

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Tuberkulosis

#### 2.1.1. Bakteri

Klasifikasi Mikobakteri

Kingdom : Bacteria

Phylum : Actinobacteria

Ordo : Actinobacteridae

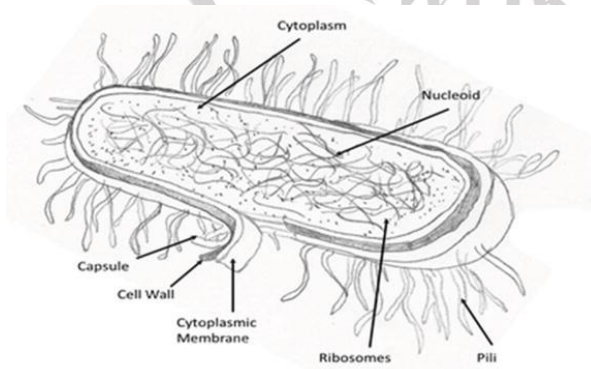
Subordo : Corynebacteridae

Famili : Mycobacteriaceae

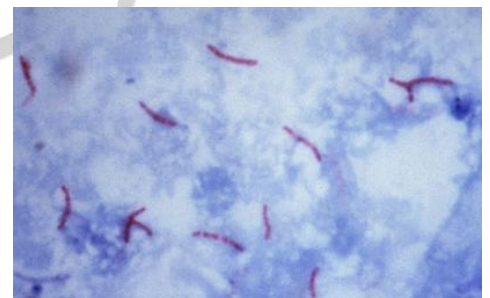
Genus : Mycobacterium

Spesies : *Mycobacterium tuberculosis* (Kuswiyanto, 2017).

*M. tuberculosis* bersifat *non motile*, berbentuk batang dengan ukuran panjang 0,4 x 3  $\mu$ , tidak membentuk spora dan sedikit melengkung, tahan terhadap asam dan alkohol setelah pewarnaan dengan *phenicated fuchsin (Ziehl-Neelsen)* (Jawetz, 2013). Bakteri ini memiliki karakteristik terpenting yaitu *acid-fastness*. *Acid fast* merupakan kemampuan sel mikobakteri untuk tidak mengalami dekolorisasi pada penggunaan asam (Irianti *et al.*, 2016). Hal ini karena bakteri memiliki kandungan lipid dalam kadar tinggi di dinding sel sehingga mikobakteri, bersifat hidrofobik dan sulit terwarnai (Harvey *et al.*, 2013).



Gambar 2.1. Struktur *Mycobacterium Tuberculosis*  
Sumber : *Web of Science Core Collection* (2018)



Gambar 2.2. Pewarnaan BTA  
Sumber : *Mikrobiologi Edisi 3* (Harvey *et al.*, 2013)

### 2.1.2. Tuberkulosis

Menurut Kemenkes (2010), tuberkulosis merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis paru merupakan penyakit infeksi kronik yang sudah banyak dikenal oleh masyarakat umum. Penyakit tersebut dapat menyerang seluruh organ tubuh manusia tetapi paling banyak menyerang organ paru (Setiati *et al.*, 2014).

### 2.1.3. Patogenesis

#### a. Tuberkulosis Primer

Neutrofil akan merespon bakteri yang pertama kali masuk kemudian akan direspon oleh makrofag (Setiati *et al.*, 2014). Bakteri masuk melalui saluran gastrointestinal, jaringan limfe, orofaring dan kulit, kemudian bakteri masuk ke dalam vena dan menjalar ke seluruh organ, seperti paru, otak, ginjal, dan tulang (Harvey *et al.*, 2013). Bakteri yang masuk ke dalam arteri pulmonalis akan menjalar ke seluruh bagian paru. Peradangan saluran getah bening menuju hilus dan pembesaran kelenjar getah bening menyebabkan kompleks primer dimana proses ini dapat memakan waktu 4-6 minggu (Kuswiyanto, 2017).

#### b. Tuberkulosis sekunder

Infeksi endogen dapat muncul setelah bertahun-tahun pada bakteri yang *dormant* (Danasantoso, 2017). Tuberkulosis sekunder terjadi saat terdapat sarang dini di bagian paru kemudian akan melakukan invasi ke daerah parenkim paru dan tidak ke nodus hiler paru. Selama 3-10 minggu sarang tersebut akan menjadi tuberkel yaitu granuloma dengan sel besar dan banyak inti yang dikelilingi oleh limfosit dan berbagai jaringan ikat (Setiati *et al.*, 2014).

#### 2.1.4. Klasifikasi Tuberkulosis

Klasifikasi tuberkulosis menurut Setiati *et al.*, (2014) yaitu :

- 1) Pembagian secara patologis dibagi menjadi tuberkulosis primer dan tuberkulosis post primer.
- 2) Pembagian secara aktivitas radiologis yaitu tuberkulosis aktif, non aktif dan quiescent (bentuk aktif yang mulai sembuh)
- 3) Berdasarkan klinis, radiologis dan mikrobiologis yaitu tuberkulosis paru, tuberkulosis paru kambuh dan tuberkulosis paru tersangka, yang meliputi :
  - Tuberkulosis paru tersangka yang diobati (Sputum BTA positif dan tanda lain positif)
  - Tuberkulosis paru tersangka yang tidak diobati (Sputum BTA negatif dan tanda lain meragukan)

#### 2.1.5. Cara Penularan

Proses penularan dan peningkatan jumlah kasus TB dapat dipengaruhi oleh lingkungan yang padat dan wilayah perkotaan yang dapat mempermudah penularan penyakit (Danusantoso, 2017). *Mycobacterium tuberculosis* biasanya terjadi infeksi secara inhalasi, sehingga manifestasi klinis yang sering terjadi yaitu TB paru dibandingkan dengan organ lainnya (Harvey *et al.*, 2013). Sebagian besar penularan melalui inhalasi bakteri berupa *droplet nucleic*, yang berasal dari pasien TB paru dengan batuk berdarah yang mengandung bakteri tahan asam (BTA) (Danusantoso, 2017).

#### 2.1.6. Gejala Klinis

Gejala pada pasien TB paru dapat bermacam-macam bahkan banyak ditemukan pasien TB paru tanpa gejala. Sebagian besar gejala meliputi, demam ,batuk atau batuk darah, sesak nafas, nyeri dada dan malaise (Syahrurahman *et al.*, 2010).

## 2.2. Diagnosis Tuberkulosis

Pemeriksaan yang paling umum digunakan untuk diagnosis penyakit tuberkulosis yaitu pemeriksaan mikrobiologi dengan cara mengisolasi bakteri (Syahrurahman *et al.*, 2010). Pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis tuberkulosis yaitu :

### a. Pemeriksaan mikroskopis

Pemeriksaan mikroskopik dapat dilakukan dengan mudah, cepat dan murah. Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan pewarnaan *ziehl-nelseen* dan pewarnaan fluorokom (*Auroamine-rhodamin*). Pewarnaan *ziehl-nelseen* pada bakteri tahan asam akan terlihat berwarna merah dan latar belakang berwarna biru (Syahrurahman *et al.*, 2010). Pewarnaan *ziehl-nelseen* dilakukan dengan menggunakan *carbol fuchsin* 0,3%, asam alkohol 3% (*hydrochloric acid ethanol*) dan methylene blue 0,1%. BTA pada pewarnaan fluorokom akan tampak warna kuning orange dengan latar belakang gelap. Pewarnaan ini menggunakan warna *auramine-rhodamin*/KMNO<sub>4</sub>. Pewarnaan fluorokom (90%) memiliki sensitivitas lebih tinggi dibandingkan dengan pewarnaan ZN (70%) (Surayawati *et al.*, 2018).

### b. Amplifikasi asam nukleat

Teknik molekuler memiliki potensi untuk mempersingkat waktu yang diperlukan untuk mendeteksi dan mengidentifikasi *M. tuberculosis* dalam spesimen klinis. Uji ini dapat dilakukan dengan uji langsung *M. tuberculosis* yang diperkuat menggunakan enzim yang secara cepat membuat salinan. Teknik kedua, reaksi berantai polimerase (PCR), dilakukan dengan menggunakan sputum pasien TB, kit PCR komersial dapat mengkonfirmasi diagnosis TB dalam waktu 8 jam (Harvey *et al.*, 2013).

## 2.3. Pengobatan

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan RI (2016), prinsip pengobatan tuberkulosis yaitu pemberian OAT sesuai paduan OAT minimal mengandung

4 macam obat untuk mencegah resistensi dan dosis yang tepat, kepatuhan pasien menelan obat dijamin oleh seorang pengawas menelan obat (PMO) secara langsung (DOT = *Directly Observed Treatment*) dan tahapan pengobatan TB dilakukan melalui 2 tahap, yaitu tahap intensif dan lanjutan.

Tabel 2.1. Kategori Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

No.	Kategori Obat	Definisi
1.	Kategori 1	Obat anti tuberkulosis ini diperuntukan untuk pasien baru (Pasien baru TB paru dengan BTA positif, pasien TB paru dengan BTA negatif, foto toraks positif dan pasien TB ekstra paru). Obat anti tuberkulosis kategori 1 terdiri dari isoniazid, rifampisin, pyrazinamid dan ethambutol (Permenkes, 2016).
2.	Kategori 2	Obat anti tuberkulosis ini diperuntukan untuk pasien TB paru dengan BTA positif yang sudah pernah diobati sebelumnya yaitu pasien kambuh, pasien gagal pengobatan OAT Kategori 1 dan pasien yang putus berobat. Obat anti tuberkulosis kategori 2 terdiri dari isoniazid, rifampisin, pyrazinamid, ethambutol dan streptomisin (Permenkes, 2016).
3.	Kategori Anak	Pengobatan TB pada anak dilakukan dengan memberi obat minimal 3 macam dalam waktu 6 bulan setiap hari yang disesuaikan dengan berat badan. Obat anti tuberkulosis kategori anak terdiri dari isoniazid, rifampisin, dan pyrazinamid (Kemenkes, 2010).

Sumber : Peraturan Menteri Kesehatan No. 67 Tahun 2016 dan Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis 2010

#### 2.4. Efek Samping Obat

Menurut kemenkes (2010), obat lini pertama yang digunakan untuk terapi pasien tuberkulosis yaitu isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) dan ethambutol (EMB). Terdapat efek samping yang berbeda pada setiap individu dalam konsumsi obat anti tuberkulosis (Rab, 2010).

Tabel 2.2. Efek Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Kategori 1

No.	Jenis Obat	Efek samping
1.	Isoniazid (H)	Efek samping dari isoniazid yaitu <i>hipersensitifitas</i> (demam, menggigil, erupsi kulit, limfadenitis dan keratis), <i>hepatotoksik</i> (peningkatan kadar SGOT dan SGPT, bilirubinemia, penyakit kuning dan hepatitis fatal) dan saluran cerna (mual, muntah, sakit ulu hati dan sembelit).
2.	Pyrazinamid (Z)	Pyrazinamid dapat memperpendek terapi dari 12 bulan menjadi 6 bulan dengan cara membunuh organisme yang tidak terpengaruh obat anti tuberkulosis. Pyrazinamid jika dikombinasikan dengan isoniazid dan rifampisin sering menyebabkan hepatotoksitas.
3.	Rifampisin (R)	Rifampisin dapat menyebabkan hepatotoksitas nyata pada 2-5% kasus dengan dosis 10 mg/kg. Efek samping lainnya meliputi hepatitis dan reaksi hipersensitivitas serius (trombositopenia, anemia hemolitik dan gagal ginjal).
4.	Ethambutol (E)	Fungsi utamanya yaitu mencegah munculnya resistensi terhadap obat lain di dalam terapi kombinasi. Pasien dapat mengalami neuropati optis dan hepatotoksitas akibat konsumsi obat ini. Konsentrasi diatas 10 µg/mL memberi efek pada penglihatan.

Sumber : Anti Tuberkulosis (Irianti *et al.*, 2016)

## 2.5. Farmakokinetika Anti Mikobakteria

Enzim utama dalam metabolisme isoniazid adalah *N-acetyltransferase* (NAT2) dan *cytochrome* P450 (CYP2E1). Proses metabolismenya melibatkan asetilasi oleh *N-acetyltransferase* hati yang dipengaruhi faktor genetik (Nugroho, 2013). INH akan dimetabolisme menjadi *asetilisoniazid* melalui enzim hati NAT2 yang kemudian dihidrolisis menjadi *asetilhidrazin*. *Asetilhidrazin* kemudian dioksidasi oleh CYP2E1 untuk membentuk zat hepatotoksik, yang mengakibatkan cedera hati. Metabolisme rifampisin membentuk *deasacetyl* rifampisin pada proses *desacetylasi* dan selanjutnya hidrolisis menghasilkan *3-formyl* rifampisin. Rifampisin merupakan penginduksi efektif isoenzim CYP2E1 dan meningkatkan toksisitas yang diinduksi INH pada pembentukan hidrazin sehingga mengakibatkan peningkatan enzim hati dan merusak integritas struktural hati (Ambreen *et al.*, 2014).

Ethambutol diabsorpsi oleh usus melalui pemberian peroral dan didistribusikan ke seluruh tubuh (Katzung, 2004). Metabolitnya diekskresi melalui filtrat glomerulus (Agoes dan Huriawati, 2001). Obat anti

tuberkulosis lainnya yaitu *pyrazinamide*. *Pyrazinamide* dimetabolisme menjadi asam pirazinoat oleh enzim mikrosomal hati dan dioksidasi menjadi asam hidroksi pirazinoat (5-OH-P) oleh *xanthine oksidase*. Kedua metabolit aktif tersebut memiliki potensi hepatotoksik (Ambreen *et al.*, 2014).

## 2.6. Pemeriksaan Fungsi Hati

Pemeriksaan fungsi hati merupakan tes yang menggambarkan kemampuan hati untuk mensintesa protein (albumin, globulin, faktor koagulasi) dan metabolisme zat yang terdapat di dalam darah (Kemenkes, 2011).

Tabel 2.3. Pemeriksaan Fungsi Hati

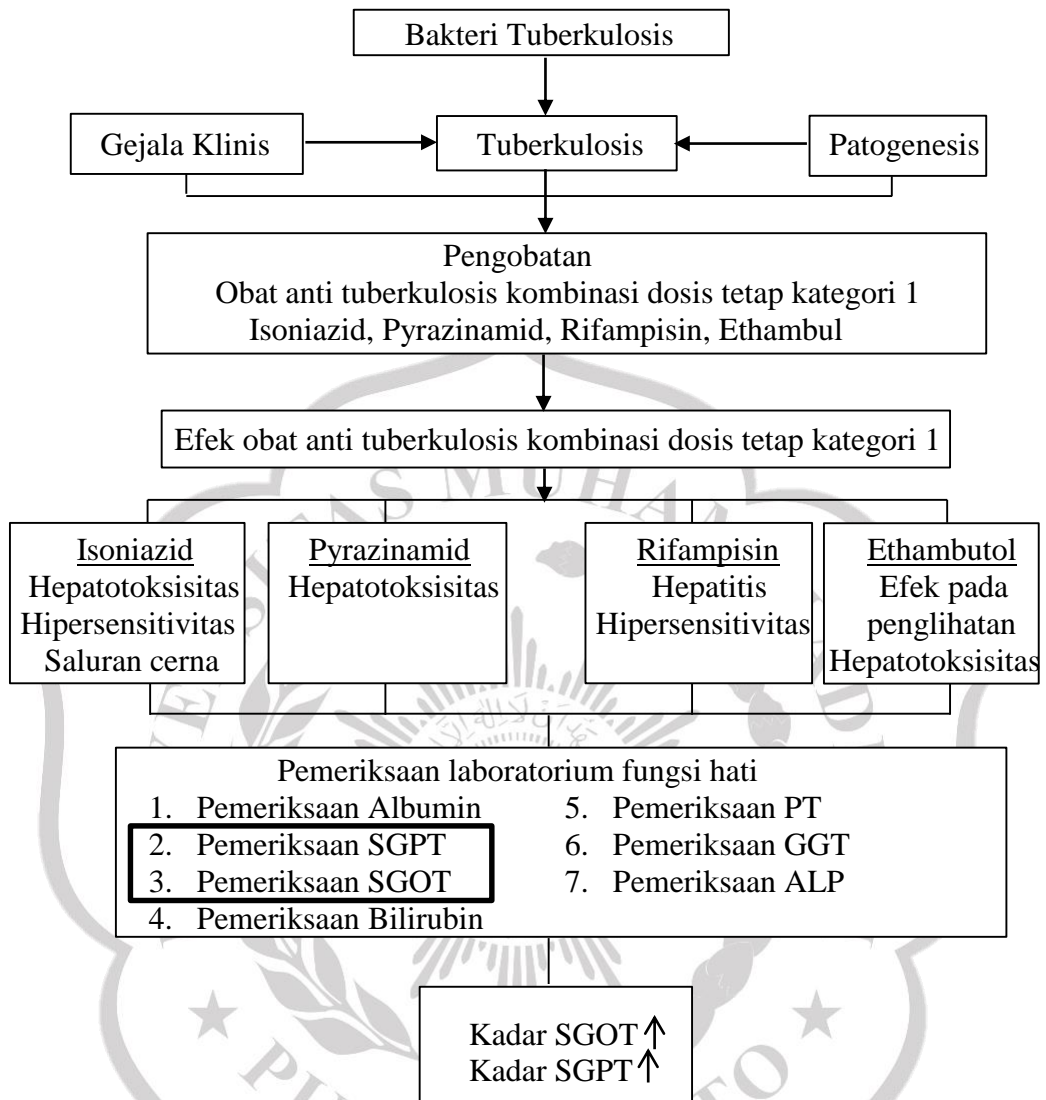
No.	Pemeriksaan Fungsi Hati	Definisi
1.	Pemeriksaan Albumin	Albumin di sintesa oleh hati dan mempertahankan keseimbangan distribusi air dalam tubuh. Albumin memiliki nilai normal 3,5-5,0 g%.
2.	Pemeriksaan <i>Prothombin Time</i>	Mengetahui kemampuan hati dalam mensintesa faktor-faktor koagulasi.
3.	<i>Alanin Aminotransferase (ALT) / Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)</i>	Pemeriksaan ALT berfungsi untuk diagnosa penyakit hati dan memantau lamanya pengobatan penyakit hepatic, sirosis postneurotik dan efek hepatotoksik obat. Peningkatan kadar SGPT kemungkinan dapat dipengaruhi gen dari setiap individu (Annisa <i>et al.</i> , 2015). Pemeriksaan ini biasanya dilakukan dengan metode <i>Kinetik-IFCC</i> . Normalnya pada serum darah dengan konsentrasi 5-35 U/L.
4.	<i>Aspartate Aminotransferase (AST) / Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)</i>	Enzim ini ditemukan pada jantung, hati, otot rangka, ginjal, otak, limfa dan pankreas. Menurut Kusmiati dan Danil (2014) peningkatan kadar SGOT terjadi karena kebiasaan merokok dan sering mengkonsumsi obat analgetik antipiretik, antibiotik dan salbutamol. Kadar AST normal pada serum yaitu 5-35 U/L.
5.	<i>Gamma Glutamil transferase (GGT)</i>	Enzim ini berfungsi sebagai marker spesifik untuk fungsi hati dan diproduksi di saluran empedu. Kadar GGT normal pada serum yaitu $\leq 94$ U/L pada laki-laki dan $\leq 70$ U/L pada perempuan.
6.	<i>Alkalin Fosfatase (ALP)</i>	Enzim ini berasal dari tulang, hati dan plasenta. Kadar ALP normal pada serum yaitu 30-130 U/L.
7.	Bilirubin	Bilirubin dimetabolisme oleh hati dan diekskresi ke dalam empedu dan sejumlah kecil ditemukan pada serum.

Sumber : Pedoman Teknik Pemeriksaan Laboratorium (Nugraha dan Imaduddin, 2018)

## 2.7. Hubungan Kadar SGOT dan SGPT dengan Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Clarasanti *et al.*, (2016) menyatakan bahwa pasien tuberkulosis mengalami peningkatan kadar enzim transaminase setelah pengobatan minggu pertama dan ketiga setelah terapi OAT. Penelitian lain menunjukkan bahwa adanya peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada pasien tuberkulosis paru setelah dua bulan pengobatan (Nelwan *et al.*, 2014). Obat anti tuberkulosis yang digunakan sebagian besar memiliki efek hepatotoksik (Rab, 2010). Waktu pemberian obat yang semakin lama maka tingkat kerusakan sel hati akan meningkat (Juliarta *et al.*, 2018). Peningkatan kadar SGOT dan SGPT merupakan penanda adanya kerusakan hati (Kalma, 2016). Kelainan yang timbul karena peningkatan kadar transaminase darah (SGOT/SGPT) yang ringan sampai hepatitis fulminan. Hepatitis terjadi karena adanya pemakaian isoniazid dan rifampisin. Isoniazid memproduksi hidraksin yakni suatu metabolik yang hepatotoksik. Hidrazin lebih banyak lagi diproduksi bila pemberian dikombinasikan dengan rifampisin (Setiati *et al.*, 2014).

## 2.8. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori

## 2.9. Kerangka Konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

## 2.10. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian adalah :

H<sub>1</sub> : Terdapat pengaruh obat anti tuberkulosis terhadap kadar SGOT dan SGPT