lebih tinggi dibandingkan propinsi lainnya.

Secara keseluruhan, proporsi yang relatif kecil (5 – 15%) dari estimasi 2 hingga 3 miliar masyarakat yang terinfeksi bakteri MTB akan berkembang menjadi penyakit TB selama sisa hidupnya. Probabilitasnya lebih tinggi pada orang – orang yang terinfeksi HIV.¹

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 67 tahun 2016, penanganan TB di Indonesia dilaksanakan melalui pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT), vaksin kekebalan, obat pencegahan TB, alat kesehatan dan reagensia. OAT yang dimaksud adalah antibiotik seperti rifampisin, etambutol, dan isoniazid yang berfungsi untuk menghambat atau menghentikan perkembangbiakan bakteri MTB dalam jangka waktu antara enam bulan hingga tiga tahun.⁶ Namun, sayangnya antibiotik tersebut dapat mengalami resistensi, yang dinamakan dengan *multidrug resistant* (MDR-TB). Banyak hal yang menyebabkan resistensi antibiotik, seperti penggunaan antibiotik yang tidak rasional, ketidakpatuhan mengkonsumsi

antibiotik, bahkan dari bakteri itu sendiri.⁷ Faktanya, Indonesia termasuk dalam 20 negara dengan angka kejadian MDR-TB tertinggi.¹ MDR-TB disebabkan karena infeksi primer dengan bakteri TB resisten atau pengobatan TB yang tidak tuntas dan tidak adekuat.⁸

Masalah resistensi OAT pada pengobatan perlu segera ditanggulangi karena angka kejadian resistensi selalu mengalami peningkatan dari waktu ke waktu. Hasil survei secara global menemukan bahwa OAT yang resisten terhadap bakteri MTB sudah menyebar dan mengancam kegiatan program pemberantasan dan penanggulangan tuberculosis di berbagai negara di seluruh dunia.⁹

Penelitian mengenai rasionalitas penggunaan antibiotik sudah cukup banyak dilakukan. Seperti pada penyakit Infeksi Saluran Kemih (ISK), Demam Typhoid, Diare, serta Pneumonia. Pada penyakit TB masih jarang dilakukan. Padahal masalah resistensi TB masih tinggi di Indonesia. Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti apakah penggunaan antibiotik terhadap TB sudah rasional apa belum.

1.1 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah sebagai berikut: apakah penggunaan obat antibiotik pada pasien tuberculosis di pusat kesehatan masyarakat di Indonesia periode Agustus 2016 – Agustus 2017 rasional?

1.2 Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui rasionalitas penggunaan obat antibiotik pada pasien tuberculosis di pusat kesehatan masyarakat di Indonesia periode Agustus 2016 – Agustus 2017.

1.2.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui rasionalitas penggunaan obat antibiotik pada pasien tuberculosis di pusat kesehatan masyarakat di Indonesia periode Agustus 2016 – Agustus

2017 ditinjau dari aspek tepat tepat diagnosis, tepat indikasi penyakit, tepat pemilihan obat, tepat dosis, tepat cara pemberian, dan tepat lama pemberian.

1.3 Manfaat Penelitian

1.3.1 Bagi peneliti

Penelitian ini merupakan kesempatan bagi peneliti untuk menambah pengalaman dalam meneliti, belajar, dan menambah pengetahuan mengenai pemberian antibiotik yang benar pada pasien dengan tuberkulosis.

1.3.2 Bagi institusi

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai bagaimana memberikan obat antibiotik yang benar pada pasien dtuberkulosis dan diharapkan dapat menjadi masukan bagi RSUD UKI untuk meningkatkan pelayanan yang lebih baik kedepannya.

1.3.3 Bagi masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang pemberian obat antibiotik yang benar pada pasien dengan tuberkulosis, mencegah kesalahan penggunaan obat antibiotik, mengenal gejala-gejala tuberkulosis, dan menurunkan prevalensi tuberkulosis.

BAB II

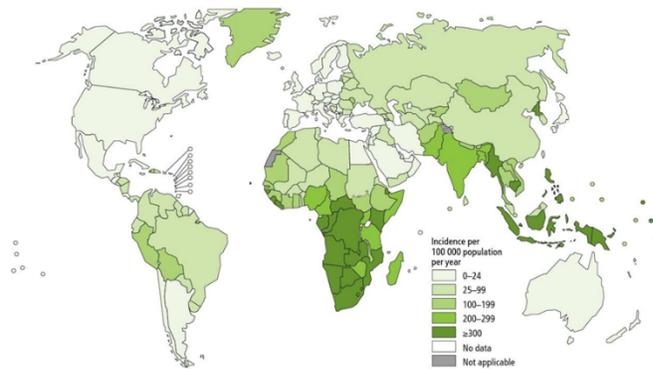
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang sangat bervariasi pada manusia dan beberapa vertebrata lainnya yang disebabkan oleh mikobakteri (*Mycobacterium tuberculosis*), yang dimana bakteri ini terutama menyerang paru-paru, namun dapat menyebar ke organ lain seperti ; ginjal atau tulang belakang . Manifestasi klinis yang ditimbulkan dari infeksi bakteri ini antara lain demam, batuk, sulit bernapas, kebutaan, efusi pleura, dan fibrosis (Merriam Webster). Dan Tuberkulosis Paru (PTB) mengacu pada kasus TB yang dikonfirmasi secara bakteriologis atau didiagnosis secara klinis yang melibatkan parenkim paru atau pohon trakeobronkial. TB empedu diklasifikasikan sebagai PTB karena ada lesi di paru-paru (WHO, 2013).^{1,5,7,8}

2.1.1 Epidemiologi Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit yang sangat menular yang penularannya sebagian besar melalui oleh udara. Pada tahun 2016, diperkirakan ada sekitar 10,4 juta insiden baru untuk kasus TB di seluruh dunia. Prevalensi kasus TB menurut gender di antaranya 5,9 juta adalah laki-laki, 3,5 juta adalah perempuan dan 1 juta anak-anak. Orang yang hidup dengan HIV menyumbang 11% dari total. Ada 6 negara menyumbang 60% kasus baru seperti India, Indonesia, China, Nigeria, Pakistan dan Afrika Selatan. Pada tahun 2016, 1,8 juta orang meninggal karena TB. 0,4 juta di antara orang dengan HIV, 1,1 juta pria, 0,5 juta wanita, dan 0,2 juta anak-anak. Kasus TB menurun 22% antara tahun 2000-2015. Pengobatan TB menyelamatkan 49 juta jiwa di seluruh dunia antara tahun 2000-2015. Namun kasus TB-MDR (Multi Drug Resistant Tuberculosis) masih tinggi. Ini terbukti pada tahun 2016 ada sekitar 480.000 kasus baru untuk TB-MDR dan 100.000 tambahan untuk resistansi rifampisin. Dan hanya 52% dari mereka benar-benar sembuh. Data dari RISKESDAS (RisetKesehatanDasar) pada tahun 2013 ada 0,4% orang di Indonesia didiagnosis dengan TB. Artinya ada sekitar 1 juta orang yang didiagnosis dengan TB, dimana ada 5 provinsi dengan kasus TB tertinggi seperti Jawa Barat (0,7%), Papua (0,6%), DKI Jakarta (0,6%), Gorontalo (0,5%), Banten (0,4%) dan Papua Barat (0,4%) dimana 0,4% di antara laki-laki, 0,3% di antara perempuan dan 0,3% pada anak-anak.^{4,5,6,11}

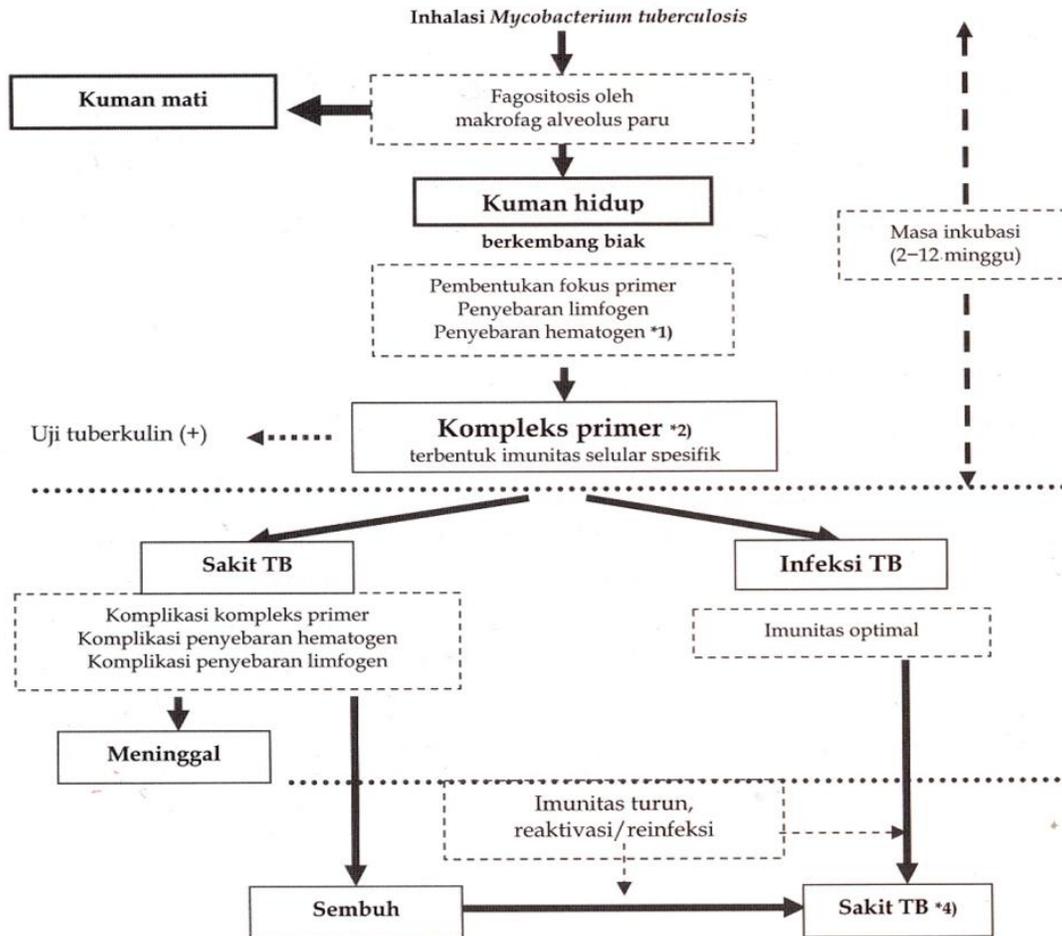


Gambar 1. Estimasi Insidens Tuberkulosis Pada Tahun 2016.¹

2.1.2 Etiologi

Penyakit Tb paru adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga dikenal juga sebagai Batang Tahan Asam (BTA). Sumber penularan adalah penderita tuberculosis dengan BTA(+) pada waktu batuk atau bersin. Droplet yang mengandung kuman dapat bertahan di udara pada suhu kamar selama beberapa jam. Seseorang dapat terinfeksi jika bakteri ini masuk ke dalam saluran pernafasannya. Setelah kuman tuberculosis masuk ke dalam tubuh manusia melalui pernafasan, kuman tuberculosis tersebut dapat menyebar dari paru ke bagian tubuh lainnya melalui system peredaran darah, saluran nafas, atau penyebaran langsung ke bagian-bagian tubuh lainnya. Daya penularan dari seorang penderita ditentukan oleh banyaknya kuman yang dikeluarkan dari parunya. Makin tinggi derajat positif hasil pemeriksaan dahak, makin menular penderita tersebut. Bila hasil pemeriksaan dahak negatif (tidak terlihat kuman), maka penderita tersebut dianggap tidak menular. Seseorang terinfeksi tuberculosis ditentukan oleh konsentrasi droplet dalam udara dan lamanya menghirup udara tersebut.^{9,10}

2.1.3 Patofisiologi Tuberkulosis



Gambar 2. Skema infeksi primer TB.^{9,10}

Kuman TB yang masuk kedalam saluran pernafasan akan bersarang di jaringan paru sehingga akan terbentuk sarang pneumonia yang terbentuk dari makrofag alveolar yang memfagosit kuman TB, sarang pneumonia ini disebut kompleks primer. Dari kompleks primer ini kita akan bisa melihat adanya peradangan saluran getah bening menuju hilus yang dimana peradangan ini diikuti pembesaran kelenjar getah bening di hilus(limfadenitis regional). Kompleks primer ini pada akhirnya bisa mengalami penyembuhan dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali, bisa mengalami penyembuhan dengan meninggalkan sedikit lesi, atau meenyebar secara perkontinuatum yang menyebar ke sekitarnya.¹²

2.1.4 Maniefestasi Klinis TBC: ^{13,16}

Keluhan yang dirasakan pasien tuberculosis dapat bermacam-macam atau malah banyak pasien ditemukan TB Paru tanpa keluhan sama sekali dalam pemeriksaan kesehatan. Keluhan yang terbanyak adalah:

2.1.4.1 Demam

Biasanya sub-febril menyerupai demam influenza. Tetapi kadang-kadang panas badan dapat mencapai 40-41oC. Serangan demam pertama dapat sembuh sebentar, tetapi kemudian dapat timbul kembali. Begitulah seterusnya hilang timbulnya demam influenza ini, sehingga pasien merasa tidak pernah terbebas dari serangan demam influenza. Keadaan ini sangat dipengaruhi oleh daya tahan tubuh pasien dan berat ringannya infeksi kuman tuberculosis yang masuk.

2.1.4.2 Batuk/Batuk Darah

Gejala ini banyak ditemukan. Batuk terjadi karena adanya iritasi pada bronkus. Batuk ini diperlukan untuk membuang produk-produk radang keluar. Karena terlibatnya bronkus pada setiap penyakit tidak sama, mungkin saja batuk baru ada setelah berminggu-minggu atau berbulan-bulan peradangan bermula. Sifat batuk dimulai dari batuk kering (non-produktif) kemudian setelah timbul peradangan menjadi produktif (menghasilkan sputum). Keadaan yang lanjut berupa batuk darah karena terdapat pembuluh darah yang pecah. Kebanyakan batuk darah pada tuberculosis terjadi pada kavitas, tetapi dapat juga terjadi pada ulkus dinding bronkus.

2.1.4.3 Sesak Napas

Pada penyakit yang ringan (baru timbul). Belum dirasakan sesak napas. Sesak napas akan ditemukan pada penyakit yang sudah lanjut, yang infiltrasinya sudah meliputi setengah bagian paru-paru.

2.1.4.4 Nyeri Dada

Gejala ini agak jarang ditemukan. Nyeri dada timbul apabila infiltrasi radang sudah sampai ke pleura sehingga menimbulkan pleuritis. Terjadi gesekan kedua pleura sewaktu pasien menarik/melepaskan napasnya.

2.1.4.5 Malaise

Penyakit tuberculosis bersifat radang yang menahun. Gejala malaise sering ditemukan berupa anoreksia tidak ada nafsu makan, badan makin kurus (berat badan turun), sakit kepala, meriang, nyeri otot, keringat malam dan sebagainya. Gejala malaise ini makin lama makin berat dan terjadi hilang timbul secara tidak teratur.

2.1.5 Penegakan Diagnosis TBC:^{13,16}

Setelah anamnesis, diagnosis pasien mengidap tuberculosis dapat ditegakan dengan melakukan pemeriksaan fisik dan penunjang sebagai berikut:

2.1.5.1 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pertama terhadap keadaan umum pasien mungkin ditemukan konjungtiva mata atau kulit yang pucat karena anemia, suhu demam(sub-febris), badan kurus atau berat badan menurun. Tempat klainan lesi TB biasanya terdapat pada apeks paru-paru. Bila dicurigai adanya infiltrate agak luas, maka didapatkan perkusi yang redup dan suara auskultasi napas yang bronchial. Akan didapatkan juga suara napas tambahan berupa ronki basah, kasar, dan nyaring. Tetapi bila infiltrate ini diliputi oleh penebalan pleura, suara napasnya menjadi vesicular melemah. Bila terapat cavitas yang cukup besar perkusi memberikan suara hipersonor atau timpani dan auskultasi memberikan suara amforik.

Pada tuberculosis paru yang lanjut dengan fibrosis yang luas sering ditemukan artrofi dan retraksi otot-otot inter-kostalis. Bagian paru yang sakit jadi menciut dan menarik isi mediastinum atau paru lainnya. Paru yang sehat menjadi lebih hiperinflasi. Bila jaringan fibrotic amat luas yakni lebih dari setengah jumlah jaringan paru, akan terjadi pengecilan daerah aliran darah paru dan selanjutnya meningkatkan tekanan arteri pulmonalis (hipertensi pulmonal) diikuti terjadinya kor pulmonal dan gagal jantung kanan. Disini akan didapatkan tanda-tanda kor pulmonal dengan gagal jantung kanan seperti takipnea, takikardia, sianosis, right ventricular lift, right arterial gallop, mur-mur Graham-Steel, bunyi P2 yang mengeras, tekanan vena jugularis yang meningkat, hepatomegali, asites, dan edema.

2.1.5.2 Pemeriksaan Radiologis

Pada saat ini pemeriksaan radiologis dada merupakan cara yang praktis untuk menemukan lesi tuberculosis. Pemeriksaan ini memang membutuhkan biaya lebih dibandingkan pemeriksaan sputum, tetapi dalam beberapa hal ia memberikan keuntungan seperti pada tuberculosis anak-anak dan tuberculosis milier. Pada kedua hal diatas diagnosis dapat diperoleh melalui pemeriksaan radiologis dada, sedangkan pemeriksaan sputum hampir selalu negatif.

Pada awal penyakit saat lesi masih merupakan sarang-sarang pneumonia, gambaran radiologis berupa bercak-bercak seperti awan dan dengan batas-batas yang tidak tegas. Bila lesi sudah diliputi jaringan ikat, maka bayangan terlihat berupa bulatan dengan batas tegas. Lesi ini dikenal sebagai tuberkuloma. Pada kavitas bayangannya berupa cincin yang mula-mula berdinding tipis. Lama-lama dinding menjadi sklerotik dan terlihat menebal. Bila terjadi fibrosis terlihat bayangan yang bergaris garis. Pada kalsifikasi bayangannya tampak sebagai bercak padat dengan densitas tinggi. Pada atelektasis terlihat bayangan seperti fibrosis yang luas disertai penciutan yang dapat terjadi pada sebagian atau satu lobus maupun pada suatu bagian paru.

Gambaran tuberculosis milier terlihat berupa bercak0bercak halus yang umumnya tersebar merata pada seluruh lapang paru. Tuberculosis sering memberikan gambar yang aneh aneh, terutama gambaran radiologis, sehingga dikatakan tuberculosis is the greatest imitator. Gambaran infiltrasi dan tuberkuloma sering dikaitkan dengan pneumonia, mikosis paru, karsinoma bronkus atau sebagai karsinoma metastasis.

Adanya bayangan (lesi) pada foto dada, bukanlah menunjukkan adanya aktifitas penyakit, kecuali suatu infiltrate yang betul- betul nyata. Lesi penyakit yang sudah non-aktif, sering menetap selama hidup pasien. Lesi berupa fibrotic, klasifikasi, kavitas, schwarte, sering dijumpai pada orang- orang yang sudah tua.

Pemeriksaan khusus yang kadang- kadang juga diperlukan adalah bronkografi, yakni untuk melihat kerusakan bronkus atau paru yang disebabkan oleh tuberculosis. Pemeriksaan ini umumnya dilakukan bila pasien akan menjalani pembedahan paru.

Pemeriksaan radiologis dada yang lebih canggih dan saat ini sudah banyak dipakai di rumah sakit rujukan adalah Congputed Tomography Scanning (CT Scan). Pemeriksaan ini lebih superior disbanding radiologis biasa. Perbedaan densitas jaringan terlihat lebih jelas dan sayatan dapat dibuat transfersal.

Pemeriksaan lain yang lebih canggih lagi adalah Magnetic Resonance Imaging (MRI). Pemeriksaan MRI ini tidak sebaik CT Scan, tetapi dapat mengevaluasi proses- proses dekat apeks paru, tulang belakang, perbatasan dada- perut. Sayatan bisa dibuat transfersal, sagital dan koronal.

2.1.5.3 Pemeriksaan Laboratorium

- Darah

Pemeriksaan ini kurang mendapat perhatian, karena hasilnya kadang- kadang meragukan, hasilnya tidak sensitif dan juga tidak spesifik. Pada saat tuberculosis baru mulai (aktif) akan didapatkan jumlah leukosit yang sedikit meninggi dengan hitung jenis pergeseran ke kiri. Jumlah limfosit masih dibawah normal. Laju endap darah mulai meningkat. Bila penyakit mulai sembuh, jumlah leukosit kembali normal dan jumlah limfosit masih tinggi. Laju endap darah mulai turun kearah normal lagi.

Hasil pemeriksaan darah lain didapatkan juga : 1). Anemia ringan dengan gambaran normokrom dan normositer; 2). Gama globulin meningkat; 3). Kadar natrium darah menurun. Pemeriksaan tersebut diatas nilainya juga tidak spesifik.

Pemeriksaan serologis yang pernah dipakai adalah reaksi Takahashi. Pemeriksaan ini dapat menunjukkan proses tuberculosis masih aktif atau tidak. Kriteria positif yang dipakai di

Indonesia adalah titer 1/128. pemeriksaan ini juga kurang mendapat perhatian karena angka-angka positif palsu dan negatif palsu masih besar.

Belakangan ini terdapat pemeriksaan serologis yang banyak juga dipakai yakni Peroksidase Anti Peroksida (PAP-TB) yang oleh beberapa peneliti mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitasnya cukup tinggi (85-95%), tetapi beberapa peneliti lain meragukannya karena mendapatkan angka-angka yang lebih rendah. Sungguhpun begitu PAP-TB ini masih dapat dipakai, tetapi kurang bermanfaat bila digunakan sebagai sarana tunggal untuk diagnosis TB. Prinsip dasar uji PAP-TB ini adalah menentukan adanya antibody IgG yang spesifik terhadap antigen *M.tuberculosis*. sebagai antigen dipakai polimer sitoplasma *M.tuberculin* var bofis BCG yang dihancurkan secara ultasonik dan dipisahkan secara ultrasentrifus. Hasil uji PAP-TB dinyatakan patologis bila pada titer 1:10.000 didapatkan hasil uji PAP-BT positif. Hasil positif palsu kadang- kadang masih didapatkan pada pasien reumatik, kehamilan dan masa 3 bulan revaksinasi BCG.

Uji serologis lain terhadap TB yang hamper sama cara dan nilainya dengan uji PA-TB adalah uji Mycodot. Disini dipakai antigen LAM (Lipoarabinomannan) yang diletakkan pada suatu alat berbentuk sisir plastic. Sisir ini dicelupkan kedalam serum pasien. Antibody spesifik anti LAM dalam serum akan terdeteksi sebagai perubahan warna pada sisir yang intensitasnya sesuai dengan jumlah antibody.

- Sputum

Pemeriksaan sputum adalah penting karena dengan ditemukannya kuman BTA, diagnosis tuberculosis sudah dapat dipastikan. Di samping itu pemeriksaan sputum juga dapat memberikan evaluasi terhadap pengobatan yang sudah diberikan. Pemeriksaan ini mudah dan murah sehingga dapat dikerjakan di lapangan (puskesmas). Tetapi kadang- kadang tidak mudah untuk mendapatkan sputum, terutama pasien yang tidak batuk atau batuk yang non- produktif. Dalam hal ini dianjurkan satu hari sebelum pemeriksaan sputum, pasien dianjurkan minum air sebanyak + 2 liter dan diajarkan melakukan reflex batuk. Dapat juga dengan memberikan tambahan obat-obat mukolitik eks- pektoran atau dengan inhalasi larutan garam hipertonik selama 20-30 menit. Bila masih sulit, sputum dapat diperoleh dengan cara bronkoskopi diambil dengan brushing atau bronchial washing atau BAL (bronchoalveolar lavage). BTA dari sputum bisa juga didapat

dengan cara bilasan lambung. Hal ini sering dikerjakan pada anak- anak karena mereka sulit mengeluarkan dahaknya. Sputum yang akan diperiksa hendaknya sesegar mungkin.

Bila sputum sudah didapat, kuman BTA pun kadang- kadang sulit ditemukan. Kuman baru dapat ditemukan bila bronkus yang terlibat proses penyakit ini terbuka keluar, sehingga sputum yang mengandung kuman BTA mudah ke luar. Diperkirakan di Indonesia terdapat 50% pasien BTA positif tetapi kuman tersebut tidak ditemukan dalam sputum mereka.

Kriteria sputum BTA positif adalah bila sekurang- kurangnya ditemukan 3 batang kuman BTA pada satu sediaan. Dengan kata lain diperlukan 5.000 kuman dalam 1 mL sputum.

Untuk pewarnaan sediaan dianjurkan memakai cara Tan Thiam Hok yang merupakan modifikasi gabungan cara pulasan Kinyoun dan Gabbet.

Cara pemeriksaan sediaan sputum yang dilakukan adalah :

- Pemeriksaan sediaan langsung dengan mikroskop biasa
- Pemeriksaan sediaan langsung dengan mikroskop fluoresens (pewarnaan khusus)
- Pemeriksaan dengan biakan (kultur)
- Pemeriksaan terhadap resistensi obat.

Pemeriksaan dengan mikroskop fluoresens dengan sinar ultra violet walaupun sensitifitasnya tinggi sangat jarang dilakukan, karena pewarnaan yang dipakai (auramin-rhodamin) dicurigai bersifat karsinogenik.

Pada pemeriksaan dengan biakan setelah 4- 6 minggu penanaman sputum dalam media biakan, koloni kuman tuberculosis mulai tampak. Bila setelah 8 minggu penanaman koloni tidak juga tampak, biakan dinyatakan negative. Medium biakan yang sering dipakai yaitu Lowenstein Jensen, Kudoh dan Ogawa.

Saat ini sudah dikembangkan pemeriksaan biakan sputum BTA dengan cara Bactec (Bactec 400 Radiometric System), dimana kuman sudah dapat dideteksi dalam 7-10 hari. Disamping itu dengan teknik Polimerase Chain Reaction (PCR) dapat dideteksi DNA kuman TB dalam waktu yang lebih cepat atau mendeteksi *M.tuberculosis* yang tidak tumbuh pada sediaan

biakan. Dari hasil biakan biasanya dilakukan juga pemeriksaan terhadap resistensi dan identifikasi kuman.

Kadang- kadang dari hasil pemeriksaan mikroskopis biasa terdapat kuman BTA (positif), tetapi pada biakan hasilnya negative. Ini terjadi pada fenomena dead bacilli atau non culturable bacilli yang disebabkan keampuhan panduan obat antituberkulosis jangka pendek yang cepat mematikan kuman BTA dalam waktu pendek.

Untuk pemeriksaan BTA sediaan mikroskopis biasa dan sediaan biakan, bahan- bahan selain sputum dapat juga diambil dari bilasan bronkus, jaringan paru, pleura, cairan pleura, cairan lambung, jaringan kelenjar, cairan serebrospinal, urin, dan tinja.

- Tes Tuberkulin

Pemeriksaan ini masih banyak dipakai untuk membantu menegakkan diagnosis tuberculosis terutama pada anak- anak (balita). Biasanya dipakai tes Mantoux yakni dengan menyuntikan 0,1 cc tuberculin P.P.D. (Purified Protein Dervative) intrakutan berkekuatan 5.

T.U (intermediate strength). Bila ditakutkan reaksi hebat dengan 5 T.U. dapat diberikan dulu 1 atau 2 T.U. (first strength). Kadang- kadang bila dengan 5 T.U. masih memberikan hasil negative dapat diulangi dengan 250 T.U. (second strength). Bila dengan 250 T.U. masih memberikan hasil negative, berarti tuberculosis dapat disingkirkan. Umumnya tes Mantoux dengan 5 T.U. sudah cukup berarti.

Tes tuberkulin hanya menyatakan apakah seseorang individu sedang atau pernah mengalami infeksi *M.tuberculosis*, *M. bivis*, vaksinasi BCG dan *Mycobacteria* pathogen lainnya. Dasar tes tuberculin ini adalah reaksi alergi tipe lambat. Pada penularan dengan kuman pathogen baik yang virulen ataupun tidak (*Mycobacterium tuberculosis* atau BCG) tubuh manusia akan mengadakan reaksi imunologi dengan dibentuknya antibody selular pada permulaan dan kemudian diikuti oleh pembentukan antibody humoral yang dalam perannya akan menekankan antibody selular.

Bila pembentukan antibody selular cukup misalnya pada penularan dengan kuman yang sangat virulen dan jumlah kuman sangat besar atai pada keadaan dimana pembentukan antibody

humoral amat berkurang (pada hipogama-globulinemia), maka akan mudah terjadi penyakit sesudah penularan.

Setelah 48-72 jam tuberkulin disuntikkan, akan timbul reaksi berupa indurasi kemerahan yang terdiri dari infiltrat limfosit yakni reaksi persenyawaan antara antibodi selular dan antigen tuberculin. Banyak sedikitnya reaksi persenyawaan antibody selular dan antigen tuberculin amat dipengaruhi oleh antibody humoral, makin besar pengaruh antibody humoral, makin kecil indurasi yang ditimbulkan.

Berdasarkan hal- hal tersebut diatas, hasil tes Mantoux ini dibagi dalam : 1). Indurasi 0-5 mm (diameternya) : Mantoux negative = golongan no sensitivity. Disini peran antibody humoral paling menonjol ; 2). Indurasi 6- 9 mm : hasil meragukan = golongan low grade sensitivity. Disini peran antibody humoral masih menonjol ; 3). Indurasi 10- 15 mm : Mantoux positif = golongan normal sensitivity. Disini peran kedua antibody seimbang ; 4). Indurasi lebih dari 15 mm : Mantoux positif kuat = golongan hypersensitivity. Disini peran antibody selular paling menonjol.

Biasanya hampir seluruh pasien tuberculosis memberikan reaksi Mantoux yang positif (99,8%). Kelemahan tes ini juga terdapat positif palsu yakni pada pemberian BCG atau terinfeksi dengan Mycobacterium lain. Negatif palsu lebih banyak ditemui daripada positif palsu.

Hal- hal yang memberikan reaksi tuberculin berkurang (negatif palsu), yakni :

- Pasien yang baru 2- 10 minggu terpajen tuberculosis.
- Anergi, penyakit sistemik berat (Sarkoidosis, LE).
- Penyakit eksantematous dengan panas yang akut : morbili, cacar air, poliomyelitis
- Reaksi hipersesitifitas menurun pada penyakit limforetikular (Hodgkin)
- Pemberian kortikosteroid yang lama, pemberian obat- obat immunosupresi lainnya.
- Usia tua, malnutrisi, uremia, penyakit keganasan.

Untuk pasien dengan HIV positif, tes Mantoux \pm 5 mm, dinilai positif.

Dari uraian- uraian sebelumnya tuberculosis paru cukup mudah dikenal mulai dari keluhan- keluhan klinis, gejala- gejala, kelainan fisis, kaliaanan radiologis sampai dengan

kelainan bakteriologis. Tetapi dalam prakteknya tidaklah selalu mudah menegakkan diagnosisnya menurut American Thoracic Society dan WHO 1964 diagnosis pasti tuberculosis paru adalah dengan menemukan kuman *Mycobacterium tuberculosis* dalam sputum atau jaringan paru secara biakan. Tidak semua pasien memberikan sediaan atau biakan sputum yang positif karena kelainan paru yang belum berhubungan dengan bronkus atau pasien tidak bisa membatukkan sputumnya dengan baik kelainan baru jelas setelah penyakit berlanjut sekali.

Di Indonesia agak sulit menerapkan diagnosis diatas karena fasilitas laboratorium yang sangat terbatas untuk pemeriksaan biakan. Sebenarnya dengan menemukan kuman BTA dalam sediaan sputum secara mikroskopik biasa, sudah cukup untuk memastikan diagnosis tuberculosis paru, karena kekerapan *Mycobacterium atypic* di Indonesia sangat rendah. Sungguhpun begitu hanya 30 – 70% saja dari seluruh kasus tuberculosis paru yang dapat didiagnosis secara bakteriologis.

Diagnosis tuberculosis paru masih banyak ditegakkan berdasarkan kelainan klinis dan radiologis saja. Kesalahan diagnosis dengan cara ini cukup banyak sehingga memberikan efek terhadap pengobatan yang sebenarnya tidak diperlukan. Oleh sebab itu dalam diagnosis tuberculosis paru sebaiknya dicantumkan status klinis, status bakteriologis, status radiologis dan status kemoterapi. WHO tahun 1991 memberikan criteria pasien tuberculosis paru.

- Pasien dengan sputum BTA positif : 1). Pasien yang pada pemeriksaan sputumnya secara mikroskopis ditemukan BTA, sekurang- kurangnya pada 2 kali pemeriksaan, atau 2). Satu sediaan sputumnya positif disertai kelainan radiologis yang sesuai dengan gambaran TBA aktif, atau 3). Satu sediaan sputumnya positif disertai biakan yang positif.
- Pasien dengan sputum BTA negative : 1). Pasien yang pada pemeriksaan sputumnya mikroskopis tidak ditemukan BTA sedikitnya pada 2 kali pemeriksaan tetapi gambaran radiologis sesuai dengan TBA aktif atau, 2). Pasien yang pada pemeriksaan sputumnya secara mikroskopis tidak ditemukan BTA sama sekali, tetapi pada biakannya positif.

Disamping TB paru terdapat juga TB ekstra paru, yakni pasien dengan kelainan histologist atau/dengan gambaran klinis sesuai dengan TB aktif atau pasien dengan satu sediaan dari organ ekstra parunya menunjukkan hasil bakteri *M.tuberculosis*.

Diluar pembagian tersebut diatas pasien digolongkan lagi berdasarkan riwayat penyakitnya, yakni :

- Kasus baru, yakni pasien yang tidak mendapat obat anti TB lebih dari satu bulan.
- Kasus kambuh, yakni pasien yang pernah dinyatakan sembuh dari TB, tetapi kemudian timbul lagi TB aktifnya.
- Kasus gagal (smear positive failure), yakni :
 - Pasien yang sputum BTA-nya tetap positif setelah mendapat obat anti TB lebih dari 5 bulan, atau
 - Pasien yang menghentikan pengobatannya setelah mendapat obat anti TB 1-5 bulan dan sputum BTA-nya masih positif
- Kasus kronik, yakni pasien yang sputum BTA-nya tetap positif setelah mendapat pengobatan ulang (retreatment) lengkap yang disupervisi dengan baik.

Hal lain yang agak jarang ditemukan adalah cryptic tuberculosis. Disini pemeriksaan radiologis dan laboratorium/ sputum menunjukkan hasil negative dan kelainan klinisnya sangat minimal (biasanya demam saja dan dianggap sebagai fever of unknown origin. Diagnosis diberikan berdasarkan percobaan terapi dengan obat anti tuberculosis seperti INH + Etambutol selama 2 minggu. Bila keluhan membaik terapi dengan obat anti tuberculosis diteruskan sebagaimana mestinya. Bila tidak ada perbaikan maka obat-obat di atas dihentikan.

2.1.6 Komplikasi¹⁶

Penyakit tuberculosis paru bila tidak ditangani dengan benar akan menimbulkan komplikasi. Komplikasi dibagi atas komplikasi dini dan komplikasi lanjut.

- Komplikasi dini : pleuritis, efusi pleura, empiema, laryngitis, usus, Poncet's arthropathy
- Komplikasi lanjut : Obstruksi jalan napas -> SOPT (Sindrom Obstruksi Pasca Tuberkulosis), kerusakan parenkim berat -> fibrosis paru, kor pulmonal, amiloidosis, karsinoma paru, sindrom gagal napas dewasa (ARDS), sering terjadi pada TB milier dan kavitas TB.

2.1.7 Pengobatan TBC^{15,16}

2.1.7.1 Sejarah Pengobatan Tuberkulosis

Sepanjang sejarah penyakit tuberkulosis ini, berbagai cara sudah dilakukan untuk mengobati pasien. mulai dari era sebelum dan sesudah ditemukan bakteri penyebab dan obat antituberkulosis, pengobatan tuberkulosis mengalami beberapa tahapan, yakni :

2.1.7.2 Health Resort Era

Setiap pasien tuberkulosis harus dirawat di sanatorium, yakni tempat- tempat yang berudara segar, sinar matahari yang cukup, suasana yang menyenangkan, dan makanan yang bergizi tinggi.

2.1.7.3 Bedrest Era

Dalam hal ini pasien tidak perlu dirawat di sanatorium, tetapi cukup diberi istirahat setempat terhadap fisiknya saja, disamping makanan yang bergizi tinggi. Usaha pengobatan pada health resort and bedrest era, masih bersifat pemberantasan terhadap gejala yang timbul.

2.1.7.4 Collapse Therapy Era

Disini cukup paru yang sakit saja diistirahatkan dengan melakukan pneumonia artifisial. Paru- paru yang sakit dibuang secara wedge resection, satu lobus atau satu bagian paru.

2.1.7.5 Chemotherapy Era

Disini revolusi dalam pengobatan tuberkulosis, yakni dengan ditemukannya streptomisin suatu obat antituberkulosis mulai tahun 1944 dan bermacam- macam obat lainnya pada tahun- tahun berikutnya. Pada tahun 1964 dengan ditemukannya rifampisin terjadi semacam mini revolusi dalam kemoterapi terhadap tuberkulosis, karena jangka waktu pengobatan dapat dipersingkat menjadi 6-9 bulan.

2.1.8 Prinsip Pengobatan Tuberkulosis^{14,16}

Terdapat 2 macam sifat/ aktifitas obat terhadap tuberkulosis yakni:

Aktifitas bakterisid. Disini obat bersifat menyembuh kuman- kuman yang sedang tumbuh (metabolismenya masih aktif). Aktifitas bakterisid biasanya diukur dari kecepatan obat tersebut membunuh atau melenyapkan kuman sehingga pada pembiakkan akan didapatkan hasil yang negatif (2 bulan dari permulaan pengobatan).

Aktifitas sterilisasi. Disini obat bersifat membunuh kuman- kuman yang pertumbuhannya lambat (metabolisme kurang aktif). Aktifitas sterilisasi diukur dari angka kekambuhan setelah pengobatan dihentikan.

Dari hasil percobaan dari binatang dan pengobatan pada manusia ternyata :

- Hampir semua obat antituberkulosis mempunyai sifat bakterisid kecuali etambutol dan tiasetazon yang hanya bersifat bakteriostatik dan masih berperan untuk mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap obat,
- Rifampisin dan pirazinamid mempunyai aktivitas sterilisasi yang baik, sedangkan INH dan streptomisin menempati urutan yang lebih bawah. Dalam aktivitas bakterisid :
 - Rifampisin dan INH disebut bakterisid yang lengkap (complete bactericidal drug) oleh karena kedua obat ini dapat masuk ke seluruh populasi kuman. Kedua obat ini masing- masing mendapat nilai satu.
 - Pirazinamid dan streptomisin masing- masing hanya mendapat nilai setengah, karena pirazinamid hanya bekerja dalam lingkungan asam sedangkan streptomisin dalam lingkungan basa.
 - Etambutol dan tiasetazon tidak mendapat nilai.

2.1.9 Kemoterapi TBC^{14,16}

Program nasional pemberantasan TB di Indonesia sudah dilaksanakan sejak tahun 1950-an. Ada 6 macam obat esensial yang telah dipakai sbb ; Isoniazit (H), Para amino salisilik asid (PAS), Streptomisin (S), Etambutol (E), Rifampisin (R), dan Pirazinamid (P).

Semenjak tahun 1994 program pengobatan TB di Indonesia sudah mnegacu pada program Directly Observed Treatment Short Course Strategy (DOTS) yang didasarkan pada rekomendasi WHO, strategi ini memasukan pendidikan kesehatan, penyediaan obat anti TB gratis dan pncarian secara aktif kasus TB. Sampai tahun 2000 cakupan dari program DOTS baru mencapai 28% dari 206.000 juta penduduk, dengan hasil pengobatan yang masih belum memuaskan. Ada beberapa daerah yang sukses antara lain: Sulawesi.

Pengobatan yang sukses dibawah program DOTS tetap tinggi walaupun turun dari 91% menjadi 81% diantara tahun 1985- 1996 kunci permasalahan dengan pengobatan sistem DOTS ini adalah rendahnya penemuan kasus- kasus baru.

Faktor- faktor resiko yang sudah diketahui menyebabkan tingginya prevalensi TB di Indonesia al: kurangnya gizi, kemiskinan, dan sanitasi yang buruk.

Pengobatan tuberkulosis memiliki dua prinsip dasar. Pertama. Bahwa terapi yang berhasil, memerlukan minimal dua macam obat yang basilnya peka terhadap obat tersebut, dan salah satu daripadanya harus bakterisidik. Karena suatu resistensi obat dapat timbul spontan pada sejumlah kecil basil, monoterapi memakai obat bakterisidik yang terkuat pun dapat menimbulkan kegagalan pengobatan dengan terjadinya pertumbuhan basil yang resisten. Keadaan ini lebih banyak dijumpai pada pasien dengan populasi basil yang besar, misalnya pada tuberkulosis paru dengan kavitas, oleh karena dapat terjadi mutasi 1 basil resisten terhadap 10 basil yang ada. Kemungkinan terjadinya resistensi spontan terhadap dua macam obat merupakan hasil probabilitas masing- masing obat, sehingga penggunaan dua macam obat yang aktif umumnya dapat mencegah perkembangan resistensi sekunder. Obat antituberkulosis mempunyai kemampuan yang berbeda dalam mencegah terjadinya resistensi terhadap obat lainnya. Obat H dan R merupakan obat yang paling efektif, E dan S dengan kemampuan menengah, sedangkan Z adalah yang efektifitasnya terkecil.

Kedua. Bahwa penyembuhan penyakit membutuhkan pengobatan yang baik setelah perbaikan gejala klinisnya, perpanjangan lama pengobatan diperlukan untuk mengeliminiasi basil yang persisten. Basil persisten ini merupakan suatu populasi kecil yang metabolismenya inaktif. Pengobatan yang tidak memadai akan mengakibatkan bertambahnya kemungkinan kekambuhan, beberapa bulan- tahun mendatang setelah seolah tampak sembuh. Resimen pada pengobatan sekitar tahun 1950- 1960 memerlukan waktu 18- 24 bulan untuk jaminan menjadi

sembuh. Dengan adanya cara pengobatan pada masa kini (metode DOTS) yang menggunakan paduan beberapa obat, pada umumnya pasien tuberkulosis berhasil disembuhkan secara baik dalam waktu 6 bulan. Kegagalan menyelesaikan program masa pengobatan suatu kategori merupakan penyebab dari kekambuhan.

Berdasarkan prinsip tersebut, program pengobatan tuberkulosis dibagi menjadi 2 fase, yaitu: fase bakterisidal awal (inisial) dan fase sterilisasi (lanjutan). Obat yang bersifat bakterisidal aktif belum tentu merupakan obat sterilisator terbaik dan obat yang efektif pada fase sterilisasi belum tentu obat bakterisidal yang paling aktif. Telah diketahui bahwa obat H merupakan bakterisidal yang paling poten, sedangkan obat R dan Z merupakan sterilisator yang paling efektif pada binatang percobaan, obat H dapat menghambat aktifitas sterilisasi dari obat R dan Z.

Daftar efek obat yang digunakan untuk terapi jangka pendek berdasarkan data dari laboratorium dan penelitian klinis. Populasi basil yang terbesar terdiri dari : a). basil yang metabolismenya aktif yang cepat terbunuh oleh obat berkemampuan bakteri sidal terutama H; b). obat R terutama efektif terhadap basil yang dorman dan yang muncul berlipat ganda secara periodik; c). populasi lain, yang terdiri dari basil yang terdapat di lingkungan asam (basil intrasel dan basil yang terdapat didalam lokasi perkijuan), yang terutama peka terhadap efek obat Z; d). mungkin suatu populasi basil yang metabolismenya inaktif yang tidak dapat dipengaruhi oleh obat apapun, dan banyak dapat dieliminasi oleh respons imun pejamu.

Kemoterapi Bertujuan untuk mengobati pasien dengan sesedikit mungkin mengganggu aktifitas hariannya, dalam periode pendek, tidak memandang apakah dia peka atau resisten terhadap obat yang ada.

Terapi Antibiotik dibagi menjadi 2, obat primer dan obat sekunder. Obat Primer (obat antituberkulosis tingkat 1) : isoniazid, rifampisin, pirazinamid, streptomisin, etambutol. Obat Sekunder (obat antituberkulosis tingkat 2) : kanamisin, pas (para amino salicylic acid), tiasetazon, etionamid, protio-namid, sikloserin, viomisin, kapreomisin, amikasin, ofloksasin, norfloksasin, levofloksasin, klofazimin.

Sebelum ditemukan rifampisin, metode terapi tuberkulosis paru adalah dengan sistem jangka panjang (terapi standar) yakni : INH (H) + streptomisin (S) + PAS atau etambutol (E) tiap

hari dengan fase initial selama 1- 3 bulan dan dilanjutkan dengan INH + etambutol atau PAS selama 12- 18 bulan.

Setelah rifampisin ditemukan panduan obat menjadi INH + rifampisin + streptomisin atau etambutol setiap hari (fase initial) dan seterusnya dengan INH + rifampisin atau etambutol (fase lanjut).

Panduan ini selanjutnya berkembang menjadi terapi jangka pendek, dengan memberikan INH+ rifampisin+ streptomisin atau etambutol atau pirazinamid (Z) setiap hari sebagai fase initial selama 1- 2 bulan dilanjutkan dengan INH+ rifampisin atau etambutol atau streptomisin 2- 3 kali seminggu selama 4- 7 bulan, sehingga lama pengobatan keseluruhan menjadi 6-9 bulan.

Panduan obat yang dipakai di Indonesia dan dianjurkan juga oleh WHO adalah : 2 RHZ/ 4 RH dengan variasi 2 RHS/ 4 RH, 2 RHZ/ 4 R3H3, 2 RHS/ 4 R2H2.

Untuk tuberkulosis paru yang berat (milier) dan tuberkulosis ekstraparu, terapi tahap lanjutan diperpanjang menjadi 7 bulan sehingga panduannya menjadi 2 RHZ/ 7 RH, dll. Dengan pemberian terapi jangka pendek akan didapat beberapa keuntungan seperti waktu pengobatan lebih singkat, biaya keseluruhan untuk pengobatan menjadi lebih rendah, jumlah pasien yang membengkak menjadi berkurang, dan tenaga pengawas pengobatan menjadi lebih hemat/ efisien.

Oleh karena itu Departemen Kesehatan RI dalam rangka program pemberantasan penyakit tuberkulosis paru lebih menganjurkan terapi jangka pendek dengan panduan obat HRE/ 5 HaRa (isoniazid + rifampisin + etambutol setiap hari selama 1 bulan, dan dilanjutkan dengan isoniazid + rifampisin 2 kali seminggu selama 5 bulan), daripada jangka panjang HSZ/ 11 H2Z2 (INH + streptomisin + pirazinamid 2 kali seminggu 11 bulan).

Di negara- negara yang sedang berkembang, pengobatan jangkap pendek ini banyak yang gagal mencapai kesembuhan yang ditargetkan (cured rate) yakni 85% karena pengobatan yang kurang baik, kepatuhan berobat pasien yang buruk, sehingga menimbulkan populasi tuberkulosis makin meluas, resistensi obat makin banyak.

2.2 Kegagalan Pengobatan¹⁶

Sebab – sebab kegagalan pengobatan, antara lain : 1). panduan obat tidak adekuat; 2). dosis obat tidak cukup; 3). minum obat tidak teratur/ tidak sesuai dengan petunjuk yang diberikan; 4). jangka waktu pengobatan kurang dari semestinya; 5). terjadi resistensi obat; 6). resistensi obat sudah harus diwaspadai yakni bila dalam 1- 2 bulan pengobatan tahap intensif, tidak terlihat perbaikan.

Di Amerika Serikat prevalensi pasien yang resisten terhadap OAT makin meningkat dan sudah mencapai 9%. Di negara yang sedang berkembang seperti di Afrika, diperkirakan lebih tinggi lagi. BTA yang sudah resisten terhadap OAT saat ini sudah dapat dideteksi dengan cara PCR-SSCT (Polymerase Chain Reaction – Single Stranded Confirmation Polymorphism) dalam waktu satu hari.

Sebab- sebab kegagalan pengobatan yang terbanyak adalah karena kekurangan biaya pengobatan atau merasa sudah sembuh. Kegagalan pengobatan ini dapat mencapai 50% pada terapi jangka panjang, karena sebagian besar pasien tuberkulosis adalah golongan yang tidak mampu sedangkan pengobatan tuberkulosis memerlukan waktu lama dan biaya banyak.

Untuk mencegah kegagalan pengobatan ini perlu kerjasama yang baik dari dokter dan paramedis lainnya serta motivasi pengobatan tersebut terhadap pasien. Penanggulangan terhadap kasus- kasus yang gagal ini adalah :

- Terhadap pasien yang sudah berobat secara teratur
 - menilai kembali apakah panduan obat sudah adekuat mengenai dosis dan cara pemberiannya.
 - melakukan pemeriksaan uji kepekaan/ tes resistensi kuman terhadap obat.
 - bila sudah dicoba dengan obat- obat yang masih peka, tetapi ternyata gagal juga maka pertimbangkan terapi dengan pembedahan terutama pada pasien dengan kavitas atau destroyed lung
- Terhadap pasien dengan riwayat pengobatan tidak teratur

- Teruskan pengobatan lama selama + 3 bulan dengan evaluasi bakteriologis tiap- tiap bulan.
- Nilai kembali tes resistensi kuman terhadap obat.

Bila ternyata terdapat resistensi terhadap obat, ganti dengan panduan obat yang masih sensitif.

2.3 Pasien Kambuh

Pasien kambuh adalah pasien yang telah menjalani pengobatan secara teratur dan adekuat sesuai dengan rencana, tetapi dalam kontrol ulangan ternyata sputum BTA kembali positif baik secara mikroskopik langsung ataupun secara biakan. frekuensi kekambuhan ini adalah antara 2-10% tergantung pada jenis obat yang dipakai.

Umumnya kekambuhan terjadi pada tahun pertama setelah pengobatan selesai, dan sebagian besar kumannya masih sensitif terhadap obat- obat yang dipergunakan semula. Penanggulangan terhadap pasien kambuh ini adalah :

- Berikan pengobatan yang sama dengan pengobatan pertama,
- lakukan pemeriksaan bakteriologis optimal yakni periksa sputum BTA mikroskopis langsung 3 kali, biakan, dan resistensi,
- evaluasi secara radiologis luasnya kelainan paru,
- identifikasi adakah penyakit lain yang memberatkan tuberkuloosis seperti diabetes melitus, alkoholisme atau pemberian kortikosteroid yang lama,
- sesuaikan obat- obat dengan hasil tes kepekaan/ resistensi,
- nilai kembali secara ketat hasil pengobatan secara klinis, radiologis, dan bakteriologis tiap- tiap bulan.

2.4 Definisi Antibiotik

Antibiotik ialah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain. Antibiotik digunakan untuk mengobati penyakit-penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Beberapa bakteri bersifat patogenik bagi

manusia dan menyebabkan beberapa penyakit-penyakit penting. Obat yang digunakan untuk membasmi mikroba penyebab infeksi pada manusia harus memiliki sifat toksisitas selektif setinggi mungkin. Artinya, obat tersebut harus bersifat sangat toksik untuk mikroba, tetapi relatif tidak toksik untuk hospes.^{17,18} Antibiotik merupakan obat yang paling sering diresepkan pada pasien di rumah sakit khususnya yang berada dalam ICU dan bagian bedah.¹⁹

2.4.1 Resistensi Antibiotik

Apabila antibiotik tidak efektif terhadap bakteri, bakteri tersebut disebut resisten.¹⁷ Banyak bukti yang mendukung pandangan bahwa jumlah konsumsi antibiotik adalah faktor terpenting resistensi, namun hubungan antara pemakaian obat dengan resistensi bukanlah korelasi yang sederhana. Dosis, waktu pemberian terapi, cara pemberian, dan interval pemberian obat juga berpengaruh dalam terjadinya resistensi namun masih sedikit orang yang memahaminya. Selain itu, kurangnya pemakaian obat karena kesulitan mengakses, dosis yang tidak adekuat, daya lekat obat dalam sel-sel tubuh juga memegang peranan penting dalam terjadinya resistensi. Prevalensi terjadinya resistensi bervariasi antar wilayah dan waktu, namun cepat atau lambat resistensi akan terjadi pada setiap antibiotik.^{16,17}

Resisten terhadap antibiotik dapat terjadi karena alamiah (innate) atau didapatkan (acquired).¹⁷

a) Resistensi Alamiah

Resistensi alamiah merupakan karakteristik yang umum pada beberapa spesies bakteri. Contohnya, *Pseudomonas aeruginosa* selalu resisten terhadap beberapa antibiotik, seperti benzilpenisilin, vankomisin, dan asam fusidat.¹⁷

b) Resistensi Dapatan

Resistensi dapatkan terjadi apabila bakteri yang semula sensitif berubah menjadi resisten terhadap antibiotik.¹⁷ Suatu bakteri dapat menjadi resisten terhadap suatu antibiotik melalui beberapa mekanisme biokimiawi yaitu:

a) Produksi enzim yang menginaktivasi obat

Mekanisme ini sering mengakibatkan terjadinya resistensi terhadap golongan aminoglikosida dan betalaktam karena bakteri mampu membuat enzim yang merusak kedua golongan antibiotik tersebut.^{18,20}

- b) Perubahan tempat menempelnya obat pada bakteri

Mekanisme ini terlihat pada *S. aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA). Kuman ini mengubah PBPnya sehingga afinitasnya menurun terhadap metisilin dan antibiotik betalaktam yang lain.^{17,20}

- c) Penurunan pengambilan dan akumulasi obat

Pada kuman gram negatif, molekul antibiotik yang kecil dan polar dapat menembus dinding luar dan masuk ke dalam sel melalui lubang-lubang kecil (porin). Bila porin menghilang/mutasi maka masuknya antibiotik akan terhambat. Mekanisme lain adalah kuman mengurangi mekanisme transpor aktif yang memasukkan antibiotik ke dalam sel (misalnya gentamisin). Mekanisme lainnya lagi adalah kuman mengaktifkan pompa efluks untuk membuang keluar antibiotik yang ada dalam sel (misalnya tetrasiklin).^{17,20}

- d) Pembentukan jalur metabolik alternatif oleh bakteri

2.4.2 Penyebaran Resistensi Antibiotik

Penyebaran resistensi pada bakteri dapat terjadi secara vertikal (diturunkan ke generasi berikutnya) atau yang lebih sering terjadi adalah secara horizontal dari suatu sel donor. Resistensi dapat dipindahkan dengan cara:²⁰

- a) Mutasi

Proses ini terjadi secara spontan, acak, dan tidak tergantung dari ada/tidaknya paparan terhadap antibiotik. Mutasi terjadi akibat perubahan pada gen bakteri yang akhirnya mengubah binding site antibiotik, protein transpor, protein yang mengaktifkan obat, dll.

- b) Transduksi

Transduksi merupakan kejadian dimana suatu bakteri menjadi resisten karena mendapat DNA dari bakteriofag (virus yang menyerang bakteri) yang membawa DNA dari kuman lain yang memiliki gen resisten terhadap antibiotik tertentu. Bakteri yang sering mentransfer resisten dengan cara ini adalah *S. aureus*.

c) Transformasi

Transfer resistensi terjadi karena bakteri mengambil DNA bebas yang membawa sifat resisten dari sekitarnya. Transformasi sering menjadi cara transfer resistensi terhadap penisilin pada pneumokokus dan Neisseria.

d) Konjugasi

Transfer resistensi terjadi langsung antara dua bakteri dengan suatu “jembatan” yang disebut pilus seks. Cara ini merupakan mekanisme transfer resistensi yang sangat penting, dan dapat juga terjadi pada kuman dengan spesies yang berbeda. Cara ini lazim terjadi antar kuman gram negatif, dimana sifat resistensi dibawa oleh plasmid (DNA yang bukan kromosom).

Faktor-faktor yang memudahkan berkembangnya resistensi antibiotik di klinik:²⁰

- a) Penggunaan antibiotik yang terlalu sering
- b) Penggunaan antibiotik yang tidak rasional
- c) Penggunaan antibiotik baru yang berlebihan
- d) Penggunaan antibiotik dalam jangka waktu lama
- e) Penggunaan antibiotik untuk ternak
- f) Faktor lainnya

2.4.3 Efek Samping Penggunaan Antibiotik

Penggunaan antibiotik dapat menimbulkan berbagai efek samping, seperti:²⁰

a) Reaksi alergi

Reaksi alergi dapat ditimbulkan oleh semua antibiotik dengan melibatkan sistem imun hospes. Reaksi alergi tidak bergantung pada besarnya dosis obat, manifestasi gejala dan beratnya reaksi juga bervariasi.

b) Reaksi idiosinkrasi

Gejala ini merupakan reaksi hemolisis yang diturunkan secara genetik terhadap pemberian antibiotik tertentu, misalnya primakuin dan nitrofurantoin.

c) Reaksi toksik

Antibiotik pada umumnya bersifat toksik selektif, tetapi sifat ini relatif. Efek toksik pada hospes ditimbulkan oleh semua jenis antibiotik. Yang mungkin dapat dianggap relatif tidak toksik sampai kini ialah golongan penisilin. Masing-masing antibiotik memiliki predileksi terhadap organ atau sistem tertentu pada tubuh hospes. Contohnya, golongan aminoglikosida pada umumnya bersifat toksik terhadap N. VIII. Golongan tetrasiklin dapat mengganggu pertumbuhan tulang, termasuk gigi akibat deposisi kompleks tetrasiklin kalsium-ortofosfat.

d) Perubahan biologik dan metabolik

Pada tubuh hospes terdapat populasi mikroflora normal yang tidak menunjukkan sifat pathogen. Penggunaan antibiotik, terutama yang berspektrum luas, dapat mengganggu keseimbangan ekologi mikroflora sehingga jumlah populasinya dapat meningkat dan menjadi pathogen. Pada beberapa keadaan perubahan ini dapat menimbulkan super infeksi, yaitu suatu infeksi baru yang terjadi akibat pemberian antibiotik terhadap infeksi primer. Faktor yang memudahkan timbulnya super infeksi adalah: (1) adanya faktor atau penyakit yang mengurangi daya tahan pasien; (2) penggunaan antibiotik terlalu lama; (3) luasnya spektrum aktivitas antibiotik obat tunggal maupun kombinasi. Selain menimbulkan perubahan biologik, penggunaan antibiotik tertentu juga bisa menimbulkan gangguan nutrisi atau metabolik, seperti gangguan absorpsi zat makanan oleh neomisin.

2.5 Rasionalitas Obat

2.5.1 Penggunaan Obat yang Rasional

WHO memperkirakan bahwa lebih dari separuh dari seluruh obat di dunia diresepkan, diberikan dan dijual dengan cara yang tidak tepat dan separuh dari pasien menggunakan obat secara tidak tepat. Menggunakan obat secara rasional ditujukan untuk menjamin pasien mendapatkan pengobatan yang sesuai dengan kebutuhannya, untuk periode waktu yang adekuat dengan harga yang terjangkau.²²

Penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria:²²

a) Tepat diagnosis

Penggunaan obat disebut rasional jika diberikan untuk diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan benar, maka pemilihan obat akan terpaksa mengacu pada diagnosis yang keliru tersebut.

b) Tepat indikasi penyakit

Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik. Antibiotik, misalnya diindikasikan untuk infeksi bakteri sehingga antibiotik hanya dianjurkan untuk pasien dengan gejala adanya infeksi bakteri.

c) Tepat pemilihan obat

Setelah diagnosis ditegakkan dengan benar, obat yang dipilih harus yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit.

d) Tepat dosis

Dosis, cara dan lama pemberian obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis yang berlebihan akan sangat beresiko timbulnya efek samping, sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan.

e) Tepat cara pemberian obat

Cara pemberian obat harus sesuai, contohnya antasida seharusnya dikunyah dulu baru ditelan. Demikian pula antibiotik tidak boleh dicampur dengan susu, karena akan membentuk ikatan, sehingga menjadi tidak dapat diabsorpsi dan menurunkan efektivitasnya. Menurut kebijakan yang baru, peresepan obat antibiotik spektrum luas secara parenteral dan mahal dibatasi, dan dalam penggunaannya dibutuhkan persetujuan dari spesialis penyakit infeksi.²³

f) Tepat interval waktu pemberian

Cara pemberian obat hendaknya dibuat sesederhana mungkin dan praktis, agar mudah ditaati oleh pasien. Interval waktu pemberian obat berhubungan dengan waktu paruh obat.

g) Tepat lama pemberian

Lama pemberian obat harus tepat sesuai penyakitnya masing- masing. Pemberian obat yang terlalu singkat atau terlalu lama dari yang seharusnya akan berpengaruh terhadap hasil pengobatan.

h) Waspada terhadap efek samping

Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi, contohnya muka merah setelah pemberian atropin bukan alergi, pemberian tetrasiklin pada anak kurang dari 12 tahun menimbulkan kelainan pada gigi dan tulang yang sedang tumbuh.

i) Tepat penilaian kondisi pasien

Respon individu terhadap efek obat sangat beragam. Hal ini lebih jelas terlihat pada beberapa jenis obat seperti teofilin dan aminoglikosida. Pada penderita dengan kelainan ginjal, pemberian aminoglikosida sebaiknya dihindarkan, karena resiko terjadinya nefrotoksisitas pada kelompok ini meningkat secara bermakna.

j) Obat yang diberikan harus efektif dan aman dengan mutu terjamin, serta tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau

Untuk efektif dan aman serta terjangkau, digunakan obat-obat dalam Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN). Pemilihan obat mempertimbangkan efektivitas, keamanan dan harganya oleh para pakar di bidang pengobatan dan klinis. Untuk jaminan mutu, obat perlu diproduksi oleh produsen yang menerapkan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) dan dibeli melalui jalur resmi.

k) Tepat Informasi

Informasi yang tepat dan benar dalam penggunaan obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi. Contohnya, peresepan rifampisin akan mengakibatkan urin penderita berwarna merah, hal ini harus diinformasikan karena kemungkinan besar penderita akan menghentikan minum obat karena menduga obat tersebut menyebabkan kencing disertai darah.

l) Tepat tindak lanjut (follow-up)

Saat memutuskan pemberian terapi, harus sudah dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan, misalnya jika pasien tidak sembuh atau mengalami efek samping.

m) Tepat penyerahan obat (dispensing)

Penggunaan obat rasional melibatkan juga dispenser sebagai penyerah obat dan pasien sendiri sebagai konsumen. Pada saat resep dibawa ke apotek atau tempat penyerahan obat di Puskesmas, apoteker/asisten apoteker menyiapkan obat yang dituliskan peresep pada lembar resep untuk kemudian diberikan kepada pasien. Dalam menyerahkan obat juga petugas harus memberikan informasi yang tepat kepada pasien.

n) Pasien patuh terhadap perintah pengobatan yang dibutuhkan.

Berikut langkah-langkah yang digunakan untuk melakukan peresepan obat.²⁴

a) Mengetahui masalah pasien (diagnosis)

b) Menetapkan terapi yang aman dan efektif (obat dan bukan obat)

c) Memilih jenis obat, lama pemberian, dan dosis yang tepat

d) Menulis resep dengan jelas

e) Memberikan informasi yang jelas kepada pasien, melakukan konseling, dan merencanakan evaluasi terapi

2.5.2 Penggunaan Obat yang Tidak Rasional

Penggunaan obat yang tidak rasional sering dijumpai dalam praktek sehari-hari. Peresepan obat tanpa indikasi yang jelas; penentuan dosis, cara, dan lama pemberian yang keliru, serta peresepan obat yang mahal merupakan sebagian contoh dari ketidakrasionalan peresepan. Penggunaan suatu obat juga dikatakan tidak rasional jika kemungkinan dampak negatif yang diterima oleh pasien lebih besar dibanding manfaatnya.²³ Oleh karena itu, resep obat harus diperiksa kembali secara periodik sehingga jika terjadi kesalahan dapat dideteksi lebih dini, dikoreksi, dan selanjutnya diberikan sesuai dengan standar.²⁵

Ciri-ciri penggunaan obat yang tidak rasional dikategorikan sebagai berikut:

- a) Peresepan berlebih (overprescribing), yaitu jika memberikan obat yang sebenarnya tidak diperlukan untuk penyakit yang bersangkutan. Pemberian obat berlebihan memberi resiko lebih besar untuk timbulnya efek yang tidak diinginkan seperti interaksi, efek samping, dan intoksikasi.
- b) Peresepan kurang (underprescribing), yaitu jika pemberian obat kurang dari yang seharusnya diperlukan (dosis, jumlah maupun lama pemberian) dan tidak meresepkan obat yang diperlukan.
- c) Peresepan salah (incorrect prescribing), mencakup pemberian obat untuk indikasi yang keliru, untuk kondisi yang sebenarnya merupakan kontraindikasi pemberian obat, memberikan kemungkinan resiko efek samping yang lebih besar, pemberian informasi yang keliru mengenai obat yang diberikan kepada pasien, dan sebagainya.

Contoh lain ketidakrasionalan penggunaan obat dalam praktek sehari-hari:

- a) Pemberian obat untuk penderita yang tidak memerlukan terapi obat
- b) Penggunaan obat yang tidak sesuai dengan indikasi penyakit
- c) Penggunaan obat yang tidak sesuai dengan aturan
- d) Penggunaan obat yang memiliki potensi toksisitas lebih besar, sementara obat lain dengan manfaat yang sama tetapi jauh lebih aman tersedia
- e) Penggunaan obat yang harganya mahal, sementara obat sejenis dengan mutu yang sama dan harga lebih murah tersedia
- f) Penggunaan obat yang belum terbukti secara ilmiah manfaat dan keamanannya
- g) Penggunaan obat yang jelas-jelas akan mempengaruhi kebiasaan atau persepsi yang keliru dari masyarakat terhadap hasil pengobatan

2.5.3 Dampak Ketidakrasionalan Penggunaan Obat

Dampak negatif penggunaan obat yang tidak rasional sangat beragam dan bervariasi tergantung dari jenis ketidakrasionalan penggunaannya. Dampak negatif ini dapat dialami oleh pasien (berupa efek samping dan biaya yang mahal) maupun oleh populasi yang lebih luas

berupa resistensi kuman terhadap antibiotik tertentu dan mutu pelayanan pengobatan secara umum.²³

a) Dampak pada mutu pengobatan dan pelayanan

Salah satu dampak penggunaan obat yang tidak rasional adalah peningkatan angka morbiditas dan mortalitas penyakit.

b) Dampak terhadap biaya pengobatan

Penggunaan obat tanpa indikasi yang jelas, pemberian obat untuk keadaan yang tidak memerlukan terapi obat, dan persepan obat yang mahal, merupakan pemborosan dan sangat membebani pasien.

c) Dampak terhadap kemungkinan efek samping dan efek lain yang tidak diharapkan

Misalnya satu jarum suntik digunakan untuk lebih dari satu pasien pada penderita HIV atau hepatitis, kebiasaan memberikan obat dalam bentuk injeksi akan meningkatkan resiko terjadinya syok anafilaksis, terjadinya resistensi kuman terhadap antibiotika akibat dari pemakaian antibiotika yang berlebih (*overprescribing*), kurang (*underprescribing*), maupun pemberian pada kondisi yang bukan merupakan indikasi (misalnya infeksi yang disebabkan oleh virus).

d) Dampak terhadap mutu ketersediaan obat

Sebagian besar dokter masih cenderung meresepkan antibiotika untuk keluhan batuk dan pilek. Akibatnya kebutuhan antibiotika menjadi sangat tinggi, padahal diketahui bahwa sebagian besar batuk pilek disebabkan oleh virus dan antibiotika tidak diperlukan. Akibatnya jika suatu saat ditemukan pasien yang benar-benar menderita infeksi bakteri, antibiotik yang dibutuhkan sudah tidak tersedia lagi. Yang terjadi selanjutnya adalah pasien terpaksa diberikan antibiotik lain yang bukan pilihan utama obat pilihan (*drug of choice*) dari infeksi tersebut.

e) Dampak Injeksi

Injeksi merupakan substitusi terapi pada diare. Dengan memasyarakatnya penanganan diare di rumah tangga, petugas kesehatan ragu untuk tetap memberikan oralit tanpa disertai obat lain pada pasien dengan diare akut non spesifik. Oleh sebab itu sebagian besar penderita diare

akut non spesifik mendapatkan injeksi maupun antibiotik, yang sebenarnya tidak diperlukan. Sementara oralit yang menjadi terapi utama justru sering tidak diberikan.

2.5.4 Upaya Mengatasi Masalah Penggunaan Obat yang Tidak Rasional

Untuk mengatasi masalah penggunaan obat yang tidak rasional diperlukan beberapa upaya perbaikan dan intervensi, baik di tingkat provider yaitu peresep (prescriber), penyerah obat (dispenser) dan pasien/masyarakat (consumer) hingga sistem kebijakan obat nasional.²³

a) Upaya Pendidikan (educational strategies)

Upaya pendidikan dapat mencakup pendidikan selama masa kuliah (pre service) maupun sesudah menjalankan praktek keprofesian (post service). Upaya peningkatan mutu calon dokter selama masa pendidikan dapat dilakukan dengan pendekatan berdasar masalah (problem-based approach), memperbaiki isi (content) maupun metode pengajaran (teaching method) agar lebih diarahkan pada pengobatan yang rasional. Pengalaman selama ini menunjukkan bahwa pendidikan farmakologi lebih banyak berorientasi pada aspek obat, bukannya penerapan pengobatan pada kondisi-kondisi tertentu (terapi), sehingga tidak jarang muncul kesenjangan antara pengetahuan tentang obat dengan pelaksanaan pengobatan dalam klinik. Salah satu upaya pendidikan pre service ini antara lain dengan membiasakan mahasiswa memecahkan masalah klinik dalam bentuk pembahasan kasus.

Pendidikan post service antara lain dapat berupa pendidikan berkelanjutan, informasi pengobatan, seminar/ceramah penyegaran, bulletin/terbitan mengenai obat dan terapi, radio, televisi, video, dan media lain.

Hal ini selain dimaksudkan untuk memelihara pengetahuan mengenai terapi yang mutakhir, juga untuk meluruskan informasi obat yang sebagian besar berasal dari industri farmasi, agar tidak "bias" terhadap jenis/produk-produk tertentu.

b) Upaya manajerial (managerial strategies)

Upaya lain yang dapat dilakukan untuk memperbaiki praktek penggunaan obat yang tidak rasional adalah dari segi manajerial, yang umumnya meliputi:

Pengendalian kecukupan obat

Melalui sistem informasi manajemen obat. Dengan sistem ini setiap penggunaan dan permintaan obat oleh unit pelayanan kesehatan dapat terpantau, sehingga kecukupan obat dapat dikendalikan dengan baik.

Perbaiki sistem suplai

Melalui penerapan konsep obat esensial nasional. Disini mengandung arti bahwa di tingkat pelayanan kesehatan tertentu hanya tersedia obat yang paling dibutuhkan oleh sebagian besar masyarakat dan tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau. Untuk rumah sakit, konsep obat esensial ini diaplikasikan dalam bentuk Formularium Rumah Sakit.

Pembatasan sistem persepan dan dispensing obat

Perlu disediakan buku pedoman pengobatan di masing-masing pusat pelayanan kesehatan, formulir-formulir resep dengan jumlah R/ yang terbatas, dan sebagainya.

Pembentukan dan pemberdayaan

Komite Farmasi dan Terapi (KFT) di rumah-rumah sakit mempunyai tugas dan fungsi untuk meningkatkan/menerapkan penggunaan obat secara rasional di rumah sakit.

Informasi Harga

Memberi dampak sadar biaya bagi para provider serta pasien/masyarakat.

Pengaturan pembiayaan

Bentuk pengaturan ini dapat merupakan pembiayaan berbasis kapitasi dan cost-sharing.

c) Intervensi regulasi (regulatory strategies)

Intervensi regulasi umumnya paling mudah ditaati, mengingat sifatnya yang mengikat secara formal serta memiliki kekuatan hukum. Dengan cara ini setiap penyimpangan terhadap pelaksanaannya akan mempunyai akibat hukum. Namun demikian, pendekatan ini sering dirasa kaku dan dianggap membatasi kebebasan profesi. Padahal jika kita simak, misalnya konsep obat esensial, maka kesan membatasi kebebasan tersebut tidaklah benar. Di negara maju pun sistem pengendalian kebutuhan obat melalui regulasi juga dilakukan.

Strategi regulasi dilakukan dalam bentuk kewajiban registrasi obat bagi obat jadi yang beredar, peraturan keharusan peresepan generik, pelabelan generik, dan lain-lain.

a) Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN)

DOEN adalah buku yang memuat daftar obat esensial (obat esensial adalah obat terpilih yang paling dibutuhkan untuk pelayanan kesehatan, mencakup upaya diagnosis, profilaksis, terapi dan rehabilitasi) yang diupayakan tersedia di fasilitas kesehatan sesuai dengan fungsi dan tingkatnya.

b) Formularium obat

Formularium obat adalah buku yang memuat daftar obat terpilih yang paling dibutuhkan dan harus tersedia di RS dan fasilitas pelayanan kesehatan.

c) Upaya informasi

Bagi dokter, bertujuan untuk memberikan kemudahan dalam memperoleh informasi-informasi ilmiah yang diperlukan dalam menunjang pelaksanaan praktek keprofesiannya. Mutu informasi yang tersedia hendaknya tetap dipelihara dengan cara menyeleksi secara ketat sumber informasi yang handal, tidak memihak/seimbang dan bebas dari pengaruh promosi industri farmasi.

Bagi apoteker, sebagai dispenser (penyerah obat), bertujuan untuk memberi kemudahan dalam memperoleh informasi ilmiah yang diperlukan dalam menunjang pelaksanaan praktek keprofesiannya. Dengan informasi tersebut, dispenser dapat menjelaskan cara menyimpan dan minum obat secara tepat, serta hal-hal lain yang perlu diperhatikan.

Bagi pasien/masyarakat, lebih ditujukan untuk mendidik agar memahami dengan benar setiap upaya pengobatan yang diberikan, karena keberhasilan terapi sangat ditentukan oleh ketaatan pasien untuk menjalankan setiap upaya pengobatan yang diberikan oleh dokter.

2.5.5 Evaluasi Penggunaan Antibiotik

Rasionalitas penggunaan antibiotik dievaluasi dalam dua hal yaitu kuantitas dan kualitas. Kuantitas yaitu jumlah antibiotik yang digunakan sedangkan kualitas yaitu ketepatan dalam memilih jenis antibiotik, dosis serta lama pemberian.

a) Kuantitas Penggunaan Antibiotik

Kuantitas penggunaan antibiotik di rumah sakit dapat diukur dengan metode retrospektif atau prospektif. Metode retrospektif dilakukan pada pasien yang telah keluar dari rumah sakit yang mendapatkan persepan antibiotik dengan melihat rekam medik pasien tersebut. Sedangkan metode prospektif dilakukan dengan mengamati antibiotik apa yang diberikan pada pasien setiap hari sampai pasien tersebut keluar dari rumah sakit.¹⁸

Untuk membandingkan data, WHO telah menetapkan sistem klasifikasi Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) dan pengukuran dengan Defined Daily Doses (DDD) sebagai standar untuk pengukuran kuantitas penggunaan antibiotik.¹⁹

Berikut adalah hasil yang bisa diperoleh dari pengukuran kuantitas penggunaan antibiotik:

- Presentasi pasien yang mendapatkan pengobatan antibiotik selama dirawat di rumah sakit
- Jumlah penggunaan antibiotik dinyatakan dalam Defined Daily Doses (DDD) per 100 pasien setiap harinya.¹⁸

Defined Daily Doses (DDD) adalah dosis rata – rata yang dianjurkan untuk suatu obat per hari yang digunakan atas indikasi pada orang dewasa. Perhitungan DDD dapat juga menggunakan Antibiotic Consumption Calculator (ABCcalc), yang telah digunakan oleh negara-negara di Eropa.

DDD ditujukan untuk indikasi pada orang dewasa, sedangkan untuk memperkirakan prevalensi penggunaan obat pada anak tidak mungkin dengan menggunakan data penjualan kasar yang ada di DDD.²⁰ Namun ada beberapa studi yang menyatakan menggunakan nilai DDD secara umum pada anak.²¹

Berikut ini adalah formula pengukuran kuantitas penggunaan antibiotik dengan DDD:

$$\text{DDD}/100 \text{ pasien setiap harinya} = [\text{penggunaan antibiotik pertahunnya (g)} \times 100] / [\text{DDD (g/d)} \times \text{angka kunjungan} \times \text{peresepan tiap harinya}].^{21}$$

b) Kualitas Penggunaan Antibiotik

Pengkajian kualitas antibiotik dapat dilakukan dengan pendekatan retrospektif dengan melihat rekam medik. Penilaian penggunaan antibiotik yang rasional atau tidak rasional berdasarkan indikasi, dosis, lama pemberian, pilihan jenis, dan lain lain.^{22,23}

Antibiotik yang diberikan dapat dibedakan menjadi tipe profilaksis, terapi, dan unknown.²⁴

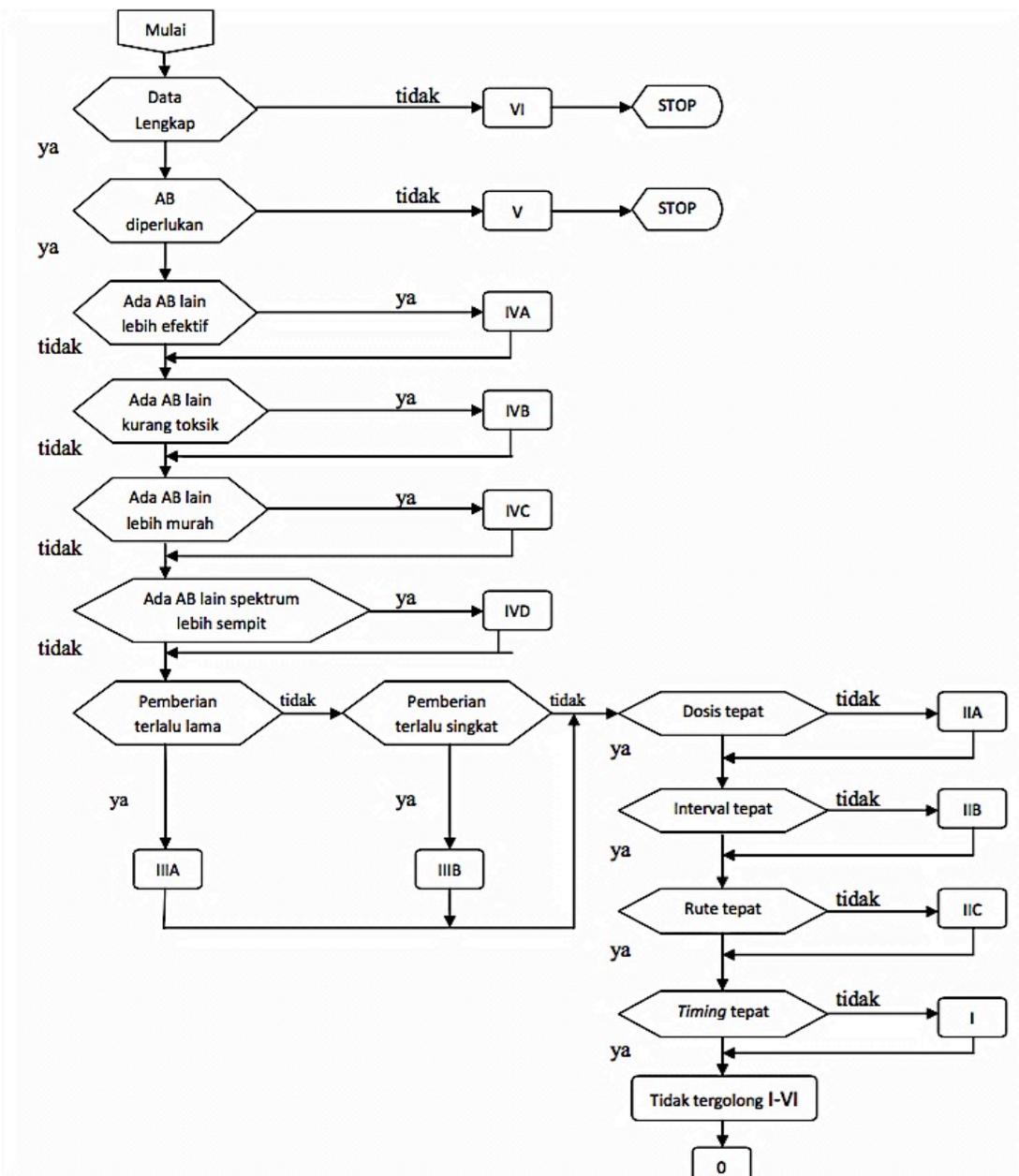
- Peresepan untuk profilaksis atau ADP (Antimicrobial Drug Prophylaxis) adalah pemberian antibiotik 30 menit – 1 jam sebelum tindakan bedah tanpa adanya gejala infeksi.
- Pemberian antibiotik tipe terapi dapat dibedakan menjadi tiga. Pertama, ADE (Antimicrobial Drug Empiric Therapy) yaitu terapi empirik yang digunakan pada 72 jam pertama perawatan dan belum diketahui hasil kulturnya. Kedua, ADET (Antimicrobial Drug Extended Empiric Therapy) yaitu terapi empirik luas tanpa diagnosis definitif yang merupakan kelanjutan dari ADE. Ketiga, ADD (Antimicrobial Drug Documented Therapy) yaitu terapi yang diberikan setelah diagnosis definitif tegak atau setelah hasil kultur keluar.
- Tipe terapi unknown atau ADU (Antimicrobial Drug Unknown Therapy) merupakan terapi yang diberikan tanpa ada indikasi penggunaan antibiotik.

Penilaian dilakukan dengan menggunakan alur Gyssens dkk (2001) yang terbagi dalam 0-VI kategori dan dinyatakan dalam presentase. Kategori pengkajian kualitas penggunaan antibiotik dari Gyssens dkk antara lain:^{26,27}

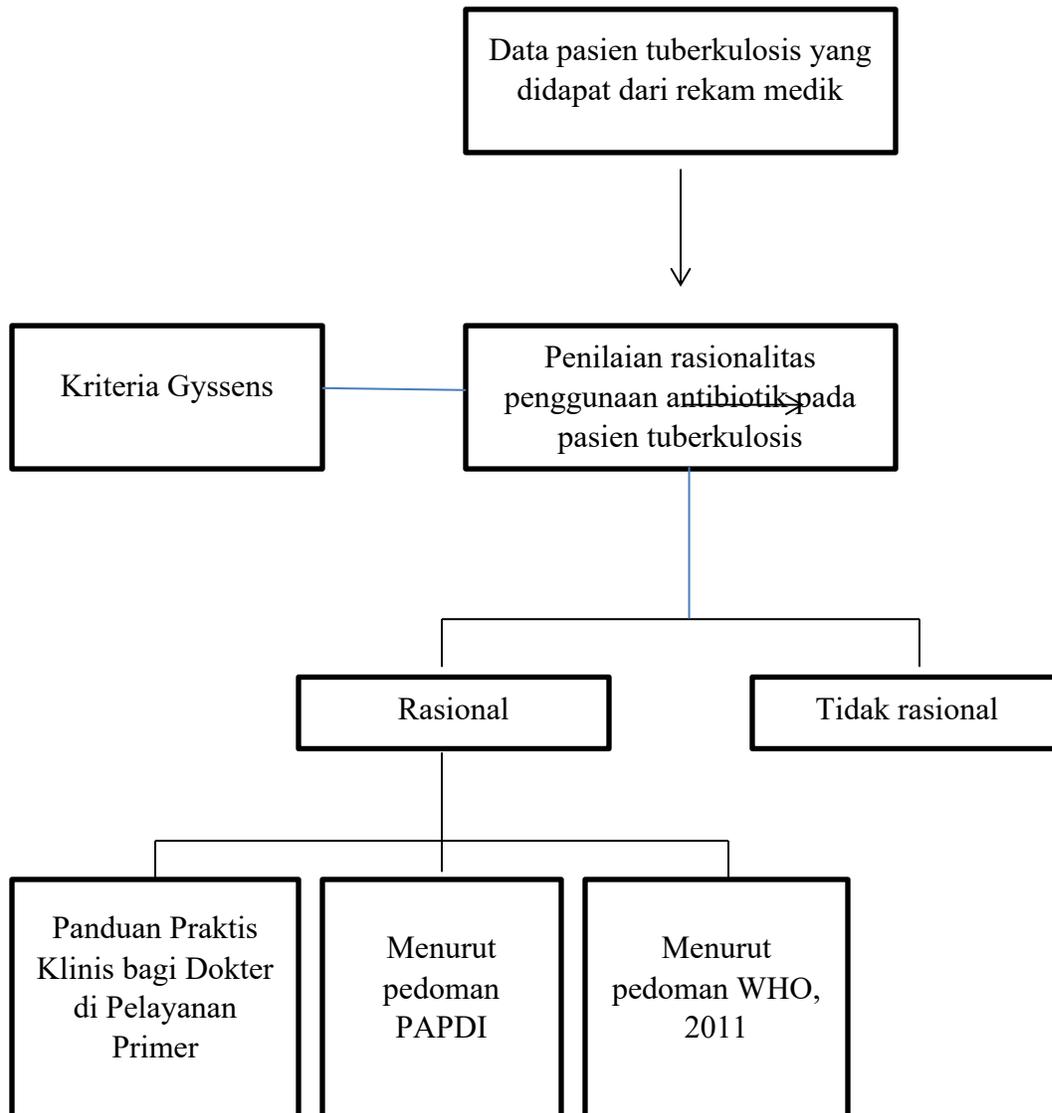
- 0 : penggunaan tepat /rasional
- I : tidak tepat timing
- IIA : tidak tepat dosis

- IIB : tidak tepat interval
- IIC : tidak tepat cara pemberian
- IIIA : pemberian yang terlalu lama
- IIIB : pemberian yang terlalu singkat
- IVA : ada antibiotika lain yang lebih efektif
- IVB : ada antibiotik lain yang kurang toksik
- IVC : ada antibiotik lain yang lebih murah
- IVD : ada antibiotik lain yang lebih spesifik
- V : penggunaan antibiotik tanpa ada indikasi
- VI : rekam medik tidak lengkap untuk dievaluasi

Berikut adalah gambar alur penilaian kualitas penggunaan antibiotik kriteria Gyssens dkk, 2001:²³



2.6 Kerangka Konsep



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Ruang Lingkup

3.1.1. Tempat : Pusat kesehatan masyarakat di seluruh Indonesia

3.1.2. Waktu : Januari – April 2018

3.1.3. Disiplin Ilmu Terkait : Penyakit Infeksi dan Farmakologi

3.2 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi deskriptif yang bersifat retrospektif dengan pendekatan *cross sectional*.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di bagian rekam medik rumah sakit pendidikan di Indonesia dengan mengambil data dari pasien yang dirawat. Penelitian dilakukan pada bulan Februari 2018 dengan menganalisis rekam medik pasien mulai dari Agustus 2016 sampai dengan Agustus 2017.

3.4 Populasi dan Sampel

Populasi dari penelitian ini adalah seluruh rekam medis pasien rawat inap yang terdiagnosis tuberkulosis di rumah sakit pendidikan di Indonesia. Cara pemilihan sampel dengan metode *consecutive sample* yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai kurun waktu tertentu.

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1. Kriteria Inklusi

- a. Rekam medik pasien tuberkulosis di rumah sakit pendidikan di Indonesia mulai dari Agustus 2016 sampai dengan Agustus 2017.
- b. Rekam medik yang mencakup seluruh variabel yang diteliti.

3.5.2. Kriteria Eksklusi

- a. Rekam medik yang tidak mencatat persepan obat antibiotik secara lengkap.

3.6 Identifikasi Variabel

3.6.1 Variabel bebas

Variabel bebas dari penelitian ini adalah pemberian obat antibiotik.

3.6.2 Variabel terikat

Variabel terikat dari penelitian ini adalah rasionalitas pemberian obat antibiotik.

Penelitian ini menilai rasionalitas pemberian obat secara kualitatif yaitu dengan kriteria Gyssens.

3.7 Definisi Operasional

3.7.1 Usia

Usia yang dimaksud dalam penelitian ini adalah lama seseorang hidup mulai sejak dilahirkan sampai saat sekarang sesuai dengan data dalam status pasien dan dinyatakan dalam satuan tahun. Kategori usia yang digunakan mengacu pada kategori usia menurut Depkes RI tahun 2009.

Cara pengukuran : Observasi

Alat ukur : Rekam medik

Hasil ukur : 1. Balita (0-5 tahun)
2. Kanak-kanak (6-11 tahun)
3. Remaja (12-25 tahun)
4. Lansia (46-65 tahun)
5. Manula (> 65 tahun)

Skala ukur : Nominal

3.7.2 Antibiotik

Antibiotik (antibakteri) adalah zat yang digunakan untuk mengobati penyakit-penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri.

3.7.3 Rasionalitas Pemberian Obat

Rasionalitas pemberian obat adalah pemberian obat kepada pasien dengan kebutuhannya, untuk periode waktu yang adekuat dengan harga yang paling murah.

Cara pengukuran	: Observasi
Alat ukur	: Rekam medik
Hasil ukur	: 1. Rasional 2. Tidak Rasional
Skala ukur	: Nominal

Penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria tepat diagnosis, tepat indikasi penyakit, tepat pemilihan obat, tepat dosis, tepat cara pemberian, dan tepat lama pemberian.

Diagnosis adalah penentuan jenis penyakit dengan cara meneliti atau memeriksa gejala-gejalanya.

Cara pengukuran	: Observasi
Alat ukur	: Rekam medik
Hasil ukur	: 1. Tepat diagnosis 2. Tidak tepat diagnosis
Skala ukur	: Nominal

Indikasi adalah ketepatan penggunaan obat sesuai diagnosis yang ditegakkan.

Cara pengukuran	: Observasi
Alat ukur	: Rekam medik
Hasil ukur	: 1. Tepat indikasi 2. Tidak tepat indikasi
Skala ukur	: Nominal

Jenis obat adalah macam-macam obat yang digunakan untuk mengobati Tuberkulosis.

Cara pengukuran : Observasi
Alat ukur : Rekam medik
Hasil ukur : Jenis obat yang digunakan
Skala ukur : Nominal

Dosis adalah jumlah atau takaran obat yang diharapkan dapat menghasilkan efek terapi pada fungsi tubuh yang mengalami gangguan.

Cara pengukuran : Observasi
Alat ukur : Rekam medik
Hasil ukur : Dosis obat
Skala ukur : Nominal

Cara pemberian obat adalah teknik yang digunakan dalam mengkonsumsi obat.

Cara pengukuran : Observasi
Alat ukur : Rekam medik
Hasil ukur : 1. Oral
2. Parenteral
Skala ukur : Nominal

Lama pemberian obat adalah waktu yang ditetapkan dalam mengkonsumsi obat.

Cara Pengukuran : Observasi
Alat Ukur : Rekam medik
Hasil ukur : hari sampai minggu
Skala Ukur : Interval

3.7.4 Penilaian Rasionalitas Antibiotik Kualitatif

Penilaian rasionalitas obat antibiotik secara kualitatif adalah menilai penggunaan antibiotik berdasarkan diagnosis, indikasi penyakit, pemilihan obat, dosis, cara pemberian, dan lama pemberian dengan mengikuti alur kriteria Gyssens.

Kategori pengkajian kualitas penggunaan antibiotik dari Gyssens antara lain:

- 0 : penggunaan tepat /rasional
- I : tidak tepat timing
- IIA : tidak tepat dosis
- IIB : tidak tepat interval
- IIC : tidak tepat cara pemberian
- IIIA : pemberian yang terlalu lama
- IIIB : pemberian yang terlalu singkat
- IVA : ada antibiotika lain yang lebih efektif
- IVB : ada antibiotik lain yang kurang toksik
- IVC : ada antibiotik lain yang lebih murah
- IVD : ada antibiotik lain yang lebih spesifik
- V : penggunaan antibiotik tanpa ada indikasi
- VI : rekam medik tidak lengkap untuk dievaluasi

3.8 Teknik Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini adalah data sekunder yang didapat dari rekam medik pasien tuberkulosis di rumah sakit pendidikan di Indonesia yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria penilaian didasarkan pada kelengkapan diagnosis, indikasi, jenis obat, dosis obat, cara pemberian obat, dan lama pemberian obat.

3.9 Rencana Pengolahan, Penyajian Data, dan Analisis Data

Data yang diperoleh akan diolah dengan melakukan *editing*, *coding*, dan *tabulating* menggunakan aplikasi komputer SPSS (*Statistical Package for the Social Science*). Data yang sudah diolah disajikan dalam bentuk grafik dan tabel, kemudian analisis data dilakukan secara deskriptif.

Daftar Pustaka

1. Global Tuberculosis Report 2016 [Internet]. Apps.who.int. 2017 [cited 22 October 2017]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [Internet]. Depkes.go.id. 2017 [cited 22 October 2017]. Available from: <http://www.depkes.go.id/folder/view/01/structure-publikasi-pusdatin-info-datin.html>
3. Phillips P, Fletcher H, Abubakar I, Lipman M, McHugh T. World TB Day 2016: an interview with leading experts in tuberculosis research. BMC Medicine. 2016;14(1).
4. CDC | TB | World TB Day [Internet]. Cdc.gov. 2017 [cited 22 October 2017]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/worldtbdays/default.htm>
5. Profil Kesehatan Indonesia 2014 [Internet]. Depkes.go.id. 2017 [cited 22 October 2017]. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-indonesia-2014.pdf>
6. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis [Internet]. Hukor.kemkes.go.id. 2017 [cited 2 November 2017]. Available from: http://hukor.kemkes.go.id/uploads/produk_hukum/PMK_No._67_ttg_Penanggulangan_Tuberkulosis_.pdf
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011. Strategi Nasional Pengendalian TB di Indonesia 2010-2014. Terobosan Menuju Akses Universal. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan-Kementerian Kesehatan Republik Indonesia: 1-5.
8. Global Tuberculosis Report 2013 [Internet]. WHO. 2017 [cited 22 October 2017]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/91355>
9. Ducati R, Ruffino-Netto A, Basso L, Santos D. The resumption of consumption: a review on tuberculosis. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 2006;101(7):697-714.
10. Goering R, Dockrell H, Zuckerman M, Chiodini P, Roitt I. Mims' medical microbiology. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015.
11. KEMENKES RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). 2013;;69-71.

12. Zumla A, George A, Sharma V, Herbert R, Oxley A, Oliver M. The WHO 2014 Global tuberculosis report—further to go. *The Lancet Global Health*. 2015;3(1):e10-e12.
13. American Thoracic Society and CDC. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (4): 1376–1395. [Accessed on 30th October 2017]
<http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/161/4/1376>
14. World Health Organization. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines*. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010. P: 2-33, 72-108
15. Heemskerck D, Caws M, Marais B, Farrar J. *Tuberculosis in adults and children*. 1st ed. New York: Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London; 2015. P: 1-55
16. Sudoyo A, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 5th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2009. P: 827-889
17. Battista, Elisabetta. *Crash Course Farmakologi*. Edisi 1. Singapore: Elsevier Ltd, 2017; hal. 315-328.
18. Gunawan SG. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2012; hal. 664-731.
19. Mala R, Kanaki AR, Raikar SR. Pattern of Antimicrobial Use in Patients on Ventilator in a Tertiary Care Hospital. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2008 [diunduh pada 25 Agustus 2017]; 2(5):3271.
20. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 70: 382–395.
21. Zhang W, Shen X, Bergman U, Wang Y, Chen Y, Huang M, et al. Drug utilisation 90% (DU90%) profiles of antibiotics in five Chinese children's hospitals. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008; 32: 250–255.
22. Kementerian Kesehatan RI. *Kurikulum Pelatihan Penggunaan Obat Rasional (POR)*. 2011 [diunduh pada 15 Agustus 2017]
23. Tunger O, Karakaya Y, Cetin CB, Dinc G, Borand H. Rational Antibiotic Use. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2009 [diunduh pada 25 Agustus 2017]; 3(2):88.

24. Bello SI, Ojieabu WA, Bello IK. WHO Indicator for Rational Use of Drugs in a Nigerian Secondary Hospital. *RGUHS Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016 [diunduh pada 20 September 2017]; 6(2):38-39.
25. Prasad N, Jagadeesh, Revankar S. Study of Rationality of Prescriptions & Analysis of Drugs Prescribed Among In-Patients of Mcgann Teaching Hospital, S.I.M.S, Shimoga, Karnataka, India. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2014 [diunduh pada 20 September 2017]; 13(7):30.
26. Gyssens IC, Broek PJ, Kullberg BJ, Hekster YA, Meer JW. Optimizing antimicrobial therapy: a method for antimicrobial drug use evaluation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1992; 30:724-7.
27. Meer JW, Gyssens IC. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. 2003 [dikutip pada 25 Agustus 2017]. Tersedia pada:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1469-0691.7.s6.3.x/pdf>