

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Tuberkulosis**

###### **a. Definisi**

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman TB yaitu *Mycobacterium Tuberkulosis*. kuman ini sering menyerang paru, tetapi dapat juga mengenai organ tubuh lainnya (Depkes, 2011). Tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberkulosis*, yang dapat menyerang berbagai organ, terutama paru-paru. Penyakit ini jika tidak diberi pengobatan dapat menimbulkan komplikasi berbahaya hingga kematian (Kemenkes RI, 2016).

###### **b. Epidemiologi**

Bersumber pada *World Health Organization* (WHO) bahwa sebanyak 1,5 juta orang meninggal karena TB diantaranya 1.1 juta terinfeksi HIV negatif dan 0.4 juta terinfeksi HIV positif dengan rincian jumlah laki-laki sebanyak 89.000, 480.000 wanita dan 140.000 anak-anak. Pada tahun 2014, kasus TB diperkirakan terjadi pada 9,6 juta orang dan 12% diantaranya adalah HIV-positif (WHO, 2015).

Berdasarkan Global Tuberculosis Report Tahun 2015 yang dirilis oleh WHO, sebanyak 58% kasus TB baru terjadi di Asia Tenggara dan wilayah *Western Pacific* pada tahun 2014. India, Indonesia dan Tiongkok menjadi negara dengan jumlah kasus TB terbanyak di dunia, masing-masing 23%, 10% dan 10% dari total kejadian di seluruh dunia. Indonesia menempati peringkat kedua bersama Tiongkok. Satu juta kasus baru pertahun diperkirakan terjadi di Indonesia (WHO, 2015).

Angka prevalensi TB di Indonesia pada tahun 2014 adalah 647 per 100.000 penduduk. Angka tersebut meningkat dari tahun sebelumnya, yaitu sebanyak 272 per 100.000 penduduk. Berdasarkan Angka insidensi tahun 2014 sebesar 399/100.000 penduduk. Nilai insidensi tahun sebelumnya adalah sebesar 183/100.000 penduduk. Selain itu, angka mortalitas pada tahun 2014 adalah sebesar 41/100.000 penduduk dengan nilai pada tahun 2013 adalah sebesar 25/100.000 penduduk 2013 (WHO, 2015).

Pada tahun 2015, jumlah penemuan kasus TB adalah 330.910 kasus. Jumlah tersebut meningkat dari tahun 2014, yaitu sebanyak 324.539 kasus. Kasus terbanyak dilaporkan terjadi di provinsi Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah. Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus dengan jumlah 1,5 kali terbanyak pada laki-laki daripada perempuan. Berdasarkan kelompok umur pada tahun 2015, terdapat 18,65% penderita

berumur 25-34 tahun, 17,33% penderita berumur 45-54 tahun, dan 17,18% penderita berumur 35-44 tahun (Kemenkes RI, 2016).

### **c. Etiologi**

*Mycobacterium tuberculosis* berawal dari batang aerobik tahan asam yang lambat tumbuh namun sensitif terhadap panas dan sinar matahari. Bakteri ini akan menyebar ke udara dalam bentuk droplet (percikan dahak) yang dapat bertahan di udara pada suhu kamar selama beberapa jam. Orang dapat terinfeksi kalau droplet tersebut terhirup ke dalam saluran pernafasan. Setelah *Mycobacterium Tuberculosis* masuk ke dalam tubuh manusia melalui pernafasan, kuman Tuberculosis tersebut dapat menyebar dari paru ke bagian tubuh lainnya melalui sistem peredaran darah, saluran nafas, atau penyebaran langsung ke bagian-bagian tubuh lainnya. Kekuatan penularan dari seorang penderita dapat dilihat berdasarkan banyaknya kuman yang dikeluarkan dari paru. Makin tinggi derajat positif hasil pemeriksaan dahak, maka semakin mudah untuk menularkan ke orang lain namun jika hasil pemeriksaan dahak negatif (tidak terlihat kuman), maka penderita tersebut dianggap tidak menular (Wijaya & Putri, 2013).

Bakteri ini umumnya akan berbahaya bagi manusia dan mempunyai dinding sel lipoid sehingga tahan asam. Bakteri ini memerlukan waktu untuk mitosis 12 – 24 jam namun rentan terhadap sinar matahari dan sinar ultraviolet sehingga dalam

beberapa menit akan mati. Bakteri ini juga rentan terhadap panas – basah sehingga dalam waktu 2 menit yang berada dalam lingkungan basah sudah mati bila terkena air bersuhu 1000 C. Bakteri ini juga akan mati dalam beberapa menit bila terkena alkcohol 70% atau Lysol 5% (Danusantoso, 2012).

**d. Manifetasi klinis**

Adapula keluhan yang dialami penderita TB paru bisa beragam ataupun terdapat mayoritas penderita TB paru ditemui tanpa keluhan sekali dalam pengecekan kesehatan.

1) Demam Umumnya mirip dengan demam influenza.

Namun kadang - kadang panas tubuh bisa 40 - 41oC.

Gejala demam awal bisa sembuh sebentar, namun setelah itu bisa kembali muncul. Kondisi ini sangat dipengaruhi oleh sistem imun pada penderita serta berat ringannya peradangan bakteri TB yang masuk.

2) Batuk ataupun batuk diiringi darah merupakan keluhan

yang banyak ditemui. Batuk dialami karena adanya iritasi pada bronkus. Selain itu, ini terjadi karena batuk digunakan sebagai cara membuang radang keluar. Sebab terlibatnya bronkus pada tiap penyakit tidak sama, bisa jadi saja batuk baru muncul sehabis penyakit tumbuh dalam jaringan paru. Kondisi batuk berdarah inipun disebabkan karena adanya pembuluh darah yang rusak.

- 3) Sesak napas biasanya terjadi Pada penyakit yang ringan atau baru saja berkembang. Sesak napas akan dialami pada tuberkulosis yang telah lanjut, dengan filtrasi terdapat pada separuh bagian paru-paru.
- 4) Nyeri dada ini adalah Indikasi ini jarang ditemui, muncul jika nyeri dada pada infiltrasi radang ke pleura sehingga terjadi pleuritis. Terjadi gesekan antara kedua pleura sewaktu penderita menarik atau menghembuskan nafasnya.
- 5) Malaise adalah Penyakit tuberkulosis paru dengan radang yang menahun. Biasanya ditemui berbentuk anoreksia ataupun tidak adanya nafsu makan, tubuh semakin kurus dengan berat tubuh yang menyusut, sakit kepala, meriang, perih otot, keringat malam, Serta indikasi yang semakin lamae bertambah menjadi indikasi yang berat (Zulkifli *et.al*, 2006).

**e. Tatalaksana terapi penggunaan obat anti tuberkulosis**

Penyembuhan TB bertujuan mengobati penderita serta memperbaiki produktivitas dan mutu hidup, menghindari terbentuknya kematian sebab TB ataupun akibat kurang baik berikutnya, menjauhi terbentuknya kekambuhan TB, merendahkan penularan TB, menghindari terbentuknya serta penularan TB resisten obat (Kemenkes RI, 2014).

Obat Antituberkulosis dibagi menjadi obat primer yang menjadi OAT tingkatan satu yaitu isoniazid, pirazinamid, streptomisin, etambutol, serta rifampisin. Obat sekunder yang menjadi OAT tingkatan 2 yaitu sikloserin, etionamid, kanamicin, kapreomicin, PAS, levofloksasin, moxifloksasin, dan gatifloksasin (DiPiro *et al*, 2005).

Penyakit TB aktif diobati dengan terapi kombinasi yang terdiri atas 3 atau lebih obat. Selama terapi, pasien dengan TB aktif umumnya diberikan isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol selama 2 minggu yang merupakan fase intensif. Kemudian terapi dilanjutkan dengan pemberian isoniazid dan rifampisin selama 4 bulan lagi sebagai fase lanjutan tujuannya untuk memusnahkan sisa bakteri yang telah masuk kedalam kondisi *dormant*. Tujuan awal dari terapi kombinasi tersebut adalah untuk meminimalkan perkembangan resistensi terhadap streptomisin setelah obat tersebut diperkenalkan pertama kali. Saat ini, standar terapi untuk infeksi TB sensitif obat sangat efektif dalam pembersihan bakteri (Hoagland dkk., 2016).

### **1) Isoniazid**

Isoniazid atau Isonikotinil hidrazid atau biasa disingkat INH secara *in vitro* bersifat tuberkulostatik dan tuberkulosid dengan kadar hambat minimum sekitar 0,025-0,05 µg/mL. Bakterisid hanya dapat terlihat pada kuman yang sedang tumbuh aktif. Isoniazid berdasarkan

penelitian di antaranya terdapat resiko efek pada lemak, biosintesis asam nukleat, dan glikolisis, sedangkan menghambat biosintesis asam mikolat merupakan efek penting dinding sel mikobakterium (Gunawan, 2011).

Mekanisme kerja obat ini dengan diabsorpsi di traktus gastrointestinal, setelah diminum oral. Konsentrasi plasma tertinggi 1-2 jam setelah konsumsi. Jika obat dikonsumsi bersamaan dengan makanan dapat menyebabkan bioavailabilitas obat berkurang. Beredar di dalam cairan, termasuk serebrospinal, kulit, sputum, paru, saliva, dan otot serta metabolitnya mengalami asetilasi di hepar, melewati beberapa proses dan diubah menjadi zat aktif oleh enzim mikrosomal hepatik. Metabolit aktif ini dapat menyebabkan hepatotoksisitas

Proses ekskresi isoniazid yaitu berbentuk utuh, metabolit dari ginjal, dan juga melalui air susu ibu. Sebagian kecil diekskresikan melalui saliva, sputum, dan feses. Waktu paruh isoniazid bervariasi dari 1-4 jam pada orang normal, dan memanjang pada gagal ginjal atau gagal hati (Soo hui, 2011).

## **2) Rifampisin**

Rifampisin selalu diminum dalam dosis tunggal. Tidak ada resistensi silang dengan obat antituberkulosis lainnya. Obat ini jika perlu diminum setengah jam sebelum

makan pagi. Jika mual menjadi masalah, obat diberikan pada malam hari sebelum tidur (Rian, 2010).

Mekanisme kerja obat ini dengan diabsorpsi lewat traktus gastrointestinal. Kadar plasma tertinggi dari rifampisin dicapai setelah 2-4 jam sejak masuk lewat oral. Obat ini jika di konsumsi bersama makanan mengakibatkan lambat di absorpsi tetapi tidak menurunkan absorpsi obat. Waktu paruh dari rifampisin yaitu sekitar 1,5-5 jam pada hepatotoksik menjadi lebih lama. Sekitar 60-90% obat berikatan dengan protein plasma dan didistribusikan ke organ-organ dan cairan tubuh seperti ke paru, hepar, empedu, dan urin. Dan sebanyak 60-80% obat ini dimetabolisme di hepar. Sebagian kecil dari obat ini dimetabolisme menjadi formilrifampin yang memiliki efek bakterisidal 10%. Sekitar 15-30% obat dikeluarkan melalui ginjal dan hanya 7% dari obat ini yang dibuang lewat urin dalam bentuk aslinya. Sekitar 60-65% dari obat ini dibuang melalui empedu dan feses (Rafiq S, 2015).

### **3) Etambutol**

Etambutol akan menekan pertumbuhan kuman tuberkulosis yang telah resisten terhadap Isoniazid dan Streptomisin. Kerjanya menghambat metabolit sel sehingga metabolisme sel terhambat dan sel mati. Oleh karena itu, obat ini hanya aktif pada sel yang sedang tumbuh. Pada

pemberian oral etambutol diserap melalui saluran cerna. Kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 2-4 jam setelah pemberian obat ini. Masa paruh eliminasinya 3-4 jam (Gunawan, 2011).

Mekanisme Kerja Etambutol adalah dengan diabsorpsi dengan baik secara oral serta dapat terdistribusi luas ke seluruh tubuh tetapi tidak terdistribusi menuju sistem saraf pusat. Penggunaan bersama dengan makanan akan mempengaruhi absorpsinya di traktus gastrointestinal. Obat ini bekerja dengan di metabolisme di hepar dengan merubah bentuk obat menjadi metabolit aldehida tidak aktif dan asam karboksilat. Ekskresi dari etambutol sebanyak 50-70% melalui ginjal, sehingga ekskresi obat ini akan lebih lambat pada orang dengan gangguan ginjal (Soo hui, 2011).

Efek samping yang paling berbahaya di timbulkan adalah pada saat memulai pengobatan pasien perlu di inatkan tentang kemungkinan kehilangan pengelihatn sebagai efek samping. Jika Pasien sudah mengetahui adanya gangguan pengelihatn sebelum tampak kerusakan mata apapun jika kita memeriksanya dengan oftalmoskop. Obat harus dihentikan dengan segera. Jika hal ini dilakukan, kemungkinan besar pengelihatn dapat pulih kembali. Jika pengobatan tetap diteruskan pasien akan mengalami buta

total, kerusakan pada mata lebih sering terjadi pada pasien dengan gagal ginjal (Rian, 2010).

#### **4) Pirazinamid**

Pirazinamid merupakan obat bakterisidal yang kuat yang efektif untuk membunuh TB yang berada di dalam sel-sel. Sangat berguna untuk pengobatan jangka pendek dan untuk meningitis (Rian, 2010).

Pirazinamid mudah di absorpsi di usus dan diekskresikan terutama melalui filtrasi glomerulus. Asam pirazinoat yang aktif kemudian mengalami hidroksilasi menjadi asam hidropirozinoat yang merupakan metabolit utama. Masa paruh eliminasi obat ini adalah 10-16 jam. Efek samping yang paling umum dan serius adalah kelainan hati. Gejala pertama adalah peningkatan SGOT dan SGPT. Jika jelas timbul kerusakan hati, terapi pirazinamid harus dihentikan. Efek samping lain adalah artalgia, mual, muntah, disuria, malaise, dan demam (Gunawan, 2011).

#### **5) Streptomisin**

Streptomisin in vitro bersifat bakteriostatik dan bakterisid terhadap kuman tuberkulosis. Streptomisin setelah diserap dari tempat suntikan, hampir semua streptomisin berada dalam plasma. Hanya sedikit sekali yang masuk ke dalam eritrosit. Streptomisin kemudian menyebar ke seluruh cairan ekstrasel. Streptomisin

diekskresi melalui glomerulus. Masa paruh obat ini pada orang dewasa normal antara 2-3 jam, dan dapat memanjang pada gagal ginjal (Gunawan, 2011).

Mekanisme kerja obat streptomisin adalah dengan menghambat sintesis protein yang terdapat pada ribosom mikrobakterium dan memiliki sifat bakterisid, terutama terhadap basil tuberkulosis ekstraseluler (Loubser, 2010).

Efek samping utama adalah kulit menjadi hipersensitif dan terjadi gangguan pendengaran (kerusakan pada saraf kedelapan).

- a) Reaksi pada kulit. Ruam dan panas, biasanya timbul pada minggu kedua dan ketiga.
- b) Kerusakan sistem vestibular Terlihat nyata dengan adanya keluhan rasa pusing. Efek samping ini bisa saja akut dengan efek muntah yang lebih parah. Gangguan keseimbangan lebih nyata pada keadaan gelap. Pemeriksaan mata dapat memperlihatkan nistagmus. Lebih banyak terjadi pada orang lanjut usia sangat penting untuk memperhatikan dosis. Pengobatan harus langsung dihentikan. Kerusakan saraf dapat menetap jika obat tidak dihentikan dengan segera saat terasa adanya gangguan. Jika obat dihentikan segera biasanya gejala akan hilang dalam waktu 1 minggu dan tuli jarang sekali timbul

c) Anafilaksis yaitu suntikan dengan rasa kesemutan disekitar mulut, mual dan kadang kolaps secara tiba-tiba. Jika memungkinkan streptomisin harus di hindari pada kehamilan karena dapat menyebabkan tuli pada anak (Rian, 2010).

**f. Keberhasilan Pengobatan Tuberculosis**

Keberhasilan penyembuhan TB Paru menggambarkan indeks pencapaian utama pengendalian program TB di Pelayanan Kesehatan. Angka keberhasilan penyembuhan pada sasaran nasional ialah 85%. Seseorang penderita dinyatakan sukses apabila penderita tersebut mengikuti pengobatan lengkap serta dinyatakan sembuh. Pengobatan lengkap adalah penderita TB paru yang menuntaskan pengobatannya dengan lengkap, tetapi tidak penuhi persyaratan sembuh. Sebaliknya sembuh berarti penderita TB paru yang menuntaskan pengobatannya lengkap dengan pengecekan ulang dahak pada akhir pengobatan serta pemeriksaan ulang dahak tadinya menciptakan negatif. Oleh sebab itu, Bila penderita tersebut dinyatakan sembuh serta menjalani pengobatan lengkap maka penderita tersebut masuk kedalam pencatatan angka keberhasilan penyembuhan *Treatment Success Rate* (TSR) (Kemenkes RI, 2014).

## 2. Hepatotoksik penggunaan OAT

Hepatotoksik didefinisikan sebagai kerusakan hepar yang disebabkan oleh obat serta bahan-bahan kimia, kerusakan hepar berbeda-beda bersumber pada struktur non khusus dari pergantian fungsional jadi kandas hepar kronis ataupun sirosis (Koda-Kimble et al., 2005).

Efek samping obat umumnya ringan, serta dampak samping yang berat merupakan hepatotoksik. Obat anti TB yang bisa menimbulkan hepatotoksik adalah pirazinamid, isoniazid serta rifampisin. Rifampisin merupakan obat utama TB yang memiliki efek hepatotoksik sangat rendah apabila dibanding dengan pirzinamid serta isoniazid. Indikasi hepatotoksik umumnya menyamai indikasi hepatitis yang lain. Indikator dini dari hepatotoksik merupakan pengukuran aspartart serum (AST) dan alanin amino transferase (ALT), serum alkalin fosfate (ALP), gamma glutamyl transferase (GGT) atau kadar bilirubin yang meningkat lebih dari 2 sampai 3 x dari kadar normalnya serta kadar albumin. Indikator inilah yang lebih khusus agar mengetahui terdapatnya kehancuran pada hepar. Tes fungsi hepar yang mengarah pada kerusakan hepatoseluler atau inflamasi adalah pemeriksaan kadar transaminase (Amirudin, 2006: Koda-Kimble et al., 2005).

Aktifitas enzim transminase adalah enzim yang bekerja sebagai katalisator dalam proses pemindahahn gugus amino antara suatu asam alfa amino dengan asam alfa keto. Enzim

transaminase yang sering digunakan adalah aspartat serum (AST)/SGOT serum glutamic oxaloacetic transaminase dan alanine aminotransferase (ALT) atau serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) yang biasanya terjadi kurang dari 2 minggu pertama. Pemeriksaan ini biasa dilakukan 1-2 kali per minggu selama pengobatan di Rumah sakit dengan kadar normal ALT/SGPT 7-56 U/L dan AST/SGOT sekitar 5-40 U/L. (Kar P. 2012).

SGOT dan SGPT akan menunjukkan peningkatan jika terjadi kerusakan atau radang pada jaringan hati. Penyakit pada jaringan hati menyebabkan enzim ini keluar kedalam darah, sehingga kadarnya meningkat. Jadi SGPT lebih sensitif dan spesifik pada jaringan hati dari pada SGOT. Oleh karena itu jika dilakukan pemeriksaan terhadap serum seseorang yang mengalami kerusakan hati akibat Obat Anti Tuberculosis (OAT), maka enzim-enzim SGOT dan SGPT akan mengalami peningkatan (Essig. 2008).

WHO Tahun 2015 mengklasifikasikan hepatotoksik menjadi 4 gradasi yaitu grade I ditandai dengan peningkatan ALT 1,25 dari 2,5 X normal, grade II ALT meningkat 2,6 dari 5 x normal, grade III ALT meningkat 5,10 x normal dan grade IV jika ALT meningkat > 10 x normal (Jasmer,2002).

### **3. Mekanisme Hepatotoksisitas**

Mekanisme hati imbas obat yang mempengaruhi protein transport pada membran kanalikuli dapat terjadi melalui mekanisme apoptosis hepatosit imbas empedu. Terjadi penumpukan asam empedu di dalam hati karena gangguan transport pada kanalikuli yang menghasilkan translokasi fasitoplasmik ke membran plasma, dimana reseptor ini mengalami pengelompokan sendiri dan memicu kematian sel melalui apoptosis. Selain itu banyak reaksi hepatoseluler melibatkan system sitokrom P 450 yang mengandung heme dan menghasilkan reaksi-reaksi energi tinggi yang dapat membuat ikatan kovalen obat dengan enzim, sehingga menghasilkan ikatan baru yang tidak berperan. Kompleks obat enzim ini bermigrasi ke permukaan sel di dalam vesikel-vesikel untuk berperan sebagai imunogen- imunogen sasaran serangan sitolitik ke sel T, merangsang respon imun multifaset yang melibatkan sel-sel T sitotoksik dan berbagai sitokin. Obat-obat tertentu menghambat fungsi mitokondria dengan efek ganda pada beta-oksidasi dan enzim-enzim rantai respirasi. Metabolit-metabolit toksis yang dikeluarkan dalam empedu dapat merusak epitel saluran empedu. Cedera pada hepatosit dapat terjadi akibat toksisitas langsung, terjadi melalui konversi xenobiotik menjadi toksin aktif oleh hati, atau ditimbulkan oleh mekanisme imunologik (Bayupurnama dan Putut, 2006).

Reaksi obat diklasifikasikan sebagai reaksi yang dapat diduga atau intrinsik dan yang tidak dapat diduga atau idiosinkratik. Reaksi Intrinsik terjadi pada semua orang yang mengalami akumulasi obat pada jumlah tertentu. Reaksi idiosinkratik tergantung pada idiosinkrasi pejamu yaitu terutama pasien yang menghasilkan respon imun terhadap antigen dan kecepatan pejamu memetabolisme penyebab (Bayupurnama dan Putut, 2006).

#### **4. Efek samping Pengobatan OAT**

Penelitian Elsa P. Pratiwi efek samping yang terjadi pada OAT jenis I menampilkan hampir sebagian (48%) dari total efek samping terjadi di bulan awal serta 16% terjadi di bulan kedua, dengan efek samping paling banyak yaitu hepatotoksisitas. Efek samping dari OAT jenis II banyak dirasakan penderita di bulan awal (40%) serta bulan kedua (40%). Penelitian ini cocok dengan hasil riset di Malaysia yang menampilkan terdapatnya keterkaitan antara peristiwa efek samping yang muncul pada fase intensif (Kurniawati F, 2013).

Isoniazid, rifampisin serta pirazinamid merupakan tipe OAT yang bisa menimbulkan hepatotoksisitas. Ketiga obat tersebut melalui metabolisme di dalam hati, sehingga proses tersebut adalah akibat dari munculnya hepatotoksisitas. Kombinasi dari ketiga obat tersebut diberikan sepanjang fase intensif selama 2 bulan awal pada OAT jenis I serta 3 bulan awal pada OAT jenis II (Kemenkes, 2014).

Kombinasi 3 obat tersebut akan menimbulkan kenaikan resiko terbentuknya hepatotoksisitas pada fase intensif dan Tipe efek samping pada OAT jenis I yang lain tidak hanya hepatotoksisitas merupakan ruam ataupun gatal kulit, gangguan pencernaan, gangguan ginjal, trombositopenia serta susah tidur (Singla R, Dkk. 2010).

Efek samping akibat OAT jenis II merupakan hepatotoksisitas, gangguan pencernaan, ruam ataupun gatal pada kulit, gangguan neurologi serta gangguan pada ginjal. Kebanyakan efek yang timbul pada riset di Nepal berkaitan dengan sistem persyarafan pusat, diiringi oleh sistem muskuloskeletal, sistem pencernaan, kulit, sistem pernafasan, sistem endokrin, sistem vestibular, sistem okular, serta sistem kardiovaskular (Kosasih and Kosasih, 2008).

## **5. TB/HIV *co-infection*.**

### **a. Definisi**

Koinfeksi TB paru pada pasien HIV yaitu infeksi oportunistik yang terjadi disebabkan adanya 2 infeksi yang terjadi dengan agen kausa berbeda berupa bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan virus HIV yang dialami oleh pasien TB dengan HIV positif maupun pasien HIV dengan TB (Zulkifli amin, Djoerban et al., 2013).

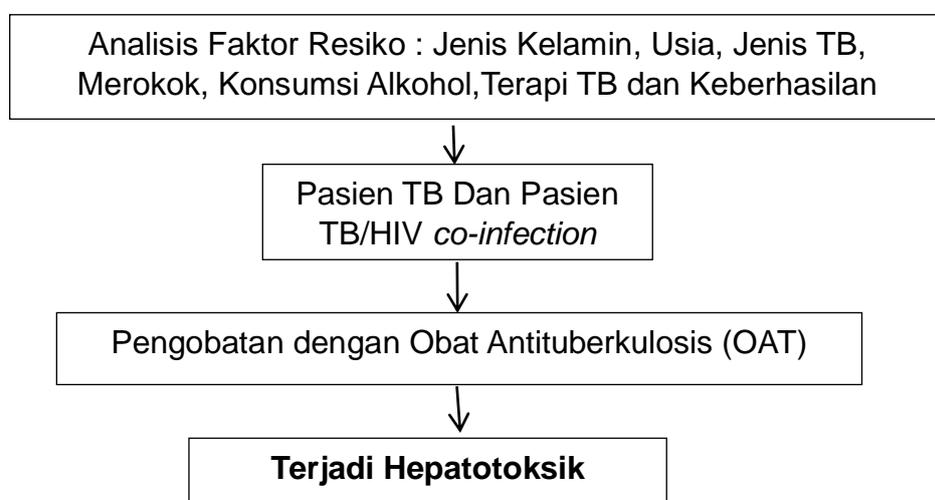
### **b. Epidemiologi**

Sekitar 14 juta orang secara Global diperkirakan terinfeksi HIV serta tuberkulosis (Getahun et al. 2010), serta TB

senantiasa jadi pemicu utama kematian di antara orang-orang yang hidup dengan HIV. Peradangan HIV diperkirakan meningkatkan resiko TB 20 kali lipat dibanding dengan Orang HIV negatif di negeri dengan prevalensi HIV tertinggi (WHO, 2013).

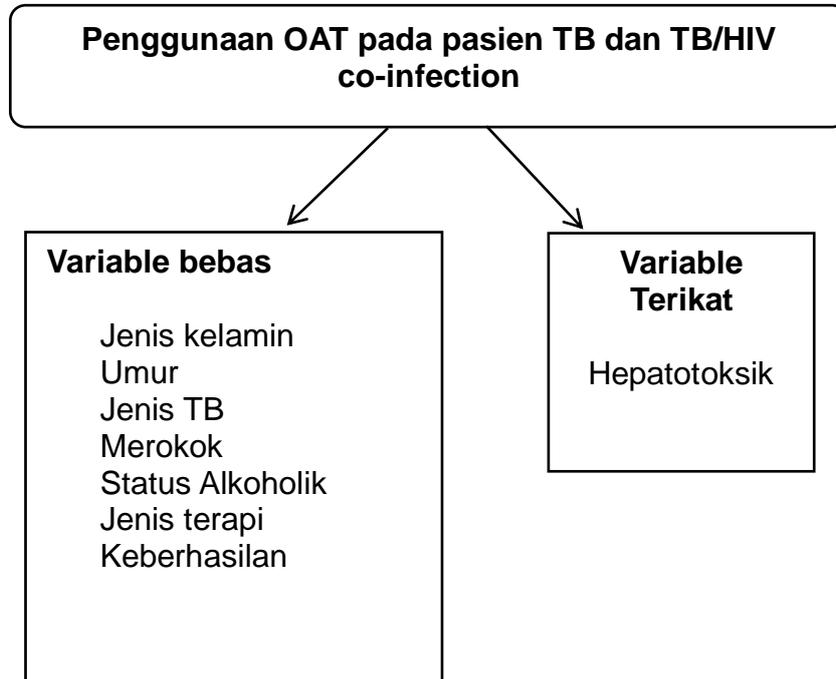
Dari perkiraan 8,7 juta orang yang meningkatkan TB secara global pada tahun 2012, 1,1 juta (13%) diperkirakan koinfeksi HIV. Dari 2,8 juta orang dengan TB yang di uji untuk HIV pada tahun 2012, 20% di HIV positif, tercantum 42% orang dengan TB di Sahara Afrika. Lebih dari 75% perkiraan peristiwa permasalahan HIV positif TB hidup hanya di 10 negeri yaitu terdiri dari Ethiopia, India, Kenya, Mozambik, Nigeria, Afrika Selatan, Republik Bersatu Tanzania, Uganda, Zambia, serta Zimbabwe (WHO, 2013).

## B. Kerangka Teori Penelitian



**Gambar 2.1 Kerangka Teori Penelitian**

### C. Kerangka Konsep Penelitian



**Gambar 2.2 Kerangka Konsep Penelitian**

### D. Hipotesis Penelitian

1. Ha : Adanya Faktor Resiko Hepatotoksik penggunaan OAT pada pasien TB di Rumah Sakit X di Kota Samarinda
2. Ha : Adanya Faktor Resiko Hepatotoksik penggunaan OAT pada pasien TB/HIV *Co-infection* di Rumah Sakit X di Kota Samarinda
3. Ho : Tidak Adanya Faktor Resiko Hepatotoksik penggunaan OAT pada pasien TB di Rumah Sakit X di Kota Samarinda

4. Ho : Tidak Adanya Faktor Resiko Hepatotoksik penggunaan OAT pada pasien TB/HIV *Co-infection* di Rumah Sakit X di Kota Samarinda