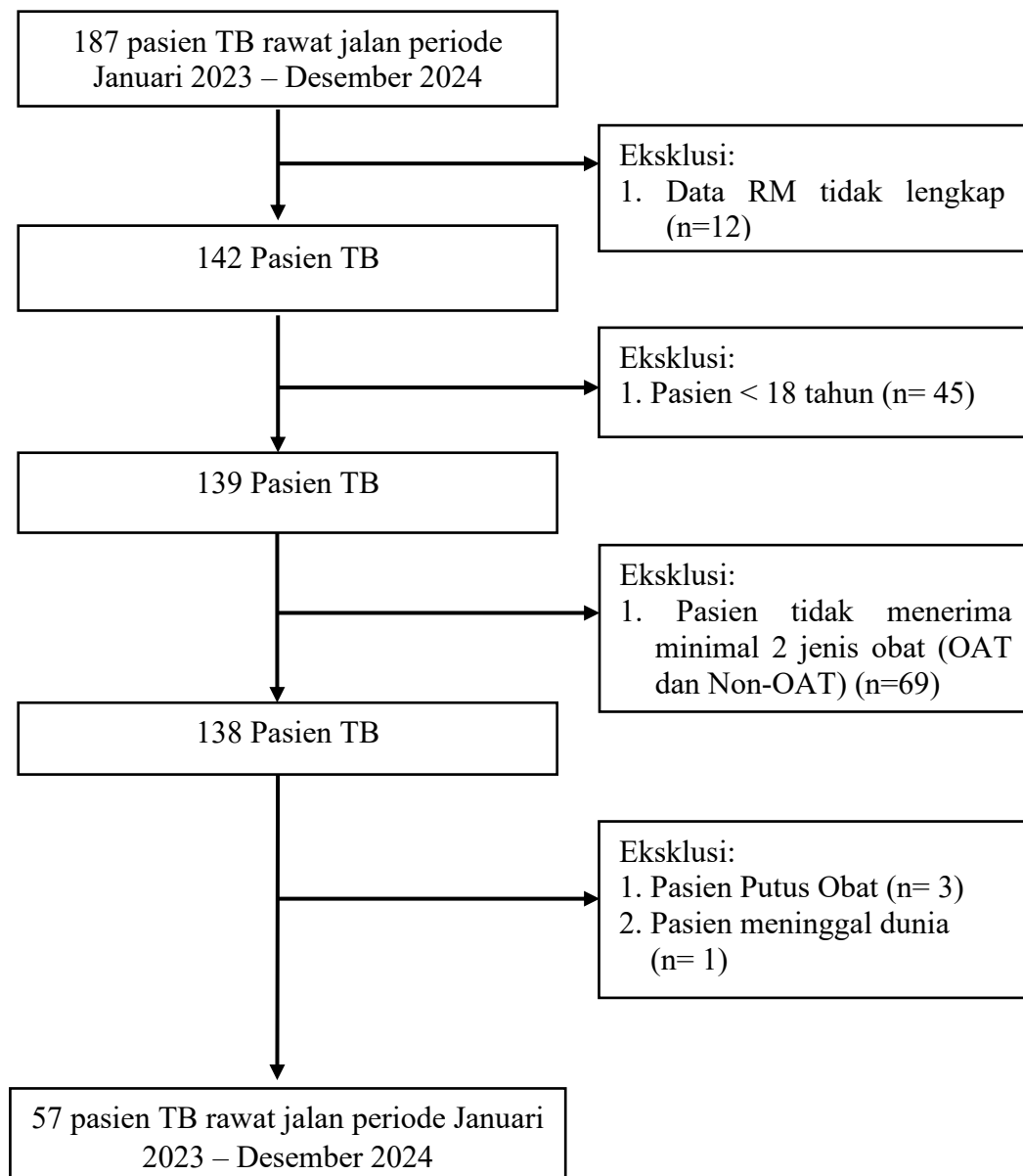


BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Karakteristik Pasien Tuberkulosis



Gambar 4.1 Alur Pemilihan Sampel

Karakteristik pasien tuberkulosis di Puskesmas Simpang IV Sipin periode Januari 2023 – Desember 2024 meliputi jenis kelamin, usia, komorbid, lama menderita, dan durasi pengobatan. Populasi pasien tuberkulosis di Puskesmas Simpang IV Sipin periode Januari 2023 – Desember 2024 berjumlah 187 pasien.

Berdasarkan metode pengambilan data dengan teknik *consecutive sampling* dan dari kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu: pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap, pasien pindah tempat pengobatan, pasien yang mengalami putus obat (tidak menjalani pengobatan sampai selesai), pasien kambuh, pasien dengan TB MDR, dan pasien meninggal dunia, diperoleh jumlah sampel sebanyak 57 pasien yang karakteristiknya akan digambarkan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Karakteristik Sosiodemografi dan Klinis Pasien Tuberkulosis di Puskesmas Simpang IV Sipin Kota Jambi periode Januari 2023 - Desember 2024

Karakteristik	Total, n (%)
Jenis Kelamin	
Laki – Laki	30 (52,6)
Perempuan	27 (47,4)
Usia (tahun) (mean ± SD)	47,98 tahun ± 14,076
≥ 18 – 39	16 (28,1)
40 – 59	29 (50,9)
≥ 60	12 (21,1)
Komorbid	
Tidak ada komorbid	29 (50,9)
1 komorbid:	26 (45,6)
- HIV/AIDS	7 (25,0)
- Diabetes	16 (57,1)
- Hipertensi	3 (10,7)
≥ 1 komorbid:	2 (3,5)
- Hipertensi + Asam urat	1 (3,6)
- HIV + Diabetes Melitus	1 (3,6)
Lama menderita (bulan) median (Min-Max)	6,000 bulan (6,0-7,4)
< 1 tahun	57 (100,0)
≥ 1 tahun	0 (0,0)
Durasi Pengobatan (bulan) median (Min-Max)	6,000 bulan (6,0-7,4)
< 6 bulan	0 (0,0)
≥ 6 bulan – 1 tahun	57 (57,0)
≥ 1 tahun	0 (0,0)
Riwayat Pengobatan	
Baru	57 (100,0)

Berdasarkan tabel 4.1 menunjukkan bahwa sebagian besar pasien tuberkulosis di Puskesmas Simpang IV Sipin Kota Jambi berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 30 orang (52,6%) dan perempuan 27 orang (47,4%). Hal ini menunjukkan bahwa laki-laki lebih banyak menderita TB dibandingkan perempuan. Perbedaan ini dapat dikaitkan dengan faktor gaya hidup, seperti

kebiasaan merokok, paparan lingkungan kerja, atau keterlambatan mencari pengobatan. Data ini sejalan dengan laporan nasional yang menunjukkan prevalensi TB lebih tinggi pada laki-laki yang mana di laporan Kemenkes tahun 2022 menyebutkan bahwa laki-laki memiliki prevalensi TB yang lebih tinggi, yaitu 42,2%. Selain itu, laki-laki berisiko lebih banyak diduga disebabkan gerak dan jam kerja yang lebih tinggi, kebiasaan rokok dan meminum alkohol yang dapat menurunkan imunitas tubuh.⁵¹

Berdasarkan hasil uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov One Sample Test*, variabel usia menunjukkan distribusi normal dari nilai *asympt. Sig (2-tailed)* sebesar $0,200 > (0,05)$ dengan nilai *mean* $47,98 \pm 14,076$ sebagai ukuran pemusatan data yang menunjukkan rata-rata usia dari seluruh pasien TB dalam sampel penelitian. Hal ini dapat dilihat jelas dari hampir sebagian besar pasien tuberkulosis pada penelitian ini yang berusia 40–59 tahun sebanyak 50,9%, diikuti usia ≥ 18 –39 tahun (28,1%), dan ≥ 60 tahun (21,1%). Nilai *mean* 47,98 pada penelitian ini sejalan dengan hasil studi oleh Maheshwari *et al*, (2022) di mana nilai *mean* pada variabel usia yang diperoleh yaitu $44,47 \pm 16,44$ pada pasien TB.⁵² Hal ini sesuai dengan tren nasional bahwa tingginya kasus TB banyak terjadi pada kelompok usia produktif. Kelompok usia produktif merupakan kelompok yang paling banyak terpapar TB, yang dipengaruhi oleh faktor pekerjaan, penurunan imunitas, atau mobilitas tinggi. Selain itu, beberapa penyebab TB banyak terjadi pada usia dewasa dikarenakan pernah terinfeksi TB primer pada waktu kecil akan tetapi tidak dilakukan tindakan preventif dengan baik sehingga muncul pada saat dewasa, serta kemungkinan adanya interaksi dilingkungan pekerjaan dengan penderita TB sehingga mudah tertular.⁵³

Pada penelitian ini, setengah pasien TB tidak memiliki komorbiditas (50,9%). Namun, sebanyak 45,6% pasien memiliki satu komorbiditas, dan 3,5% pasien memiliki dua komorbiditas. Komorbiditas yang paling umum dalam penelitian ini adalah diabetes mellitus (57,1%), diikuti oleh HIV/AIDS (25,0%), hipertensi (10,7%), dan hiperurisemia (3,6%). Sehingga menandakan DM sebagai komorbid yang paling umum dalam kasus TB dan hasil dalam penelitian ini selaras dengan prevalensi TB-DM yang cukup tinggi dibandingkan komorbid lain yaitu

prevalensi TB-DM di Asia Tenggara mencapai 14% dan di Indonesia mencapai 14,8%.⁵⁴ Diabetes mellitus (DM) meningkatkan risiko tuberkulosis (TB) aktif hingga tiga kali lipat melalui berbagai mekanisme yang melemahkan sistem imun dan mempengaruhi respons tubuh terhadap infeksi *M. tuberculosis*. Hiperglikemia kronis pada penderita diabetes menyebabkan disfungsi makrofag, monosit, dan limfosit T *helper* tipe 1 (Th1), yang berperan penting dalam pertahanan imun seluler. Gangguan ini meliputi penurunan kemampuan kemotaksis, fagositosis, dan presentasi antigen, sehingga menghambat pembentukan granuloma yang efektif untuk mengurung dan mengendalikan bakteri TB.⁵⁵

Berdasarkan hasil uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov One Sample Test*, hasil pada variabel lama menderita menunjukkan nilai Asymp. Sig (2-tailed) = 0,000 ($< 0,05$), yang berarti distribusi data tidak normal dan median yang diperoleh adalah 6,0 (6,0-7,4) yaitu lama menderita TB pada pasien didominasi selama 6 bulan yang termasuk dalam kategori <1 tahun dan hal ini sejalan dengan hasil dalam penelitian ini seluruh pasien menderita TB selama <1 tahun (100%). Penelitian oleh Nazmi *et al.* (2025), juga menunjukkan bahwa mayoritas responden menderita TB paru selama <1 tahun (95,2%). Dengan lama menderita TB dari seluruh pasien <1 tahun, hal ini artinya pasien berhasil melewati fase pengobatan standar dengan baik, ditandai hasil pemeriksaan dahak yang positif pada awal diagnosis kemudian menjadi negatif pada akhir pengobatan sehingga durasi penyakit aktif tidak menjadi kronis hingga bertahun-tahun dan meningkatkan risiko komplikasi.

Berdasarkan hasil uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov One Sample Test*, hasil pada variabel durasi pengobatan menunjukkan nilai Asymp. Sig (2-tailed) = 0,000 ($< 0,05$) yang berarti distribusi data tidak normal dan diperoleh median 6,0 (6,0-7,4) artinya pasien menjalani durasi pengobatan dalam rentang ≥ 6 bulan – 1 tahun (100%), yang sesuai dengan durasi standar terapi OAT fase intensif dan fase lanjutan. Hal ini sejalan dengan penelitian Fortuna *et al.* (2022), mayoritas pasien memiliki lama pengobatan selama 6 bulan (65%). Pada pasien dengan durasi pengobatan > 6 bulan disebabkan karena pengecekan BTA pasien masih menunjukkan hasil yang positif pada akhir masa pengobatan bulan ke 6, sehingga pemberian OAT masih terus dilanjutkan.¹⁰ Hasil penelitian yang menunjukkan

semua pasien menyelesaikan pengobatan dalam ≥ 6 bulan – 1 tahun artinya tingkat kepatuhan pengobatan yang baik di kalangan pasien, karena tidak ada pasien yang menghentikan pengobatan sebelum enam bulan atau menjalani terapi melebihi satu tahun. Kepatuhan terhadap jadwal dan regimen pengobatan sangat penting dalam pengendalian TB. Kementerian Kesehatan RI tahun 2024 mencatat bahwa salah satu penyebab meningkatnya kasus tuberkulosis resistan obat (TB RO) adalah ketidakpatuhan pasien dalam mengonsumsi OAT secara teratur. Pada tahun 2024, tercatat sebanyak 12.128 kasus TB RO di Indonesia. TB RO memerlukan pengobatan yang lebih lama dan kompleks, seringkali menggunakan regimen BPL (Bedaquiline, Pretomanid, dan Linezolid) yang memiliki risiko efek samping lebih tinggi serta tingkat keberhasilan lebih rendah dibandingkan TB sensitif obat.⁵⁶

Selain durasi, efek samping OAT juga merupakan tantangan dalam pengobatan TB. Menurut Yayasan KNCV Indonesia (YKI), efek samping yang sering terjadi meliputi nyeri sendi, mual, gangguan penglihatan, serta peningkatan enzim hati.⁵⁷ Penelitian yang dilakukan di BBKPM Makassar juga menunjukkan bahwa nyeri sendi (44,8%), kurang nafsu makan (41,7%), dan mual (40,6%) merupakan efek samping paling umum selama fase intensif pengobatan.⁵⁸ Oleh karena itu, meskipun data ini menunjukkan durasi pengobatan yang ideal, tetap diperlukan monitoring rutin agar pasien tidak mengalami gangguan lanjutan yang dapat menghambat keberhasilan terapi.

Berdasarkan hasil penelitian, riwayat pengobatan pada pasien TB di Puskesmas Simpang IV Sipin menunjukkan bahwa keseluruhan pasien TB adalah pasien baru (100%) dan tidak adanya kasus pasien kambuh dan pasien *drop out* (0%). Pasien baru adalah pasien yang belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (4 minggu). Pasien kambuh adalah pasien TB yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, di diagnosis kembali dengan BTA positif (apusan atau kultur), dan pasien *drop out* adalah pasien yang telah berobat dan putus berobat 2 bulan atau lebih.⁵⁹ Dari data yang didapatkan menunjukkan keberhasilan program penemuan kasus (*case finding*) serta strategi pengobatan yang efektif sehingga

pengobatan sedini mungkin dapat dilakukan untuk pasien baru didukung oleh kesadaran masyarakat.

4.2 Distribusi Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) pada pasien tuberkulosis di Puskesmas Simpang IV Sipin periode Januari 2023-Desember 2024.dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Distribusi Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) pada pasien tuberkulosis di Puskesmas Simpang IV Sipin periode Januari 2023 - Desember 2024

No	Jenis OAT	Jumlah Resep Total, n (%)
1	Rifampisin	114 (33,3)
2	Isoniazid	114 (33,3)
3	Pirazinamid	57 (16,7)
4	Etambutol	57 (16,7)
Jumlah		342 (100,0)

Berdasarkan Tabel 4.2. menunjukkan bahwa jenis OAT yang digunakan adalah rifampisin, isoniazid, pirazinamid dan etambutol. Menurut Dipro *et al* (2005), OAT primer adalah OAT tingkat pertama yang digunakan untuk mengobati tuberkulosis. Obat obat yang tergolong dalam OAT primer antara lain rifampisin, isoniazid, pirazinamid, etambutol dan streptomisin. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penderita TB di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023 - Desember 2024, menggunakan 4 jenis OAT yaitu rifampisin (16,7%), isoniazid (33,3%), pirazinamid (16,7%) dan etambutol (16,7%). Puskesmas Simpang IV Sipin sudah menggunakan OAT KDT (Kombinasi Dosis Tetap) untuk keseluruhan pengobatan TB. Untuk mendukung pemahaman dalam pengobatan, kombinasi obat anti tuberkulosis lini pertama telah disusun dalam bentuk Kombinasi Dosis Tetap (KDT) yaitu OAT KDT RHZE. Rifampisin dan isoniazid memperoleh jumlah persentase pemberian lebih banyak dibandingkan pirazinamid dan etambutol dikarenakan satu tablet KDT RHZE yang digunakan selama fase intensif untuk 2 bulan pertama mengandung Rifampisin 150 mg, Isoniazid 75 mg, Pirazinamid 400 mg, dan Etambutol 275 mg (2RHZE). Sementara itu, untuk tahap lanjutan, terdapat KDT RH yang hanya terdiri dari Rifampisin 150 mg dan Isoniazid

75 mg, yang dikonsumsi selama 4 bulan (4RH). Untuk OAT tunggal (lepasan) sudah tidak diberikan lagi kepada pasien dikarenakan pemberian OAT sudah dalam bentuk satu paket kombipak yaitu KDT RHZE.

Rifampisin adalah salah satu obat golongan antibakteri paling efektif yang digunakan secara luas dalam terapi TB. Rifampisin menjadi dasar terapi TB bertanggung jawab utama untuk mengurangi durasi terapi dari awalnya 12 bulan menjadi 6 bulan. Kelebihan penggunaan rifampisin sebagai terapi utama adalah waktu paruh lebih yang panjang. Selain rifampisin, isoniazid juga merupakan obat anti TB yang paling kuat. Isoniazid adalah salah satu komponen utama pada terapi lini pertama TB paru. Isoniazid bertindak sebagai bakterisida yang sangat efektif dalam pengurangan jumlah bakteri *M. tuberculosis* pada fase awal terapi. Isoniazid sebagai bakterisida bertanggung jawab dalam melawan basil *M. tuberculosis* yang bersifat *metabolically active replicating bacilli* yang merupakan kemampuan *M. tuberculosis* aktif secara metabolisme dan mampu menggandakan diri.³⁵

4.3 Interaksi Obat

Tabel 4.3 Distribusi Tingkatan Interaksi OAT-Non OAT pada Pasien Tuberkulosis di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023 - Desember 2024

Interaksi Obat	Tingkatan	Total, n (%)
OAT – Non OAT	<i>Major</i>	15 (26,3)
	<i>Moderate</i>	15 (26,3)
	<i>Minor</i>	27 (47,4)
Jumlah		57 (100,0)

Hasil analisis terhadap interaksi obat antara OAT (Obat Anti Tuberkulosis) dan Non-OAT menunjukkan bahwa dari total 57 kombinasi pengobatan yang dianalisis, mayoritas berada pada tingkat interaksi ringan (*minor*), yaitu sebanyak 27 kasus atau 47,4%. Interaksi *minor* umumnya tidak menimbulkan konsekuensi klinis yang serius dan tidak memerlukan perubahan besar dalam terapi, tetapi tetap perlu pemantauan secara berkala terhadap respons pasien.

Sementara itu, sebanyak 15 kombinasi obat (26,3%) tergolong dalam tingkat interaksi sedang (*moderate*). Interaksi tingkat sedang ini memiliki potensi untuk mempengaruhi efektivitas atau keamanan terapi, dan biasanya memerlukan

penyesuaian dosis atau pemantauan tambahan. Contohnya adalah kombinasi antara OAT dan obat antidiabetik atau antiretroviral (ARV), di mana risiko perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik cukup tinggi, seperti dilaporkan dalam studi oleh Ayenew *et al.* (2020), yang menyatakan bahwa interaksi antara rifampisin dan ARV seperti efavirenz dapat memicu penurunan efektivitas atau peningkatan toksisitas.⁶⁰

Selanjutnya, 15 kombinasi lainnya (26,3%) termasuk dalam kategori interaksi berat (*major*). Interaksi ini berpotensi menimbulkan efek samping serius, bahkan berbahaya jika tidak ditangani dengan baik. Kombinasi OAT dengan obat seperti efavirenz dan metformin, misalnya, telah diketahui dapat menyebabkan hepatotoksitas atau gangguan metabolisme glukosa.⁶¹ Oleh karena itu, intervensi farmakologis, penyesuaian regimen, dan edukasi pasien menjadi sangat penting untuk mengurangi risiko interaksi major ini.

Tabel 4.4 Distribusi Tingkatan Interaksi OAT – OAT pada Pasien Tuberkulosis di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023 - Desember 2024

Interaksi Obat	Tingkatan	Total, n (%)
OAT – OAT	<i>Major</i>	171 (75,0)
	<i>Moderate</i>	57 (25,0)
Jumlah		228 (100,0)

Hasil analisis terhadap interaksi obat antara sesama OAT (Obat Anti Tuberkulosis) menunjukkan bahwa dari total 228 kombinasi pengobatan yang dianalisis, mayoritas berada pada tingkat interaksi berat (*minor*), yaitu sebanyak 171 kasus (75,0%) dan sisanya berada pada tingkat interaksi sedang (*moderate*) sebanyak 57 kasus (25,0%). Interaksi *major* yang terjadi antara sesama OAT mendominasi dikarenakan OAT rifampisin berinteraksi dengan isoniazid dan pirazinamid dimana pemberian rifampisin dan isoniazid dalam bentuk OAT Kombinasi Dosis Tetap (KDT) dilakukan 2 fase, yaitu pada fase intensif selama 2 bulan lalu fase lanjutan selama 4 bulan dengan total pemberian 114 resep pada penelitian ini dan pemberian rifampisin dan pirazinamid dalam bentuk OAT Kombinasi Dosis Tetap (KDT) hanya pada fase intensif dengan total pemberian 57 resep pada penelitian ini. Interaksi *moderate* antara sesama OAT sebanyak 57 kasus dilatarbelakangi oleh interaksi isoniazid dan etambutol dimana kedua obat ini

diberikan bersamaan dalam bentuk tablet OAT Kombinasi Dosis Tetap (KDT) hanya pada fase intensif 2 bulan pertama.

4.3.1 Interaksi Minor

Tabel 4.5 Tingkat Keparahan Interaksi Obat *Minor* (OAT dan Non-OAT) Pada Pasien TB Di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023- Desember 2024

No.	Kombinasi Obat	Total, n (%)	Mekanisme
1.	Isoniazid + Vitamin B6	12 (44,4)	INH bereaksi langsung dengan bentuk aktif vitamin B6, yaitu piridoksal-5-fosfat (PLP), melalui reaksi kondensasi antara gugus hidrazida INH dan gugus aldehida PLP, membentuk kompleks hidrazon yang tidak aktif secara biologis dan diekskresikan dari tubuh. Akibatnya, kadar PLP menurun dan terjadi defisiensi vitamin B6. ⁶²
2.	Isoniazid Vitamin B kompleks	5 (18,5)	Penggunaan isoniazid dan vitamin B3 memberikan beban metabolik besar terhadap hepatosit karena mengaktifkan jalur yang sama dalam penggunaan ATP dan NADPH dalam jumlah besar, serta mempercepat konsumsi GSH untuk menetralkan ROS. Jika ROS tidak dinetralkan, cadangan GSH habis dan regenerasinya terhambat, menyebabkan kerusakan sel hati dan risiko hepatotoksitas ⁶³
3.	Rifampisin + Ambroksol	4 (14,8)	Rifampisin menginduksi enzim CYP3A4 di hati sehingga mempercepat metabolisme ambroksol. Akibatnya kadar plasma dan efek mukolitiknya berkurang, ⁶⁴

Tabel 4.5 Tingkat Keparahan Interaksi Obat *Minor* (OAT dan Non-OAT) Pada Pasien TB Di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023- Desember 2024 (lanjutan)

No.	Kombinasi Obat	Total, n (%)	Mekanisme
4.	Rifampisin + parasetamol	4 (14,8)	Rifampisin meningkatkan ekspresi dan aktivitas enzim CYP2E1 dan UGT di hati melalui mekanisme induksi genetik. Hal ini mempercepat oksidasi parasetamol menjadi NAPQI dan konjugasi parasetamol menjadi metabolit yang tidak toksik. Sehingga metabolisme parasetamol lebih cepat, dan menurunkan efek teurapetik. ⁶⁵
5.	Isoniazid + salbutamol	2 (7,4)	Isoniazid bersifat MAOI lemah yang menghambat degradasi katekolamin, sekaligus memperlambat metabolisme Salbutamol. Dengan efek agonis β 2-Salbutamol, hal ini meningkatkan aktivitas katekolamin simpatik sehingga memperburuk efek kardiovaskular. ⁶⁶
Total		27 (100,0)	

Pada penelitian ini pemberian vitamin B6 mendominasi sebanyak 44,4% pada pasien TB. Pemberian vitamin B6 pada pasien TB dilatarbelakangi untuk mengatasi efek samping OAT pada terapi TB. Efek samping ini dapat disebabkan oleh obat Rifampisin dan Isoniazid berupa mual dapat disertai dengan muntah serta gejala neuropati perifer akibat isoniazid berupa keluhan nyeri persendian, mati rasa atau kesemutan, merasa ditusuk tusuk, kelemahan otot. Vitamin B6 dalam makanan atau suplemen biasanya berupa piridoksin, piridoksal, atau piridoksamin yang belum memiliki aktivitas koenzim dan harus diaktivasi ke bentuk aktifnya yaitu piridoksal-5-fosfat (PLP). Di dalam sel, vitamin B6 diubah piridoksal-5-fosfat (PLP) oleh enzim piridoksal kinase dengan bantuan ATP.⁶⁷ Isoniazid (INH)

memiliki gugus hidrazida (-CONHNH₂) yang sangat reaktif terhadap gugus karbonil (aldehida atau keton). PLP adalah bentuk aktif vitamin B₆ yang memiliki gugus aldehida (-CHO) pada cincin piridin-nya (C4). Ketika INH dan PLP bertemu, gugus hidrazida INH menyerang gugus aldehida PLP melalui reaksi kondensasi, membentuk ikatan hidrazon (senyawa dengan ikatan C=N antara karbon aldehida dan nitrogen hidrazida). Reaksi ini bersifat kimiawi spontan dan non-enzimatik, menghasilkan kompleks PLP-INH yang stabil dan tidak aktif secara biologis. Kompleks PLP-INH ini larut dalam air dan diekskresikan melalui urin, sehingga menurunkan kadar PLP bebas dalam tubuh. Akibatnya, kadar PLP menurun sehingga terjadi penurunan kadar vitamin B₆ yang dapat menyebabkan efek samping seperti neuropati perifer. Namun, interaksi ini termasuk kategori *minor* sehingga kedua obat ini tetap dapat diberikan dengan aman kepada pasien dikarenakan konsumsi vitamin B₆ digunakan untuk mengatasi efek samping OAT. Hal ini dapat diatasi dengan memberi interval antara waktu pemberian vitamin B₆ dengan pemberian OAT dan untuk lebih lanjut dapat dilakukan penyesuaian dosis vitamin B₆ dengan dosis yang lebih tinggi menjadi 50–100 mg/hari untuk mengimbangi kehilangan PLP akibat reaksi dengan INH.⁶²

Pada penelitian ini pemberian vitamin B kompleks sebanyak 18,5%. Hal ini dilatarbelakangi oleh pada pasien TB yang memerlukan asupan nutrisi yang cukup untuk membantu melawan infeksi dan mempercepat proses pemulihan. Vitamin B kompleks mengandung kombinasi vitamin B₁, B₃, B₆, B₁₂. Kombinasi vitamin B ini bekerja sinergis untuk mendukung regenerasi jaringan, memperbaiki fungsi saraf, dan menjaga kesehatan secara keseluruhan selama masa pengobatan TB sehingga pasien dapat mempertahankan stamina selama pengobatan yang seringkali berlangsung lama. Niasin (vitamin B₃) berfungsi sebagai bahan dasar pembentukan koenzim NAD (nikotinamida adenin dinukleotida) dan NADP (fosfat NAD), yang sangat penting dalam reaksi redoks untuk metabolisme energi di dalam sel.⁶⁸ Isoniazid dimetabolisme di hati melalui dua jalur utama, yaitu jalur asetilasi oleh enzim *N-acetyltransferase 2* (NAT2) yang menghasilkan asetilisoniazid, kemudian diubah menjadi asetilhidrazin, dan jalur hidrolisis langsung menjadi hidrazin. Kedua metabolit ini kemudian dioksidasi oleh enzim CYP2E1 menghasilkan

spesies oksigen reaktif (ROS). Detoksifikasi ROS membutuhkan NADPH dalam proses regenerasi Glutation Sulfhidril (GSH) dari bentuk teroksidasinya (GSSG), serta ATP sebagai energi untuk sintesis dan konjugasi. Di sisi lain, vitamin B3 (niasin) dalam dosis tinggi dimetabolisme secara dominan di hati melalui jalur amidasi menjadi nikotinamida, lalu dikonversi menjadi NAD^+ . Proses amidasi ini mengonsumsi ATP dalam jumlah signifikan dan meningkatkan kadar NAD^+ secara berlebihan. Penggunaan isoniazid dan vitamin B3 memberikan beban metabolik besar terhadap hepatosit karena mengaktifkan jalur yang sama dalam penggunaan ATP dan NADPH, serta mempercepat konsumsi GSH untuk menetralkan ROS, yang menyebabkan kerusakan sel hati dan risiko hepatotoksitas. Namun, interaksi ini dianggap minor karena tidak berdampak signifikan sebab hepatotoksitas akibat kombinasi ini lebih sering terjadi pada dosis tinggi niasin (>1 gram/hari) dan durasi panjang, bukan pada dosis rendah seperti yang ditemukan pada suplemen vitamin B kompleks harian sehingga penggunaan vitamin B kompleks bersamaan dengan isoniazid masih aman, serta dipengaruhi oleh kondisi pasien secara individual, seperti genotipe metabolisme (misalnya asetilator lambat), status nutrisi, dan kondisi hati yang sudah ada sebelumnya.⁶³

Gejala yang umum muncul pada pasien TB adalah batuk dan sesak nafas. Ambroksol diberikan kepada pasien sebagai anti mukolitik untuk mengatasi batuk. Pemberian mukolitik diharapkan dapat mengurangi kekentalan dari dahak sehingga dahak mudah dikeluarkan. Rifampisin adalah induktor kuat enzim sitokrom P450, terutama CYP3A4. Enzim ini bertanggung jawab untuk metabolisme berbagai obat di hati, termasuk ambroksol. Ketika rifampisin diberikan bersamaan, aktivitas enzim CYP3A4 meningkat, sehingga Ambroksol dimetabolisme lebih cepat dan konsentrasi ambroxol dalam plasma menurun sehingga efek mukolitik ambroksol bisa berkurang. Interaksi ini dianggap minor dikarenakan umumnya efeknya tidak signifikan secara klinis pada pasien dikarenakan karena ambroksol memiliki indeks terapi yang cukup luas.⁶⁴ Untuk menghindari kejadian interaksi ini, dapat dilakukan pemberian interval antara waktu konsumsi ambroxol dan waktu konsumsi OAT.

.Parasetamol merupakan obat golongan analgetik-antipireutik. Pasien TB, terutama saat awal diagnosis atau selama fase intensif pengobatan, sering

mengalami demam maupun nyeri akibat proses inflamasi dan infeksi aktif oleh *M. tuberculosis*. Parasetamol bekerja menghambat sintesis prostaglandin sehingga dapat mengurangi nyeri ringan-sedang. Rifampisin adalah antibiotik yang bekerja dengan menginduksi enzim-enzim metabolisme di hati, terutama enzim sitokrom P450 seperti CYP2E1 dan enzim konjugasi seperti UDP-glukuronosiltransferase (UGT). Parasetamol dimetabolisme di hati melalui dua jalur utama: fase I yang melibatkan oksidasi oleh enzim CYP2E1 menghasilkan metabolit toksik N-asetil-p-benzoquinone imina (NAPQI), dan fase II yang melibatkan konjugasi dengan glukuronida dan sulfat oleh enzim UGT dan sulfotransferase untuk membentuk metabolit yang tidak toksik dan mudah diekskresikan. Ketika rifampisin diberikan bersamaan dengan parasetamol, rifampisin meningkatkan ekspresi dan aktivitas enzim CYP2E1 dan UGT di hati melalui mekanisme induksi genetik. Peningkatan aktivitas CYP2E1 mempercepat oksidasi parasetamol menjadi NAPQI, sementara peningkatan aktivitas UGT mempercepat konjugasi parasetamol menjadi metabolit yang tidak toksik. Akibatnya, laju metabolisme parasetamol meningkat, yang menyebabkan penurunan kadar parasetamol dalam plasma dan menurunkan efek antipiretik serta analgesiknya karena obat lebih cepat dieliminasi.⁶⁵ Sehingga dosis parasetamol dapat ditingkatkan maksimal 3-4g/hari sesuai kondisi pasien agar efektivitas parasetamol tetap stabil di dalam tubuh.⁶⁹

Salbutamol umumnya diberikan pada pasien dengan keluhan sesak nafas akibat dari saluran udara pada paru-parunya, batuk, hingga sesak dada yang dapat terjadi pada pasien TB. Isoniazid (INH) dapat bertindak sebagai inhibitor monoamine oksidase (MAOI) lemah, yaitu menghambat enzim monoamine oksidase yang berperan dalam metabolisme neurotransmitter katekolamin seperti norepinefrin dan dopamin. Dengan menghambat MAO, INH menyebabkan peningkatan kadar katekolamin di sinaps saraf, yang berpotensi meningkatkan stimulasi sistem saraf simpatik. Salbutamol adalah agonis selektif reseptor β_2 -adrenergik yang bekerja dengan merelaksasi otot polos bronkus sehingga memperbaiki aliran udara pada pasien asma atau bronkitis. Ketika salbutamol diberikan bersamaan dengan isoniazid, efek stimulasi sistem saraf simpatik menjadi berlipat karena salbutamol meningkatkan pelepasan dan aktivitas katekolamin

melalui aktivasi reseptor β_2 , sementara INH menghambat penguraian katekolamin tersebut dan hal ini dapat meningkatkan risiko overstimulasi sistem saraf simpatik, memperberat efek samping kardiovaskular seperti takikardia, palpitasi, dan hipertensi.⁶⁶ Kadar salbutamol yang meningkat akibat penghambatan metabolisme oleh INH juga dapat memperkuat stimulasi β -adrenergik, sehingga memicu efek samping seperti tremor, kecemasan, dan aritmia jantung. Penggunaan salbutamol dengan isoniazid masih dikategorikan aman dikarenakan efek klinisnya ringan, dapat dimonitor, dan jarang menimbulkan komplikasi serius yang mengancam jiwa pada kebanyakan pasien. Jika gejala kardiovaskular muncul atau memburuk, dokter dapat mempertimbangkan penyesuaian dosis salbutamol.⁷⁰

4.3.2 Interaksi Moderate

Tabel 4.6 Tingkat Keparahannya Interaksi Obat *Moderate* (OAT dan Non – OAT) Pada Pasien TB Di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023 - Desember 2024

No.	Kombinasi Obat	Total, n (%)	Mekanisme
1.	Rifampisin + metformin	6 (40,0)	Rifampisin menginduksi ekspresi transporter organik kation 1 (OCT1) di saluran cerna dan hepatosit. Akibatnya penyerapan dan distribusi metformin ke hati meningkat. Hal ini menguatkan efek hipoglikemik Metformin pada penghambatan glukoneogenesis. ⁷¹
2.	Rifampisin + glimepirid	6 (40,0)	Rifampisin merupakan induktor kuat CYP2C9, isoenzim utama yang memetabolisme glimepirid. Induksi ini mempercepat biotransformasi glimepirid menjadi metabolit inaktif sehingga kadar plasma glimepirid menurun dan efektivitasnya berkurang. ⁷²
3.	Rifampisin + omeprazole	2 (13,3)	Rifampisin menginduksi ekspresi dan aktivitas enzim CYP2C19 di hati yang bertanggung jawab atas metabolisme omeprazole, sehingga mempercepat metabolisme omeprazole menjadi metabolit inaktif. Akibatnya, kadar serum omeprazole menurun secara signifikan, dan menyebabkan penurunan efek terapeutik. ⁷³

Tabel 4.6 Tingkat Keparahan Interaksi Obat *Moderate* (OAT dan Non – OAT) Pada Pasien TB Di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023 - Desember 2024 (lanjutan)

No.	Kombinasi Obat	Total, n (%)	Mekanisme
4.	Pirazinamid + allopurinol	1 (6,7)	Allopurinol menghambat enzim xantin oksidase (XO), termasuk reaksi pengubahan metabolit pirazinamid (asam pirazinoat/POA) oleh XO. Penghambatan ini menyebabkan akumulasi POA dalam tubuh. Kadar POA yang tinggi meningkatkan reabsorpsi asam urat di ginjal dan mengakibatkan efek paradoks berupa peningkatan asam urat serum (hiperurisemia) dan risiko serangan gout. ⁷⁴
Total		15 (100,0)	

Diabetes melitus merupakan kondisi persisten yang terkait dengan melemahnya fungsi imun, sehingga membuat individu lebih rentan terhadap infeksi, termasuk tuberkulosis paru. Alasan utama infeksi tuberkulosis (TB) paru pada individu dengan diabetes melitus (DM) sebagian besar disebabkan oleh terganggunya aktivitas sel imun dan mekanisme pertahanan tubuh, yang meliputi penurunan fungsi epitel pernapasan dan motilitas silia. Perubahan tambahan yang mungkin juga terjadi termasuk berkurangnya fleksibilitas *rebound* paru-paru, berkurangnya kapasitas untuk transportasi karbon monoksida, dan peningkatan produksi karbondioksida endogen. Metformin umumnya diresepkan sebagai pengobatan awal untuk Diabetes tipe 2.⁷⁵ Hal ini pun melatarbelakangi mengapa pemberian metformin sebanyak 40% pada tingkat interaksi obat moderate pada penelitian ini.

Rifampisin, sebagai induktor reseptor nuklir PXR, meningkatkan ekspresi transporter organik kation 1 (OCT1) di saluran gastrointestinal dan hepatosit, yang mempercepat penyerapan dan distribusi metformin ke hati, organ target utamanya. Hal menyebabkan peningkatan eksposur metformin, meskipun eliminasi ginjalnya juga sedikit meningkat. Peningkatan distribusi ke hepatosit memperkuat efek metformin dalam menghambat glukoneogenesis dan menurunkan kadar glukosa

darah, memberikan efek yang menguntungkan dari kombinasi obat yaitu menghasilkan efek penurunan glukosa lebih besar dibanding metformin sendiri. Meskipun efek terapeutik metformin bertambah, pengaruhnya pada penurunan kadar glukosa relatif kecil, tergantung skala respons plafon pada pasien. Efek dari kombinasi ini perlu diperhatikan terutama dalam konteks TB-DM, di mana pengelolaan glikemik diperlukan dan intoleransi gastrointestinal dapat meningkat. Frekuensi efek samping gastrointestinal (mual, diare) dapat terjadi lebih tinggi pada penggunaan metformin dan rifampisin. Namun interaksi ini dikategorikan moderate karena tidak menyebabkan hipoglikemia dan intoleransi gastrointestinal masih dapat dicegah sehingga terapi kombinasi masih dapat diberikan dengan aman. Untuk mengatasi intoleransi gastrointestinal, pasien dianjurkan mengonsumsi metformin dengan makanan dan menjadwalkan waktu minum terpisah dari rifampisin. Pemberian antiemetik dapat dipertimbangkan bila gangguan GI berat muncul.⁷¹

Selain metformin, pasien DM terkadang membutuhkan terapi tambahan jika kontrol glikemik tidak tercapai. Penggunaan glimepirid pada pasien TB di penelitian ini sebanyak 40%. Glimepirid, dari golongan sulfonilurea generasi terbaru, memiliki profil risiko hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan generasi sebelumnya (misalnya glibenklamid), serta efek kerja yang lebih stabil dan jangka panjang. Glimepirid bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas, sehingga menurunkan kadar glukosa darah. Glimepirid terutama dimetabolisme oleh isoenzim CYP2C9 di hati. Rifampisin adalah induktor kuat berbagai isoenzim termasuk CYP2C9 di hati. Penurunan kadar plasma glimepirid akibat induksi enzim oleh rifampisin menyebabkan lebih cepatnya biotransformasi glimepirid menjadi metabolitnya, sehingga menurunkan konsentrasi obat aktif dalam plasma dan efektivitas penurunan glukosa darahnya berkurang. Namun, interaksi ini tidak sampai menghilangkan efek terapeutik glimepirid secara total sehingga pasien yang diberikan glimepirid dan rifampisin dapat dilakukan penyesuaian dosis dengan meningkatkan menjadi 2,5 – 4 mg dengan pemantauan glukosa darah jika diperlukan.⁷²

Omeprazole adalah obat golongan proton pump inhibitor (PPI) yang bekerja dengan menghambat pompa proton H^+/K^+ ATPase pada sel parietal lambung, sehingga mengurangi produksi asam lambung. Setelah diserap, omeprazole dimetabolisme di hati terutama melalui enzim sitokrom P450, dengan kontribusi utama oleh isoenzim CYP2C19, dan sebagian oleh CYP3A4. Metabolisme oleh CYP2C19 menghasilkan 5-hidroksi-omeprazole, sedangkan metabolisme oleh CYP3A4 menghasilkan omeprazole sulfon, keduanya merupakan metabolit yang tidak aktif secara farmakologis. Dengan demikian, aktivitas enzim CYP2C19 secara langsung menentukan lamanya dan kekuatan efek terapi omeprazole dalam menekan sekresi asam lambung.⁷³ Rifampisin bertindak sebagai induktor kuat enzim CYP2C19 melalui aktivasi reseptor nuklir Pregnane X Receptor (PXR). Rifampisin masuk ke dalam hepatosit dan berikatan dengan PXR, membentuk kompleks yang selanjutnya berpindah ke inti sel dan menginduksi transkripsi gen CYP2C19. Proses ini menyebabkan peningkatan produksi enzim CYP2C19, baik dari sisi jumlah maupun aktivitasnya. Ketika rifampisin diberikan bersamaan dengan omeprazole, rifampisin menginduksi ekspresi dan aktivitas enzim CYP2C19, sehingga mempercepat metabolisme omeprazole menjadi metabolit inaktif. Akibatnya, kadar serum omeprazole menurun secara signifikan, yang menyebabkan penurunan efek omeprazole dalam menekan sekresi asam lambung dan penurunan efek terapeutik omeprazole. Meskipun penurunan kadar omeprazole dapat mengurangi efektivitas terapi, efek samping serius jarang terjadi sehingga interaksi ini tergolong *moderate* dan dapat dikelola dengan penyesuaian terapi yaitu meningkatkan dosis omeprazole menjadi 40 mg sekali sehari. Peningkatan dosis ini bertujuan untuk mencapai kadar plasma omeprazole yang cukup untuk memberikan efek penghambatan asam lambung yang optimal dan hal ini harus dilakukan dengan pemantauan gejala klinis pasien.⁴¹

Hiperurisemia merupakan kadar asam urat dalam darah yang melebihi batas normal dan allopurinol salah satu obat pilihan untuk menghambat produksi asam urat. Pirazinamid merupakan prodrug yang diaktifkan oleh enzim bakteri menjadi asam pirazinoat atau *pyrazinoic acid* (POA), yang selanjutnya memberikan efek antimikroba melalui mekanisme gangguan keseimbangan pH intraseluler pada

Mycobacterium tuberculosis. POA juga memiliki efek samping sistemik karena dapat menghambat sekresi asam urat di tubulus ginjal dan meningkatkan reabsorpsinya, sehingga menyebabkan peningkatan kadar asam urat serum. Allopurinol sebagai inhibitor xanthine oxidase, mekanisme kerjanya berupa penghambatan enzim *xanthine oxidase* (XO), yang mengoksidasi hipoksantin menjadi xantin dan xantin menjadi asam urat. Dikarenakan allopurinol menghambat *xanthine oxidase*, enzim yang juga menghidroksilasi POA menjadi 5-OH-POA, penggunaan allopurinol menyebabkan peningkatan konsentrasi asam pirazinoat dalam tubuh. Peningkatan kadar POA akan menyebabkan peningkatan kadar asam urat serum (hiperurisemia) yang dapat memicu artralgia atau serangan gout, khususnya pada pasien yang sebelumnya telah memiliki riwayat asam urat tinggi. Pemberian allopurinol memperburuk efek retensi asam urat dari pirazinamid karena meningkatkan POA. Hal ini disebut "efek paradoks" karena efek yang muncul justru berlawanan dengan tujuan terapi. Interaksi ini dikategorikan sebagai interaksi sedang (*moderate*) karena meskipun tidak membahayakan nyawa, tetap dapat memicu efek samping klinis yang signifikan. Solusi klinis untuk menangani interaksi ini meliputi pemantauan kadar asam urat secara berkala, penggunaan obat penurun asam urat seperti allopurinol dengan dosis yang disesuaikan berdasarkan fungsi ginjal jika hiperurisemia tidak terkontrol.⁷⁴

Tabel 4.7 Tingkat Keparahan Interaksi Obat *Moderate* (OAT-OAT) Pada Pasien TB Di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023 - Desember 2024

No.	Kombinasi Obat	Total, n(%)	Mekanisme
1.	Isoniazid Etambutol	+ 57 (100)	Isoniazid dapat mengganggu metabolisme vitamin B6 sehingga meningkatkan risiko neuropati perifer. Etambutol memiliki efek toksik langsung pada saraf optik. Penggunaan kedua obat ini dapat meningkatkan risiko kerusakan saraf sehingga efek samping neurologis menjadi lebih berat. ¹¹
Total		57 (100)	

Isoniazid dapat meningkatkan risiko dan keparahan neuropati optik yang disebabkan oleh etambutol, serta memperbesar kemungkinan kerusakan saraf

perifer yang merupakan efek dari interaksi kedua obat tersebut.¹¹ Mekanisme toksisitas etambutol terutama terkait dengan gangguan rantai respirasi mitokondria pada saraf optik, menyebabkan kerusakan pada serabut saraf yang mengakibatkan penurunan ketajaman penglihatan dan gangguan persepsi warna, khususnya buta warna merah-hijau. Sementara itu, isoniazid menurunkan kadar vitamin B6 (piridoksin) yang esensial untuk fungsi saraf, sehingga defisiensi vitamin B6 memperparah neuropati perifer dan memperlambat proses penyembuhan neuropati optik yang sudah terjadi akibat etambutol. neuropati optik yang timbul dari penggunaan antara isoniazid dan etambutol cenderung lebih berat dan sembuh lebih lambat dibandingkan jika hanya menggunakan etambutol saja, sehingga jika terjadi neuritis optik berat.⁷⁶ Namun efeknya tidak terlalu signifikan secara klinis dan masih dapat diatasi sehingga digolongkan interaksi *moderate*. Karena OAT (Obat Anti Tuberkulosis) saat ini sudah diberikan dalam bentuk *fixed-dose combination* (FDC), solusi untuk mengatasi interaksi ini adalah pemberian suplementasi vitamin B6 dengan dosis tinggi secara rutin selama terapi untuk mencegah defisiensi piridoksin dan meminimalkan risiko neuropati, serta pemantauan ketat fungsi penglihatan dan tanda-tanda neuropati secara berkala. Jika gejala neuropati optik muncul, evaluasi harus segera dilakukan berdasarkan tingkat keparahan dan respons pasien.⁷⁷

4.3.3 Interaksi Major

Tabel 4.8 Tingkat Keparahan Interaksi Obat *Major* (OAT dan Non-OAT) Pada Pasien TB Di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023 - Desember 2024

No.	Kombinasi Obat	Total, n (%)	Mekanisme
1.	Rifampisin + Dolutegravir	8 (53,3)	Rifampisin menginduksi aktivasi PXR yang meningkatkan ekspresi CYP3A4 dan UGT1A1. Akibatnya mempercepat biotransformasi ke metabolit glukuronida/inaktif sehingga kadar dolutegravir menurun drastis dan menurunkan efektivitas terapi pengobatan. ⁷⁸
2.	Rifampisin + amlodipine	3 (20,0)	Rifampisin melalui aktivasi PXR meningkatkan ekspresi CYP3A4 dan transporter P-gp. Karena amlodipin termetabolisme oleh CYP3A4, induksi

Tabel 4.8 Tingkat Keparahan Interaksi Obat *Major* (OAT dan Non-OAT) Pada Pasien TB Di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023 - Desember 2024 (lanjutan)

No.	Kombinasi Obat	Total, n (%)	Mekanisme
			oleh rifampisin mempercepat degradasinya, dan peningkatan P-gp mempercepat refluks amlodipin. Akibatnya konsentrasi serum amlodipin turun dan efek antihipertensinya berkurang signifikan. ⁷⁹
3.	Isoniazid + insulin glargine (lantus/levemir)	2 (13,3)	Isoniazid memicu resistensi insulin dengan mengganggu siklus Krebs (menurunkan NAD ⁺ intrasel) dan merangsang hormon kontra-regulator seperti glukagon. Selain itu, INH meningkatkan stres oksidatif yang memodifikasi sinyal insulin (menurunkan fosforilasi tirosin pada IRS). Akibatnya, insulin glargine yang disuntikkan kurang efektif dalam menurunkan glukosa darah. ⁸⁰
4.	Isoniazid + insulin aspart (novorapid)	2 (13,3)	Isoniazid dapat berikatan dengan situs allosterik reseptor atau menyebabkan perubahan konformasi reseptor melalui modifikasi post-translasi, sehingga aktivitas tirosin kinase menjadi berkurang. Hal ini menurunkan kemampuan reseptor untuk memfosforilasi IRS-1 pada residu tirosin, yang menyebabkan sinyal insulin tidak diteruskan secara efektif ke dalam sel. Hal ini menyebabkan efek terapeutiknya menurun dalam kerjanya sebagai insulin aspart yaitu analog insulin kerja cepat karena tidak dapat diabsorpsi secara cepat. ⁸¹
Total		15 (100,0)	

Infeksi HIV secara langsung menurunkan fungsi sistem imun, khususnya melalui destruksi limfosit CD4⁺, yang berperan penting dalam mengendalikan infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Akibatnya, orang dengan HIV memiliki risiko jauh lebih tinggi untuk mengalami aktivasi TB laten menjadi TB aktif. Dolutegravir merupakan *Integrase Strand Transfer Inhibitor* (INSTI) yang bekerja dengan

menghambat integrasi DNA virus HIV ke dalam genom sel inang, sebuah langkah penting dalam replikasi virus. Dolutegravir menjadi bagian dari regimen lini pertama ARV dalam terapi HIV kombinasi TLD (Tenofovir + Lamivudin + Dolutegravir). Dolutegravir (DTG) adalah obat antiretroviral golongan integrase inhibitor yang dimetabolisme terutama oleh enzim UGT1A1 (80%) dan sebagian kecil oleh CYP3A4 (20%) di hati. Rifampisin, sebagai induktor kuat enzim metabolisme obat di hati, khususnya enzim fase I (CYP3A4) dan fase II (UGT1A1). Mekanisme induksi enzim ini terjadi melalui aktivasi reseptor inti *Pregnane X Receptor* (PXR). Di inti, kompleks PXR-RXR α merekrut koaktivator transkripsi seperti SRC-1 dan HNF4 α yang meningkatkan ekspresi gen-gen yang mengkode enzim CYP3A4 dan UGT1A1. Peningkatan ekspresi dan aktivitas enzim ini menyebabkan metabolisme dolutegravir menjadi lebih cepat. Dengan induksi enzim CYP3A4 dan UGT1A1 oleh rifampisin, metabolisme dolutegravir menjadi metabolit inaktif meningkat secara signifikan, sehingga kadar plasma dolutegravir menurun drastis. Penurunan kadar ini dapat menyebabkan penurunan efek terapeutik dolutegravir sehingga meningkatkan risiko kegagalan terapi dan resistensi HIV. Interaksi rifampisin dengan dolutegravir termasuk dalam klasifikasi tingkat *major* dikarenakan penurunan konsentrasi obat antiretroviral di bawah kadar terapeutik berpotensi memicu resistensi HIV, yang sulit diatasi dan dapat meningkatkan mortalitas. Dosis dolutegravir dapat digandakan sebanyak 50 – 100 mg per harinya jika diberikan dengan rifampisin dengan tujuan meningkatkan keberhasilan efektivitas terapi antiretroviral.⁷⁸ Meskipun obat ini dapat menimbulkan interaksi major, tetapi obat ini termasuk kedalam terapi ARV yang harus tetap diberikan sampai dikarenakan penderita HIV mengonsumsi obat seumur hidup. Maka dari itu penggunaan dolutegravir mendominasi sebanyak 53,3% pada tingkat interaksi *major*.

Peradangan kronik dan stres oksidatif akibat TB dapat menyebabkan disfungsi endotel, vasokonstriksi, dan peningkatan tekanan darah sistemik. Hal ini dapat menyebabkan potensi hipertensi pada pasien TB sehingga melatarbelakangi pemberian amlodipin pada penelitian ini sebanyak 20%. Amlodipin termasuk golongan antagonis kalsium dihidropiridin yang memiliki durasi kerja panjang,

efek vasodilatasi perifer yang baik, dan minimal efek samping pada saluran napas. Rifampisin merupakan antibiotik lini pertama untuk tuberkulosis yang bekerja sebagai induktor kuat enzim sitokrom P450 (CYP3A4), yaitu enzim utama yang terlibat dalam metabolisme berbagai obat termasuk amlodipin. Amlodipin adalah antagonis kalsium dihidropiridin yang digunakan dalam terapi hipertensi dan dimetabolisme secara luas di hati melalui enzim CYP3A4 menjadi metabolit tidak aktif. Ketika rifampisin dikonsumsi, ia bertindak sebagai agonis dari *pregnane X receptor* (PXR), yaitu reseptor nuklir yang berfungsi sebagai sensor xenobiotik dalam tubuh. Aktivasi PXR oleh rifampisin menyebabkan peningkatan transkripsi gen-gen yang mengkode enzim CYP3A4 dan transporter P-glikoprotein (P-gp). Peningkatan ekspresi CYP3A4 di hati mempercepat metabolisme amlodipin menjadi bentuk tidak aktif, sementara P-gp di usus dan hati meningkatkan efluks amlodipin sehingga menurunkan absorpsi dan mempercepat eliminasi obat tersebut. Akibatnya, konsentrasi amlodipin dalam serum menurun drastis, dan kadar efektif obat dalam tubuh tidak tercapai untuk menghasilkan efek penurunan tekanan darah. Interaksi ini digolongkan sebagai interaksi *major* karena berdampak signifikan secara klinis dan berpotensi membahayakan pasien akibat kegagalan pengobatan hipertensi yang menyebabkan tekanan darah yang memburuk, peningkatan risiko krisis hipertensi, edema paru, bahkan komplikasi kardiovaskular serius. Dosis amlodipin dapat dipertimbangkan untuk ditingkatkan secara bertahap dengan monitoring tekanan darah ketat, maksimal sampai 10 mg/hari. Jika kontrol tekanan darah tetap gagal, maka perlu dipertimbangkan mengganti pemberian amlodipin dengan golongan antihipertensi lain seperti ACE *inhibitor*, ARB, atau *beta blocker*.⁷⁹

Isoniazid memicu mekanisme resistensi insulin. Isoniazid dapat memblokir langkah-langkah kunci siklus Krebs yang memerlukan NAD⁺ sekaligus merangsang sekresi hormon kontra-regulator seperti glukagon. Akibatnya, kadar ATP intrasel menurun dan metabolisme energi terganggu, menurunkan respons sel terhadap sinyal insulin. Selain itu, isoniazid menyebabkan stres oksidatif dan aktivasi jalur sinyal stres seluler (misalnya peningkatan fosforilasi residu serin pada protein adaptornya) yang dapat menekan fosforilasi tirosin pada insulin *receptor*

substrate. Sehingga dari mekanisme ini, reseptor insulin menjadi kurang responsif (terjadi resistensi insulin) menyebabkan insulin glargine yang disuntikkan tidak dapat menurunkan glukosa darah dengan optimal. Interaksi ini digolongkan *major* dikarenakan dapat menyebabkan memburuknya kontrol glikemik pasien TB-DM karena berisiko menimbulkan hiperglikemia berat yang memperburuk prognosa TB dan komplikasi diabetes. Peningkatan resistensi insulin berarti kadar glukosa darah puasa dan postprandial cenderung tetap tinggi meski pasien mendapat insulin *glargine*. Pengelolaan terapi dapat dilakukan dengan menaikkan dosis insulin yang dipakai atau menambah insulin prandial bila insulin *glargine* sekali sehari tidak mencukupi, dan pemantauan HbA1c serta glukosa darah dilakukan lebih sering untuk menilai kebutuhan insulin.⁸⁰

Insulin *aspart* sebagai analog insulin kerja cepat, bergantung pada kecepatan absorpsi subkutan dan aktivasi reseptor insulin yang optimal yang memungkinkan absorpsi lebih cepat dengan waktu paruh absorpsi 10–15 menit dan puncak konsentrasi plasma dalam 1–3 jam. Namun, isoniazid mengganggu proses ini melalui dua mekanisme utama: inhibisi fosforilasi tirosin pada reseptor insulin, dan induksi stres oksidatif yang merusak kaskade sinyal pascareseptor. Normalnya, saat insulin berikatan dengan reseptor insulin di membran sel target, domain tirosin kinase pada subunit beta reseptor diaktifkan melalui proses autofosforilasi pada residu tirosin yang memicu aktivasi protein adaptor IRS (*Insulin Receptor Substrate*), yang kemudian melanjutkan kaskade sinyal melalui jalur PI3K/Akt untuk mengatur translokasi GLUT4 dan meningkatkan penyerapan glukosa ke dalam sel.⁸² Secara molekuler, isoniazid dapat berikatan dengan situs allosterik reseptor atau menyebabkan perubahan konformasi reseptor melalui modifikasi post-translasi, sehingga aktivitas tirosin kinase menjadi berkurang. Hal ini menurunkan kemampuan reseptor untuk memfosforilasi IRS-1 pada residu tirosin, yang menyebabkan sinyal insulin tidak diteruskan secara efektif ke dalam sel. Selain itu, isoniazid juga meningkatkan produksi radikal bebas (*reactive oxygen species*/ROS) yang mengaktifkan enzim serin kinase seperti JNK dan IKK β . Enzim ini memfosforilasi IRS-1 pada residu serin, yang menghambat sinyal insulin. Akibatnya, translokasi GLUT4 ke membran sel berkurang, sehingga penyerapan

glukosa ke dalam sel menurun dan terjadi resistensi insulin. Interaksi ini diklasifikasikan sebagai *major* karena penurunan efektivitas insulin aspart >30%, dan berpotensi menyebabkan komplikasi akut yang mengancam nyawa. Efek klinis yang muncul termasuk risiko komplikasi serius seperti resistensi insulin dan hiperglikemia berat yang beresiko dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas, terutama pada pasien dengan tuberkulosis dan diabetes melitus. Dapat dilakukan penyesuaian dosis insulin *aspart* (naikkan 10–20% secara bertahap dengan pemantauan glukosa ketat setiap 72 jam selama 2 minggu pertama terapi) dan terapi adjuvan (misal, metformin untuk meningkatkan sensitivitas insulin).⁸¹

Tabel 4.9 Tingkat Keparahan Interaksi Obat *Major* (OAT-OAT) Pada Pasien TB Di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023 – Desember 2024

No.	Kombinasi Obat	Total, n(%)	Mekanisme
1.	Rifampisin + Isoniazid	114 (66,7)	Rifampisin menginduksi hidrolase dengan meningkatkan produksi hidrazin yang bersifat hepatotoksik, sehingga ketika dikombinasikan dengan isoniazid risiko hepatotoksisitas menjadi lebih tinggi dibandingkan saat diberikan secara individu. ¹¹
2.	Rifampisin + Pirazinamid	57 (33,3)	Interaksi antara rifampisin dengan pirazinamid mengakibatkan efek aditif dan efek sinergis pada kerusakan hepatosit karena keduanya menargetkan hepatosit melalui jalur oksidatif yang sama, meningkatkan risiko hepatotoksisitas hingga tiga kali lipat dibandingkan penggunaan tunggal, dan dalam kasus hepatotoksisitas berat dapat menyebabkan gagal hati akut. ⁸³
Total		171 (100,0)	

Rifampisin mengaktivasi sistem enzim mikrosomal hati yang menginduksi hidrolase isoniazid, sehingga meningkatkan produksi hidrazin ketika kedua obat dikombinasikan, dan hal ini mengakibatkan risiko hepatotoksisitas meningkat 2-3 kali lipat saat rifampisin dan isoniazid diberikan bersamaan dibandingkan penggunaan tunggal dari satu jenis obat saja.¹¹ Rifampisin mempercepat

metabolisme normal melalui jalur N-acetyltransferase 2 (NAT2), tetapi juga menginduksi jalur hidrolisis alternatif yang langsung menghasilkan hidrazin, metabolit yang dapat menyebabkan kerusakan hepatosit ireversibel melalui pembentukan ikatan kovalen dengan makromolekul hati dan deplesi glutathione. Selain itu, rifampisin juga menghambat *Bile Salt Exporter Pump* (BSEP) yang berkontribusi terhadap hiperbilirubinemia terkonjugasi.⁸⁴ Rifampisin dan isoniazid diberikan dalam bentuk kombinasi OAT FDC karena manfaatnya yang lebih besar. Meskipun rifampisin dapat meningkatkan risiko efek samping pada hati akibat isoniazid, kebanyakan pasien tidak mengalami masalah hati ketika menggunakan kombinasi ini. Namun, pemantauan yang ketat tetap diperlukan, termasuk melakukan tes fungsi hati, khususnya untuk pasien yang memiliki masalah fungsi hati atau yang merupakan asetilator lambat isoniazid. Solusi untuk mengatasi interaksi ini adalah dengan melakukan pemantauan fungsi hati secara ketat melalui pengukuran SGOT/SGPT setiap 2-4 minggu selama fase intensif, pemberian suplemen hepatoprotektor seperti kurkuma dapat mengurangi stres oksidatif dan melindungi hepatosit, serta pemberian vitamin B6 (50-100 mg/hari) untuk mencegah neuropati perifer yang dapat diperparah oleh kombinasi ini. Jika terjadi hepatotoksitas berat (peningkatan SGOT/SGPT >3 kali batas normal dengan gejala klinis), OAT harus dihentikan sementara dan dapat dikonsumsi kembali secara bertahap sambil terus memantau fungsi hati hingga kembali normal.⁸⁵

Interaksi antara rifampisin dan pirazinamid secara sinergis meningkatkan risiko hepatotoksitas melalui mekanisme yang bersifat aditif dan memiliki efek kumulatif pada kerusakan hepatosit. Pirazinamid dimetabolisme oleh enzim amidase menjadi asam pirazinoat (*pyrazinoic acid*) dan selanjutnya menjadi 5-hidroksi-asam pirazinoat (*5-hydroxy-pyrazinoic acid*) oleh *xanthine oxidase*, dan menyebabkan hepatotoksitas melalui mekanisme stres oksidatif, deplesi glutathione, peningkatan malondialdehyde dan protein karbonil, serta induksi apoptosis hepatosit. Sementara itu, rifampisin sebagai induktor enzim CYP450 tidak secara signifikan mengubah metabolisme pirazinamid, namun berkontribusi pada hepatotoksitas melalui jalur yang berbeda yaitu dengan

menyebabkan gangguan transportasi bilirubin dan pembentukan metabolit reaktif.⁸³ Ketika rifampisin dan pirazinamid digunakan bersamaan, efek hepatotoksik menjadi aditif dan sinergis karena keduanya menargetkan hepatosit melalui jalur oksidatif yang sama, menyebabkan peningkatan risiko hepatotoksisitas hingga tiga kali lipat dibandingkan penggunaan tunggal, dengan manifestasi berupa peningkatan enzim hati, hiperbilirubinemia, dan dalam kasus berat dapat menyebabkan gagal hati akut.⁸⁴ Dikarenakan rifampisin dan pirazinamid diberikan dalam bentuk OAT *Fixed Dose Combination* (FDC) solusi untuk mengatasi interaksi ini dapat dilakukan pemantauan fungsi hati secara ketat setiap 2-4 minggu selama fase intensif dengan pengukuran rutin SGOT/SGPT dan bilirubin, pemberian agen hepatoprotektor seperti N-acetylcysteine (100-300 mg/hari), silymarin (150-300 mg/hari), atau ekstrak kurkuma (temulawak) yang dapat mengurangi insiden hepatotoksisitas. Jika terjadi hepatotoksisitas berat dengan peningkatan enzim hati lebih dari batas normal disertai gejala klinis, terapi harus dihentikan sementara dan dilakukan pemantauan fungsi hati yang ketat agar pasien dapat mengonsumsi kembali OAT dengan aman.⁸⁵

4.4 Hubungan Jenis Obat OAT-Non OAT dengan Tingkat Interaksi Obat pada Pasien Tuberkulosis di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023-Desember 2024

Tabel 4.10 Hubungan Variabel dengan Tingkat Interaksi Obat pada Pasien Tuberkulosis di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023 - Desember 2024

Variabel	Interaksi Obat		P Value	OR
	Major	Moderate- Minor		
Usia			0,670	
≥ 18-39 tahun	3 (20,0)	13 (31,0)		
40-59 tahun	8 (53,3)	21 (50,0)		
≥ 60 tahun	4 (26,7)	8 (19,0)		
Jenis Kelamin			1,000	1,039 (0,319-3,386)
Laki-Laki	8 (53,0)	22 (52,4)		
Perempuan	7 (46,7)	20 (47,6)		
Komorbid			0,000	-
Tidak Ada	0 (0,0)	29 (6,09)		
Komorbid				
1 Komorbid	14 (93,3)	12 (28,6)		
≥ 1 Komorbid	1 (6,7)	1 (2,4)		

Tabel 4.10 Hubungan Variabel dengan Tingkat Interaksi Obat pada Pasien Tuberkulosis di Puskesmas Simpang IV Sipin Periode Januari 2023 - Desember 2024 (lanjutan)

Variabel	Interaksi Obat		P Value	OR
	Major	Moderate- Minor		
Lama Menderita			-	-
< 1 tahun	15 (100,0)	42 (100,0)		
> 1 tahun	0 (0,0)	0 (0,0)		
Durasi Pengobatan			-	-
< 6 bulan	0 (0,0)	0 (0,0)		
≥ 6 bulan – 1 tahun	15 (100,0)	42 (100,0)		
≥ 1 tahun	0 (0,0)	0 (0,0)		
Riwayat Pengobatan	15 (100,0)	42 (100,0)		
Baru				
Cek Sputum			-	-
Negatif	15 (100,0)	42 (100,0)		
Positif	0 (0,0)	0 (0,0)		

Hasil pengujian terhadap variabel usia menunjukkan nilai p sebesar ($p = 0,670$) $> 0,05$ tidak berhubungan terhadap tingkat interaksi obat. Artinya, tidak terdapat perbedaan bermakna pada tingkat interaksi obat dengan usia. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Heysell *et al.* (2010), yang juga tidak menemukan hubungan signifikan antara kelompok usia dengan risiko interaksi obat pada pasien TB ($p = 0,49$).⁸⁶ Namun hal ini tidak menghalangi faktor usia berpotensi mempengaruhi interaksi obat, dimana pada penelitian Dewi *et al.* (2025), pasien lansia lebih berpotensi mengalami interaksi obat dan terdapat hubungan antara usia dengan kejadian interaksi obat ($p = 0,003$). Hal ini disebabkan pada pasien lansia terjadi penurunan fungsi organ dan perubahan komposisi tubuh yang menyebabkan penurunan metabolisme serta eliminasi obat yang memicu akumulasi obat atau metabolit aktif, sehingga satu obat lebih mudah mempengaruhi efek obat lain dan memicu interaksi obat.⁸⁷ Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara usia dengan tingkat interaksi obat yang dapat disebabkan oleh pengelompokan usia yang terdapat kategori usia dewasa muda, tidak dibuat menjadi kategori dewasa lanjut dan lansia saja, selain itu jumlah pasien lansia yang lebih sedikit dibandingkan kategori kategori usia yang lain membuat hasil uji statistik tidak cukup kuat untuk mendeteksi perbedaan nyata.

Demikian pula, hasil pengujian terhadap variabel jenis kelamin menunjukkan nilai p sebesar ($p = 1,000$) $> 0,05$ menunjukkan bahwa jenis kelamin tidak berhubungan terhadap tingkat interaksi obat. Artinya, tidak terdapat perbedaan bermakna pada tingkat interaksi obat dengan jenis kelamin. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Resende *et al.*, (2021) yang menyatakan tidak ada hubungan signifikan antara jenis kelamin dan jumlah interaksi obat ($P > 0.05$).⁸⁸ Hasil *odds ratio* (OR) pada penelitian ini menunjukkan laki – laki beresiko mengalami interaksi obat dibandingkan perempuan OR=1,039 (95% CI;0,319–3,386), $p= 0,949$). Pada penelitian yang dilakukan oleh Haq *et al.* (2020), jenis kelamin dengan tingkat interaksi obat menunjukkan hubungan yang signifikan dan pasien laki-laki memiliki risiko 1,9 kali lebih tinggi mengalami interaksi *major* dibandingkan perempuan (OR = 1,9 (95% CI 1,2-3,0; $p = 0.007$). Laki-laki lebih beresiko mengalami kejadian interaksi obat dapat disebabkan oleh gaya hidup seperti merokok dan konsumsi alkohol yang memicu perubahan aktivitas enzim metabolisme obat dan memengaruhi fungsi organ metabolik sehingga meningkatkan risiko terjadinya interaksi obat. Selain itu, enzim CYP1A2 dan CYP2E1 yang berperan pada metabolisme berbagai obat menjadi lebih tinggi aktivitasnya pada laki-laki sehingga dapat menyebabkan perbedaan dalam laju metabolisme obat dan hal ini menunjukkan jenis kelamin berpotensi mempengaruhi risiko interaksi obat.⁸⁹ Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan tingkat interaksi obat yang dapat disebabkan oleh keterbatasan jumlah sampel dimana penelitian ini memiliki jumlah total sampel yang sedikit ($n=57$) sehingga dibutuhkan populasi yang lebih besar untuk menemukan perbedaan yang bermakna pada uji statistik *chi square*.

Berbeda dengan dua variabel di atas, komorbiditas berhubungan terhadap tingkat interaksi obat ($p = 0,000$) $< 0,05$, sehingga H_a diterima. Artinya, terdapat perbedaan bermakna pada tingkat interaksi obat dengan komorbiditas dalam penelitian ini yang dapat dilihat dari pasien dengan komorbid memiliki persentase interaksi obat yang lebih tinggi. Temuan ini sesuai dengan penelitian Noor *et al.*, (2020) yang melaporkan bahwa pasien TB dengan komorbiditas memiliki risiko interaksi obat yang lebih tinggi, dengan OR = 5,8 (95% CI: 1,4-23,1, $p = 0,01$).⁹⁰

Hal ini membuktikan bahwa komorbid memang berpengaruh secara signifikan terhadap tingkat interaksi obat dikarenakan keberadaan komorbiditas yang dapat meningkatkan kompleksitas terapi sehingga berpotensi menimbulkan interaksi obat.⁹¹

Pasien TB dalam penelitian ini menderita TB <1 tahun. Hal ini membuktikan bahwa variabel lama menderita tidak selalu berhubungan secara signifikan terhadap tingkat interaksi obat pada pasien TB, terutama dalam hasil data dalam kategori yang homogen seperti pada penelitian ini. Hal ini disebabkan efektivitas program penanggulangan TB di Puskesmas Simpang IV Sipin, di mana deteksi dini dan penatalaksanaan cepat berhasil menjangkau pasien pada fase awal diagnosa penyakit sehingga pasien tidak menderita TB dengan durasi yang panjang. Pasien yang baru terdiagnosis TB akan langsung masuk ke dalam regimen pengobatan standar Kategori 1, yang memiliki durasi pengobatan intensif dan lanjutan selama 6 - 9 bulan sehingga menyebabkan pasien memiliki lama menderita yang sama dengan durasi pengobatan. Kondisi ini sangat kontras dengan pasien yang menderita TB ≥ 1 tahun. Durasi yang lebih panjang sering kali menjadi indikator adanya komplikasi seperti kasus kambuh (relaps), kegagalan pengobatan, putus atau yang paling signifikan adalah perkembangan menjadi Tuberkulosis Resisten Obat (TB-RO) yang memerlukan kombinasi regimen pengobatan lebih kompleks dan jangka panjang, sehingga meningkatkan risiko interaksi obat.⁹²

Selanjutnya, durasi pengobatan juga menjadi penentu kompleksitas terapi. Pada penelitian ini pasien TB menjalani pengobatan selama ≥ 6 bulan – 1 tahun. Hal ini membuktikan bahwa variabel durasi pengobatan tidak berhubungan secara langsung terhadap tingkat interaksi obat pada pasien TB dalam kategori yang homogen, karena standarisasi protokol pengobatan TB telah membuat durasi pengobatan menjadi relatif seragam (6 bulan) dengan pemberian regimen FDC (*Fixed-Dose Combination*) 4HRZE/2HR hanya jika ada kondisi khusus seperti tergantung pada karakteristik individu dan tingkat keparahan infeksi dapat menimbulkan perbedaan signifikan pada durasi pengobatan. Pasien dengan durasi >1 tahun, seperti pada kasus MDR-TB, akan menjalani pengobatan panjang (hingga

18–20 bulan) dan melibatkan lebih banyak obat (seperti levofloxacin, bedaquilin, linezolid), yang berpotensi dapat menimbulkan interaksi obat.⁹³

Pada riwayat pengobatan, pasien kambuh atau putus obat sering kali membutuhkan regimen pengobatan kedua yang lebih kuat atau disesuaikan, yang juga dikenal memiliki risiko interaksi obat lebih tinggi karena keterlibatan obat tambahan. Riwayat pengobatan pada kategori yang sama pada semua menunjukkan bahwa semua pasien adalah pasien baru yang membuktikan bahwa risiko interaksi obat yang ditemukan tidak dipengaruhi oleh faktor riwayat pengobatan, karena semua pasien memperoleh regimen lini pertama TB tanpa penambahan obat-obatan tambahan yang biasanya diberikan pada kasus kambuh atau putus obat, seperti fluoroquinolon atau aminoglikosida, yang diketahui meningkatkan risiko interaksi obat akibat polifarmasi dan kompleksitas regimen.⁹⁴

Sementara itu, pemeriksaan dahak (sputum) pada pasien TB di penelitian ini menunjukkan keseluruhan hasil yang negatif di akhir pengobatan. Hal ini membuktikan bahwa variabel cek sputum tidak berhubungan secara signifikan terhadap tingkat interaksi obat pada pasien TB karena pemeriksaan sputum lebih berkaitan dengan diagnosis dan monitoring bakteriologis daripada manajemen farmakologis yang mempengaruhi interaksi obat. Cek sputum yang rutin dilakukan untuk memantau respons terapi adalah bagian dari program DOTS, jika didapatkan hasil sputum yang tetap positif pada akhir pengobatan dapat memicu perpanjangan pengobatan atau perubahan regimen obat yang berkemungkinan membuat pasien menerima obat tambahan sehingga potensi terjadinya interaksi obat pun dapat meningkat.⁸⁰