

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Tuberkulosis Multi Drugs Resistant (TB-MDR)

a. Pengertian

Tuberkulosis (TB) disebabkan oleh infeksi bakteri berbentuk batang, *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat ditularkan penderitasaat melepaskan bakteri tersebut ke udara bebas (misal pada saat batuk). Bakteri tersebut mempunyai sifat tahan asam sehingga kerap disebut dengan Basil Tahan Asam (BTA). Sekitar 90% dari jumlah total kejadian tuberkulosis setiap tahunnya adalah orang dewasa, kasus lebih banyak pada laki-laki dibandingkan pada perempuan. Penyakit ini biasanya menyerang paru-paru tetapi juga dapat menyerang bagian tubuh lainnya (KEMENKES RI, 2019; World Health Organization, 2022).

Tuberkulosis *Multi Drugs Resistant* (TB-MDR) adalah penyakit TB dimana bakteri resisten terhadap kedua obat anti tuberculosis (OAT) paling efektif dan dapat disertai dengan obat lini pertama lain atau tidak. OAT yang paling efektif untuk pengobatan penderita TB yaitu, isoniazid dan rifampisin (KEMENKES RI, 2019; World Health Organization, 2022).

b. Mekanisme

Terdapat dua jenis resistensi terhadap obat pada TB yaitu, resistensi genetic dan resistensi fenotipik. Resistensi genetic disebabkan oleh mutasi genetik pada kromosom dalam pertumbuhan bakteri, sedangkan pada resistensi fenotipik atau toleran obat yang disebabkan oleh perubahan epigentik dalam ekspresi gen dan modifikasi protein menyebabkan toleran obat pada bakteri persisten yang tidak tumbuh (Zhang dan Yew, 2015).

1) Mekanisme Resistensi Obat Isoniazid (H)

Resistensi bakteri terhadap isoniazid diakibatkan karena mutasi pada beberapa gen, misalnya pada gen *katG*, *inhA* dan *ahpC*. Gen *katG* berfungsi untuk mengkode enzim katalase- peroksidase yang diperlukan dalam aktivasi isoniazid yang akan masuk ke dalam tubuh sebagai *pro-drug*. Dalam mekanisme kerjanya isoniazid bekerja sebagai penghambat sintesis mycolic acid dengan menghambat enzim NAD-dependent enoyl-ACP reductase yang dikodekan oleh gen *inhA*. Gen *ahpC* berperan untuk mengkode enzim alkyl hydroperoxidase reductase yang menjadikan bakteri resisten terhadap radikal bebas.

Mutasi yang paling umum terjadi pada *katG* pada kodon 315. Banyak kejadian mutasi tersebut terjadi pada kasus TB- MDR dibanding dengan monoresistensi isoniazid. Mutasi gen *inhA* yang terjadi pada bagian promotor (posisi-15C/T) adalah mutasi yang umum ditemukan pada resistensi. Mutasi pada gen *inhA* tersebut juga menyebabkan resistensi silang terhadap obat etionamid sebab

memiliki target kerja obat yang sama. Kenaikan ekspresi atau mutasi pada gen *ahpC* dipahami sebagai kompensasi atas hilangnya aktivitas dari enzim katalase-peroksidase (Rinanda, 2015; Zhang dan Yew, 2015).

2) Mekanisme Resistensi Obat Rifampisin (R)

Rifampisin memiliki kemampuan dalam membunuh bakteri yang hidup dengan aktif maupun tidak. Kerja rifampisin adalah dengan berikatan dengan sub unit beta DNA polymerase. Gen *rpoB* mengkode sub unit beta, yang merupakan salah satu struktur penyusun dari enzim DNA polymerase. Gen tersebut yang bertanggung jawab atas resistensi pada rifampisin. Mutasi gen *rpoB* pada kodon 531 dan kodon 526 dapat ditemukan pada 70% isolat yang resisten terhadap rifampisin (Rinanda, 2015).

3) Mekanisme Resistensi Obat Pirazinamid (Z)

Pirazinamid efektif sebagai penghambat tumbuhnya bakteri *semidorman* yang tidak bisa dibunuh dengan menggunakan obat lain dan bekerja secara sinergis dengan rifampisin dan isoniazid. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* akan mengubah pirazinamid menjadi asam pirazonat aktif. Mutasi yang terjadi akan menyebabkan hilangnya aktivitas amidase/pyrazinamidase yang diperlukan untuk mengubah pirazinamid menjadi asam pirazonat. Dalam banyak kasus resistensi terhadap pirazinamid berhubungan dengan mutasi pada gen *pncA*, yang mengkode pyrazinamidase (Syahrini, 2008; Rinanda,

2015).

4) Mekanisme Resistensi Obat Entambutol (E)

Etambutol bertindak secara sinergis bersama dengan OAT lainnya dalam menghambat enzim arabinosyltransferase yang berhubungan dengan polimerasi arabinose menjadi rabinoglaktan pada dinding sel *Mycobacterium tuberculosis*. Gen *embB* ini yang berfungsi sebagai pengkode enzim arabinosyltransferase. Mutasi gen *embB* sangat berpengaruh terhadap resistensi terhadap entambutol. Mutasi gen *embB* yang sering ditemukan pada kasus resistensi etambutol adalah pada kodon 306 atau 406 (Syahrini, 2008; Rinanda, 2015).

5) Mekanisme Resistensi Obat Streptomisin (E)

Streptomisin bertugas dalam menghambat ribosom yang berguna untuk proses translasi protein pada *Mycobacterium tuberculosis*. Resistensi pada streptomisin terjadi karena mutasi pada gen *rpsL* (kodon 43 dan 88) dan gen *rss* (daerah spesifik yaitu, loop 530 dan daerah 912) yang berfungsi dalam pengkodean protein ribosomal S12 dan 16S RNA. Mutasi tersebut umum dijumpai pada isolate *Mycobacterium tuberculosis* resisten streptomisin (Rinanda, 2015).

c. Faktor Penyebab

Menurut petunjuk teknis penatalaksanaan tuberculosis resisten obat di Indonesia tahun 2020 terdapat tiga faktor yang dapat

menyebabkan kejadian resistensi obat pada tuberculosis, yaitu:

- 1) Pemberi jasa (petugas kesehatan), dikarenakan:
 - a) Diagnose yang tidak tepat.
 - b) Pengobatan tidak menggunakan paduan yang tepat.
 - c) Dosis, jenis, jumlah obat dan jangka waktu pengobatan tidak adekuat.
 - d) Penyuluhan kepada pasien yang tidak adekuat.
- 2) Pasien, dikarenakan:
 - a) Tidak mematuhi anjuran dari dokter atau petugas kesehatan.
 - b) Tidak teratur menelan paduan obat anti tuberculosis.
 - c) Menghentikan pengobatan secara sepihak sebelum waktunya.
 - d) Memiliki gangguan penyerapan obat.
- 3) Program pengendalian
 - a) Persediaan obat anti tuberculosis yang kurang.
 - b) Rendahnya kualitas obat anti tuberculosis yang tersedia.

d. Masa Pengobatan

Pengobatan TB RO di Indonesia saat ini menggunakan paduan tanpa obat injeksi. Hal tersebut sesuai dengan rekomendasi WHO tahun 2020. Pengobatan TB-RO dapat dibagi menjadi dua, yaitu paduan pengobatan jangka pendek (9–11 bulan) dan jangka panjang (18–20 bulan) (DIRJEN P2P, 2020).

e. Efek Obat

Efek yang dapat ditimbulkan dari pengobatan pada pasien TB-MDR adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Efek Samping Obat OAT

EFEK SAMPING	OAT PENYEBAB
Efek teratogenic	Eto, Pto, Am, S
Gangguan jantung: pemanjangan interval QT, torsa de pointes, VT, VF	Lfx, Mfx, Cfz, Bdq, Dlm
Neuropati perifer	H, Eto, Pto, Lzd
Gangguan pendengaran	Am, S
Depresi	H, Lfx, Mfx, Pto, Eto, Cs
Hipotiroid	Pto, Eto, PAS
Gangguan tidur	Lfx, Mfx, Cs
Gangguan gastrointestinal (mual muntah, dispepsia, akut abdomen)	Eto, Pto, Cfz, H, E, Z, Lfx, Mfx, Lzd, Bdq, Dlm, PAS
Kelainan fungsi hati	Z, H, Eto, Pto, Lfx, Mfx, Lzd, Bdq, PAS
Kelainan fungsi ginjal	Amiglikosida, Cm
Neuritis optic	E, Lzd
Artralgia, artritis	Z, Lfx, Mfx, Eto, INH, Bdq
Perubahan warna kulit	Cfz
Tendinopati, ruptur tendon	Lfx, Mfx
Kelainan hematologic	Lzd
Asidosis laktat	Lzd
Kejang	Cs, Lfx, Mfx
Gangguan vestibuler	S, Am

2. Hepatotoksik Akibat Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity (ATDH) merupakan salah satu efek samping serius yang ditimbulkan dari pengobatan tuberculosis. ATDH dapat mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang substansial dan dapat mengurangi efektivitas pengobatan. OAT utama yang menyebabkan hepatotoksik adalah INH, RMP dan PAZ (Tostmann dkk.,

2007; Chen dkk., 2015).

OAT dapat menyebabkan hepatotoksisitas dengan menghasilkan perantara toksik melalui metabolisme obat. Akumulasi obat dan metabolit toksik dari OAT dapat menimbulkan toksisitas langsung pada hepatosit dengan mengubah beberapa transporter. OAT menurunkan aktivitas dari superoksida dismutase, katalase, dan glutathione peroksidase, menyebabkan kenaikan kadar malondialdehyde dan reduksi glutathione yang mengakibatkan reaksi stress oksidatif, disfungsi mitokondria dan kerusakan langsung pada hepatosit (Chen dkk., 2015).

Studi saat ini secara umum menunjukkan bahwa metabolisme dan transport obat, respon imun dan respon antioksidan dapat berperan atas terjadinya ATDH. Namun, sulit untuk memprediksi ATDH karena mekanisme pasti dari ATDH masih belum diketahui. Efek dari ATDH adalah terjadinya peningkatan kadar SGOT dan SGPT. Derajat keparahan dari hepatotoksisitas dapat digolongkan menjadi ringan, sedang dan berat. Peningkatan kadar kurang dari 3 kali batas atas kadar normal digolongkan sebagai hepatotoksik ringan, peningkatan 3 sampai 5 kali batas atas kadar normal digolongkan sebagai hepatotoksik sedang, peningkatan 5 sampai 10 kali batas atas kadar normal digolongkan sebagai hepatotoksik berat sedang peningkatan sampai 10 kali batas atas kadar normal digolongkan sebagai hepatotoksik sangat berat (Chen dkk l., 2015; Ardiani dan Azmi, 2021).

3. ALT (Alanine aminotrasferase)

a. Pengertian

ALT (*Alanine aminotransferase*) atau SGPT (*Serum Glutamic Piruvic Transaminase*) adalah ezim utama yang ditemukan dalam sel hati dan ditemukan sedikit di organ ginjal, jantung dan otot rangka. Ketika hepatosit rusak, enzim ALT dilepaskan dari sel hepatosit ke dalam aliran darah yang akan terukur dengan pemeriksaan di laboratorium. Pemeriksaan ALT dinilai efektif dalam mendeteksi kerusakan pada organ hati (K a l m a *, 2018).

b. Hubungan Hepatotoksisitas dengan Kenaikan Aktivitas ALT (*Alanine aminotransferase*)

Hepatotoksisitas merupakan komplikasi yang berpotensi hampir selalu terjadi dalam pengobatan tuberculosis. Hal tersebut dikarenakan organ hati memiliki fungsi sebagai pusat pengolahan metabolisme semua obat dan zat asing di dalam tubuh. Kerusakan hati akibat OAT disebabkan oleh reaksi hepatoseluler yang membentuk kompleks enzim-kompleks obat. Kompleks tersebut akan mengakibatkan disfungsi sel hati, disfungsi membrane dan respons sitotoksik sel T (K a l m a *, 2018).

Pemeriksaan yang rutin dijadikan sebagai pemantau fungsihati adalah pemeriksaan kadar SGOT (*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*)/AST (*Aspartate aminotransferase*) dan SGPT (*Serum Glutamic Piruvic Transaminase*)/ALT (*Alanine aminotransferase*).

ALT dinilai lebih spesifik untuk mengukur kerusakan organ hati daripada AST. ALT lebih banyak ditemukan di dalam organ hati, sedangkan AST dapat ditemukan pada organ hati, otot jantung, otot rangka, ginjal, otak dan sel darah merah. ALT meningkat pada kerusakan hati kronis dan hepatitis (Reza and Rachmawati, 2017; Juliarta and Mulyantari, 2018a).

c. Pemeriksaan ALT (Alanine aminotransferase)

Pemeriksaan ALT (*Alanine aminotransferase*) pada umumnya menggunakan metode Kinetik UV menurut rekomendasi IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*). Prinsip pemeriksaan ALT adalah ALT (*Alanine aminotransferase*) yang terdapat pada serum akan mengkatalisis transmisi *L-alanin* dan *2-oxoglutarate* membentuk *L-glutamate* dan *pyruvate*, enzim LDH (*laktat dehidrogenase*) akan mereduksi *pyruvate* menjadi *L-laktate* dan NADH (*nicotinamide adenine dinucleotide*) akan tereduksi menjadi NAD. Jumlah NAD yang teroksidasi akibat penurunan absorbansi berbanding lurus dengan aktivitas ALT dan diukur secara fotometrik pada panjang gelombang 340 nm. Nilai rujukan aktivitas ALT adalah <45 U/L untuk laki-laki dan <34 U/L untuk perempuan (Thermo Fisher Scientific Inc., 2010).

d. Faktor yang Mempengaruhi Aktivitas ALT (*Alanine aminotransferase*)

Peningkatan kadar ALT (*Alanine aminotransferase*) tertinggi terjadi pada hepatitis akut, hepatotoksitas yang menyebabkan nekrosis

hati. Peningkatan yang sedang, terjadi pada sirosis, kanker hati, gagal jantung, kongestif dan intoksikasi alkohol akut. Konsumsi obat juga dapat meningkatkan kadar ALT seperti antibiotik, narkotik, metildopa (Aldomet), salisilat, kontrasepsi oral, timah dan heparin (Kee, 2007). Aktivitas fisik, merokok, kurang tidur, pola makan tidak teratur dan seringnya konsumsi makanan berlemak juga dapat menjadi faktor peningkat aktivitas ALT (Nurpalah, 2018).

e. Faktor yang Mempengaruhi Kenaikan Aktivitas ALT (*Alanine aminotransferase*) Pada Pasien Tuberkulosis

1) Jenis Kelamin

Penelitian yang telah dilakukan Juliarta dan Mulyantari tahun 2018 di Denpasar Bali menunjukkan bahwa pasien laki-laki yang mengalami hepatotoksitas akibat OAT lebih banyak dibandingkan dengan pasien perempuan dengan persentase 56,25% berbanding dengan 43,75%. Penelitian yang dilakukan oleh Rasyid pada tahun 2020 juga menunjukkan responden laki-laki-laki memiliki presentase tinggi kadar enzim AST dan ALT. Laki-laki lebih banyak beraktivitas dan memiliki pola hidup merokok maupun konsumsi alkohol sehingga berakibat pada naiknya aktivitas ALT dan AST (Sidabutar, 2020).

2) Usia

Penelitian yang telah dilakukan Juliarta dan Muyantari tahun 2018 di Denpasar Bali menunjukkan bahwa sebesar 68,75 % kelompok usia 41-60 tahun memiliki kejadian hepatotoksisitas, penurunan fungsi hati akibat peningkatan usia. Penurunan fungsi ginjal akibat peningkatan usia juga mempengaruhi tingkat hepatotoksisitas akibat OAT karena menurunnya ekskresi. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Rasyid pada tahun 2020 juga menunjukkan peningkatan kadar AST dan ALT pada pasien usia 50, 59 dan 70 tahun dipengaruhi oleh bertambahnya usia. Penurunan fungsi hati yang terjadi karena bertambahnya usia diakibatkan oleh penurunan *clearance* obat yang dimetabolisme oleh enzim CYP450 di hati, perubahan sirkulasi darah di hati dan perubahan ukuran hati seiring bertambahnya usia (Syalia, Widada and Ritonga, 2022).

3) Lama Pengobatan

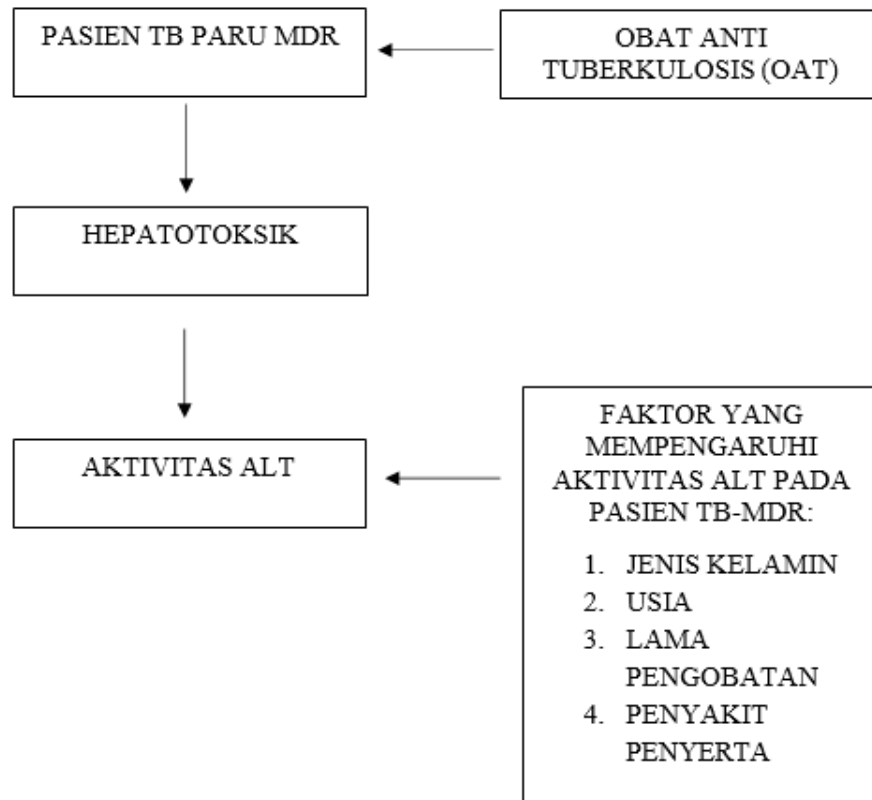
Penelitian yang dilakukan oleh Kalma pada tahun 2018 menunjukkan hasil dari sepuluh pasien yang diperiksa kadar ALT sebelum dan satu bulan setelah konsumsi OAT seluruhnya mengalami peningkatan kadar ALT. Demikian pula dalam penelitian yang dilakukan oleh Ahmad Rifa'I di Malang (2015) terdapat 88% kejadian meningkatnya kadar ALT akibat ATDH setelah dua bulan pertama dan 52% setelah satu bulan terapi. Hal ini terjadi karena penggunaan obat dilakukan secara terus-menerus sehingga

meningkatkan risiko kerusakan hati.

4) Penyakit Penyerta

Penyakit seperti diabetes melitus (DM) dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit tuberculosis. Hiperqlikemia pada DM mengakibatkan menurunnya aktivitas sel fagosit dalam membunuh mikroorganisme. Penyakit penyerta lain seperti, hepatitis C dapat meningkatkan risiko sebesar empat kali lipat dan pada pasien dengan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) mencapai 14,5 kali lebih besar. Pasien yang memiliki status gizi yang buruk dengan indeks massa tubuh rendah (< 20) memiliki cadangan glutathion yang sangat rendah. Glutathion merupakan protein yang memiliki peran penting dalam sistem imunitas, regenerasi sel, antioksidan serta antitoksin. Pada pasien yang memiliki status gizi yang buruk juga ditemukan bahwa metabolisme obat berjalan lebih lambat dibandingkan dengan pasien dengan status gizi yang baik (Rifai *et al.*, 2015; Nurrisqi, 2017; Damayanti and Surati, 2021a).

B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

C. Pertanyaan Penelitian

Bagaimana gambaran aktivitas ALT (Alanine aminotransferase) pada pasien TB-MDR (*Tuberculosis Multidrug Resistant*) di Rumah Sakit Respira Yogyakarta?