

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Tuberkulosis

a. Pengertian

Tuberkulosis paru adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis juga menyerang organ lain seperti kelenjar limfe, ginjal, otak, dan lain-lain yang disebut tuberkulosis ekstra paru, namun, 97% tuberkulosis menyerang organ paru (WHO, 2017).

Kuman *Mycobacterium tuberculosis* adalah kuman yang berbentuk batang dan berwarna merah di bawah mikroskop dengan pewarnaan *Ziehl Nielsen* (ZN) dengan panjang 1-4 mikron dan lebar 0,3-0,9 mikron. Tahan terhadap pewarnaan asam, kuman *Mycobacterium tuberculosis* disebut dengan Bakteri Tahan Asam (BTA). Kuman tuberkulosis akan cepat mati jika terpapar panas, sinar matahari, dan sinar ultraviolet langsung. Tetapi, kuman tuberkulosis akan bertahan lama dalam kegelapan dan kelembaban yang tinggi. Di dalam jaringan tubuh, kuman tuberkulosis bisa saja memiliki sifat dormant atau tidur beratahun-tahun (Kemenkes RI, 2019).

b. Klasifikasi dan Tipe Pasien TB

Klasifikasi dan tipe pasien TB menurut Peraturan Menteri Kesehatan No. HK.01.07/MENKES/755/2019 adalah :

I. Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomi dari penyakit

a) Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis paru adalah TB yang berlokasi pada parenkim (jaringan) paru. Milier TB dianggap sebagai TB paru karena adanya lesi pada jaringan paru. Pasien yang menderita TB paru sekaligus juga menderita TB ekstra paru, diklasifikasikan sebagai pasien TB paru.

b) Tuberkulosis Ekstraparu

Tuberkulosis ekstraparu adalah TB yang terjadi pada organ selain paru, misalnya pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kencing, kulit, sendi, selaput otak dan tulang. Limfadenitis TB dirongga dada (*hilus* dan *mediastinum*) atau efusi pleura tanpa terdapat gambaran radiologis yang mendukung TB pada paru dinyatakan sebagai TB ekstraparu.

II. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya

a) Pasien Baru TB

Merupakan pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah menelan OAT namun kurang dari 1 bulan ($<$ dari 28 dosis).

b) Pasien yang Pernah Diobati TB

Merupakan pasien yang sebelumnya pernah menelan OAT selama 1 bulan atau lebih (\geq dari 28 dosis). Pasien ini selanjutnya diklasifikasikan berdasarkan hasil pengobatan TB terakhir, yaitu:

1) Pasien kambuh

Pasien kambuh merupakan pasien TB yang pernah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap dan saat ini didiagnosis TB berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis (baik karena benar-benar kambuh atau karena reinfeksi).

2) Pasien yang diobati kembali setelah gagal

Pasien yang diobati kembali setelah gagal merupakan pasien TB yang pernah diobati dan dinyatakan gagal pada pengobatan terakhir.

3) Pasien yang diobati setelah putus berobat (*lost to follow up*)

Pasien *lost to follow up* merupakan pasien yang pernah diobati dan dinyatakan *lost to follow up* (kategori ini sebelumnya dikenal sebagai pengobatan pasien setelah putus berobat/*default*).

4) Lain-lain

Merupakan pasien TB yang pernah diobati namun hasil akhir pengobatan sebelumnya tidak diketahui.

c) Pasien yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak diketahui

Merupakan pasien TB yang tidak masuk dalam kelompok 1 atau 2.

III. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat

Pengelompokan pasien disini berdasarkan hasil uji kepekaan contoh uji *M. tuberculosis* terhadap OAT dapat berupa:

1. Monoresistan (TB MR) yaitu *M. tuberculosis* yang resistan terhadap salah satu jenis OAT lini pertama saja.
2. Poliresistan (TB RR) yaitu *M. tuberculosis* yang resistan terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain *isoniazid* (H) dan *rifampisin* (R) secara bersamaan.
3. *Multi Drug Resistant* (MDR TB) yaitu *M. tuberculosis* resistan terhadap *isoniazid* (H) dan *rifampisin* (R) secara bersamaan, dengan atau tanpa diikuti resistan OAT lini pertama lainnya.
4. *Extensive Drug Resistant* (XDR TB) adalah MDR TB yang sekaligus juga *M. tuberculosis* resistan terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan minimal salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan (*kanamisin*, *kepromisin*, dan *amikasin*).
5. *Rifampisin Resistant* (TB RR) yaitu *M. tuberculosis* resistan terhadap *rifampisin* dengan atau tanpa resistansi terhadap OAT lain yang terdeteksi menggunakan metode genotip (tes cepat molekuler) atau metode fenotip (konvensional).

c. Pengobatan

Dalam Permenkes 2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis, pengobatan tuberkulosis terbagi menjadi 2 tahap yaitu.

1. Tahap awal

Pengobatan diberikan setiap hari. Panduan pengobatan pada tahap ini adalah dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman

yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resistan sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pengobatan tahap awal pada semua pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan. Pada umumnya dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya penyulit, daya penularan sudah sangat menurun setelah pengobatan selama 2 minggu pertama.

2. Tahap lanjutan

Pengobatan tahap lanjutan bertujuan membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, khususnya kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Durasi tahap lanjutan selama 4 bulan. Pada fase lanjutan seharusnya obat diberikan setiap hari.

d. Efek samping OAT

Sebagian besar pasien TB dapat menyelesaikan pengobatan tanpa mengalami efek samping yang bermakna. Namun, sebagian kecil dapat mengalami efek samping yang signifikan sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari. Penting dilakukannya pemantauan gejala klinis pasien selama pengobatan sehingga efek tidak diinginkan tersebut dapat dideteksi segera dan ditata laksana dengan tepat.

Efek tidak diinginkan dari OAT dapat diklasifikasikan menjadi efek mayor dan minor. Pasien yang mengalami efek samping OAT minor sebaiknya melanjutkan pengobatan dan diberikan terapi simptomatik. Pada pasien yang mengalami efek samping mayor maka

paduan OAT atau OAT penyebab sebaiknya dihentikan pemberiannya.

Tata laksana efek samping dapat dilihat pada Tabel 1. Efek samping dibagi atas 2 klasifikasi yaitu efek samping berat dan ringan. Bila terjadi efek samping yang masuk ke dalam klasifikasi berat, maka OAT dihentikan segera dan pasien dirujuk ke fasilitas yang lebih tinggi.

Tabel 1. Efek samping OAT

Efek Samping	Kemungkinan obat Penyebab	Pengobatan
BERAT		
Ruam kulit dengan atau tanpa gatal	<i>Streptomisin, isoniazid, rifampisin pirazinamid.</i>	Hentikan OAT
Ikterik tanpa penyakit hepar (hepatitis)	<i>streptomisin, isoniazid, rifampisin, pirazinamid.</i>	Hentikan OAT
Bingung gagal hati imbas obat bila terdapat ikterik)	<i>Isoniazid, pirazinamid, rifampisin</i> Sebagian besar OAT	Hentikan OAT
Syok, purpura, gagal ginjal akut	<i>Rifampisin</i>	Hentikan <i>rifampisin</i>
RINGAN		Lanjutkan OAT dan cek dosis OAT
Anoreksia, nyeri perut	<i>Pirazinamid, rifampisin, isoniazid</i>	Berikan obat dengan bantuan sedikit makanan atau menelan OAT sebelum tidur, dan sarankan untuk menelan pil secara lambat dengan sedikit air. Bila gejala menetap atau memburuk, atau muntah berkepanjangan atau terdapat tanda tanda perdarahan, pertimbangkan kemungkinan ETD mayor dan rujuk ke dokter ahli segera
Sindrom flu (demam, sakit kepala, nyeri tulang)	Pemberian <i>rifampisin Intermiten</i>	Ubah pemberian <i>rifampisin intermiten</i> menjadi setiap hari

2. Hati

a. Pengertian hati

Hati adalah organ kelenjar terbesar dengan berat kira-kira 1200-1500 gram. Terletak di abdomen kuadrat kanan atas menyatu dengan saluran bilier dan kandung empedu (Dufour, 2006). Secara mikroskopis, hati tersusun oleh banyak lobulus dengan struktur serupa yang terdiri dari hepatosit, saluran sinusoid yang dikelilingi oleh endotel vaskuler dan sel kupffer yang merupakan bagian dari sistem retikuloendotelial (Sherlock, 2002).

b. Fungsi hati

Selain merupakan organ parenkim yang ukurannya besar, hati juga mempunyai fungsi yang paling banyak dan paling kompleks. Adapun fungsi dari hati, yaitu:

1. Memproduksi plasma (albumin, fibrinogen, prothrombin, juga memproduksi heparin, yaitu suatu antikoagulan darah).
2. Fagositosis mikroorganisme dan eritrosit dan leukosit yang sudah tua atau rusak.
3. Pusat metabolisme protein, lemak dan karbohidrat. Tergantung keperluan tubuh, ketiganya dapat saling dibentuk.
4. Pusat detoksifikasi zat yang beracun di dalam tubuh. Contoh: NH_3^+ yang beracun diubah menjadi urea yang relative tidak beracun pada Daur Krebs- urea di dalam hati.
5. Memproduksi cairan empedu.

6. Merupakan gudang penyimpanan berbagai zat seperti mineral (Cu, Fe), vitamin A, D, K, B12, glikogen dan berbagai racun yang tidak dapat dikeluarkan dari tubuh, misalnya pestisida DDT (Lumongga, 2008).

c. Faktor penyebab gangguan hati

1) Mengonsumsi minuman beralkohol

Bila seseorang mengonsumsi alkohol terus menerus, enzim pencernaan yang mengoksidasi alkohol akan menjadi jenuh berakibat meningkatkan kadar alkohol darah (KAD) dengan cepat. Terdapat berbagai jenis penyakit yang disebabkan oleh konsumsi alkohol, salah satunya adalah gangguan fungsi hati seperti penyakit hati alkoholik. Penyakit hati alkoholik adalah gangguan fungsi hati yang diakibatkan oleh konsumsi alkohol dalam waktu yang lama dengan jumlah tertentu. Penyakit hati alkoholik terbagi atas perlemakan hati (*fatty liver*), hepatitis alkoholik (*alcoholic hepatitis*) dan sirosis (Lumongga, 2008).

2) Merokok

Merokok sangat membahayakan bagi organ tubuh. Paparan asap rokok secara terus menerus bisa menyebabkan berbagai penyakit seperti penyakit jantung, gangguan pernapasan, dan kanker. Merokok juga dapat menyebabkan peroksidasi lipid yang menyebabkan kerusakan membran sel normal dari hati. Bila terjadi kerusakan sel hati, akan terjadi peningkatan kadar SGPT dan SGOT pada perokok dibandingkan bukan perokok (Tanoeisan *et al*, 2016).

3) Faktor keturunan (kelas genetik)

Hemokromatosis merupakan kelainan metabolisme besi yang ditandai dengan adanya pengendapan besi secara berlebihan di dalam jaringan. Penyakit ini bersifat genetik atau keturunan. Pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi terjadinya hemokromatosis adalah pemeriksaan terhadap *transferrin* dan *ferritin* (Puspita, 2015).

4) Obat-obat

Salah satu penyebab kerusakan hati adalah obat-obat. Obat yang dilakukan hepatotoksik adalah obat yang dapat menginduksi kerusakan hati atau biasanya disebut *drug induced liver injury*. Mekanisme dari *drug induced liver injury* belum diketahui secara pasti namun secara garis besar melibatkan dua mekanisme, yaitu mekanisme hepatotoksisitas langsung dari reaksi imunitas yang merugikan. Hepatotoksisitas langsung, yaitu dengan langsung merusak hati dan reaksi lainnya dengan diubah oleh hati menjadi bahan kimia yang dapat berbahaya bagi hati. Cedera hepatoselular atau sitolitik ditandai dengan adanya peningkatan kadar *aminotransferase* serum yang biasanya terjadi pada kenaikan kadar bilirubin total dan peningkatan kadar *alkali fosfatase*. Contoh dari jenis cedera ini termasuk yang disebabkan oleh *isoniazid* atau *troglitazone* (Tasya, 2018).

d. Pemeriksaan yang dilakukan untuk mengetahui gangguan fungsi hati

Pemeriksaan fungsi hati diindikasikan untuk penapisan atau deteksi adanya kelainan atau penyakit hati, membantu menegakkan diagnosis, memperkirakan beratnya penyakit, membantu mencari etiologi suatu penyakit, menilai hasil pengobatan, membantu mengarahkan upaya diagnostik selanjutnya serta menilai prognosis penyakit dan disfungsi hati. Interpretasi fungsi hati seharusnya menjadi komprehensif dan hati-hati karena bisa dipengaruhi oleh banyak faktor individu dan lingkungan, termasuk usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (BMI), malnutrisi, adanya penyakit ekstrahepatik serta penyakit jantung, musculoskeletal, atau endokrin dan status kesehatan hati itu sendiri (Rosida, 2016).

Jenis uji fungsi hati dapat dibagi menjadi 3 besar yaitu penilaian fungsi hati, mengukur aktivitas enzim, dan mencari etiologi penyakit. Pada penilaian fungsi hati diperiksa fungsi sintesis hati (albumin dan globulin), ekskresi, dan detoksifikasi. Sedangkan pada pengukuran aktivitas enzim meliputi enzim *transaminase* (SGPT dan SGOT), *alkalin phosphatase* (ALP) dan *gama glutamyltransferase* (GGT) (Rosida, 2016).

e. Mekanisme Hepatotoksik

Mekanisme hepatotoksik berawal dari metabolisme obat yang terjadi di hati. Hati adalah tempat metabolisme utama zat asing di dalam tubuh. Obat dikonsumsi secara oral lalu diabsorpsi, beberapa

zat tersebut akan mengalami metabolisme dan hasilnya akan diderikan melalui aliran darah ke bagian lainnya untuk dikeluarkan (Boyer *et al.*, 2012). Peningkatan aktivitas enzim merubah bentuk obat menjadi metabolit reaktif, melalui fase 1 yaitu terlibatnya enzim *cytochrome* P450 dalam oksidasi, reduksi atau hidrolisis sehingga tubuh akan berusaha mendetoksifikasi dengan menurunkan aktivitas enzim melalui konjugasi glukuronidasi, sulfasi, asetilasi, atau glutation, yang disebut juga sebagai fase 2, kemudian dilanjutkan pada fase 3 yaitu desposisi obat ke sirkulasi atau ke getah empedu. Pada peningkatan metabolit reaktif dapat menyebabkan kerusakan sel (Ramappa, 2013). Mekanisme hepatotoksik sampai terjadinya kerusakan sel, dapat dibagi menjadi akibat dari toksin dan secara idiosinkratik (berkaitan dengan masing-masing individu, seperti akibat reaksi hipersensitifitas, dan lain-lain) (Lewis & Kleiner, 2012).

Penanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim transaminase dalam serum salah satunya yaitu *alkaline phosphatase* yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar (Delita Prihatni *et al.*, 2005).

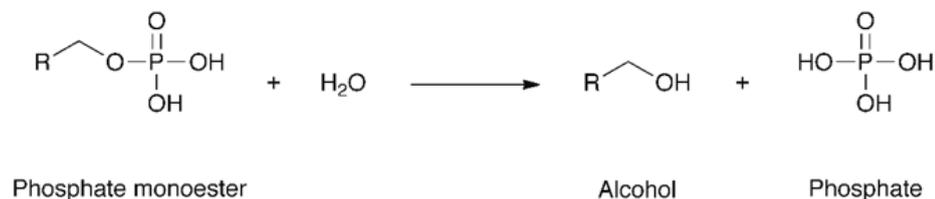
Adapun mekanisme obat anti tuberkulosis yang dapat menyebabkan hepatotoksik diantaranya *isoniazid* yang mampu menghambat sintesis asam mikolat *Mycobacterium tuberculosis* (MTb), merupakan komponen penting pada dinding sel MTb yang dapat menentukan kesintasan bakteri. Metabolisme utama dari

isoniazid terjadi di hati melalui peran sistem enzim *N-asetiltransferase* (NAT). Rifampin juga dapat menginduksi proses hidrolisis *isoniazid* menjadi *hidrazin* dan hal ini menjelaskan potensi toksisitas yang lebih tinggi jika kedua obat dikombinasi (Sarkar *et al.*, 2016).

4. Enzim *Alkaline Phosphatase* (ALP)

a. Pengertian enzim *Alkaline Phosphatase*

Alkaline phosphatase (ALP) merupakan sekelompok isoenzim yang terletak di lapisan luar membran. Enzim ALP dalam serum sebagian besar berasal dari hati dan tulang serta dalam jumlah yang lebih kecil terdapat di usus, plasenta, mukosa ileum dan ginjal. *Alkaline phosphatase* di dalam hati terdapat pada membran kanalikuli hepatosit. Enzim ALP termasuk golongan enzim hidrolitik yang mengatalisis monoester fosfat dan bekerja secara optimal pada pH basa. PH optimum enzim ALP antara 9,0 - 10,0 tergantung pada substratnya. ALP berfungsi secara khusus untuk melepaskan fosfat anorganik dari ester fosfat organik bersamaan dengan produksi alkohol (Lowe dan John, 2018). Reaksi tersebut dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Reaksi Enzim *Alkaline Phosphatase*

Sumber: Onyesom *et al.*, 2009.

b. Peningkatan aktivitas enzim *Alkaline Phosphatase*

Enzim *Alkaline Phosphatase* adalah enzim hati yang dapat masuk ke saluran empedu yang terletak di bawah hati. Aktivitas *alkaline phosphatase* meningkat apabila terjadi hambatan saluran empedu. Hambatan saluran empedu disebabkan oleh adanya batu empedu atau penyempitan saluran empedu (Bastiansyah, 2008).

Pemeriksaan enzim ALP merupakan pemeriksaan yang sensitif untuk mendeteksi penyakit hepatobilier karena keberadaan enzim tersebut di dalam serum terutama berasal dari hati. Penyakit hepatobilier menunjukkan adanya sumbatan pada saluran empedu (kolestasis) karena batu empedu, tumor dan radang (Kee, 2008)

Pemeriksaan enzim ALP tidak dapat digunakan sebagai diagnosis parameter tunggal untuk mendiagnosis kerusakan hati, sehingga diperlukan parameter lain sebagai pembanding. Kadar ALP meningkat sampai 20 kali dari nilai normal pada sirosis biliaris primer (saluran empedu meradang dan tersumbat) pada keadaan disorganisasi dan sirosis hati serta penyakit yang ditandai dengan peradangan, regenerasi dan obstruksi duktus biliaris intrahepatika (kerusakan saluran empedu yang terjadi di dalam parenkim hati). Peningkatan sampai 10 kali pada obstruksi duktus biliaris ekstrahepatika (kerusakan saluran empedu yang terjadi di luar parenkim hati). Penyakit hepatoselular seperti hepatitis (penyakit radang hati) sering menyebabkan peningkatan sedang ALP (Sacher dan McPherson, 2004).

c. Pemeriksaan Aktivitas Enzim *Alkaline Phosphatase*

1. Metode dan reaksi

Pemeriksaan aktivitas enzim *alkaline phosphatase* merupakan salah satu tes fungsi hati. Kerusakan pada sel hati ditandai dengan meningkatnya aktivitas enzim *alkaline phosphatase* (Kee, 2008).

Metode pemeriksaan aktivitas enzim ALP sesuai *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) adalah tes fotometrik kinetik menggunakan *p-nitrophenylphosphate* sebagai substrat (DiaSys, 2014). Prinsip pemeriksaan enzim ALP adalah mengatalisis *p-nitrophenylphosphate* menjadi *phosphatase* dan *p-nitrophenol* pada pH basa. Kecepatan hidrolisis *p-nitrophenylphosphate* sebanding dengan aktivitas ALP yang diukur dengan intensitas warna kuning *p-nitrophenol* bila dibaca pada panjang gelombang 405 nm (Dean, 2012).

Reaksi aktivitas enzim Alkaline Phosphatase adalah :



2. Komponen reagen *alkaline phosphatase*

a. *Diethanolamine*

Diethanolamine atau DEA adalah senyawa kimia organik yang merupakan amina sekunder dan dialkohol. *Diethanolamine* bertindak sebagai basa lemah. *Diethanolamine* merupakan cairan tidak berwarna atau kristal putih solid berminyak, memiliki bau *ammonia* dan lebih padat dari air (The Dow Chemical Company, 2014). *Diethanolamine*

digunakan untuk menjaga kestabilan aktivitas enzim ALP selama pemeriksaan dengan mencegah perubahan pH oleh CO₂ dari udara (Marks *et al.*, 2012).

b. Kofaktor *Magnesium choride*

Kofaktor *Magnesium choride* akan diikat oleh enzim ALP dan ikut serta dalam proses katalitik (Marks *et al.*, 2012). *Magnesium choride* digunakan untuk merangsang aktivitas enzimatik (Dean, 2012).

c. *P-nitrophenylphosphate*

P-nitrophenylphosphate atau pNPP merupakan substrat non-protein untuk *alkaline phosphatase* yang digunakan dalam uji spektrofotometri konvensional. Substrat *P-nitrophenylphosphate* akan dikatalisis oleh enzim ALP membentuk produk *phosphatase* dan *p-nitrophenol* (Sinaga, 2012). Substrat p-nitrophenylphosphate merupakan substrat yang kurang terhidrolisis dan bekerja secara optimal pada pH basa yaitu 9 sampai 10 (Dean, 2012).

Substrat pNPP secara perlahan akan berubah menjadi produk (*phosphatase* dan *p-nitrophenol*) pada suhu kamar tanpa adanya enzim. Produk yang terbentuk akan menjadi inhibitor kompetitif enzim *alkaline phosphatase* yang akan mengganggu ikatan enzim dengan substrat (Dean, 2012).

3. Nilai rujukan kadar ALP

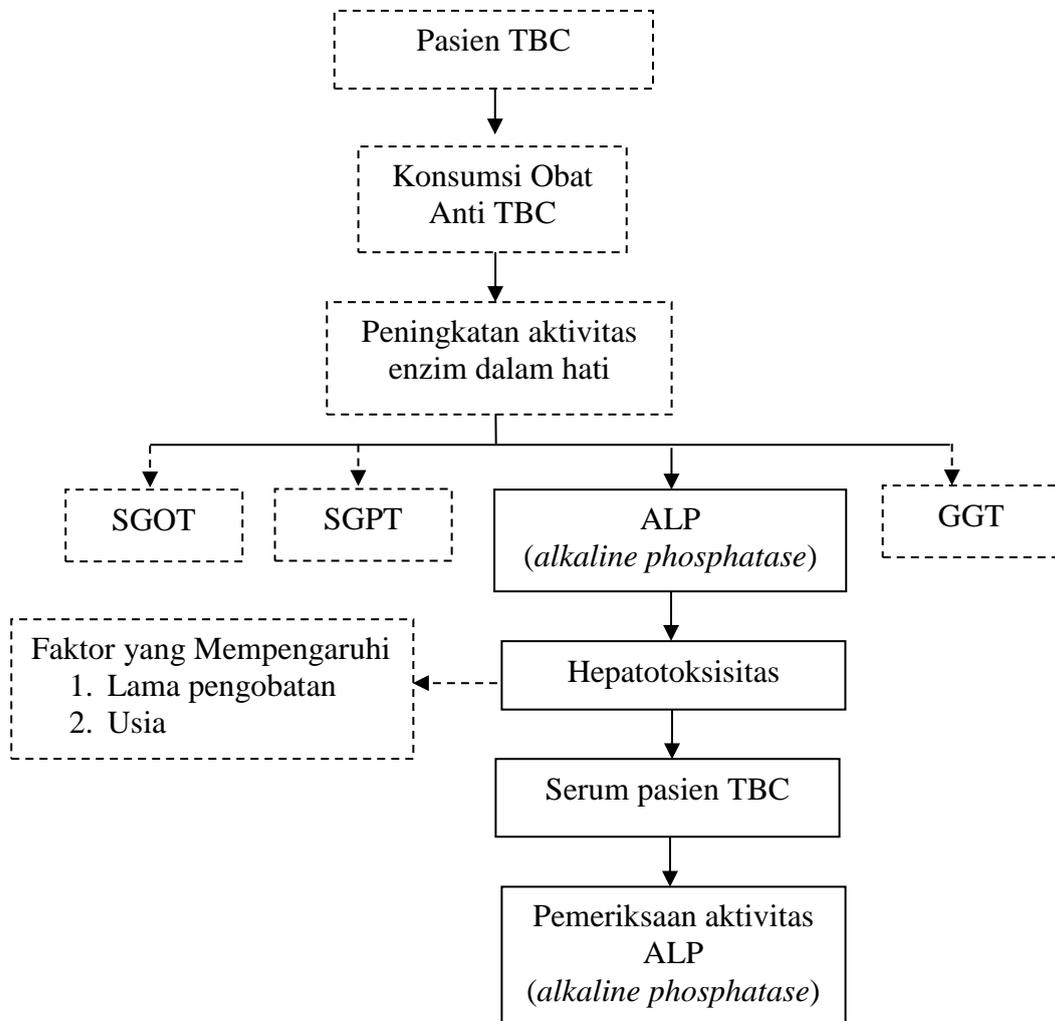
Tabel 2.
 Nilai Rujukan Aktivitas Enzim *Alkaline Phosphatase* dalam Serum

	Laki-laki (IU/L)	Perempuan (IU/L)
Anak-anak		
1 – 30 hari	75 – 316	48 – 406
1 bulan – 1 tahun	82 – 383	124 – 341
1 – 3 tahun	104 – 345	108 – 317
2 – 6 tahun	93 – 309	96 – 297
7 – 9 tahun	86 – 315	69 – 325
10 – 12 tahun	42 – 362	51 – 332
13 – 15 tahun	74 – 390	50 – 162
16 – 18 tahun	52 – 171	47 – 119
Dewasa	40 – 130	35 – 105

Sumber: DiaSys, 2014

B. Kerangka Teori

Kerangka teori penelitian ini ditunjukkan pada Gambar 2.



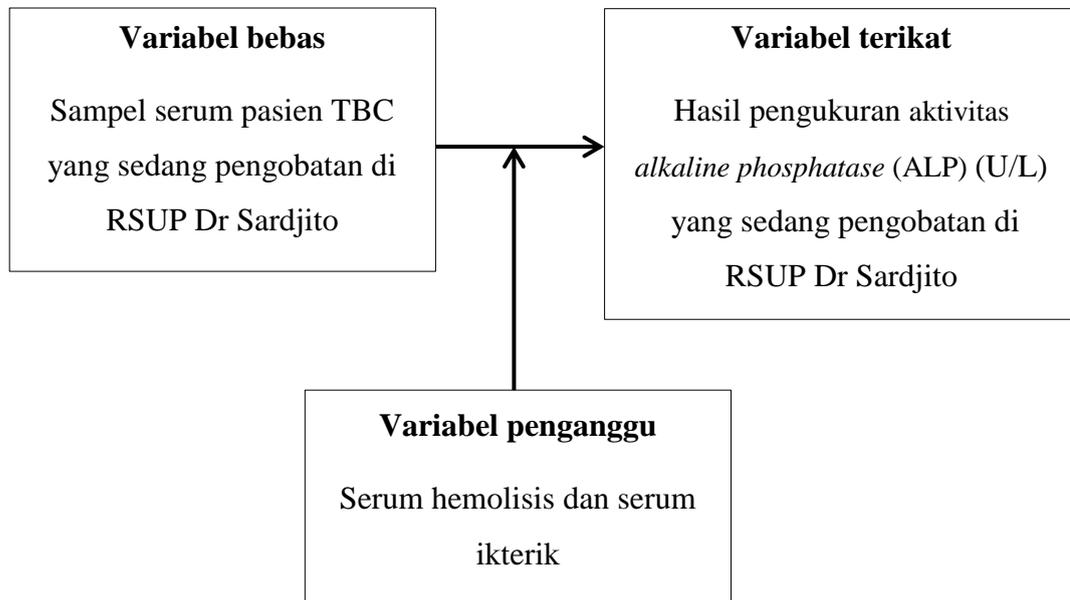
Keterangan:

: Diteliti

: Tidak diteliti

Gambar 2. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 3. Hubungan Antar Variabel

D. Pertanyaan Penelitian

Bagaimanakah gambaran aktivitas *alkaline phosphatase* (ALP) pada pasien TBC yang sedang melakukan pengobatan di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta?