

**ANALISIS KORELASI INDEKS MASSA TUBUH DAN KADAR
ALBUMIN DARAH DENGAN RESIKO HEPATOTOKSISITAS
AKIBAT PENGGUNAAN OBAT TUBERKULOSIS PADA
PASIEN RAWAT JALAN DI BALAI BESAR KESEHATAN
PARU MASYARAKAT MAKASSAR**

*CORRELATION ANALYSIS OF BODY MASS INDEX AND
BLOOD ALBUMIN LEVEL WITH HEPATOTOXICITY RISK
DUE TO ANTI-TUBERCULOSIS DRUG USE IN OUTPATIENT
PATIENTS IN THE NATIONAL LUNG HEALTH CENTER
MAKASSAR*

**SRIYANTY SADSYAM
N012171025**



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**ANALISIS KORELASI INDEKS MASSA TUBUH DAN KADAR
ALBUMIN DARAH DENGAN RESIKO HEPATOTOKSISITAS
AKIBAT PENGGUNAAN OBAT TUBERKULOSIS PADA
PASIEN RAWAT JALAN DI BALAI BESAR KESEHATAN
PARU MASYARAKAT MAKASSAR**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi Klinik

Disusun dan diajukan oleh

SRIYANTY SADSYAM

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

ANALISIS KORELASI INDEKS MASSA TUBUH DAN KADAR ALBUMIN DARAH DENGAN RESIKO HEPATOTOKSISITAS AKIBAT PENGGUNAAN OBAT TUBERKULOSIS PADA PASIEN RAWAT JALAN DI BALAI BESAR KESEHATAN PARU MASYARAKAT MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh

SRIYANTY SADSYAM
Nomor Pokok N012171025

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

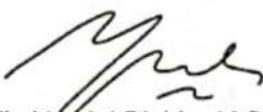
pada tanggal 28 Juli 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Yulia Yusri Djabir., M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19780728 200212 2 003


dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D., FAPSR
NIP. 19770715 200604 1 012

Ketua Program Studi Magister Ilmu Farmasi
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin


Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19800101 200312 1 004


Prof. Subehan, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19750925 200112 1 002



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : SRIYANTY SADSYAM
Nomor Mahasiswa : N012171025
Program study : Farmasi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 30 Juli 2021



Yang menyatakan

SRIYANTY SADSYAM

PRAKATA



Assalamu'alikum. Wr. Wb.

Dengan Asma Allah Yang Ar-Rahman dan Ar-Rahim, atas cintaNya, Kasih sayangNya, dan petunjukNya kepada Penulis, Penulis mengucapkan "Alamdulillah" dapat menyelesaikan penulisan tesis ini sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Farmasi di Universitas Hasanuddin Makassar. Judul yang diangkat dalam Tesis ini yakni "Analisis Korelasi Indeks Massa Tubuh dan Kadar Albumin Darah dengan Resiko Hepatotoksisitas Akibat Penggunaan Obat Tuberkulosis Pada Pasien Rawat Jalan di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar".

Banyak kendala yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini, namun dapat diselesaikan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu Yulia Yusrini Djabir., M.Si., MBM.Sc., Ph.D., Apt. dan dr. Arif Santoso, Sp.P., Ph.D., FAPSR. selaku komisi penasihat yang telah banyak memberikan masukan, arahan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini. Terimakasih kepada anggota Komisi Penguji Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt., Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt., dan Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt. yang juga telah memberikan masukan dan arahan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini. Terimakasih kepada Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar, Bapak Prof. Subehan, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D, Apt. dan

Bapak Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt. selaku Ketua Program Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar.

Terimakasih sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada Suami tercinta Taufiq Husaini dan anak tersayang Muh. Alfaridzi Taufiq yang telah memberikan motivasi, doa dan dukungannya dalam mendampingi penulis. Orang Tua tercinta Ayah Drs. Muh. Sa'ad Syam dan Ibu Nurmiati Djida yang senantiasa memberikan kasih sayang yang tak ternilai dan selalu menghadirkan ananda dalam setiap do'anya. Adik-adik penulis, Muh. Agus Akbar Sadsyam, Titien Marwah Sadsyam, Muh. Al-Ascal Sadsyam dan Indah Azzahra Sadsyam terimakasih untuk do'a dan semangat yang selalu di berikan. Seluruh rekan - rekan Program Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar Angkatan 2017 dan seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang selalu memberikan bantuan, dorongan serta kritikan yang sangat membangun kepada penulis.

Semoga Allah *swt.* memberikan balasan atas kebaikan yang telah Bapak/Ibu/Saudara berikan dan semoga tesis ini bermanfaat untuk ilmu pengetahuan khususnya dibidang farmasi.

Walaikumsalam warahmatullahi wabarakatuh.

Makassar, 30 Juli 2021

Sriyanty Sadsyam

ABSTRAK

SRIYANTY SADSYAM. Analisis Korelasi Indeks Massa Tubuh dan Kadar Albumin Darah dengan Resiko Hepatotoksisitas Akibat Penggunaan Obat Tuberkulosis Pada Pasien Rawat Jalan di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Arif Santoso).

Pasien Tuberkulosis (TB) sering mengalami penurunan nafsu makan dan malabsorpsi nutrisi yang menyebabkan malnutrisi, yang bermanifestasi pada kehilangan massa otot yang berlebihan dan indeks massa tubuh (IMT) yang rendah. Pasien dengan malnutrisi protein dikaitkan dengan peningkatan risiko hepatotoksik akibat obat dan memerlukan pemantauan ketat selama pengobatan antituberkulosis (AT). Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui korelasi antara indeks massa tubuh (IMT) dan kadar albumin dengan resiko kejadian disfungsi hati pada pasien TB fase intensif yang diberi Obat Anti Tuberkulosis Kombinasi Dosis Tetap (OAT-KDT) di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar (BBKPM).

Penelitian ini merupakan penelitian observasional non eksperimental dengan teknik consecutive sampling dengan desain deskriptif analitik (studi kohort). Subyek penelitian adalah pasien rawat jalan yang baru menderita TB fase intensif dan diterapi dengan OAT-KDT di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar. Data IMT dan sampel darah diambil dari masing-masing pasien kemudian dilakukan pemeriksaan kadar Alanine aminotransferase (ALT), Aspartat aminotransferase (AST), dan Albumin.

Ditemukan dari total 16 pasien yang telah menjalani pengobatan selama 2 bulan, 3 pasien yang memiliki ALT diatas normal, 2 pasien dengan AST diatas normal dan hanya 1 pasien yang mengalami hipoalbuminemia. Analisis statistik yang dilakukan menunjukkan bahwa tidak ada korelasi antara jenis kelamin, umur dan IMT yang mempengaruhi kadar AST dan ALT. Namun, khusus untuk analisis korelasi kadar albumin menunjukkan korelasi negatif yang signifikan untuk kadar AST ($p=0.000$) dan ALT ($p=0.000$) setelah pengobatan OAT-KDT pada pasien. Disimpulkan bahwa tidak ada korelasi antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan resiko disfungsi hati pada pasien TB, namun rendahnya kadar albumin berkorelasi dengan peningkatan ALT dan AST pasien setelah pemberian OAT-KDT selama fase intensif di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar.

Kata kunci: Tuberculosis, IMT, Hipoalbuminemia.

ABSTRACT

SRIYANTY SADSYAM. Correlation Analysis of Body Mass Index and Blood Albumin Level with Hepatotoxicity Risk Due to Anti Tuberculosis Drug Use in Outpatient Patients in The National Lung Health Center Makassar (supervised by Yulia Yusrini Djabir and Arif Santoso).

Tuberculosis (TB) patients often experience decreased appetite and malabsorption of nutrients leading to malnutrition, which manifests in excessive loss of muscle mass and low body mass index (BMI). Patients with protein malnutrition are associated with an increased risk of drug-induced hepatotoxicity and require close monitoring during anti-tuberculosis (AT) treatment. The purpose of this study was to determine the correlation between body mass index (BMI) and albumin levels with the risk of liver dysfunction in intensive phase TB patients who were given Fixed Dose Combination Anti Tuberculosis Drugs (FDC-ATD) at the National Lung Health Center Makassar.

This research is a non-experimental observational study with consecutive sampling technique with analytical descriptive design (cohort study). The subjects of the study were outpatients who had just suffered from the intensive phase of TB and were treated with FDC-ATD at the National Lung Health Center Makassar. BMI data and blood samples were taken from each patient and then checked for levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and albumin.

It was found that from a total of 16 patients who had received treatment for 2 months, 3 patients had ALT above normal, 2 patients with AST above normal and only 1 patient had hypoalbuminemia. The statistical analysis conducted shows that there is no correlation between gender, age and BMI that affects AST and ALT levels. However, specifically for albumin levels correlation analysis showed a significant negative correlation for AST ($p=0.000$) and ALT ($p=0.000$) levels after FDC-ATD treatment in patients. It was concluded that there was no correlation between Body Mass Index (BMI) and the risk of liver dysfunction in TB patients. However, low albumin levels correlated with an increase in ALT and AST of patients after administration of FDC-ATD during the intensive phase at the National Lung Health Center Makassar.

Keywords: Tuberculosis, BMI, Hypoalbuminemia.

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Tuberkulosis	5
B. Obat Anti Tuberkulosis	12
C. Hepatotoksisitas Akibat OAT	22

D. Biomarker Hepatotoksisitas	28
E. Kerangka Teori	33
F. Kerangka Konsep	34
G. Defenisi Operasional	35
BAB III METODE PENELITIAN	38
A. Rancangan Penelitian	38
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	38
C. Populasi dan Sampel	38
D. Prosedur Penelitian	39
E. Teknik Analisis Data	41
F. Skema Kerja	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	43
A. Karakteristik Subjek Penelitian	44
B. Data Demografi Pasien	45
C. Data Biomerker Fungsi Hati	48
BAB V PENUTUP	59
A. Kesimpulan	59
B. Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

nomor	halaman
1. OAT lini pertama	10
2. Dosis OAT Kombinasi Dosis Tetap (KDT) Kategori 1	11
3. Tingkat hepatotoksisitas menurut World Health Organization (WHO)	30
4. Data Demografi pasien TB fase intensif di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar	46
5. Perbandingan nilai sebelum (pre) dan sesudah (post) dari hasil pemeriksaan AST, ALT, dan Albumin.	49
6. Nilai individual ALT, AST dan Albumin pasien pada saat masuk Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar (BBKPM)	50
7. Nilai individual ALT, AST dan Albumin pasien setelah 2 bulan mengkonsumsi OAT	51
8. Korelasi antara Jenis kelamin, Umur, IMT dan Albumin terhadap hasil pemeriksaan nilai AST, ALT, dan Albumin.	52
9. Jumlah pasien TB yang mengalami perubahan nilai ALT dan AST sebelum dan sesudah pengobatan berdasarkan indeks massa tubuh (IMT)	53
10. Jumlah pasien TB yang mengalami perubahan ALT dan AST sebelum dan sesudah pengobatan berdasarkan kadar albumin normal atau rendah	54
11. Resume yang terkait dalam penelitian	57

DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
1. Rumus struktur Isoniazid	13
2. Rumus struktur Rifampicin	15
3. Rumus struktur Pirazinamid	18
4. Rumus struktur Etambutol	20
5. Jalur metabolisme Isoniazid	27
6. Tahapan pengumpulan data pasien	45

DAFTAR LAMPIRAN

nomor	halaman
1. Data Demografi Pasien	66
2. Hasil Uji Statistik	67
3. Kode etik	71
4. Surat Izin Penelitian	72

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan keterangan
ALT/SGPT	<i>Alanine amino Transferase/Serum Glutamate Pyruvate Transaminase</i>
AST/SGOT	<i>Aspartat amino Transaminase/ Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase</i>
AP	<i>Alkaline phosphatase</i>
AT	<i>Anti Tuberculosis</i>
ATP	Adenosine Trifosfat
BIL	<i>Bilirubin</i>
BTA	Bakteri tahan asam
CYP2E1	<i>Sitokrom P450 Oksidase</i>
CO	Carbon Monoksida
DIH	Drug Induced Hepatotoxicity
DILI	Drug-induced Liver Injury
DOT	Directly Observed Treatment
E	Etambutol
et al.	Et alii, dan kawan-kawan
FAS I	Fatty Acid Synthase I
GSTM1	<i>Gluthatione S-Transferase</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
INH/H	Isoniazid
IMT	Indeks Massa Tubuh
KDT	Kombinasi Dosis Tetap
MHC	Major Histocompatibility Complex

MOTT	<i>Mycobacterium Other Than Tuberculosis</i>
MPTP	<i>Mitochondrial Permeability Transition Pore</i>
NAT2	<i>N-asetil transferase 2</i>
OAT	Obat Anti Tuberkulosis
PZA/Z	Pirazinamid
RMP/R	Rifampisin
ROS	Reactive Oxygen Species
S	Streptomycin
TB	Tuberkulosis
TB MDR	Multi drug resistan
TB MR	Mono resistan
TB PR	Poli resistan
TB RR	Resistan Rifampisin
TB XDR	Extensive Drug Resisten
ULN	<i>Upper Limit Normal</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang dapat menyerang berbagai organ, terutama paru-paru (Kemenkes, 2014). Tuberkulosis dianggap masih menjadi masalah kesehatan yang penting di dunia. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 1992 telah mencanangkan tuberkulosis sebagai *Global Emergency*. Pada tahun 2017, TB menyebabkan sekitar 1,3 juta kematian pada pasien non-HIV dan ada sekitar 300.000 kematian pada pasien yang positif HIV. Dari 10 juta orang didunia yang menderita TB, 8% dari total pasien berada di Indonesia dan masuk dalam 30 negara dengan kasus TB terbesar (WHO, 2018).

Jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 (data per 17 Mei 2018). Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus baru TBC tahun 2017 pada laki-laki 1,4 kali lebih besar dibandingkan pada perempuan. Bahkan berdasarkan survey prevalensi tuberkulosis prevalensi pada laki-laki 3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan (Infodatin, 2018).

Penderita TB cenderung mengalami penurunan nafsu makan dan malabsorpsi nutrisi yang disertai dengan metabolisme berlebihan sehingga terjadi proses penurunan massa otot dan lemak sebagai manifestasi malnutrisi protein. Terjadi peningkatan metabolisme basal

sebesar 20% pada penderita TB yang biasanya telah terjadi sebelum terdiagnosis. Malnutrisi yang terjadi pada penderita ini akan menyebabkan perubahan indeks massa tubuh pasien yang akan mempengaruhi pemberian terapi obat TB pada pasien (Putri, et al., 2016).

Beberapa literatur telah menyoroti pentingnya status gizi pada tingkat keberhasilan terapi TB (Bhargava A., et al 2013 dan Sidabutar B., et al 2004). Malnutrisi sebagian besar bermanifestasi dalam indeks massa tubuh rendah (IMT) pada pasien TB, yang dapat dihitung dari berat badan dalam kilogram dibagi dengan ketinggian dalam meter kuadrat (Karyadi E, et al. 2000). Indeks massa tubuh yang lebih rendah telah ditemukan sebagai faktor risiko independen keberhasilan pengobatan pada pasien TB (Yen Y-F, et al. 2016 dan Lai H-H, et al. 2017). Selain IMT, kadar albumin darah sering kali dihitung sebagai indikator malnutrisi. Walaupun demikian, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa adanya kekurangan gizi tidak selalu disertai dengan kadar albumin plasma yang rendah (Keller U., et al. 2019 dan Bharadwaj S., et al. 2016). Selain itu, kadar albumin plasma yang rendah atau hipoalbuminemia juga dapat menggambarkan kondisi lain, seperti gagal hati kronis, gagal ginjal, kerusakan kulit akibat luka bakar yang luas, dan kerusakan usus (Gounden V., et al. 2020). Karena lima puluh persen albumin plasma disintesis di hati, kadar plasma albumin juga dipengaruhi oleh fungsi hati yang sehat.

Keberhasilan pemberantasan infeksi TB membutuhkan penyelesaian terapi antituberkulosis enam bulan. Namun, pengobatan antituberkulosis memiliki efek samping yang serius, termasuk hepatotoksisitas (Shu C., et al. 2013). Kejadian hepatotoksisitas adalah sekitar 30% pada pasien TB dan sangat tergantung pada kerentanan inang (Khalili H., et al. 2009). Insiden hepatotoksik akibat terapi obat AT cenderung terjadi pada pasien yang memiliki gangguan hati sebelum terapi dan pasien dengan indeks massa tubuh yang rendah (Makhlouf HA., et al. 2008).

Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi antara indeks massa tubuh dan kadar albumin dengan resiko kejadian disfungsi hati pada pasien TB fase intensif yang diberi obat anti tuberkulosis di Pusat Kesehatan Paru Nasional Makassar. Hasil penelitian ini dapat menekankan pemantauan ketat kondisi pasien untuk memastikan keamanan penggunaan pengobatan antituberkulosis pada pasien TB.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana korelasi antara indeks massa tubuh (IMT) dan kadar albumin dengan resiko kejadian disfungsi hati pada pasien TB fase intensif yang diberi Obat Anti Tuberkulosis Kombinasi Dosis Tetap (OAT-KDT) di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar (BBKPM).

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi antara indeks massa tubuh (IMT) dan kadar albumin dengan resiko kejadian disfungsi hati pada pasien TB fase intensif yang diberi Obat Anti Tuberkulosis Kombinasi Dosis Tetap (OAT-KDT) di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar (BBKPM).

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat dalam peningkatan peran farmasi klinik di rumah sakit terutama dalam hal pemantauan efek samping penggunaan OAT-KDT untuk mencegah memburuknya kondisi pasien selama terapi pengobatan TB khususnya dalam hal kejadian disfungsi hati.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu penyakit infeksi penyebab kematian tertinggi di dunia. TB disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang bisa mengakibatkan infeksi yang bersifat pasif dan laten atau penyakit yang aktif dan progresif (Dipiro, et al., 2011).

Kemungkinan infeksi TB semakin tinggi seiring dengan peningkatan jumlah penduduk terkonsentrasi di suatu tempat karena penyakit ini disebarkan melalui udara dan bisa menyebar dengan mudah di daerah yang padat penduduk. Di negara-negara berkembang, seperti Indonesia, TB menjadi salah satu penyakit infeksi dengan tingkat yang tinggi (Dipiro, et al., 2011).

Berbeda dengan sebagian besar bakteri lain, *M. tuberculosis* dilindungi oleh kapsula luar yang menyebabkan mikroba ini sangat tahan terhadap lingkungan sekitarnya. *M. tuberculosis* menyebar melalui udara, dan saat mencapai jaringan paru-paru, organisme ini akan menyebabkan reaksi inflamasi saat bakteri tersebut diserang oleh leukosit dan selanjutnya diserang oleh makrofag. Lesi primer yang di paru yang diakibatkan oleh infeksi TB disebut sebagai *fokus Ghon*. Jika lesi tersebut melibatkan nodus limfatik regional maka lesi tersebut diistilahkan sebagai kompleks *Ghon*. Pada individu sehat, sistem imun biasanya mampu

mengatasi mikroba ini dan akan mengenkapsulasinya melalui proses kalsifikasi lesi. *M. tuberculosis* yang masih hidup sering ditemukan dalam enkapsulasi ini sehingga saat fungsi imun individu tersebut terganggu maka akan mengakibatkan reaktivasi infeksi primer dari *M. tuberculosis*. (Zdanowicz, 2003).

1. Klasifikasi Tuberkulosis

Pasien TB diklasifikasikan menurut (Kemenkes, 2014) :

a. Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomi dan penyakit

- 1) Tuberkulosis paru adalah TB yang terjadi pada parenkim (jaringan) paru. Milier TB dianggap sebagai TB paru karena adanya lesi pada jaringan paru. Limfadenitis TB dirongga dada (*hilus* dan atau *mediastinum*) atau efusi pleura tanpa terdapat gambaran radiologis yang mendukung TB pada paru, dinyatakan sebagai TB ekstra paru. Pasien yang menderita TB paru dan sekaligus juga menderita TB ekstra paru, diklasifikasikan sebagai pasien TB paru.
- 2) Tuberkulosis ekstra paru adalah TB yang terjadi pada organ selain paru, misalnya pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kencing, kulit, sendi, selaput otak dan tulang. Diagnosis TB ekstra paru dapat ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis. Diagnosis TB ekstra paru harus diupayakan berdasarkan penemuan *Mycobacterium tuberculosis*. Pasien TB ekstra paru yang menderita TB pada beberapa organ, diklasifikasikan sebagai

pasien TB ekstra paru pada organ menunjukkan gambaran TB yang terberat.

b. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya

- 1) Pasien baru TB adalah pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah pernah menelan OAT namun kurang dari 1 bulan (< dari 28 dosis).
- 2) Pasien yang pernah diobati TB adalah 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 :
 - a) Pasien kambuh adalah 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).
 - b) Pasien yang diobati kembali setelah gagal adalah pasien TB yang pernah diobati dan dinyatakan gagal pada pengobatan terakhir.
 - c) Pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (lost to follow-up) adalah pasien yang pernah diobati dan dinyatakan lost to follow up (klasifikasi ini sebelumnya dikenal sebagai pengobatan pasien setelah putus berobat /default).
 - d) Lain-lain adalah pasien TB yang pernah diobati namun hasil akhir pengobatan sebelumnya tidak diketahui.

3) Pasien yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak diketahui.

c. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat

Pengelompokan pasien disini berdasarkan hasil uji kepekaan contoh uji dari *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT dan dapat berupa :

- 1) Mono resistan (TB MR) yaitu resistan terhadap salah satu jenis OAT lini pertama saja
- 2) Poli resistan (TB PR) yaitu resistan terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan
- 3) Multi drug resistan (TB MDR) yaitu resistan terhadap Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan
- 4) Extensive drug resistan (TB XDR) adalah TB MDR yang sekaligus juga resistan terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan minimal salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan (Kanamisin, Kapreomisin dan Amikasin)
- 5) Resistan Rifampisin (TB RR) yaitu resistan terhadap Rifampisin dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi menggunakan metode genotip (tes cepat) atau metode fenotip (konvensional).

d. Klasifikasi pasien TB berdasarkan status HIV

- 1) Pasien TB dengan HIV positif (pasien ko-infeksi TB/HIV) adalah pasien TB dengan hasil tes HIV positif sebelumnya atau sedang

mendapatkan ART, atau hasil tes HIV positif pada saat diagnosa TB

- 2) Pasien TB dengan HIV negatif adalah pasien TB dengan hasil tes HIV negatif sebelumnya atau hasil tes HIV negatif pada saat diagnosa TB
- 3) Pasien TB dengan status HIV tidak diketahui adalah pasien TB tanpa ada bukti pendukung hasil tes HIV saat diagnosa TB ditetapkan

2. Tahapan Pengobatan Tuberkulosis

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB. Pengobatan TB merupakan salah satu upaya paling efisien untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari kuman TB. Pengobatan TB harus selalu meliputi pengobatan tahap awal dan tahap lanjutan dengan tujuan (Kemenkes, 2014) :

- a. Fase Intensif atau tahap awal adalah pengobatan diberikan setiap hari. Paduan 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 resisten 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. Sebagian

besar pasien TB BTA positif menjadi BTA negatif (konversi) dalam 2 bulan.

- b. Tahap lanjutan merupakan tahap yang penting untuk membunuh sisa kuman yang masih ada dalam tubuh khususnya kuman *persister* sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan

3. Pengobatan Tuberkulosis

Tabel 1. OAT lini pertama (Kemenkes, 2014)

Jenis	Sifat
Isoniazid (H)	Bakterisidal
Rifampisin (R)	Bakterisidal
Pirazinamid (Z)	Bakterisidal
Streptomisin (S)	Bakterisidal
Etambutol (E)	Bakteriostatik

4. Paduan OAT yang digunakan di Indonesia

Paduan OAT yang digunakan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia adalah (Kemenkes, 2014) :

- a. Kategori 1 : 2(HRZE)/4(HR)3
- b. Kategori 2 : 2(HRZE)S/(HRZE) / 5(HR)3E3
- c. Kategori Anak : 2(HRZ)/4(HR) atau 2HRZA(S)/4-10HR
- d. Obat yang digunakan dalam tatalaksana pasien TB resisten obat di Indonesia terdiri dari OAT lini kedua yaitu kanamisin, kapreomisin,

levofloksasin, etionamide, sikloserin, moksifloksasin dan PAS, serta OAT lini pertama, yaitu pirazinamid dan etambutol.

5. Paduan OAT dalam bentuk paket obat kombinasi tetap (KDT) lini pertama dan peruntukannya

- a. Kategori 1 yaitu 2(HRZE) / 4(HR)3. Paduan OAT ini diberikan untuk pasien TB paru baru yang terkonfirmasi bakteriologis, pasien TB paru baru yang terdiagnosis klinis dan pasien TB ekstra paru baru
- b. Kategori 2 yaitu 2(HRZE)S / (HRZE) / 5(HR)3E3. Paduan OAT ini diberikan untuk pasien BTA positif yang pernah diobati sebelumnya (pengobatan ulang) yaitu pasien kambuh, pasien gagal pada pengobatan dengan paduan OAT kategori 1 sebelumnya dan pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (*lost to follow-up*) (Kemenkes, 2014).

Tabel 2. Dosis OAT Kombinasi Dosis Tetap (KDT) Kategori 1 (Kemenkes, 2014).

Berat Badan	Tahap intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu RH (150/150)
30 – 37 kg	2 tablet 4 KDT	2 tablet 4 KDT
38 – 54 kg	3 tablet 4 KDT	2 tablet 4 KDT
55 - 70 kg	4 tablet 4 KDT	2 tablet 4 KDT
≥ 71 kg	5 tablet 4 KDT	2 tablet 4 KDT

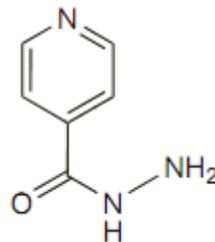
B. Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Mikobakteri dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan kecepatan pertumbuhannya di media agar. Kelompok mikobakteri yang cepat bertumbuh (*rapid grower*) akan tampak melalui mata telanjang dalam waktu 7 hari, sedangkan kelompok yang lambat bertumbuh (*slow grower*) membutuhkan waktu yang lebih lama. Kelompok *slow grower* cenderung sensitif terhadap antibiotika yang dikembangkan khusus untuk mengatasi infeksi mikobakteri, sedangkan kelompok *rapid grower* biasanya juga bisa di atasi dengan antibiotika lain yang digunakan untuk bakteri-bakteri lainnya (Brunton, et al., 2011).

Isoniazid (INH), rifampin (atau rifamycin lainnya), pirazinamida dan etambutol adalah agen terapi lini pertama tradisional untuk terapi TB. INH dan rifampin adalah obat-obatan yang paling aktif. Kombinasi INH-rifampin diberikan selama 9 bulan mampu mengatasi 95-98% kasus TB yang disebabkan oleh strain mikobakteri yang sensitif. Terapi fase intensif awal direkomendasikan dilakukan selama dua bulan pertama karena tingginya prevalensi strain mikobakteri yang resisten obat. Penambahan terapi pirazinamida selama fase intensif ini memungkinkan durasi terapi dikurangi menjadi 6 bulan tanpa adanya penurunan efikasi. Dalam praktiknya terapi biasanya diawali dengan regimen terapi kombinasi empat obat yang terdiri dari isoniazid, rifampin, pirazinamida, dan etambutol hingga sensitivitas dari isolate klinik telah ditentukan. Pada isolat-isolat yang sensitif fase lanjutan terdiri dari 4 bulan tambahan

dengan isoniazid dan rifampin. Penggunaan tambahan etambutol atau obat lainnya seperti streptomisin tidak menyebabkan penurunan jangka waktu terapi, tetapi obat keempat memberikan bantuan tambahan jika isolate klinik tersebut menunjukkan resistensi terhadap isoniazid, rifampin atau keduanya. Jika terapi dimulai setelah isolate tersebut telah dipastikan sensitif terhadap INH dan rifampin, etambutol tidak perlu ditambahkan (Katzung, BG, 2018).

1. Isoniazid (INH)



Gambar 1. Rumus struktur Isoniazid C₆ H₇ N₃ O

Isoniazid (INH) bekerja dengan cara menghambat sintesis asam mikolat, yang merupakan komponen penting untuk dinding sel mikobakteri. Isoniazid adalah *prodrug* yang diaktifkan oleh KatG, enzim katalase-peroksidase mikobakteri. Bentuk aktif dari isoniazid akan membentuk kompleks kovalen dengan protein pembawa asil/acyl (AcpM) dan KasA, enzim *beta-ketoacyl carrier protein synthetase*, yang menghambat sintesis asam mikolat (Katzung, BG, 2018).

Isoniazid mudah diserap setelah pemberian oral, namun dapat mengalami metabolisme first pass yang signifikan. Penyerapan dan bioavailabilitas berkurang ketika isoniazid diberikan bersama makanan.

Metabolisme isoniazid terutama pada hati, isoniazid diasetilasi dengan N-asetil transferase menjadi N-asetilidoniazid, kemudian biotransformasi menjadi asam isonicotinic dan monoacetyl hydrazine (Heym,1995).

Monoacetyl hydrazine dikaitkan dengan hepatoksisitas melalui pembentukan metabolit menengah reaktif ketika N-terhidroksilasi oleh sitokrom P450 sistem campuran oksidase. Dari 50 hingga 70 persen dosis isoniazid dieksresikan dalam urin dalam waktu 24 jam (Heym,1995).

Isoniazid diabsorpsi di saluran cerna dan absorpsi optimal terjadi saat perut berada dalam kondisi kosong, konsentrasi puncak akan berkurang hingga 50% jika dikonsumsi bersama makanan berlemak. Dosis 300 mg (5 mg/kg untuk anak-anak) akan mencapai konsentrasi plasma puncak 3-5 mcg/mL dalam waktu 1-2 jam. Isoniazid berdifusi dengan cepat ke dalam semua cairan dan jaringan tubuh. Konsentrasi obat ini dalam sistem saraf pusat dan cairan serebrospinal berkisar antara 20-100% dari konsentrasi dalam serum (Katzung, BG, 2018).

Efek samping dari isoniazid yang terjadi dapat berupa kerusakan hati (mungkin hepatitis) karena keracunan metabolik, terjadinya neuropati perifer dan sentral (antagonism terhadap vitamin B6 sehingga diberikan vitamin B6), reaksi alergi, gangguan hematopoiesis (leukopenia) (Schmitz, 2009).

Isoniazid menghambat metabolisme beberapa obat, menghasilkan interaksi bahwa isoniazid dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi fenitoin dan karbamazepin serum dan toksisitas. Dalam dosis yang relatif

tinggi, isoniazid juga dapat menyebabkan peningkatan efek theophillin dan warfarin. Isoniazid menghambat metabolisme benzodiazepin dan vitamin D. Penghambatan monoamine oksidase dan histaminase oleh isoniazid dapat menyebabkan interaksi obat-makanan yang signifikan. Makanan sangat mengurangi ketersediaan hayati isoniazid. Meskipun mungkin paling baik dikenal sebagai inhibitor metabolisme obat, isoniazid memiliki efek bifasik dari inhibisi-induksi pada satu isozim sitokrom P450, CYP2E1, yang juga interaksi dengan asetaminofen dan peningkatan risiko hepatotoksisitas (Self, et al., 1999).

2. Rifampin (Rifamycin)



Gambar 2. Rumus struktur Rifampicin C₄₃H₅₈N₄O₁₂

Rifampin adalah derivat semisintesis dari rifamisin, antibiotik yang dihasilkan oleh *Amicolatopsis rifamycinica*, yang sebelumnya dikenal dengan nama *Streptomyces mediterranei*. Antibiotika ini aktif melawan mikroba Gram-positif, beberapa jenis mikroba Gram-negatif seperti spesies *Neisseria* dan *Haemophilus*, mikobakteri, dan klamidia (Katzung, BG, 2018).

Rifampin bekerja dengan kondisi yang bergantung pada konsentrasi obat dalam tubuh, kondisi konsentrasi tunak obat ini tercapai dalam waktu 15 menit. Rifampin mengikat subunit beta pada *DNA-dependent RNA polymerase (rpoB)* untuk membentuk suatu kompleks enzim-obat yang stabil. Pengikatan obat ini akan menekan pembentukan rantai dalam sintesis RNA (Brunton, et al., 2011).

Untuk penggunaan oral rifampin tersedia dalam bentuk tablet lepas/tunggal dan kombinasi tetap (*fixed-dose combination/FDC*) bersama isoniazid (150mg isoniazid, 300 mg rifampin atau rifamat atau rifampisin lainnya) atau isoniazid dan pirazinamida (50g isoniazid, 120 mg rifampin, dan 300 mg pirazinamida). Dosis terapi rifampin untuk tuberkulosis pada pasien dewasa adalah 600 mg, diberikan sekali sehari, 1 jam sebelum makan atau 2 jam setelah makan. Untuk anak-anak dosisnya adalah 10-20mg/kg, dengan aturan pemberian seperti pada pasien dewasa. Rifabutin diberikan dalam dosis 5 mg/kg/hari dan rifapentin diberikan dalam dosis 10 mg/kg sekali seminggu (Brunton, et al., 2011).

Rifampisin segera diabsorpsi dari saluran pencernaan. Konsentrasi maksimum obat dalam plasma adalah 7 µg/mL sampai 24 µg/mL setelah 2 jam sampai 4 jam pemberian dosis 600 mg. Hal ini dapat berbeda antara individu yang satu dengan individu yang lainnya. Rifampisin berada 80% dalam protein plasma. Waktu paruh rifampisin berkisar antara 2 jam sampai 5 jam, dengan waktu paruh yang lebih pendek (1 jam sampai 3 jam) pada penggunaan 2 minggu pertama karena

rifampisin menginduksi metabolisme terhadap rifampisin itu sendiri. Rifampisin secara cepat dimetabolisme di hati menjadi 25-O-deasetilrifampisin. Deasetilrifampisin diserap kembali ke saluran cerna dan meningkatkan ekskresimelalui feses, tetapi siklus enterohepatik tetap berjalan. Sekitar 60% obat diekskresikan melalui feses sedangkan 30% obat diekskresikan melalui urin, setengah bagian tersebut diekskresikan dalam waktu 24 jam. Metabolit formil rifampisin juga diekskresikan melalui urin. Pada pasien gangguan ginjal waktu paruh rifampisin menjadi lebih panjang dari normalnya (Martindale, 1999., Peloquin, 2002).

Potensi interaksi obat sering ada karena obat ini merupakan penginduksi metabolisme obat yang kuat. Rifampisin menyebabkan proliferasi retikulum endoplasma halus dan peningkatan konten sitokrom P-450 di hati. Dari kasus telah menunjukkan bahwa rifampisin mempercepat metabolisme beberapa obat, termasuk antikoagulan oral, kontrasepsi oral, glukokortikoid, digitoksin, quinidine, metadon, hipoglikemik, dan barbiturati. Selain menginduksi enzim yang memetabolisme obat, rifampisin dapat menyebabkan perubahan dalam penyerapan hati (Baciewicz, 1984).

Efek samping ringan yang dapat terjadi dan hanya memerlukan pengobatan simptomatis ialah :

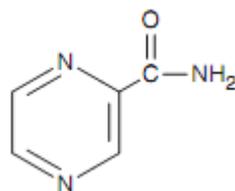
- a. Sindrom flu berupa demam, menggigil dan nyeri tulang.
- b. Sindrom dispepsi, berupa sakit perut, mual, anorexia, muntah-muntah kadang diare.

c. Gatal-gatal dan kemerahan

Efek samping yang berat namun jarang terjadi :hepatitis imbas obat atau ikterik, bila terjadi hal tersebut OAT harus di stop dulu dan penatalaksanaan sesuai pedoman TB

1. Pada keadaan khusus.
2. Purpura, anemia hemolitik yang akut, syok dan gagal ginjal. Bila salah satu dari gejala ini terjadi, rifampisin harus segera di hentikan dan jangan diberikan lagi walaupun gejalanya telah menghilang.
3. Sindrom respirasi yang ditandai dengan sesak nafas. Rifampisin dapat menyebabkan warna merah pada air seni, keringat, air mata dan air liur. Warna merah tersebut karena terjadi proses metabolisme obat dan tidak berbahaya (PDPI,2006).

3. Pirazinamid (Z)



Gambar 3. Rumus struktur Pirazinamid C₅ H₅ N₃ O

Pirazinamida adalah kerabat dari senyawa nikotinamida dan digunakan khusus untuk terapi tuberkulosis. Senyawa ini stabil dan sukar larut dalam air, tidak aktif dalam pH netral tetapi aktif menghambat basil TB pada pH 5,5 dalam konsentrasi sekitar 20 mcg/mL. Obat ini masuk ke dalam makrofag dan bekerja melawan mikobakteri yang berada dalam lingkungan lisosom yang bersifat asam (Katzung, B, 2018).

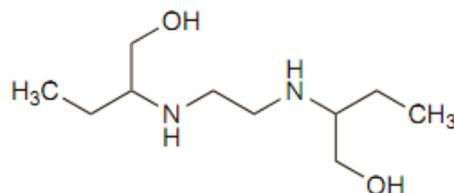
Pirazinamida adalah pro-drug, yang diaktivasi oleh kondisi asam menjadi asam pirazinoat (bentuk aktif pirazinamid) oleh enzim *mycobacterial pyrazinamidase*, yang diatur oleh gen *pncA*. Asam pirazinoat mengganggu metabolisme membran sel dan fungsi transportasi sel mikobakteri. Resistensi terhadap obat ini bisa diakibatkan oleh gangguan *uptake* pirazinamid atau mutasi pada gen *pncA* yang mencegah konversi pirazinamid menjadi bentuk aktifnya (Brunton, et al., 2011; Katzung, BG, 2018).

Mekanisme kerja pirazinamid berdifusi menjadi *M. tuberculosis*, di mana enzim pyrazinamidase mengubah pyrazinamid menjadi bentuk aktif asam pirazinoat. Dalam kondisi asam, asam pirazinoat yang secara perlahan bocor berubah menjadi asam konjugasi terprotonasi, yang dianggap mudah berdifusi kembali ke dalam basil dan berakumulasi. Efek bersihnya adalah lebih banyak asam pirazinoat terakumulasi di dalam basil pada pH asam daripada pada pH netral. Asam pirazinoat dianggap menghambat enzim Fatty Acid Synthase (FAS) I, yang dibutuhkan oleh bakteri untuk mensintesis asam lemak. Namun, teori ini dianggap telah diabaikan (Boshoff, 2002). Namun, penelitian lebih lanjut mereproduksi hasil penghambatan FAS I sebagai mekanisme putatif pertama dalam pengujian seluruh sel mereplikasi basil *M. tuberculosis* yang telah menunjukkan bahwa asam pirazinoat dan esternya menghambat sintesis asam lemak (Zimhony, 2007). Penelitian ini diikuti oleh uji in vitro enzim FAS I tuberculosis yang menguji aktivitas dengan pirazinamid, asam

pirazinoat, dan beberapa kelas analog pirazinamid. Pirazinamid dan analognya menghambat aktivitas FAS I murni (Ngo, 2007).

Pirazinamid diabsorpsi dengan baik di saluran cerna dan terdistribusi secara meluas ke dalam berbagai jaringan tubuh, termasuk membran meninges yang terinflamasi. Waktu paruh obat ini adalah 8-11 jam. Senyawa induk (pirazinamid) dimetabolisme oleh hati, tetapi metabolit-metabolit tersebut diekskresikan oleh ginjal, sehingga pirazinamid harus diberikan dengan dosis 25-35 mg/kg tiga kali seminggu (bukan per hari) pada pasien hemodialisis dan pada pasien dengan klirens kreatinin kurang dari 30 mL/menit. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal, dosis 30-50mg/kg diberikan untuk tiga kali seminggu atau dua kali seminggu (Katzung, BG, 2018).

4. Etambutol (E)



Gambar 4. Rumus struktur Etambutol $C_{10}H_{24}N_2O_2$

Etambutol adalah senyawa sintetis yang bersifat larut dalam air dan stabil terhadap pemanasan dan tersedia dalam bentuk garam dihidroklorida. Etambutol menghambat enzim arabinosyl transferase III, sehingga mengganggu pemindahan arabinose ke dalam biosintesis arabinogalaktan, yang akhirnya akan menghambat pembentukan dinding

sel mikobakteri. Enzim arabinosyl transferase diatur oleh gen *embAB* (Brunton, et al., 2011; Katzung, BG, 2018).

Metabolisme etambutol di hati hingga 15% dari obat yang diberikan dimetabolisme menjadi metabolit tidak aktif. Jalur utama metabolisme tampaknya merupakan oksidasi awal alkohol menjadi zat antara aldehida, diikuti oleh konversi menjadi asam dikarboksilat (Drugbank, 2019).

Etambutol aktif melawan sebagian besar mikobakteri tetapi tidak begitu aktif melawan bakteri dari genus lain. Etambutol diabsorpsi di usus, setelah pemberian dosis 25 mg/kg, kadar obat puncak dalam darah (2-5 mcg/mL) dicapai dalam waktu 2-4 jam. Sekitar 20% obat diekskresikan melalui feses dan 50% diekskresikan tanpa diubah melalui urin. Etambutol terakumulasi pada pasien dengan gagal ginjal sehingga dosis harus diturunkan menjadi tiga kali seminggu jika klirens kreatinin pasien berada di bawah 30 mL/menit. Etambutol hanya mampu melewati sawar darah otak saat terjadi inflamasi meninges. Dosis untuk etambutol adalah 15-25mg/kg untuk anak-anak dan dewasa (Brunton, et al., 2011; Katzung, BG, 2018).

Interaksi etambutol bias terjadi pada makanan yang memiliki efek minimal terhadap ketersediaan hayati etambutol dan antasida dapat mengurangi konsentrasi etambutol maksimum sebanyak 28%. Obat-obatan karenanya harus diberikan dalam interval yang lebih lama dan

obat lain ethionamide dapat memperburuk efek toksik dari etambutol (Arbex, 2010).

Interaksi pada gangguan fungsi hati pasien dan mengetahui cara mengenal gejala gangguan fungsi hati dan segera menghentikan obat dan memeriksakan diri bila timbul muntah-puntah, lesu atau ikterus. Penggunaan bersama dengan probenesid, allopurinol, ofloksasin dan levofloksasin, obat hepatotoksik. Pirazinamid dapat mengganggu efek obat antidiabetes oral, serta mengganggu tes untuk menentukan keton urin (PIO, 2019).

Efek samping etambutol yang umum termasuk adalah masalah dengan penglihatan, nyeri sendi, mual, sakit kepala, dan merasa lelah. Efek samping lain termasuk masalah hati dan reaksi alergi. Ini tidak dianjurkan pada orang dengan neuritis optik, masalah ginjal yang signifikan, atau di bawah usia lima tahun (WHO, 2017).

C. Hepatotoksisitas Akibat OAT

Fungsi metabolik utama hati adalah untuk mengurangi reaktivitas obat atau toksin, yang mengakibatkan deaktivasi. Dari berbagai pola kerusakan hati akibat obat-obatan biasanya akibat peningkatan reaktivitas obat yang dihasilkan oleh proses metabolisme pertama oleh hati. Senyawa yang kini telah dibioaktivasi tersebut harus dikongjugasi atau akan bebas tanpa terikat sehingga bisa bereaksi tanpa terkontrol di dalam sel (Brunton, et al., 2011).

Drug-induced liver injury (DILI) atau cedera hepar yang diinduksi obat-obatan merupakan kekhawatiran yang utama selama menjalani terapi infeksi tuberkulosis dan manifestasi DILI tersebut sangat bervariasi, mulai dari adaptasi hepatic sementara (*transient hepatic adaptation*) hingga hepatitis akut dan cedera hepatoselular. Hal ini juga bisa mengakibatkan ketidakpatuhan pasien untuk mengonsumsi obat yang akan berakibat pada kegagalan terapi, kambuhnya penyakit, atau munculnya resistensi obat. Resiko terjadinya hepatotoksisitas berkisar dari 2 hingga 33% pada beberapa penelitian, dan dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti regimen terapi, usia, konsumsi alkohol, malnutrisi, HIV, dan infeksi hepatitis B atau C kronis (Rangel, et al., 2017).

Hepatotoksik yang diinduksi oleh obat dibagi menjadi dua kategori luas. Kategori pertama terdiri dari cedera atau toksisitas hepatic langsung yang disebabkan oleh obat atau salah satu metabolitnya. Kategori kedua lebih bervariasi dan disebut sebagai kategori idiosinkratik. Tetapi kini dibagi lagi menjadi kategori *host-dependent* dan *host-independent*. Pada kategori *host-dependant* genetik menjadi penyebab hepatotoksisitas, efek metabolik dideskripsikan secara independen atau diasosiasikan dengan suatu predisposisi genetik. Pada kategori *host-independent* sebab imunologis menjadi penentu, tetapi semakin banyak respon imun tersebut disebabkan oleh genetik atau efek metabolik (Njoku, 2014).

DILI bisa disebabkan oleh toksisitas langsung dari obat yang diberikan atau metabolitnya, atau cedera hepatic tersebut bisa disebabkan

oleh mekanisme yang dimediasi oleh sistem imun. Walaupun mekanisme-mekanisme ini sangat berbeda, tetapi bisa saling berhubungan, misalnya seperti pada destruksi hepatosit yang disebabkan oleh toksisitas obat secara langsung bisa semakin diperparah oleh reaksi inflamasi lanjutan. Selain itu juga penting untuk menekankan bahwa obat-obatan yang diberikan per oral dengan metabolisme hepatic yang signifikan sangat mungkin mengakibatkan DILI (David,S., et al 2010).

Mayoritas obat yang bersifat larut lipid dan menjalani metabolisme di hati akan diekskresikan ke dalam empedu atau urin. Langkah pertama dikenal sebagai reaksi fase I dan dimediasi oleh enzim-enzim hepatic dari sistem sitokrom P450 (CYP450). Produk intermediet bioaktif dari tahap ini bisa berinteraksi dengan berbagai organel sel (seperti mitokondria) yang akan mengakibatkan disfungsi hepatosit dan kerusakan selular. Produk-produk intermediet yang berpotensi toksik ini akan diinaktivasi melalui reaksi konjugasi pada metabolisme fase II (konjugasi glukuronat, glutation, atau sulfa). Untuk mengurangi hepatotoksitas, tingkat pembentukan produk hasil fase I tidak boleh melebihi kapasitas hepar untuk menginaktivasinya. Defisiensi senyawa untuk reaksi konjugasi fase II bisa mengakibatkan akumulasi metabolit toksik. Kasus seperti ini terjadi pada pasien yang menyalahgunakan alkohol dan mengkonsumsi asetaminofen. Dalam contoh ini bahkan asetaminofen berdosisi rendah bisa mengakibatkan kerusakan liver parah (David,S., et al 2010).

Langkah awal terjadinya DILI adalah inhibisi rantai transport elektron mitokondria, mengakibatkan peningkatan reactive oxygen species (ROS) dan penurunan adenosine trifosfat (ATP). Terdapat beberapa mekanisme yang mengakibatkan disfungsi mitokondria: rantai transfer elektron mitokondria terhambat, berkurangnya produksi ATP, dan mengakibatkan peningkatan kadar ROS. Selain itu beberapa jenis obat tertentu seperti amiodarone, bisa menghambat oksidasi dari beberapa asam lemak, mengakibatkan steatosis atau steatohepatitis. Analog dideoksinukleotida, sering digunakan pada terapi HIV, bisa merusak replikasi DNA mitokondria. Toksisitas obat bisa juga diakibatkan oleh terbukanya mitochondrial permeability transition pore (MPTP), yang diasosiasikan dengan kematian sel (David,S., et al 2010).

Pembentukan ROS, penurunan ketersediaan ATP, dan berbagai gangguan mitokondria yang disebutkan di atas berkontribusi bersama menginduksi kerusakan intraselular. Akhirnya hepatosit-hepatosit akan mengalami apoptosis, tetapi proses ini membutuhkan energi (ATP), yang bisa saja tidak tersedia akibat disfungsi mitokondria dan berkurangnya ATP. Akibatnya kematian hepatosit akan terjadi melalui jalur nekrosis, yang akan meningkatkan inflamasi hepatic (David,S., et al 2010).

Kerusakan yang dimediasi oleh reaksi sistem imun juga merupakan suatu mekanisme DILI yang penting dan bisa dikarakterisasikan oleh interval yang panjang antara pemberian obat dan reaksi toksik hepatic yang terjadi. Pada hati terdapat komponen-

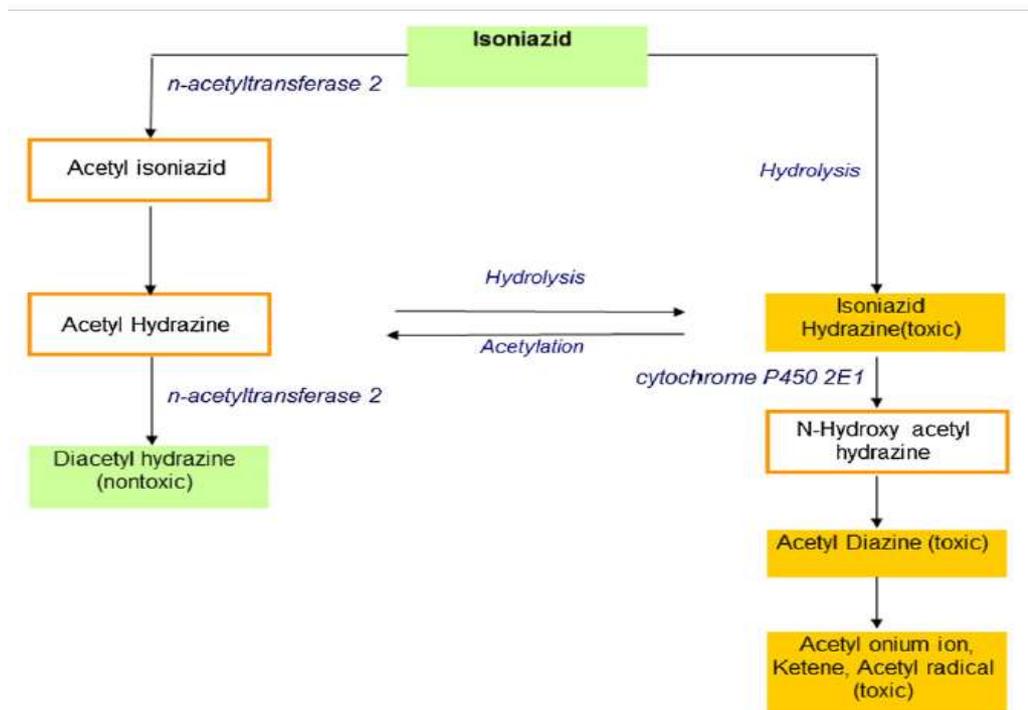
komponen untuk sistem imun bawaan dan adaptif. Metabolit obat bioaktif terikat pada protein sel dan akan terpapar pada molekul-molekul *major histocompatibility complex* (MHC) pada sel-sel pembawa antigen. Interaksi ini akan memicu respon imun yang akan diarahkan kepada hepatosit. Sebagai contoh, halotan bisa memicu pembentukan antibodi yang diarahkan melawan enzim CYP2E1. Oleh karena itu mengidentifikasi antibodi yang dihasilkan akibat obat-obatan dalam darah pasien bisa membantu diagnosis. Terpisah dari kematian sel yang diakibatkan antibodi, sitokin dan ROS yang dihasilkan secara lokal bisa meningkatkan cedera hepatic. Seperti yang telah dicontohkan pada halogen, DILI yang dimediasi oleh sistem imun bisa lebih jelas dan parah setelah berkali-kali terpapar obat tersebut (David,S., et al 2010).

a. Isoniazid

Hubungan antara stres oksidatif dengan hepatotoksisitas yang diinduksi oleh isoniazid tampaknya cukup dipahami. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar. 5, isoniazid dimetabolisme oleh *N*-acetyltransferase 2 (NAT-2) menjadi acetylhydrazine dan diacetylhydrazine. Diacetylhydrazine tidak beracun dan mudah dihilangkan dari tubuh. Namun, metabolit asetilhidrazin dari isoniazid dapat lebih lanjut dihidrolisis menjadi hepatotoksik isoniazid hidrazin (Yew *et al.*, 2018).

Sebagian besar penelitian sebelumnya telah berfokus pada hipotesis bahwa asetilhidrazin adalah metabolit toksik dari isoniazid. Namun,

penelitian yang lebih baru menunjukkan bahwa hidrazin, dan bukan isoniazid atau asetilhidrazin, kemungkinan besar menjadi penyebab hepatotoksisitas yang diinduksi isoniazid. Toksisitas hidrazin telah dideskripsikan pada awal tahun 1908 dan diketahui menyebabkan kerusakan sel yang tidak dapat diperbaiki (Tostmann et al., 2008).



Gambar 5. Jalur metabolisme isoniazid (Ramappa and Aithal, 2013)

b. Rifampisin

Jalur utama adalah desacetylation menjadi desacetyl rifampicin dan secara terpisah hidrolisis menghasilkan rifampicin 3-formyl. Rifampisin dapat menginduksi disfungsi hepatoseluler pada awal pengobatan, yang sembuh tanpa menghentikan obat. Mekanisme hepatotoksisitas yang diinduksi rifampisin tidak diketahui dan juga tidak dapat diprediksi. Tidak ada bukti adanya metabolit toksik (Tostmann et al., 2008). Rifampisin

sendiri memiliki potensi rendah untuk hepatotoksisitas, tetapi kombinasi penggunaan rifampisin dan isoniazid telah dikaitkan dengan peningkatan resiko hepatotoksisitas secara bersamaan dalam mengobati TB (Yew *et al.*, 2018).

c. Pirazinamid

Pirazinamid dikonversi menjadi asam pirazinoat dan selanjutnya dioksidasi menjadi asam 5-hidroksipirrazinoat oleh xanthine oksidase. Waktu paruh pirazinamid tidak terkait dengan lamanya pengobatan, menunjukkan bahwa pirazinamid tidak menginduksi enzim yang bertanggung jawab untuk metabolisme. Mekanisme toksisitas yang diinduksi pirazinamid tidak diketahui; dalam mekanisme toksisitas tidak diketahui enzim apa yang terlibat dalam toksisitas pirazinamid dan apakah toksisitas disebabkan oleh pirazinamid atau metabolitnya. Dalam sebuah studi menggunakan hewan tikus, pirazinamid menghambat aktivitas beberapa isoenzim CYP450 (2B, 2C, 2E1, 3A); tetapi sebuah studi pada mikrosom hati manusia menunjukkan bahwa pirazinamid tidak memiliki efek penghambatan pada isoenzim CYP450 (Tostmann *et al.*, 2008).

D. Biomarker Hepatotoksisitas

a. Aspartate aminotransferase (AST) dan Alanine aminotransferase (ALT)

Enzim aminotransferase hepar terdiri dari AST dan ALT. Aspartate aminotransferase (AST) dan alanine aminotransferase (ALT) adalah enzim yang ditemukan terutama di hati, dan juga ditemukan dalam sel darah

merah, sel jantung, jaringan otot dan organ lain, seperti pankreas dan ginjal. AST dan ALT sebelumnya disebut serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) dan serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) (Huang, 2006).

Beberapa penelitian telah menilai karakteristik klinis dan tes laboratorium untuk memprediksi resiko gagal hati akut di antara pasien dengan obat OAT yang menyebabkan gangguan fungsi hati. Penanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim - enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari *aspartate amino transaminase/glutamate oxaloacetate transaminase (AST/GOT)* yang disekresikan secara paralel dengan *alanine amino transferase/glutamate pyruvate transaminase (ALT/GPT)* yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hati (Prihatni, 2018).

Kadar AST atau ALT sangat bermanfaat terutama dalam diagnosis penyakit hati. Meskipun tidak spesifik untuk penyakit hati, namun dapat digunakan dalam kombinasi dengan enzim lain untuk memantau perjalanan berbagai gangguan hati. Konsentrasi normal dalam darah adalah dari 5 hingga 40 U/L untuk AST dan dari 5 hingga 35 U/L untuk ALT. Namun, ketika jaringan tubuh atau organ seperti hati atau jantung mengalami gangguan atau rusak, AST dan ALT tambahan dilepaskan ke dalam aliran darah, menyebabkan kadar enzim meningkat (Huang, 2006).

World health organization (WHO) membagi tingkat keparahan hepatotoksisitas berdasarkan kadar ALT dan AST sebagai berikut (Tostmann, *et al.*, 2008 dan Adhvaryu, *et al.*, 2008)

Tabel 3. Tingkat hepatotoksisitas menurut World Health Organization (WHO)

Grade	ALT	AST
<i>Grade 1 (mild)</i>	<2,5 kali ULN (ALT 51-125 U/L)	<2,5 kali ULN (AST 51-125 U/L)
<i>Grade 2 (mild)</i>	2,5-5 kali ULN (ALT 126-250 U/L)	2,5-5 kali ULN (AST 126-250 U/L)
<i>Grade 3 (moderate)</i>	5-10 kali ULN (ALT 251-500 U/L)	5-10 kali ULN (AST 251-500 U/L)
<i>Grade 4 (severe)</i>	>10 kali ULN (ALT > 500 U/L)	>10 kali ULN (AST > 500 U/L)

b. Bilirubin

Bilirubin berasal dari pemecahan heme akibat penghancuran sel darah merah oleh sel retikuloendotel. Akumulasi bilirubin yang berlebihan pada kulit, sclera, dan membrane mukosa menyebabkan warna kuning yang disebut ikterus. Ikterus ditandai dengan berlebihnya kadar bilirubin mencapai 3 mg/dL. Metabolisme bilirubin dimulai oleh penghancuran eritrosit setelah usia 120 hari oleh system retikuloendotel menjadi heme dan globin. Globin akan mengalami degradasi menjadi asam amino dan

digunakan sebagai pembentukan protein lain. Heme akan mengalami oksidasi dengan melepaskan CO (karbon monoksida) dan besi menjadi biliverdin. Biliverdin mengalami reduksi menjadi bilirubin indirek. Setelah dilepaskan ke plasma bilirubin indirek berikatan dengan albumin kemudian berdifusi ke dalam sel hati.

Bilirubin indirek dikonjugasi oleh asam glukoronat membentuk bilirubin direk, kemudian dilepaskan ke saluran empedu. Pada saluran cerna, bilirubin direk dihidrolisis oleh bakteri usus *β -glucuronidase*, sebagian menjadi *urobilinogen* yang keluar dalam tinja atau diserap kembali oleh darah lalu dibawa ke hati (siklus enterohepatik) (Rosida, 2016)

c. Albumin

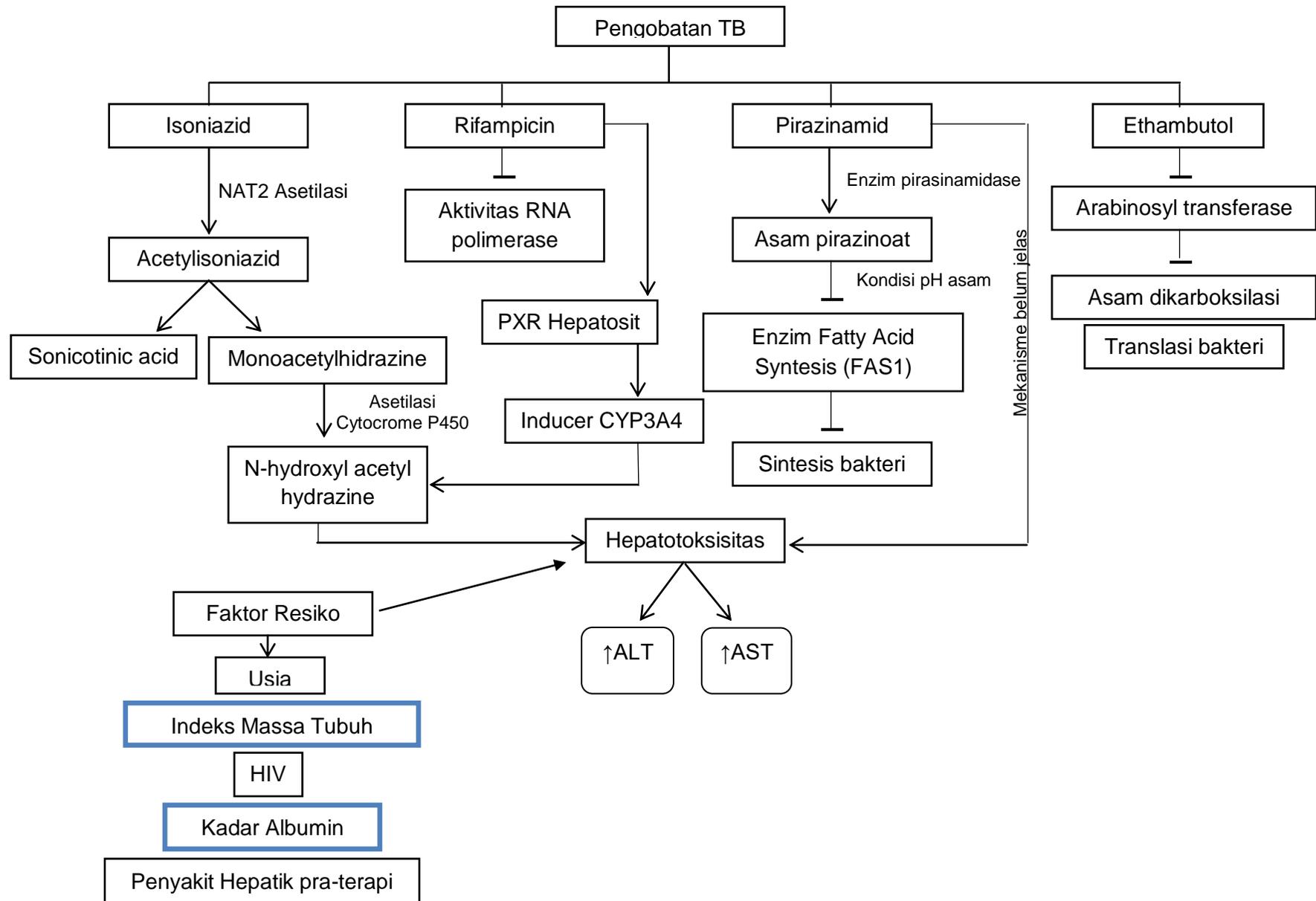
Albumin adalah substansi terbesar dari protein yang dihasilkan oleh hati. Selain itu Albumin merupakan komponen protein didalam plasma manusia, kurang lebih 3,4 - 4,7 gr/dl dan menyusun sekitar 60 % dari total protein plasma. Albumin terdapat dalam plasma sekitar 40 %, sedangkan sisanya 60 % terdapat didalam ruang ekstraseluler. Hati menghasilkan sekitar 12 gram albumin per hari yang merupakan sekitar 25 % dari sintesis protein hepatic dan separuh dari seluruh protein yang diekskresikan organ tersebut (Murray, et al. 2009).

Albumin dalam peredaran darah sebagai penentu utama tekanan osmotik yang penting untuk mempertahankan cairan plasma darah dan juga bekerja sebagai molekul pengangkut untuk bilirubin dan asam lemak (Kee, 2008). Penurunan albumin dalam sirkulasi dapat menyebabkan

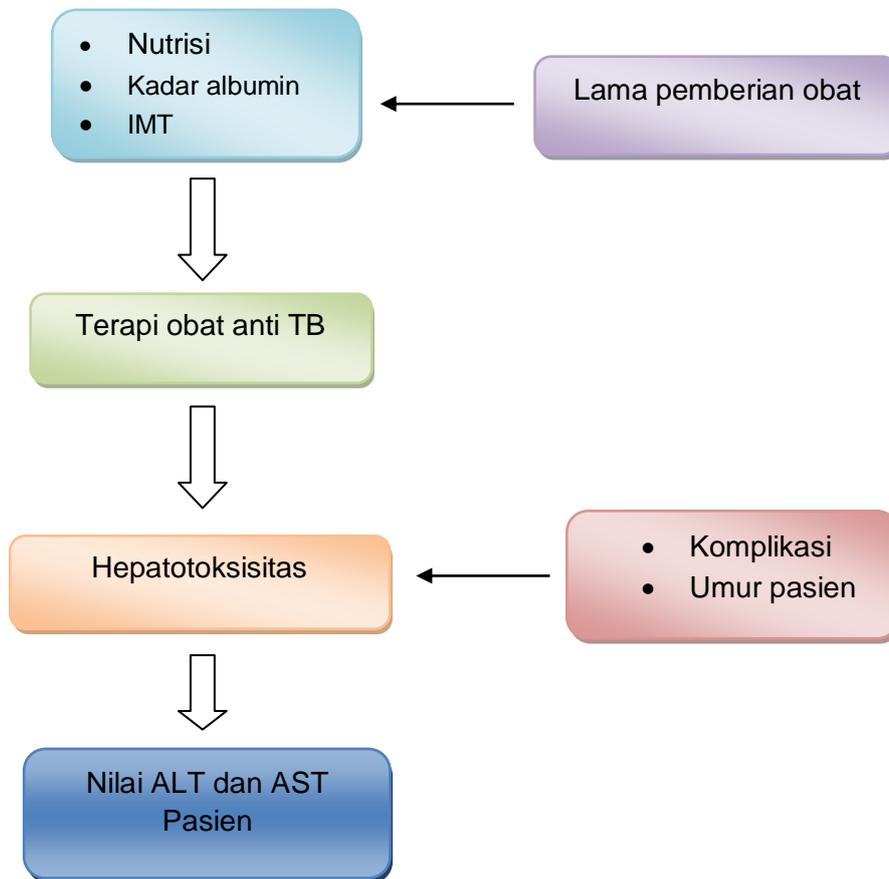
pergeseran cairan dari pembuluh darah ke ruang ekstrasvaskuler sehingga dapat terjadi odema (Sutedjo, 2006).

Fungsi albumin adalah mengatur tekanan onkotik, mengangkut nutrisi, hormon, asam lemak, dan zat sampah dari tubuh. Apabila terdapat gangguan fungsi sintesis sel hati maka kadar albumin serum akan menurun (hipoalbumin) terutama apabila terjadi lesi sel hati yang luas dan kronik (Sherlock S., 2002). Hipoalbuminemia adalah istilah untuk menyebutkan kadar albumin yang rendah dalam tubuh (Kemenkes, 2015).

E. KERANGKA TEORI



F. Kerangka Konsep



G. Definisi Operasional

No.	Variabel	Satuan
1.	<p>Nilai ALT</p> <p>Kadar Alanine Aminotransferase yang diukur menggunakan alat clinical chemistry analyzer merk Selectra Pro S. Peningkatan nilai ALT menjadi penanda kerusakan fungsi hati.</p> <p>Nilai normal: 6-30 U/L</p>	U/L
2.	<p>Nilai AST</p> <p>Kadar Aspartate Aminotransferase yang diukur menggunakan alat clinical chemistry analyzer merk Selectra Pro S. Peningkatan nilai AST menjadi penanda kerusakan fungsi hati.</p> <p>Nilai normal 7 - 32 U/L</p>	U/L
3.	<p>Kadar Albumin</p> <p>Kadar albumin dalam darah yang diukur menggunakan alat clinical chemisty analyzer merk Selectra Pro S. Penurunan kadar albumin menjadi penanda kurang nutrisi atau pun kerusakan fungsi biosintesis hati</p> <p>Nilai normal 3,4 – 4,7 g/Dl</p>	g/Dl

4.	Kadar Bilirubin	mg/ DL
	Kadar bilirubin diukur menggunakan alat clinical chemistry analyzer merk Selectra Pro S merupakan biomarker darah yang dapat mencerminkan disfungsi hati.	
	Nilai normal 0,3 - 1,2 mg/dL	

5.	Nutrisi	-
	Nutrisi adalah zat-zat gizi atau zat lain yang dikonsumsi oleh pasien yang berhubungan dengan kondisi kesehatan dan penyakit pasien	

6	IMT (Indeks Massa Tubuh)	
	IMT adalah indeks sederhana dari berat badan terhadap tinggi badan yang digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa dihitung menggunakan rumus:	
	$IMT = \frac{Berat\ badan\ (kg)}{Tinggi\ badan\ (m)^2}$	
	Kategori kurus tingkat berat <17.0	
	Kategori kurus tingkat ringan 17.0 – 18.4	
	Kategori Normal 18.5 – 25.0	
	Kategori Gemuk tingkat ringan 25.1 – 27.0	
	Kategori gemuk tingkat berat >27.0	
	Batas ambang Indeks Massa Tubuh (IMT) untuk Indonesia (Kemenkes, 2019)	

7. Ibu Rumah Tangga (IRT)

IRT adalah seorang wanita atau seorang ibu yang melakukan aktivitas dan kegiatannya di dalam rumah dengan memenuhi tanggung jawabnya sebagai seorang ibu dan istri

8. Wiraswasta

Wiraswasta adalah jenis pekerjaan atau orang yang melakukan pekerjaan secara mandiri dan tidak ditentukan oleh atasan karena tidak ada atasan baginya.

9. Freelancer

Freelancer adalah pekerja lepas atau dengan kata lain menggambarkan seseorang yang bekerja secara mandiri dan tidak terikat kontrak dalam jangka panjang

10. Pelajar

Pelajar adalah peserta didik yang sedang mengikuti proses pendidikan dan pembelajaran untuk mengembangkan dirinya melalui jalur, jenjang dan jenis pendidikan.

11. Pasien Baru

Pasien baru adalah pasien yang baru pertama kali datang ke rumah sakit untuk mendapatkan pelayanan kesehatan.
