

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Tuberkulosis

a. Pengertian

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* merupakan sumber penyakit menular tuberkulosis. Melalui udara, kuman penderita tuberkulosis menyebar. Bakteri tuberkulosis ini selain menyerang paru – paru juga menyerang luar paru – paru (*extra pulmonary*) (Veryanti dkk., 2019). Tuberkulosis adalah salah satu dari 20 penyebab kematian teratas di dunia dan menjadi penyebab kematian kedua setelah HIV/AIDS. Setelah Cina dan India, Indonesia merupakan negara dengan jumlah pasien tuberkulosis terbanyak ketiga di dunia (Kemenkes, 2021).

b. Patogenesis

Penyakit tuberkulosis dengan mudah dapat menular, salah satu sumber penularannya adalah dahak pasien tuberkulosis. Sebagian besar bakteri tuberkulosis menargetkan paru – paru, tetapi juga dapat menyerang organ lain (Marlinae dkk., 2019). Ini karena ukuran bakteri tuberkulosis sangat kecil sehingga *droplet nukleus* (percikan) bisa masuk dan terhirup mencapai alveolus. Mekanisme imunologis non spesifik akan segera mengatasi masuknya bakteri tuberkulosis tersebut (Setyaningtyas, 2019).

Ketika bakteri tuberkulosis tidak dapat dibunuh oleh mekanisme imunologis. Maka bakteri tuberkulosis dalam makrofag terus tumbuh, koloni akhirnya akan terbentuk disana. Akan terbentuk kompleks primer yang akhirnya dinyatakan sebagai infeksi tuberkulosis. Fokus Primer adalah sebutan dari posisi awal koloni bakteri tuberkulosis di jaringan paru – paru. Waktu yang dihabiskan dari masuknya bakteri tuberkulosis sampai terbentuknya kompleks primer lengkap disebut dengan masa inkubasi tuberkulosis (Setyaningtyas, 2019). Masa inkubasi berlangsung dalam rentan waktu 2 – 12 minggu. Selama masa inkubasi, bakteri tuberkulosis dapat berkembangbiak hingga $10^3 - 10^4$ sehingga dapat merangsang respon imunitas seluler (Marlinae dkk., 2019).

Terjadi penyebaran limfogen dan hematogen pada masa inkubasi sebelum terbentuk imunitas seluler. Bakteri tuberkulosis berpindah ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah. Dengan penyebaran hematogen ini maka tuberkulosis disebut dengan penyakit sistemik (Setyaningtyas, 2019). Bakteri tuberkulosis selanjutnya akan menyebar ke berbagai organ tubuh. Organ dengan vaskularis baik seperti otak, tulang, ginjal dan paru, terutama lobus atas paru adalah yang dituju oleh bakteri ini. Sebelum imunitas seluler menghambat perkembangan bakteri tuberkulosis, maka bakteri tuberkulosis akan bereproduksi membentuk koloni di berbagai lokasi tersebut (Kemenkes, 2020).

c. Diagnosis

Salah satu *gold standard* diagnosis tuberkulosis adalah kultur bakteri tuberkulosis (Pomandia dkk., 2017). Pemeriksaan bakteriologis untuk diagnosis tuberkulosis menggunakan bahan pemeriksaan dahak Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS). Dahak dapat diperiksa secara mikroskopik dengan pewarnaan Ziehl-Nielsen/Auramin-rhodamin. Sedangkan cara biakan dapat dilakukan menggunakan media cair dan padat (PDPI, 2021).

Pemeriksaan laboratorium lain untuk diagnosis tuberkulosis adalah dengan Tes Cepat Molekuler (TCM) menggunakan alat GeneXpert MTB/RIF dan atau jenis lain. Namun pemeriksaan TCM tidak dapat digunakan untuk evaluasi pengobatan (PDPI, 2021). Tes foto torak juga dapat dimanfaatkan namun sangat sulit untuk diagnosis pasti tuberkulosis. Selain mahal tes ini juga tidak efektif untuk diagnosis tuberkulosis (Crofton, 2002).

d. Pengobatan

Directly Observed Treatment Shortcourse (DOTS) adalah salah satu metode berstandar terbaik, berjangka waktu pendek dengan pengawasan yang digunakan oleh layanan kesehatan di seluruh dunia untuk mencegah dan mengobati penyakit tuberkulosis (Kemenkes, 2021). Untuk membunuh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* digunakan antibiotik sintetis yang disebut Obat Anti Tuberkulosis (OAT) (Veryanti dkk., 2019)

Pengobatan terhadap tuberkulosis terbagi menjadi dua tahap yaitu tahap *intensif* yang berjalan mulai pengobatan awal hingga 2 bulan dan tahap lanjutan berjalan mulai dari bulan ke-2 hingga ke-6 atau lebih. Tujuan pengobatan tahap awal yaitu untuk menonaktifkan bakteri tuberkulosis. Sedangkan tujuan tahap lanjutan yaitu mematikan bakteri tuberkulosis (Kemenkes, 2021).

Penderita tuberkulosis akan diberikan terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Menurut (PDPI, 2021) pengobatan tuberkulosis memiliki prinsip meliputi:

- 1) Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan obat yang meliputi minimal empat macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi terhadap OAT.
- 2) Obat Anti Tuberkulosis (OAT) diberikan dalam dosis yang tepat.
- 3) Obat Anti Tuberkulosis (OAT) ditelan secara teratur dan diawasi oleh pengawas menelan obat (PMO) hingga pengobatan selesai.
- 4) Obat Anti Tuberkulosis (OAT) harus diberikan dalam jangka waktu yang cukup, meliputi fase intensif dan fase lanjutan

Jenis Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini pertama yaitu Rimfampicin (R), Isoniazid (H), Pirazinamid (Z), Etambutol (E) dan Streptomisin (S). Konsumsi OAT secara rutin dapat meningkatkan risiko hepatotoksisitas. Hal ini merupakan yang paling sering ditemukan selama pengobatan (Sanni dkk., 2022).

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) jenis Rimfampicin (R), Isoniazid (H) dan Pirazinamid (Z) atau biasa disingkat RHZ bersifat hepatotoksik yang mengakibatkan ALT (Alanine transaminase) dan ALP (Alkaline Pospatase) meningkat, bilirubinemia, sakit kuning dan hepatitis fatal (Marlinae dkk., 2019). Maka harus dilakukan monitor gejala klinis dan laboratorium secara rutin. Pemberian OAT dapat dihentikan bila hasil laboratorium bilirubin >2 kali, atau ALT dan ALP > 5 kali. Pemberian terapi obat OAT dapat dilanjutkan bila gejala klinis dan laboratorium (bilirubin, ALT dan ALP) kembali normal (PDPI, 2021).

2. Kerusakan Fungsi Hati

a. Definisi

Gangguan fungsi hati adalah ketidakmampuan hati dalam menjalankan fungsinya untuk ekresi bilirubin dan garam empedu metabolisme lemak (Thoni dkk., 2017). Salah satunya terjadi karena reaksi merugikan pada terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Pemberian Rimfampicin (R), Isoniazid (H) dan Pirazinamid (Z) menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas. Manifestasi klinis dari gangguan fungsi hati dapat dilihat dari hasil laboratorium yaitu peningkatan kadar Bilirubin Total, ALT (Alanine transaminase) dan ALP (Alkaline Pospatase). Sebesar 11% penyebab penghentian pengobatan tuberkulosis disebabkan oleh kerusakan fungsi hati (Banjuradja dan Singh, 2020).

b. Fisiologis Hati dalam metabolisme Obat

Hati terletak di antara saluran cerna dan sirkulasi sehingga berfungsi untuk mengurangi paparan zat berbahaya termasuk obat-obatan. Sebagian besar senyawa obat lipofilik (mengikat minyak) akan diangkut ke hati melalui sirkulasi splangnik. Senyawa obat akan diproses secara oksidasi, reduksi atau hidrolisis oleh enzim sitokrom P450 menjadi bersifat polar. Selanjutnya akan diproses secara glukoronidasi, sulfasi, asetilisasi dan konjugasi glutathion kemudian menjadi senyawa obat yang siap dieksresikan (Banjuradja dan Singh, 2020).

c. Mekanisme Kerja Hepatotoksisitas Isoniazid

Isoniazid akan menghambat sintesis asam mikolat *Mycobacterium tuberculosis* yang merupakan komponen penting dinding sel bakteri tuberkulosis yang menentukan kelangsungan hidup bakteri tersebut. Obat isoniazid juga mengganggu metabolisme DNA, lipid, karbohidrat, *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD). Obat ini akan terhidrolisis menjadi hidrazin sehingga menyebabkan kerusakan sel hati (Banjuradja dan Singh, 2020). 15% pengguna kombinasi Isoniazid dan Pirzinamid mengalami kerusakan hati. Pemberian dosis obat Isoniazid berhubungan dengan dampak kerusakan hati pasien tuberkulosis (Soedarsono, 2015).

d. Mekanisme Kerja Hepatotoksisitas Rifampisin

Rifampisin mengalami metabolisme pertama kali di hati dengan bantuan enzim-enzim mikrosomal. Hepatotoksisitas Rifampisin belum diketahui dengan jelas karena konsumsi Rifampisin selalu dikombinasi. Kebanyakan kerusakan hati muncul saat Rifampisin dikonsumsi bersama dengan isoniazid (Ardiani dan Azmi, 2021). Biasanya pemberian Rifampisin dan Isoniazid secara stimulan akan menyebabkan kerusakan hati. Hal ini karena Rifampisin menginduksi reaksi hidrolisis Isoniazid menjadi hidrazin sehingga terbentuk senyawa hidran yang bersifat hepatotoksik (Banjuradja dan Singh, 2020).

e. Mekanisme Kerja Hepatotoksisitas Pirazinamid

Pirazinamid disebarkan secara luas ke seluruh jaringan tubuh seperti hati, paru-paru dan cairan serebrospinal. Penggunaan obat Pirazinamid biasanya dikombinasikan dengan obat lain seperti Rifampisin atau Isoniazid. Efek hepatotoksisitas dari obat Pirazinamid tergantung oleh dosis yang diterima. Pirazinamid akan masuk ke intraseluler bakteri tuberkulosis kemudian menjadi asam pirazinoat (POA). Metabolit tersebut akan menjadi penyebab utama hepatotoksisitas yang disebabkan pemberian obat Pirazinamid (Banjuradja dan Singh, 2020). Terdapat 2-3% kejadian ikterus pada pasien tuberkulosis yang mengalami kerusakan hati akibat mengkonsumsi Pirazinamid dengan Isoniazid (Soedarsono, 2015).

f. Diagnosis Kerusakan Hati akibat Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Diagnosis kerusakan hati akibat terapi OAT adalah diagnosis dimana penyebab cedera hati lain harus dihilangkan dahulu. Evaluasi secara klinis dan laboratorium harus dilakukan secara rutin. Pada pemeriksaan penunjang yang dibutuhkan untuk diagnosis kerusakan hati akibat OAT memiliki beberapa pola seperti berikut:

Table 1. Pola Kerusakan Hati akibat OAT

Pola Kerusakan Hati	Gambaran Hasil Pemeriksaan Penunjang
Pola adaptasi hepatik	Peningkatan ringan enzim-enzim hati
Hiperbilirubinemia terisolasi	Peningkatan kadar bilirubin
Hepatitis	Rasio peningkatan ALT dan ALP > 5
Kolestasis	Rasio peningkatan ALT dan ALP < 2
Campuran / <i>mixed type</i>	Rasio peningkatan ALT dan ALP diantara 2-5

(Sumber : Banjuradja dan Singh, 2020)

Hepatotoksisitas pada penderita tuberkulosis dapat diketahui lebih dini dengan evaluasi fungsi hati. Ada beberapa pemeriksaan laboratorium yang dapat digunakan untuk evaluasi fungsi hati seperti ALT (Alanine transaminase), ALP (Alkaline Phosphatase) dan Bilirubin Total (PDPI, 2021).

3. Bilirubin

a. Pengertian Bilirubin

Bilirubin adalah produk utama pemecahan heme akibat dari hancurnya eritrosit yang sudah tua oleh retikuloendotel. Hati menyaring bilirubin dan dikeluarkan pada cairan empedu, sehingga

saat hati mengalami kerusakan maka bilirubin meningkat. Tingginya kadar bilirubin dapat menyebabkan warna kuning pada mata dan kulit, hal ini disebut ikterus. Penyebab terjadinya ikterus disebabkan karena kadar bilirubin >3 mg/dL. Hal ini dapat terjadi karena adanya gangguan fungsi hati, metabolisme bilirubin, penyakit bilier atau gabungan ketiganya (Rosida, 2016).

Bilirubin terbagi menjadi dua jenis yaitu bilirubin direk dan indirek. Bilirubin direk adalah bilirubin terkonjugasi yang mengalami konjugasi dengan asam glukoronat di hati. Sedangkan bilirubin indirek adalah yang belum mengalami konjugasi dengan asam glukoronat di hati. Untuk membedakan jenis bilirubin ini maka dilakukan pemeriksaan bilirubin total yang merupakan jumlah bilirubin direk dan indirek (Rosida, 2016).

b. Metabolisme Bilirubin di Hati

Metabolisme bilirubin dimulai saat penghancuran sel darah merah yang sudah berusia 120 hari oleh retikuloendotel menjadi heme dan globin. Globin akan menjadi asam amino untuk pembentukan protein lain dan bisa dicadangkan. Heme yang terdiri dari Fe akan melepaskan karbonmonoksida dan besi menjadi biliverdin. Biliverdin akan direduksi oleh biliverdin reduktase menjadi bilirubin direk dan indirek. Bilirubin terbagi menjadi bilirubin direk dan bilirubin indirek (Rosida, 2016).

Bilirubin direk (terkonjugasi) akan dilepaskan ke saluran empedu dan saluran cerna. Bilirubin direk dihidrolisis oleh bakteri usus menjadi urobilinogen dalam tinja atau diserap lagi oleh darah dibawa ke hati (siklus enterohepatik). Urobilinogen juga dapat larut dalam air, sehingga sebagian bisa dikeluarkan oleh ginjal. Sedangkan bilirubin indirek (tidak terkonjugasi) berikatan dengan albumin akan berdifusi ke sel hati (Rosida, 2016).

Pemeriksaan laboratorium untuk menilai ekskresi hati terdiri dari pemeriksaan bilirubin serum total, bilirubin direk, bilirubin indirek, bilirubin urin serta produk turunannya. Bila kadar bilirubin serum total meningkat mengindikasikan adanya kerusakan fungsi hati (Rosida, 2016). Salah satu tujuan pemeriksaan fungsi hati adalah menilai atau mengevaluasi hasil pengobatan. Untuk menilai atau mengevaluasi pengobatan tuberkulosis maka diperlukan pemeriksaan kadar bilirubin total pada serum penderita (Firdayanti dkk., 2019).

c. Pemeriksaan Bilirubin Total

1) Metode pemeriksaan

a) Metode Azobilirubin menurut Jendrasik-Grof

Prinsip metode ini adalah terbentuknya senyawa azo berwarna merah dari bilirubin yang bereaksi dengan DSA (*diazotized sulphanic acid*). Pengukuran absorbansi dilakukan menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 550 - 580 nm (Seswoyo, 2016). Kelebihan

metode ini adalah waktu inkubasi yang tidak terlalu lama. Kelemahan metode ini adalah waktu pembacaan yang harus tepat dan harga reagen yang lebih mahal (Dewi, 2021).

b) Metode *Colorimetric Test – Dichloroaniline* (DCA)

Prinsip metode *Colorimetric Test – Dichloroaniline* (DCA) adalah bilirubin total dalam larutan asam bereaksi dengan *diazotized dichloroaniline* membentuk senyawa azo berwarna merah (Rusady, 2022). Keunggulan metode ini yaitu memiliki sensitivitas yang relative tinggi. Kelemahan metode ini yaitu waktu inkubasi yang harus tepat agar tidak mempengaruhi hasil pemeriksaan (Dewi, 2021).

c) Metode Dichlorophenyl Diazonium

Prinsip metode ini adalah garam 2, 5-dichloro penyldiazonin bereaksi dengan bilirubin total membentuk warna merah sedangkan bilirubin indirek akan dibebaskan dari albumin saat ada detergen (Rusady, 2022).

d) Metode Van den Bergh, Malloy dan Reaksi Evelyn

Metode ini reagen *ehlrch diazo* dilarutkan dalam larutan metil alkohol 50% akan beraksi dengan bilirubin total membentuk kompleks warna merah muda hingga ungu dalam waktu penangguhan 30 menit (Rusady, 2022). Metode ini masih memiliki banyak kekurangan yang kemudian diperbaiki oleh Jendrasik-Grof (Dewi, 2021).

2) Nilai Rujukan Kadar Bilirubin Total

Table 2. Nilai Rujukan Kadar Bilirubin Total

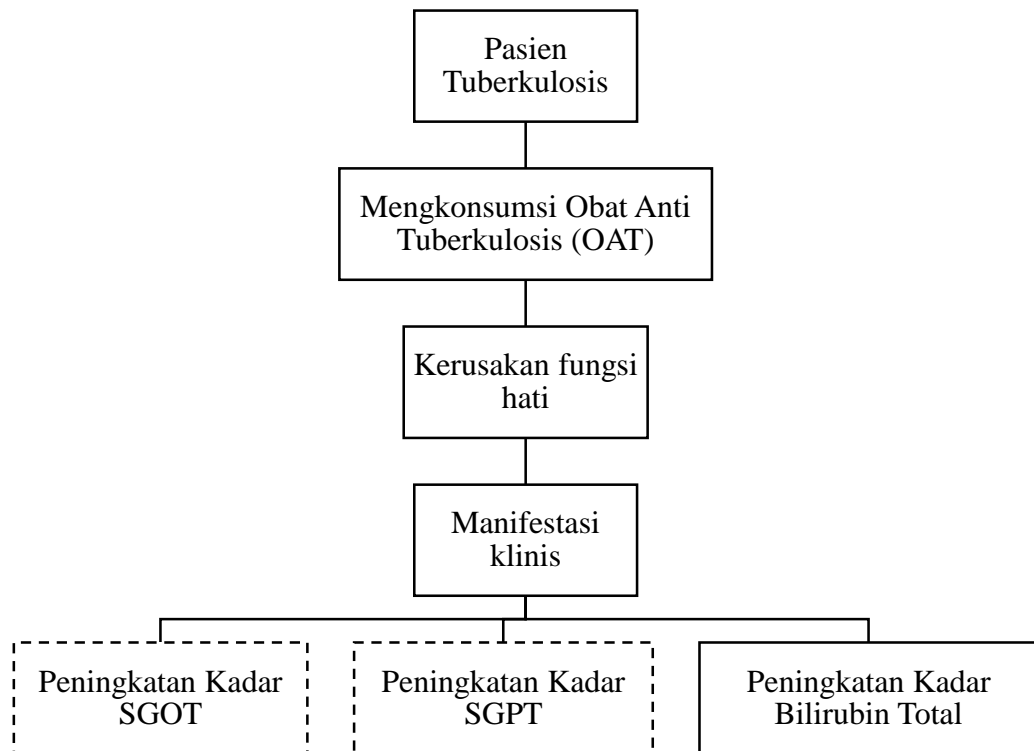
Kategori	Kadar Bilirubin Total (mg/dL)
>5 hari - 60 tahun	0,3 – 1,2
60 – 90 tahun	0,2 – 1,1
Bayi < 5 hari	1,5 – 12,0

(Sumber : Nugraha dan Badrawi, 2018)

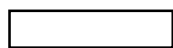
3) Faktor yang Mempengaruhi Kadar Bilirubin

Pemeriksaan kadar bilirubin sebaiknya segera dilakukan dalam 2-3 jam setelah pengambilan sampel. Bila dilakukan penundaan kemungkinan akan mempengaruhi pemeriksaan, dapat terjadi penurunan kadar bilirubin. Sampel pemeriksaan kadar bilirubin sebaiknya disimpan pada tabung dalam suasana gelap untuk menjaga stabilitas bilirubin. Bilirubin tidak stabil pada suhu kamar sehingga bisa terjadi kerusakan apabila terpapar sinar baik sinar lampu atau sinar matahari (Dewi, 2021).

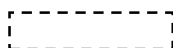
B. Kerangka Teori



Keterangan:



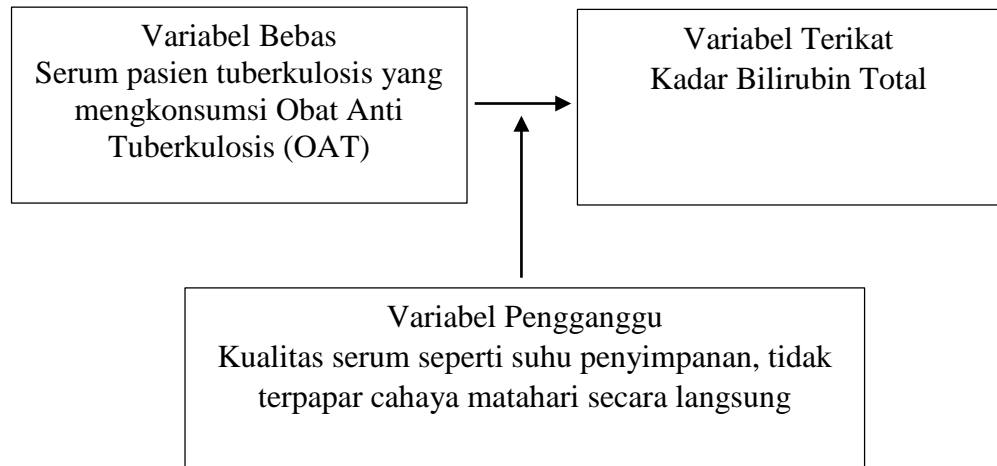
Diteliti



Tidak diteliti

Gambar 1. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 2. Hubungan Antar Variabel

D. Pertanyaan Penelitian

Bagaimana gambaran kadar bilirubin total pada serum penderita tuberkulosis yang mengonsumsi Obat Anti Tuberkulosis (OAT)?