



# Profil obat anti tuberkulosis (OAT): Rifampisin dan Etambutol

**P**engobatan TB bertujuan untuk menyembuhkan pasien, mencegah kematian, mencegah kekambuhan, memutuskan rantai penularan dan mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap OAT.

### Prinsip pengobatan penyakit TB :

- OAT harus diberikan dalam bentuk kombinasi, dalam jumlah cukup dan dosis tepat sesuai kategori pengobatan. OAT tunggal (monoterapi) tidak dianjurkan.
- Untuk menjamin kepatuhan pasien minum obat, dilakukan pengawasan langsung (*DOT = Directly Observed Treatment*) oleh seorang Pengawas Menelan Obat (PMO).
- Pengobatan TB dibagi dalam 2 tahap, yaitu tahap intensif dan lanjutan.

### Jenis, sifat dan dosis OAT

Jenis OAT	Sifat	Dosis yang direkomendasikan (mg/kg)	
		Harian	3xseminggu
Isoniazid (H)	Bakterisid	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicin (R)	Bakterisid	10 (8-12)	10 (8-12)
Pyrazinamide (Z)	Bakterisid	25 (20-30)	35 (30-40)
Streptomycin (S)	Bakterisid	15 (12-18)	15 (12-18)
Ethambutol (E)	Bakteriostatik	15 (15-20)	30 (20-35)

(Referensi: Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis, Depkes RI 2006)

### Tahap awal (intensif): (2-3 bulan)

- Pasien mendapat obat setiap hari dan perlu diawasi langsung untuk mencegah terjadinya resistensi obat.
- Bila pengobatan tahap intensif diberikan secara tepat, pasien menular umumnya menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu.
- Sebagian besar pasien TB BTA positif menjadi BTA negatif (konversi) dalam 2 bulan.

### Tahap lanjutan: (4 atau 7 bulan)

- Pasien mendapat jenis obat lebih sedikit, namun dalam jangka waktu yang lebih lama
- Tahap lanjutan penting untuk membunuh kuman persisten sehingga mencegah kekambuhan.

### Paduan OAT dan peruntukannya

#### 1. Kategori 1 (2HRZE / 4H3R3)

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien baru:

- Pasien baru TB paru BTA positif
- Pasien TB paru BTA negatif foto torak positif
- Pasien TB ekstra paru

#### 2. Kategori 2 (2HRZES / HRZE / 5H3R3E3)

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien BTA positif yang telah diobati sebelumnya :

- Pasien kambuh
- Pasien gagal
- Pasien dengan pengobatan setelah *default* (terputus)

#### 3. OAT sisipan (HRZE)

OAT sisipan sama dengan OAT tahap intensif kategori 1 yang diberikan selama 1 bulan.

### Efek samping OAT

#### Efek samping ringan

Efek Samping	Penyebab	Penatalaksanaan
Tidak ada nafsu makan, mual, sakit perut	Rifampisin	Semua OAT diminum malam sebelum tidur
Nyeri Sendi	Pirasinamid	Beri Aspirin
Kesemutan s/d rasa terbakar di kaki	INH	Beri vitamin B6 (piridoxin) 100mg per hari
Warna kemerahan pada air seni (urine)	Rifampisin	Tidak perlu diberi apa-apa, tapi perlu penjelasan kepada pasien.

(Referensi: Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis, Depkes RI 2006)

#### Efek samping berat

Efek Samping	Penyebab	Penatalaksanaan
Gatal dan kemerahan kulit	Semua jenis OAT	Ikuti petunjuk penatalaksanaan dibawah *).
Tuli	Streptomisin	Streptomisin dihentikan, ganti Etambutol.
Gangguan keseimbangan	Streptomisin	Streptomisin dihentikan, ganti Etambutol.
Ikterus tanpa penyebab lain	Hampir semua OAT	Hentikan semua OAT sampai ikterus menghilang.
Bingung dan muntah-muntah (permulaan ikterus karena obat)	Hampir semua OAT	Hentikan semua OAT, segera lakukan tes fungsi hati.
Gangguan penglihatan	Etambutol	Hentikan Etambutol.
Purpura dan renjatan (syok)	Rifampisin	Hentikan Rifampisin.

(Referensi: Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis, Depkes RI 2006)

#### Efek samping "gatal dan kemerahan kulit"

Pasien yang diberi OAT jika mengeluh gatal, singkirkan kemungkinan penyebab lain. Berikan anti-histamin sambil meneruskan OAT dengan pengawasan ketat. Gatal pada sebagian pasien menghilang, namun pada sebagian menjadi kemerahan kulit. Jika demikian, hentikan OAT; dan bila gejala bertambah berat, pasien dirujuk.



## RIFAMPISIN

### FARMAKOLOGI

Rifampisin adalah derivat semisintetik rifamisin B yaitu salah satu anggota kelompok antibiotik makrosiklik yang disebut rifamisin. Kelompok zat ini dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*.

### Aktifitas antibakteri

Rifampisin menghambat pertumbuhan berbagai kuman gram positif dan gram negatif. Terhadap kuman gram positif kerjanya tidak sekuat Penisilin G, tetapi sedikit lebih kuat daripada eritromisin, linkomisin dan sefalotin. Terhadap kuman gram negatif, kerjanya lebih lemah daripada tetrasiklin, kloramfenikol, kanamisin dan kolistin. Rifampisin sangat aktif terhadap *N. meningitidis* dan *Haemophilus influenzae*. Kadar hambat minimalnya berkisar antara 0,1-0,8 µg/ml. In vitro, Rifampisin pada kadar 0,0005 – 0,2 µg/ml menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis*. Pemberian Rifampisin dapat meningkatkan aktivitas streptomisin dan isoniazid terhadap *M. tuberculosis*, namun tidak terhadap etambutol.

### Mekanisme kerja

Rifampisin terutama aktif terhadap sel yang sedang tumbuh. Kerjanya menghambat *DNA-dependent RNA polymerase* mikrobakteria dan mikroorganisme lain dengan menekan mula terbentuknya rantai dalam sintesis RNA. Rifampisin dapat menghambat sintesis RNA mitokondria mamalia tetapi diperlukan kadar yang lebih tinggi daripada kadar untuk penghambatan pada kuman. Rifampisin kadar tinggi juga dapat menghambat pertumbuhan berbagai jenis virus. Rifampisin bakterisidal terhadap mikroorganisme intraseluler dan ekstraseluler.

### FARMAKOKINETIK

Pemberian rifampisin per oral menghasilkan kadar puncak dalam plasma dalam 2-4 jam. Dosis tunggal 600 mg menghasilkan kadar sekitar 7 µg/ml. Setelah diserap dari saluran cerna, obat ini cepat diekskresi melalui empedu, kemudian mengalami sirkulasi enterohepatik. Penyerapan dihambat oleh adanya makanan (sekitar 30%).

Rifampisin cepat mengalami deasetilasi, dalam waktu 6 jam hampir semua obat yang berada dalam empedu berbentuk deasetil rifampisin, yang mempunyai aktivitas antibakteri penuh. Masa paruh eliminasi rifampisin bervariasi dari 1,5-5 jam dan memanjang bila ada kelainan fungsi hepar. Pada pemberian berulang masa paruh akan memendek sekitar 40% dalam waktu 14 hari.

Pada pemberian berulang masa paruh akan memendek sekitar 40% dalam waktu 14 hari. Sekitar 80% rifampisin terikat pada protein plasma. Obat ini berdifusi ke berbagai jaringan termasuk ke cairan otak. Luasnya distribusi ini tercermin dari warna merah pada urin, tinja, sputum, air mata dan keringat penderita. Ekskresi melalui urin mencapai 30%, setengahnya merupakan rifampisin utuh sehingga penderita gangguan fungsi ginjal tidak memerlukan penyesuaian dosis.

### INDIKASI

Rifampisin diindikasikan untuk terapi semua bentuk tuberkulosis, pemberiannya dikombinasi dengan isoniazid, etambutol, pirazinamid dan streptomisin berdasarkan Pedoman Nasional Penanggulangan TB 2006 : Kategori 1, Kategori 2, atau OAT sisipan

### DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

- Untuk dewasa :
  - BB > 60kg : 600 mg
  - BB 40-60 mg : 450 mg
  - BB < 40 kg : 300 mg
- Untuk anak :
  - BB < 10 kg : 75 mg
  - BB 10-20 kg : 150 mg
  - BB 20-32 kg : 300 mg

Pemberian dianjurkan sekali sehari, 1 jam sebelum atau 2 jam setelah makan.

### KONTRAINDIKASI

Pasien yang memiliki hipersensitivitas terhadap rifampisin.

### PERINGATAN DAN PERHATIAN

- Pasien dengan disfungsi hati
- Pemeriksaan fungsi hati dan tes hematologi harus dilakukan secara periodik pada pemakaian jangka panjang
- Jika terjadi komplikasi serius seperti : gagal ginjal, anemia hemolitik, trombositopenia dan gangguan fungsi hati, pengobatan harus dihentikan
- Rifampisin dapat menyebabkan urin, feses, air mata, saliva dan keringat berwarna merah, terutama pada pemakaian pertama kali, oleh karena itu harus diberitahukan kepada pasien
- Dapat menyebabkan perubahan warna pada lensa kontak secara permanen.

### INTERAKSI OBAT

- Kombinasi dengan PAS akan menghambat absorpsi rifampisin sehingga kadarnya dalam darah tidak cukup
- Rifampisin dapat menurunkan respon obat-obatan seperti : hipoglikemik oral, kortikosteroid dan kontrasepsi oral
- Rifampisin dapat mengganggu metabolisme vitamin D sehingga dapat menimbulkan kelainan tulang berupa osteomalasia
- Disulfiram dan probenesid dapat menghambat ekskresi rifampisin melalui ginjal
- Rifampisin juga dapat meningkatkan hepatotoksitas INH

### ETAMBUTOL

#### FARMAKOLOGI

Etambutol merupakan bakteriostatik dengan mekanisme kerja menekan pertumbuhan *M. tuberculosis* dengan cara menghambat metabolisme sel sehingga sel tidak dapat memperbanyak diri dan mati. Karena itu Etambutol hanya aktif terhadap sel yang tumbuh dengan khasiat tuberkulostatik.



Etambutol sensitif terhadap galur *M tuberculosis* dan spesies mikobakterium lainnya namun tidak efektif untuk kuman lain, jamur ataupun virus. Resistensi dapat terjadi sangat cepat bila Etambutol digunakan secara tunggal; sedangkan penggunaan Etambutol dikombinasi dengan OAT lain akan sulit menimbulkan resistensi. Konsentrasi hambat minimum Etambutol adalah 1-8  $\mu$ g/mL.

#### FARMAKOKINETIK

Pada pemberian oral sekitar 75-80% Etambutol diabsorpsi dari saluran cerna. Absorpsi cepat bila tidak dipengaruhi oleh makanan. Kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 2-4 jam setelah pemberian. Dosis tunggal 15 mg/kgBB menghasilkan kadar plasma sekitar 2-5  $\mu$ g/ml pada 2-4 jam; tidak menyebabkan akumulasi obat pada pasien dengan fungsi ginjal normal, namun dapat terjadi pada pasien dengan insufisiensi ginjal.

Masa paruh eliminasinya adalah 3-4 jam pada pasien dengan fungsi ginjal normal, sedangkan pada pasien insufisiensi ginjal memanjang hingga 7-8 jam.

Dalam waktu 24 jam, 50% Etambutol diekskresi dalam bentuk utuh melalui urin, 15% sebagai metabolit, berupa derivat aldehid dan asam karboksilat. Bersihan ginjal untuk Etambutol kira-kira 7 ml/menit/kg, menandakan bahwa obat ini selain mengalami filtrasi glomerulus juga disekresi melalui tubuli.

Etambutol tidak dapat menembus sawar darah otak, tetapi pada meningitis TB dapat ditemukan kadar terapi dalam cairan otak.

#### INDIKASI

Etambutol diindikasikan untuk terapi TB, pemberiannya dikombinasi dengan OAT lainnya (Rifampisin, Isoniasid, Pirazinamid, Streptomisin) berdasarkan Pedoman Nasional Penanggulangan TB 2006, Kategori 1, Kategori 2, atau OAT sisipan.

#### DOSIS DAN CARA PEMBERIAN

Untuk dewasa :

Fase intensif 20 mg/kgBB

Fase lanjutan 15 mg/kgBB, 30 mg/kgBB 3x seminggu, atau

BB > 60kg	: 1500 mg
BB 40-60 mg	: 1000 mg
BB < 40 kg	: 750 mg

Untuk anak :

Etambutol tidak direkomendasikan untuk pasien anak usia < 5 tahun, karena efek samping Etambutol yang mempengaruhi penglihatan.

Anak usia 6 – 12 tahun : 10 – 15 mg/kgBB/hari. (dengan ketajaman penglihatan yang baik dan tidak buta warna, serta perlu pengawasan dokter). Usia yang direkomendasikan adalah > 13 tahun.

#### KONTRAINDIKASI

- Anak usia kurang dari 6 tahun
- Neuritis optik
- Penderita hipersensitif terhadap Etambutol

#### PERINGATAN DAN PERHATIAN

- Lakukan pemeriksaan tajam penglihatan dan warna sebelum terapi dan secara periodik selama terapi.
- Apabila terjadi perubahan ketajaman visual, penggunaan Etambutol harus dihentikan.
- Pada penderita dengan gangguan visual seperti katarak, radang mata berulang, neuritis optik, retinopati diabetik, evaluasi perubahan visual lebih sulit dilakukan. Oleh karena itu harus dapat dibedakan dengan pasti antara perubahan visual karena keadaan tersebut dengan perubahan visual karena Etambutol.
- Hati-hati pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal. Dosis harus diturunkan dan disesuaikan dengan kadar Etambutol dalam darah.
- Pada pengobatan jangka panjang pemeriksaan fungsi organ harus dilakukan secara periodik termasuk ginjal, hati, hematopoetik.
- Data keamanan pemakaian Etambutol pada wanita hamil dan menyusui belum cukup.

#### INTERAKSI OBAT

- Kombinasi dengan isoniasid dan piridoksin dapat meningkatkan kadar asam urat darah, hal ini disebabkan penurunan ekskresi asam urat melalui ginjal.
- Pemberian bersama aluminium hidroksida (antasid) pada 13 pasien tuberkulosis menurunkan konsentrasi serum dan ekskresi urin Etambutol sekitar 20% dan 13%. Pemberian Etambutol dianjurkan 4 jam setelah mengkonsumsi aluminium hidroksida. (MML)

