

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Tuberkulosis

a. Definisi

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang masih banyak terjadi di Indonesia. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* merupakan penyebab dari penyakit ini bakteri tersebut yang memiliki bentuk batang dan memiliki kemampuan untuk bertahan di lingkungan asam, oleh karena itu sering disebut sebagai Basil Tahan Asam (BTA). Infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* didominasi pada parenkim paru (TB Paru) namun dapat menginfeksi organ lain seperti pleura, organ limfe, tulang yang biasa dikenal TB ekstra paru (Kemenkes, 2020).

b. Epidemiologi

Tuberkulosis ialah contoh penyakit menular yang dampaknya dapat memberikan kematian terbesar di dunia sehingga penyakit ini menjadi perhatian global. Data tuberkulosis berdasarkan Global TB Report 2021, angka kematian tuberkulosis dunia meningkat pada tahun 2020. Tahun 2020 diperkirakan sebanyak 1,3 juta peningkatan kematian yang sebelumnya pada tahun 2019 sebanyak 1,2 juta, hal ini kembali seperti pada tahun 2017 (WHO, 2021). Kasus tuberkulosis pada tahun 2020 mengalami penurunan jika dibandingkan tahun 2019 penurunan sebesar 18% dari 7,1 juta menjadi 5,8 juta. Kasus tuberkulosis secara global diperkirakan 9.900.000 (kisaran 8,9 - 11 juta) jatuh sakit dengan TB pada tahun 2020. Dua pertiga dari delapan negara yang menyumbang angka penyakit tuberkulosis sebagai berikut : India (26%), China (8,5%), Indonesia (8,4%), Filipina (6,0%),

Pakistan (5,8%), Nigeria (4,6%), Bangladesh (3,6%) dan Afrika Selatan (3,3%) (WHO., 2020).

Peringkat pertama yaitu india dan disusul oleh china. Indonesia menempati peringkat ketiga kasus tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2018 sebanyak 316 per 100.000 penduduk, diperkirakan sebanyak 845.000 penduduk menderita tuberkulosis pada tahun 2018. Laporan dalam WHO menduga kematian yang disebabkan oleh tuberkulosis di Indonesia yaitu sekitar 35 per 100.000 penduduk setara dengan kurang lebih 93.000 orang meninggal akibat tuberkulosis pada tahun 2018 (WHO., 2019). Prevalensi TB Paru yang tertera dalam Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar menurut data Riwayat Diagnosis Dokter Provinsi Kalimantan Timur sebesar 0,33% dengan prevalensi kota Samarinda sebesar 0,14% (Riskesdas, 2018).

c. Etiologi

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri penyebab tuberkulosis yang paling sering ditemukan. Bakteri tersebut memiliki sifat khusus yang berupa tahan terhadap asam (Basil Tahan Asam) pada pewarnaan. Kuman ini dapat bersifat dorman didalam tubuh yang artinya memiliki kemungkinan untuk dapat kembali dan menjadi tuberkulosis aktif. Bagian apikal paru-paru lebih tinggi daripada jaringan lain karena sifat *aerobik* dari kuman, menandakan bahwa mereka menyukai jaringan yang mengandung banyak oksigen, membuat jaringan ini menjadi tempat yang diprediksi untuk tuberkulosis. Penderita TB paru BTA positif dapat menularkan penyakit kepada orang disekitarnya (Darliana, 2011).

Penularan tuberkulosis dapat terjadi melalui antar manusia dengan media *droplet nucleus* berukuran <5 *microns* berasal dari seseorang yang terinfeksi TB. Percik renik tersebut berukuran kecil yang berdiameter 1-5 yang dapat menampung 1-5 basili, dan bersifat infeksius yang dapat bertahan diudara

selama maksimal 4 jam. Bakteri dapat masuk hingga ke ruang alveolar dalam paru-paru disebabkan ukuran bakteri yang cukup kecil yang kemudian bakteri dapat melakukan replikasi. Penularan dapat terjadi saat penderita batuk, bersin ataupun berbicara. Satu kali batuk dapat memproduksi lebih dari 3000 percik renik sedangkan 1 juta percik renik dapat dihasilkan saat terjadi satu kali bersin, jika bakteri tersebut dihirup oleh orang yang sehat maka orang tersebut berpotensi mengalami penularan tuberkulosis (Zulkarnain., *et al* 2021). Penularan tuberkulosis juga dapat disebabkan dari pemeriksaan yang menghasilkan produk aerosol seperti saat dihasilkan induksi sputum, bronkoskopi, serta saat dilakukan manipulasi terhadap lesi atau pengolahan jaringan pada laboratorium.

Penularan tuberkulosis biasanya terjadi didalam ruangan yang minim cahaya serta minim ventilasi dimana hal ini menyebabkan percik renik bertahan diudara dalam intensitas waktu yang cukup lama (Kemenkes, 2020). Usia produktif antara usia 15 hingga 49 tahun merupakan kelompok usia yang paling banyak terserang tuberkulosis. Penderita tuberkulosis dengan hasil BTA positif bisa menyebabkan penularan penyakit pada segala kelompok usia (Hamidah, 2020). Bakteri ini dapat mati jika terkena sinar matahari, sinar ultraviolet, dalam waktu 2 menit dipanas basah akan mengalami kematian, sedangkan dalam panas air besuhu 1000, alkohol 70% dan lisol 50% juga dapat menyebabkan kematian (Darliana, 2011).

d. Patogenesis

Pasien dapat terinfeksi melalui *droplet nuclei* atau percik renik saat kontak dengan penderita. Nukleus percik renik terbawa kebagian percabangan pada trakea-bronkial selanjutnya akan dicerna oleh makrofag alveolus. Bakteri tuberkulosis berkembang secara perlahan dan pada 23-32 jam sekali akan membelah dalam makrofag, tidak terjadi reaksi imun

segera pada hist yang terinfeksi karena *Mycobacterium* tidak memiliki enditoksin ataupun eksotosin. Jumlah bakteri yang tumbuh dapat mencapai 10^3 - 10^4 jumlah ini dapat memicu respon imunologi seluler yang dapat diidentifikasi dengan tes kulit tuberkulin dalam waktu 2-12 minggu. Mikroorganisme ini memiliki kemampuan untuk merusak makrofag dan menciptakan kemokin dan basil tuberkel basillus yang meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Kemenkes RI, 2020).

e. Tatalaksana Tuberkulosis

Pengobatan TB bertujuan agar dapat menyembuhkan pasien, mempertahankan mutu hidup dan produktivitas pasien, mencegah terjadinya kematian, kekambuhan, mengurangi terjadinya penularan kepada orang lain serta mencegah resistensi obat. Pengobatan TB harus dapat memenuhi tujuan pengobatan sehingga terdapat prinsip pengobatan diantaranya :

- 1) Obat anti tuberkulosis yang terdiri minimal 4 macam obat bertujuan agar tidak terjadinya resistensi.
- 2) Dosis yang tepat
- 3) Dibantu dengan Pengawas Menelan Obat (PMO) hingga masa pengobatan berakhir
- 4) Pengobatan diberikan kurun waktu yang cukup (Kemenkes, 2020).

Pengobatan lini pertama pada penyakit tuberkulosis meliputi isoniazid, rifampisin, pirazinamid, streptomisin, etambutol, sedangkan obat tambahan lainnya adalah: kanamisin, amikasin, kuinolon (Darliana, 2011).

Tabel 2. 1 Dosis Rekomendasi OAT Lini I (Kemenkes, 2020)

	Dosis rekomendasi harian		3 kali seminggu	
	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Etambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomisin	15 (12-18)	-	15 (12-18)	-

Penanggulangan TB di Indonesia ditur dalam program nasional yang menetapkan kombinasi penggunaan obat anti tuberkulosis yang terdiri kategori 1 dan kategori 2 berupa 2HRZE/4(HR)3 dan 2HRZES/(HRZE)/5(HR)3E3 paduan tersebut tersedia dalam bentuk dua paket Obat Kombinasi Dosis Tetap (KDT) dan paket kombipak. Dua tahappengobatan tuberkulosis yaitu intensif (2-3bulan) bertujuan menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan mengurangi kuman yang mungkin telah resisten sebelum pasien menjalani pengobatan. Tahap kedua yaitu lanjutan (4 atau 7 bulan) tujuan pengobatan pada tahap ini membunuh sisa kuman yang masih ada didalam tubuh, khususnya kuman peresisten agar pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan (Kemenkes, 2020). Penggunaan obat anti tuberkulosis dengan berbagai jenis obat dengan waktu yang cukup lama dapat memperlihatkan adanya efek samping. Efek samping ringan yang dapat ditimbulkan diantaranya anokreksia, mual, nyeri perut, nyeri sendi, rasa terbakar, kebas atau kesemutan ditangan dan kaki, air seni berwarna kemerahan, sindrom flu (demam, menggigil, malaise, sakit kepala) hingga efek samping yang berat seperti ruam kulit, gangguan pendengaran, pusing vertigo dan nistagmus, dan hepatotoksik (Kemenkes, 2020).

2. Pemeriksaan Fungsi Hati

Terdapat banyak jenis pemeriksaan fungsi hati. Aktivitas enzim *Alkaline Phosfatase* (ALP) dapat digunakan untuk melihat fungsi

pada kolestatis. Enzim ini berada dibagian tulang, hati, dan plasenta. Kadarnya bergantung pada umur dan jenis kelamin.

Enzim *Gamma Glutamyltransferas* (GGT) berada pada sel hati, ginjal, dan pankreas yang terdapat di retikulum endoplasmik, peningkatan aktivitas GGT dapat dijumpai pada ikterus obstruktif, kolangitis dan kolestatis (Rosida., 2016). Untuk menilai tingkat hepatotoksisitas, sebagai pemeriksaan utama adalah SGPT dan SGOT (Ananda *et al.*, 2022)). Nilai batas untuk menghentikan obat anti tuberkulosis berdasarkan *American Thoracic Society (ATS)* merekomendasikan penghentian penggunaan obat dengan peningkatan 3 batas atas normal dengan adanya gejala, atau 5 batas atas normal tanpa adanya gejala. Parameter lain yang dapat digunakan untuk mengindikasikan kerusakan hati yaitu berupa perubahan kadar bilirubin total (Ananda *et al.*, 2022). Berdasarkan *interpretation of clinical laboratory test reference range* total bilirubin 0,1-1,0 mg/dL. Penelitian yang pernah dilakukan di RSUP Kandou Manado ditemukan sebesar 47% terjadi peningkatan bilirubin total selama pengobatan obat anti tuberkulosis (Pontoh, *et al* 2016). Penelitian lain yang dilakukan di Puskesmas Kota Kendari menunjukkan hasil peningkatan kadar bilirubin total sebesar 56% (Firdayanti, 2019). Albumin merupakan protein utama yang dihasilkan oleh organ hati. Jika terjadi disfungsi hati, kadar albumin akan turun (hipoalbumin) (Rosida., 2016). *Interpretation of clinical laboratory test reference range* albumin 3.3-3,4 g/dL. Penurunan kadar albumin berdasarkan penelitian dilakukan oleh Octavio Mangabeira dengan pendekatan penelitian studi cohort prospective sebanyak 373 responden didapatkan hasil bahwa serum albumin yang rendah menyebabkan prognosis TB buruk. Penelitian lain yang dilakukan oleh Firdayanti *et al.*, 2019 juga menghasilkan hal yang serupa mayoritas pasien TB yang mengalami penurunan albumin menghasilkan perbaikan klinis yang buruk sebesar 54,2% selain itu tingkat serum albumin yang rendah atau hipoalbumin dikaitkan

dengan peningkatan resiko *Drug Induced Liver Injury* (Devarbhavi *et al.*, 2013).

a. Hepatotoksik

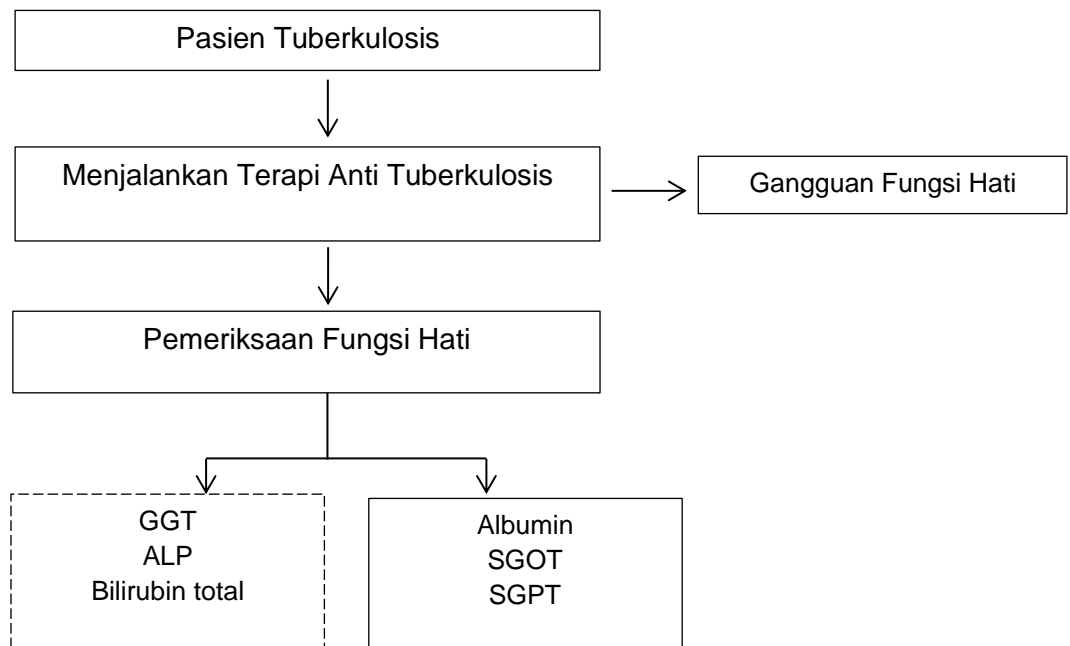
Regimen tuberkulosis sangat efektif namun obat ini memiliki efek samping berat yaitu hepatotoksik yang dapat menghentikan atau merubah proses pengobatan. Efek samping yang ditimbulkan yaitu efek toksik terhadap organ hati (hepatotoksik), pada saat penyerapan ini hati adalah organ vital dalam metabolisme obat karena terletak di antara permukaan penyerapan saluran pencernaan dan organ target obat. Oleh karena itu menyebabkan hati dapat berpotensi menyebabkan cedera yang diakibatkan bahan kimia terapeutik (Rosita., *et al* 2016). Kerusakan sel-sel hati akibat konsumsi obat anti tuberkulosis dapat memicu terjadinya hepatotoksik (Purwanti *et al.*, 2019). Kejadian ini merupakan masalah serius dalam sebuah studi dilaporkan bahwa 2-8% pasien tuberkulosis mengalami hepatotoksik selama masa pengobatan sementara itu insiden hepatotoksik di India sebesar 8-36% (Bangwal *et al.*, 2020). Pasien dapat mengalami efek tersebut pada 30 hari pertama sejak menggunakan terapi obat anti tuberkulosis. Penggunaan obat anti tuberkulosis lini pertama pada tuberkulosis (isoniazid, rifampisin dan pirazinamid) diketahui memiliki efek hepatotoksik, hal ini dibuktikan dengan penelitian Bouazzi *et al.*, yang mengatakan bahwa efek samping yang paling banyak dialami pasien TB ialah hepatotoksik, sebesar 24,6%, ditemukan 10–25 hari setelah pasien menggunakan obat anti tuberkulosis.

b. Obat Anti Tuberkulosis Berpotensi Hepatotoksik

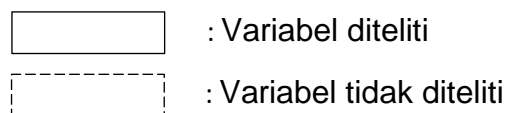
Direkomendasikan oleh *International Union Against Tuberculosis* (IUAT) panduan obat anti tuberkulosisT jangka pendek mengandung isoniazid, rifampisin dan pirazinamid. Ketiga obat tersebut mempunyai efek hepatotoksik (Luthariana *et al.*, 2017). Obat anti tuberkulosis yang paling banyak digunakan

untuk mengobati tuberkulosis adalah isoniazid, namun menggunakan dalam frekuensi tinggi dan jangka waktu yang lama dapat membahayakan hati karena metabolisme utama isoniazid terjadi di hati. Metabolit isoniazid akan dikonversi menjadi senyawa toksik oleh CYP450 akan menghasilkan radikal bebas dan menyebabkan hepatotoksisitas (Djauhari, 2019). Penggunaan pirazinamid menunjukkan perubahan nikotinamid pada kadar asetil dehidrogenase dalam hati yang menghasilkan pembentukan spesies radikal bebas (Djauhari, 2019). Studi yang dilakukan (Younossian et al., 2005) mengatakan bahwa kombinasi penggunaan pirazinamid dan ethambutol berhubungan dengan resiko peningkatan hepatotoksik pada pasien tuberkulosis laten. Efek dari pemberian isoniazid, pirazinamid terjadi sebanyak 15% dapat menyebabkan kerusakan hati. Rifampisin merupakan agen yang memiliki efek toksisitas rendah tetapi rifampicin juga dapat mengganggu *clearance* bilirubin dan asam empedu, hal ini dapat menyebabkan intoleransi gastrointestinal (Soedarsono, et al 2019). Kombinasi rifampisin dan isoniazid dipertimbangkan pemberiannya karena efek manfaatnya lebih tinggi dengan hal tersebut pemantauan ketat dengan pemeriksaan fungsi hati harus dilakukan, jika terdapat perubahan pada pemeriksaan fungsi hati maka pertimbangan penghentian salah satu obat atau keduanya dapat dilakukan (Veryanti, et al 2019).

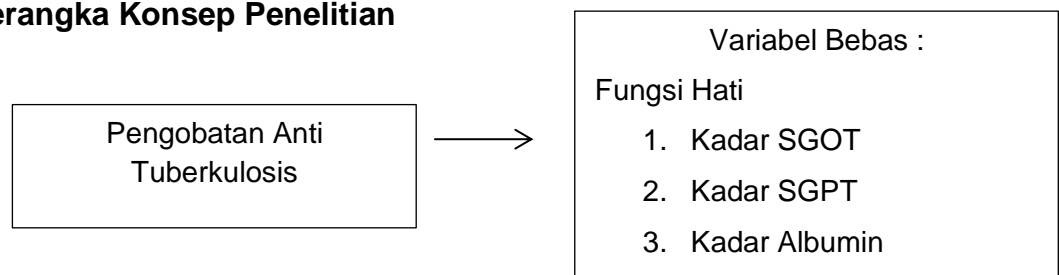
B. Kerangka Teori



Gambar 2. 1 Kerangka Teori Penelitian



C. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep Penelitian

D. Keterangan Empiris

Pengobatan tuberkulosis dilakukan dengan kurun waktu yang cukup lama dan lebih dari satu jenis obat sehingga dapat mengakibatkan efek samping. Sebagian besar efek samping dapat diterima oleh pasien namun gangguan fungsi hati atau hepatotoksik menjadi efek samping yang berbahaya dan sering dikeluhkan oleh pasien tuberkulosis. Pengobatan tuberkulosis dapat dihentikan jika

pasien mengalami efek samping tersebut, sehingga pemantauan ketat terhadap fungsi hati pasien diperlukan selama menjalani terapi anti tuberkulosis agar pasien dapat menjalankan terapi dengan optimal hingga mencapai kesembuhan.