

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Tuberculosis

a. Pengertian

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2016 menyatakan bahwa tuberculosis yang biasa disingkat TB adalah penyakit kronis menular yang penyebab utamanya adalah bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang sebagian besar (80%) berkembang di paru dan organ lainnya seperti pleura, kelenjar limfe, tulang dan organ ekstra paru lainnya (Kemenkes, 2016). Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri gram positif aerob, bakteri ini lebih tahan asam dan tahan terhadap gangguan kimia serta fisik karena sebagian besar bakteri berisi asam lemak atau lipid. Untuk itu disebut pula sebagai Basil Tahan Asam (BTA). Bakteri disebut juga dengan MOTT (*Mycobacterium Other Than Tuberculosis*), sebagai penyebab penyakit pada saluran pernafasan dan dapat mengganggu diagnosis dan pengobatan tuberculosis (Kemenkes RI, 2018).

b. Patogenesis Tuberculosis

Penyakit tuberculosis diawali melalui udara yang tercemar oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang dilepaskan saat batuk oleh

penderita tuberkulosis. Ukuran bakteri *Mycobacterium tuberculosis* sangat kecil mengakibatkan *droplet nukleus* (percikan) dapat terhirup sampai alveolus. Makrofag akan mencerna *droplet nukleus* sehingga terjadi sebuah respon imunologis non spesifik terhadap bacillus (Setyaningtyas, 2019).

Makrofag merupakan tempat terjadinya proses fagositosis, di mana ada dua kemungkinan terjadi yaitu bacillus akan bertahan melewati respon imunologis non spesifik yang menyebabkan makrofag lisis atau bacillus mati (Setyaningtyas, 2019). Makrofag yang lisis akan diupayakan oleh paru untuk dikeluarkan dengan reflek batuk. Dengan ciri khasnya memiliki dahak berbentuk butir-butir gumpalan juga mengandung zat-zat berwarna kekuning-kuningan. Pada pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang rendah akan mengakibatkan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* tumbuh dan berkembang membentuk ruang di paru-paru yang akan menjadi sumber produksi sputum (dahak).

c. Gejala

Indikasi utama yang menunjukkan terinfeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah batuk berdahak selama minimal 2 minggu, disertai lendir yang bercampur darah, dahak yang berwarna kekuning-kuningan, sesak nafas akibat dari infiltrasi yang sudah merusak setengah bagian paru-paru, nyeri

dada timbul akibat infiltrasi radang yang sampai ke pleura sehingga menyebabkan pleuritis, dan malaise merupakan sifat penyakit tuberkulosis yaitu radang yang menahun. Malaise meliputi anoreksia kehilangan nafsu makan, badan makin kurus, sakit kepala, meriang, nyeri otot, dan keringat di malam hari tanpa adanya aktivitas (Ramayanti *et al.*, 2020).

d. Diagnosis

Deteksi bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* dapat dilakukan melalui pemeriksaan laboratorium. Ada beberapa pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan deteksi dini bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* yaitu pemeriksaan sputum, pemeriksaan mikroskopis, dan kultur bakteri (Pramana *et al.*, 2021). Pemeriksaan sputum dengan menggunakan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Metode ini memiliki sensitivitas yang tinggi dibandingkan dengan pemeriksaan yang lainnya. Metode PCR untuk mengamplifikasi asam nukleat dengan menggunakan perbedaan suhu untuk menggandakan DNA yang menjadi target (Kurniati *et al.*, 2019).

Pemeriksaan mikroskopis merupakan pemeriksaan dahak mikroskopis langsung dengan cara mengumpulkan 2 sampel dahak berupa dahak sewaktu-pagi (PERMENKES NO. 67, 2016). Pemeriksaan kultur bakteri merupakan pemeriksaan yang

dilakukan dengan penanaman biakan bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* yang ada pada spesimen dahak pasien menggunakan media padat (lowenstein-jensen) dan media cair (mycobacteria growth indicator tube) (Umar, 2023). Namun secara umum cara mendiagnosis penyakit tuberkulosis yang sering dilakukan di rumah sakit maupun di puskesmas adalah Teknik mikroskopis.

e. Pengobatan

Pengobatan tuberkulosis memiliki tujuan yang tidak berbeda dengan tujuan pengobatan infeksi pada umumnya yaitu menyembuhkan pasien terinfeksi, mengurangi angka kematian, mencegah terinfeksi kembali, memutuskan rantai penularan dan mencegah terjadinya resisten terhadap obat antituberkulosis (Mertaniasih, 2019). Meskipun memiliki tujuan yang sama namun tetap memiliki pengelolaan terapi yang berbeda. Perbedaan mencakup penggunaan antibiotik kombinasi dan jangka waktu terapi yang relatif lama. Pengobatan anti tuberkulosis memiliki standar secara internasional yang dikelola secara institusional lintas negara (WHO, 2016).

Kemenkes (2020) menyatakan ada dua tahap dalam proses pengobatan tuberkulosis yaitu tahap intensif dan tahap lanjutan. Pada tahap intensif secara efektif untuk menurunkan jumlah kuman, pasien mendapat obat setiap hari dengan pengawasan

untuk menghindari resiko terjadinya resistensi obat, apabila pengobatan secara teratur dan tanpa adanya penghambat dalam kurun waktu 2 minggu daya penularan sudah sangat menurun. Sebagian besar pasien tuberkulosis BTA positif menjadi BTA negatif (konversi) setelah 2 bulan. Pada tahap lanjutan fokus pengobatan untuk membunuh sisa-sisa kuman khususnya kuman *persisten*, harapannya pasien dapat sembuh tanpa terjadi kekambuhan. Pada tahap ini pasien mendapat obat lebih sedikit dalam jangka waktu yang lama. Pada fase selanjutnya obat diberikan setiap hari.

f. Efek samping Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (P2P) menyatakan bahwa sebagian pasien tuberkulosis dapat mengalami efek samping akibat konsumsi Obat Anti Tuberkulosis (OAT), efek samping tersebut dimulai dari derajat yang ringan, sedang sampai berat. Efek samping ringan yang dirasakan pasien meliputi rasa tidak nyaman ringan atau sementara dalam kurun waktu 2 hari namun efek samping tersebut tidak memerlukan intervensi medis.

Efek dari kombinasi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang utama adalah hepatotoksisitas. Disisi lain resistensi kuman dapat terjadi apabila terjadi henti obat sehingga akan memperberat beban

penyakit dan beban pasien (Zade *et al.*, 2023). Apabila tahap awal hepatotoksisitas tidak terdeteksi pada tahap awal akan menyebabkan cedera hati yang meluas dan permanen (Kumar, 2014). Hepatotoksisitas terjadi karena komplikasi akibat pemberian terapi obat-obatan.

2. Hati

a. Definisi

Hati merupakan organ viseral terbesar di dalam tubuh yang dapat meminimalisir pajanan zat kimia toksik, termasuk obat karena hati berada di antara saluran cerna dan sirkulasi. Di dalam hati terdapat salah satu fungsi yang dikenal dengan *first pass metabolism*. Metabolisme senyawa obat di dalam hati terbagi menjadi dua fase, yaitu fase pertama dan fase kedua. Pada fase pertama senyawa obat yang bersifat lipofilik oleh kelompok enzim sitokrom P450 diubah molekul lipofilik menjadi molekul yang lebih bersifat polar atau hidrofilik. Metabolisme senyawa obat tersebut dapat melalui proses oksidasi, reduksi atau hidrolisis. Di dalam hati metabolisme terjadi di dalam sel yang disebut hepatosit. Selain berfungsi sebagai metabolisme, hepatosit juga sebagai sekretorik dan endokrin. Hepatosit atau lamina hati adalah sel fungsional utama hati yang memiliki struktur yang tidak teratur dan memiliki cabang yang banyak (Derrickson B, 2016).

b. Hepatotoksisitas

Hepatotoksisitas merupakan kejadian farmakologi merugikan yang signifikan. Dengan gejala secara umum yang menyertai biasanya sakit perut, penyakit kuning, demam, mual, muntah, diare, pruritus dan ruam-ruam (Zade *et al.*, 2023). Salah satu reaksi merugikan pada terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) menyebabkan gangguan fungsi hati akibat dari paparan zat-zat kimia yang bersifat toksik sehingga terjadinya hepatotoksisitas (Putra *et al.*, 2021). Beberapa penelitian menyebutkan hepatotoksisitas terjadi melalui kompleks enzim obat yang menyebabkan disfungsi membran. Apabila ini terus terjadi tanpa penanganan akan menyebabkan stres oksidatif dan menjadi nekrosis (Annisa *et al.*, 2015).

Jurnal *National England Journal of Medicine* (NEJM) yang berjudul *Drug-Related Hepatotoksisitas* mendefinisikan hepatotoksisitas sebagai kejadian kerusakan hati yang berhubungan dengan gangguan fungsi hati akibat paparan obat tertentu atau agen non infeksius lainnya. *American College of Gastroenterology* membagi kerusakan hati berdasarkan waktu terjadinya kerusakan menjadi tiga yakni reaksi cepat, reaksi sedang dan reaksi lambat. Reaksi cepat terjadi sekitar 1 bulan setelah konsumsi Obat Anti

Tuberkulosis (OAT), reaksi sedang terjadi sekitar 1-3 bulan, sementara reaksi lambat terjadi lebih dari 3 bulan setelah mengkonsumsi obat (Putra *et al.*, 2021).

Penyebab penghentian pengobatan tuberkulosis sebanyak 11% disebabkan oleh gangguan fungsi hati (Banjuradja dan Singh, 2020). Namun efek samping hepatotoksisitas sangat bervariasi dari waktu ke waktu karena masing-masing pasien mempunyai perbedaan kerentanan (Putra *et al.*, 2021). Terapi Obat Anti Tuberkulosis memiliki tingkat hepatotoksisitas yang cukup tinggi terutama rifampisin dan isoniazid. Namun Isoniazid di beberapa studi melaporkan bahwa obat ini mempunyai efek samping hepatotoksisitas bervariasi antara 1-30% (Harahappusta, 2020). Variasi hepatotoksisitas ini dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti ras, sosial ekonomi, kondisi dan lokasi geografis. Selain itu usia, jenis kelamin, status gizi, konsumsi alkohol, riwayat penyakit hati, infeksi hepatitis B dan C, hipoalbuminemia dan status asetilator juga termasuk faktor yang mempengaruhi variasi hepatotoksisitas (Babalik *et al.*, 2012).

c. Mekanisme Hepatotoksisitas akibat Obat Anti Tuberkulosis

Pasien tuberkulosis yang mengalami *Drug-induced liver injury* merupakan awal mula kerusakan pada hati. Kerusakan dimulai ketika terjadi reaksi obat yang bersifat abnormal secara

kualitatif pada efek obat setelah dikonsumsi. Reaksi idiosinkratik terjadi secara metabolik atau dimediasi melalui apoptosis atau nekrosis (Soedarsono dan Riyadi, 2020) (Putra *et al.*, 2021).

Metabolisme obat diawali dengan bioaktivasi obat menjadi metabolit reaktif yang berikatan secara kovalen dengan makromolekul seluler seperti protein, lemak dan asam nukleat. Hal ini menyebabkan disfungsi protein, lipid peroksidasi, kerusakan DNA dan stres oksidatif. Kematian sel dan kegagalan hati dapat terjadi karena metabolit reaktif yang memicu terjadinya gangguan gradien ionik, sebagai sel yang mengendalikan pensinyalan dan metabolisme serta dapat terjadi penyimpangan kalsium intraseluler yang mengarah ke disfungsi mitokondria. Hal ini berakibat dapat mengganggu fungsi seluler hati.

Reaksi idiosinkratik terjadi pula secara dimediasi melalui apoptosis atau nekrosis. Pada tahap ini terjadi hepatotoksisitas, kerusakan hepatosit akibat obat. Dalam apoptosis terjadi penyusutan sel dan fragmentasi menjadi unit-unit kecil dengan membran sel yang utuh. Melalui proses fagositosis fragmen dibersihkan. Sebaliknya pada nekrosis terjadi kerusakan pada mitokondria, pembengkakan sel, dan lisis yang merangsang proses inflamasi lokal. Dengan pemberian isoniazid (INH), dapat menyebabkan gangguan fungsi hati berkisar antara 0,2-5%. Kejadian ini akan diperparah jika ditambahkan dengan rifampisin

dengan dosis tertentu (Soedarsono dan Riyadi, 2020) (Putra *et al.*, 2021).

d. *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)*

Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGT) adalah enzim yang menggambarkan fungsi hati sehingga memiliki spesifitas yang relatif tinggi untuk mendeteksi adanya kerusakan hati (Lestari *et al.*, 2023). Indikator dini hepatotoksisitas adalah meningkatnya enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari *aspartate amino transaminase/ glutamic pyruvic transaminase (ALT/SGPT)* sebagai spesifik penanda untuk mendeteksi adanya kerusakan pada hati (Annisa *et al.*, 2015). *Amino transferase* mengkatalisis pemindahan reversibel antara asam amino dan asam *alfa-keto* yang memiliki fungsi untuk membentuk asam-asam amino yang digunakan untuk menyusun protein.

Aktivitas enzim SGPT dan SGOT sering dilakukan perbandingan pemeriksaan dengan tujuan untuk diagnosis. Pada kasus nekrosis hati dan hepatitis akut aktivitas SGPT meningkat lebih khas dibandingkan SGOT. Hal ini disebabkan karena letak enzim yang berada pada sitoplasma sel hati, sehingga aktivitas enzim SGPT akan meningkat apabila terjadi kerusakan yang lebih dalam di sitoplasma sel. Nilai rujukan aktivitas enzim *Serum*

Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) pada wanita adalah < 31 U/L sedangkan pada pria < 41 U/L (DiaSys, 2019).

e. Pemeriksaan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT)

1) Metode Pemeriksaan

Pemeriksaan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) menggunakan metode kinetik enzimatis. Cara kerja metode ini adalah pengukuran absorbansi pada menit ke-1, 2 dan 3 setelah pemberian reagen, antara dua titik selama reaksi berlangsung pada waktu tertentu. Pengukuran ini berdasarkan perhitungan untuk menetapkan aktivitas enzim *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) (Marlin, 2023)

2) Prinsip Pemeriksaan

Berdasarkan IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) prinsip kerja metode kinetik enzimatis pemeriksaan SGPT adalah serum *Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) mengkatalis *transaminase* dari *L-alanin* serta *2-oxoglutarat* membentuk *L-Glutamate* serta *pyruvate* direduksi menjadi *D-Lactate* oleh enzim *lactic dehydrogenase* (LDH) dan *niconamide adenine dinucleotide* (NADH) teroksidasi berbanding langsung dengan aktivitas ALT serta diukur dengan *chemistry analyzer* dengan panjang gelombang tertentu (Novitasari, 2020).

3. Penyediaan bahan pemeriksaan laboratorium

Laboratorium Klinik adalah laboratorium kesehatan yang melayani pemeriksaan spesimen klinik untuk menunjang diagnosis penyakit dan pemulihan kesehatan (Cahyani *et al.*, 2022). terdapat tiga tahapan yang harus dilakukan untuk dapat melakukan pengujian di laboratorium klinik, tiga tahapan tersebut meliputi tahapan pra analitik, tahap analitik, dan tahap pasca analitik. Pada masing-masing tahapan harus dilakukan menurut *Standard Operating Procedure (SOP)*, sehingga mendapatkan hasil yang tepat, cepat dan dapat dipercaya (BJ and C, 2019).

Kesalahan yang paling fatal dan menyebabkan kesalahan laboratorium terdapat pada tahap pra analitik, kesalahan pada tahap ini yang sering terjadi adalah hemolisis, volume spesimen yang kurang, ada bekuan, pemilihan antikoagulan yang salah dan pengambilan spesimen yang salah (Syauqiah, 2018; BJ and C, 2019). Adapun jenis spesimen yang dapat digunakan untuk pemeriksaan kimia darah adalah darah utuh (whole blood) yang dipisahkan menjadi serum dan plasma :

a. Darah utuh (*Whole Blood*)

Darah merupakan jaringan penghubung dalam tubuh yang berbentuk cairan berwarna merah (*fluid connective tissue*), disebut cairan jaringan penghubung karena jaringan ikut serta dalam menjalankan fungsi untuk sistem tubuh manusia, serta sel-sel darah

akan terus mengalir dan memiliki sirkulasi di dalam tubuh (Rice University, 2018). 7-8% massa tubuh manusia ditentukan oleh volume darah yang dipompa oleh jantung dan dialirkan melalui pembuluh arteri dan vena di dalam tubuh (Carter, 2018). Fisiologis manusia dapat dipengaruhi oleh darah, peranan pH dalam darah sangat penting sebagai sistem *buffer* menjaga asam-basa. pH darah sekitar 7,35 hingga 7,45.

Menurut American Society of Hematology, 2018 komponen utama darah yaitu komponen cair dan padat. Dengan pengklasifikasiannya komponen cair terdiri dari plasma darah dan serum darah, sedangkan komponen padat terdiri dari eritrosit, leukosit dan trombosit. Seluruhnya mengalir ke dalam tubuh manusia dan dikenal dengan *whole blood*.

b. Serum

Serum merupakan bagian darah berupa cairan tanpa disertai protein dan faktor pembeku darah. Serum memiliki komponen seperti plasma, kecuali fibrinogen dan faktor pembekuan II, V, VIII, XII yang sudah dipisahkan selama sentrifugasi karena tidak ada penambahan antikoagulan yang dapat menjaga faktor pembekuan tetap ada.

c. Plasma EDTA (*Ethylenediamine Tetraacetic Acid*)

Plasma adalah cairan matriks ekstraseluler berwarna bening sedikit kekuningan, yang memiliki komponen meliputi 92% air dan 8% terdiri atas glukosa, lemak, protein, vitamin, hormon, enzim, antibodi mineral lainnya. Proses perombakan eritrosit yang sudah tua, yaitu bilirubin serta adanya pigmen karotenoid dan hemoglobin merupakan proses yang menyebabkan warna kuning yang terdapat pada plasma (Raghuwanshi & Pehlanjani, 2016).

Plasma darah ditambahkan zat anti-koagulan, menurut (Nugraha, 2015) terdapat empat jenis antikoagulan yang memiliki kandungan dan fungsi yang berbeda-beda. *Ethylene Diamine Tetraacetic* (EDTA) salah satu jenis anti-koagulan yang ditambahkan untuk mencegah terjadinya penggumpalan pada darah. EDTA memiliki empat gugus asam karboksilat dengan dua kelompok senyawa amino yang mengikat ion kalsium (Ca^{2+}). Kalsium berperan aktif yang akan menyebabkan terhambatnya proses pembekuan darah, dapat terjadi akibat benang-benang fibrinogen yang menghambat polimerisasi monomer setelah teraktivasi oleh trombin (Rosita *et al.*, 2019).

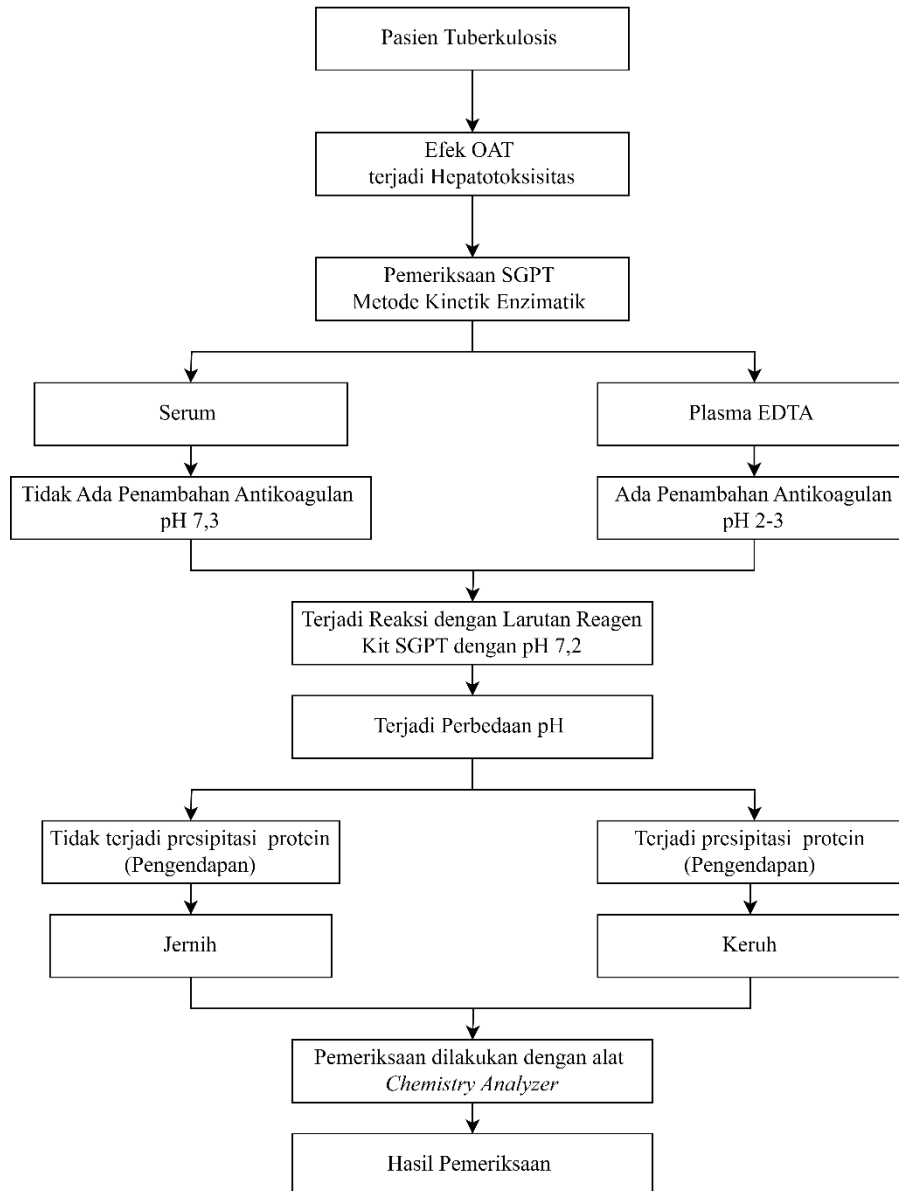
d. Perbedaan Plasma dan Serum

Plasma dan serum berasal dari darah yang sama, namun keduanya memiliki perbedaan yang signifikan, sehingga perbedaan

tersebut dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase* (SGPT). Prinsip Perlakuan pemisahan terhadap plasma dan serum didasarkan pada berat molekul dengan menggunakan sentrifugasi. Pada plasma dihasilkan dari memisahkan cairan ekstraseluler dengan komponen darah lainnya tanpa menghilangkan zat-zat pembekuan darah (fibrinogen), penambahan *Ethylenediamine Tetraacetic Acid* (EDTA) bertujuan untuk mencegah terjadinya penggumpalan darah, sehingga plasma masih mengandung fibrinogen.

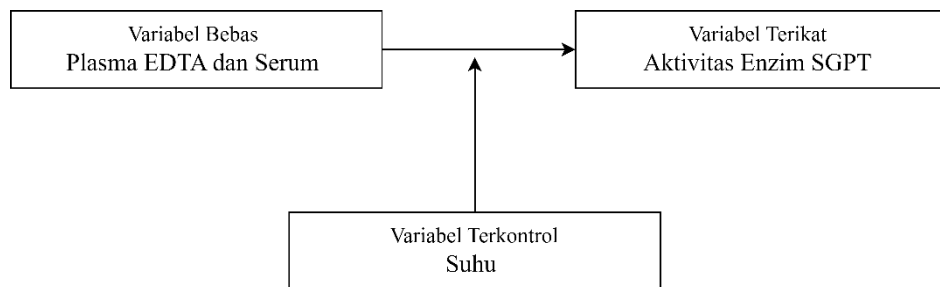
Plasma darah akan berada dibagian paling atas setelah proses sentrifugasi selesai. Pada proses serum dihasilkan dengan menggumpalkan fibrinogen secara alami, dengan menunggu selama 20-30 menit agar terjadi penggumpalan darah secara alami sebelum disentrifugasi. Tujuan dari penggumpalan darah adalah untuk memisahkan serum dengan cairan ekstraseluler nya. Pada serum tidak adanya penambahan antikoagulan apapun. Pada prinsipnya serum dan plasma dibedakan berdasarkan ada tidaknya zat penggumpal darah (fibrinogen) (Cheng, 2015).

B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 2. Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan Aktivitas Enzim SGPT pasien Tuberkulosis menggunakan sampel serum dan plasma EDTA.