

SKRIPSI

2021

**GAMBARAN HEPATOTOKSIK PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU
YANG MENDAPAT TERAPI OAT DI RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO TAHUN 2019-2020**



Oleh :

Siti Ayiditya Sampir

C011181562

Pembimbing :

dr. Yanti Leman, M.Kes., Sp.KK

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**GAMBARAN HEPATOTOKSIK PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU
YANG MENDAPAT TERAPI OAT DI RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO TAHUN 2019-2020**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Siti Ayiditya Sampir

C011181562

Pembimbing :

dr. Yanti Leman, M.Kes., Sp.KK

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

“GAMBARAN HEPATOTOKSIK PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU YANG MENDAPAT TERAPI OAT DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2019-2020”

Hari/Tanggal : Kamis, 16 Desember 2021

Waktu : 09.00 WITA

Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 16 Desember 2021

Mengetahui,



dr. Yanti Leman, M.Kes., Sp.KK

NIP. 19671216 199702 2001

**BAGIAN FARMAKOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul :

**“GAMBARAN HEPATOTOKSIK PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU YANG
MENDAPAT TERAPI OAT DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2019-
2020”**

Makassar, 16 Desember 2021

Pembimbing,



dr. Yanti Leman, M.Kes., Sp.KK

NIP. 19671216 199702 2001

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“Gambaran Hepatotoksik pada Pasien Tuberkulosis Paru yang mendapat Terapi OAT di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Tahun 2019-2020”

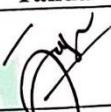
Disusun dan Diajukan Oleh :

Siti Ayiditya Sampir

C011181562

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Yanti Leman, M.Kes., Sp.KK	Pembimbing	
2	dr. Aristianti, Sp.BS	Penguji 1	
3	dr. Fathulrachman, M.MedSc	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfah Idris, M.Kes

NIP. 19671103-199802 1 0001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si

NIP. 19680530 199703 2 0001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Siti Ayiditya Sampir
NIM : C011181562
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Kedokteran
Judul Skripsi : Gambaran Hepatotoksik pada Pasien Tuberkulosis Paru yang mendapat Terapi OAT di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohudodo Makassar Tahun 2019-2020

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pembimbing : dr. Yanti Leman, M.Kes., Sp.KK

Penguji 1 : dr. Aristianti, Sp.BS

Penguji 2 : dr. Fathulrachman, M.MedSc

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 16 Desember 2021

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Siti Ayiditya Sampir

NIM : C011181562

Program Studi : Pendidikan Dokter

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 16 Desember 2021

Yang Menyatakan



Siti Ayiditya Sampir

C011181562

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji dan syukur kehadiran Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat anugerah-Nya kepada kita semua dengan segala keterbatasan yang dimiliki penulis, akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Gambaran Hepatotoksik pada Pasien Tuberkulosis Paru yang mendapat Terapi OAT di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2019-2020". Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat kelulusan Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Maka penulis menyampaikan banyak terima kasih kepada:

1. Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan rahmat dan ridho-Nya lah skripsi ini dapat terselesaikan dan Insha Allah akan bernilai berkah.
2. Nabi Muhammad Shallallahu ,alaihi Wassalam, sebaik-baiknya panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya semua.
3. Kedua orangtua penulis, Roni Sampir dan Siti Murni, saudara (Ayu dan Ama), serta keluarga besar penulis yang selalu memberikan dukungan, bantuan dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
4. dr. Yanti Leman, M.Kes., Sp.KK sebagai dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan saran, masukan serta bimbingan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. dr. Aristianti, Sp.BS, dr. Jason Sriwijaya, Sp.FK dan dr. Fathulrachman, M.MedSc selaku dosen penguji atas kesediaannya meluangkan waktu serta memberi masukan dan arahan agar skripsi ini dapat terselesaikan.
6. Seluruh dosen dan staf bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas

Hasanuddin yang dengan sabar membimbing serta membantu penulis dalam menyelesaikan segala administrasi dalam penyelenggaraan ujian proposal hingga seminar akhir.

7. Pemimpin dan staf RS Dr. Wahidin Sudirohusodo yang telah memberikan izin serta membimbing penulis, terlebih khusus kepada pak Zainuddin selaku staf bagian Rekam Medik yang dengan ramah membantu penulis dalam proses pengumpulan rekam medik hingga menjadi suatu data penelitian.
8. Teman-teman penulis, Novia Putri Luawo, Shahnaz Azis Ahmad Alamri, Zilhulaifa Husein, Nurvira Idrus, Tasya Nursahadah Ramadhani Irwan, Sholeha Khuldi, Nurfadilah, Nurul Azizah Bahar dan Shintia Djafar yang senantiasa membantu dan menemani penulis dari awal kuliah sampai terselesaikannya skripsi ini.
9. Saudara Calcaneus 023 yang juga ikut menemani selama masa perkuliahan dan juga menjadi tempat bertanya penulis mulai dari penyusunan proposal hingga selesainya skripsi ini.
10. Teman-teman Fibrosa, Angkatan 2018 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan dukungan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
11. Semua pihak yang terlibat dan turut membantu terselesaikannya skripsi ini yang penulis tidak bisa sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis akan menerima kritik dan saran serta koreksi yang membangun dari semua pihak.

Makassar, 14 Desember 2021

Siti Ayiditya Sampir

Siti Ayiditya Sampir

dr. Yanti Leman, M.Kes., Sp.KK

GAMBARAN HEPATOTOKSIK PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU YANG MENDAPAT TERAPI OAT DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2019-2020

ABSTRAK

Latar Belakang : Tuberkulosis paru adalah infeksi kronik yang sampai saat ini masih menjadi masalah Kesehatan dunia yang utama. Indonesia menjadi negara dengan jumlah penderita TB paru terbanyak ke-2. Pada tahun 2019, jumlah penderita TB paru di Sulawesi Selatan yang ditatalaksana sesuai dengan standar adalah sebesar 99,87%. Tingginya angka kejadian penyakit TB paru ditimbulkan oleh penyebaran bakteri yang cepat, penyebaran bakteri ini disebabkan karena mudahnya penyebaran melalui percikan droplet yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis*. Pengobatan TB paru di Indonesia menggunakan panduan obat antituberculosis (OAT) dan salah satu efek samping pengobatan adalah hepatotoksisitas. Peningkatan resiko hepatotoksisitas terlihat dari peningkatan kadar enzim transaminase yaitu SGOT dan SGPT pasien, yang menjadi tanda untuk mendeteksi kerusakan hati. Obat anti tuberkulosis yang menyebabkan hepatotoksisitas yaitu pirazinamid, isoniazid dan rifampisin.

Tujuan : Untuk Mengetahui gambaran hepatotoksik pada pasien tuberkulosis paru yang mendapat terapi OAT di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2019-2020. **Metode** : Penelitian ini menggunakan desain penelitian deskriptif observasioonal dengan pendekatan retrospektif melalui penggunaan rekam medik. Teknik pengambilan sampel menggunakan total sampling dengan jumlah sampel sebanyak 26 orang. **Hasil dan kesimpulan** : Terdapat 26 orang yang memenuhi kriteria penelitian selama penelitian berlangsung. Pasien TB paru yang memiliki kadar enzim transaminase yang tinggi sebanyak 15 orang (57,7%), dan 11 orang (42,3%) pasien TB paru memiliki kadar enzim transaminase normal setelah diterapi OAT. TB paru paling banyak diderita oleh pasien laki-laki sebanyak 18 orang (69,2%). Pasien TB paru paling banyak pada kelompok usia 26-55 tahun yaitu sebanyak 13 orang (50%). Lama pengobatan terbanyak pada kelompok yang sedang menjalani pengobatan selama ≤ 2 bulan yaitu sebanyak 15 orang.

Kata kunci : Tuberkulosis Paru, OAT, Hepatotoksisitas, Enzim Transaminase, SGOT, SGPT

SKRIPSI

FACULTY OF MEDICINE

UNIVERSITAS HASANUDDIN

DECEMBER, 2021

Siti Ayiditya Sampir

dr. Yanti Leman, M.Kes., Sp.KK

HEPATOTOXIC DESCRIPTION OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS RECEIVING OAT THERAPY IN RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO YEAR 2019-2020

ABSTRAK

Background: Pulmonary tuberculosis is a chronic infection which is still a major world health problem. Indonesia is the 2nd highest number of pulmonary TB patients. In 2019, the number of pulmonary TB patients in South Sulawesi was 99,87%. The high incidence of pulmonary TB disease is caused by the rapid spread of bacteria, due to the ease of spread through droplets containing *Mycobacterium tuberculosis*. Indonesia uses antituberculosis drug guidelines (OAT) for Tuberculosis treatment, which one of the side effects of is hepatotoxicity. The risk of hepatotoxicity can be seen from the increased levels of the patient's transaminase enzymes, SGOT and SGPT. These enzymes detect liver damage. Anti-tuberculosis drugs that cause hepatotoxicity are pyrazinamide, isoniazid and rifampicin. **Objective:** To determine the hepatotoxicity in pulmonary tuberculosis patients who received OAT therapy at Dr. Wahidin Sudirohusodo hospital in 2019-2020. **Methods:** This is a descriptive observational study with a retrospective approach through the use of medical records. The sampling technique is total sampling, with a total of 26 participants were recruited. **Results and conclusions:** There were 26 people who met the research criteria during the study. After OAT therapy, 15 people had a high transaminase enzyme levels (57.7%) and 11 people had a normal transaminase enzyme levels (42.3%). As many as 18 people were male in gender (69,2%). 13 people were in the 26-55 age group (50%). The longest treatment duration was two months, which was followed by 15 people.

Key words : Pulmonary Tuberculosis, OAT, Hepatotoxicity, Transaminase Enzyme, SGOT, SGPT

DAFTAR ISI

SKRIPSI.....	I
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 RUMUSAN MASALAH.....	3
1.3 TUJUAN PENELITIAN.....	3
1.3.1 TUJUAN UMUM	3
1.3.2 TUJUAN KHUSUS	3
1.4 MANFAAT PENELITIAN.....	4
BAB II.....	5
TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 TUBERKULOSIS.....	5
2.1.1 DEFINISI TUBERKULOSIS	5
2.1.2 ETIOLOGI TUBERKULOSIS	5
2.1.3 PATOFISIOLOGI TUBERKULOSIS.....	6
2.1.4 DIAGNOSIS TUBERKULOSIS	8
2.2 PENGOBATAN TB PADA DEWASA.....	11
2.2.1 PENGOBATAN TB PADA ANAK.....	14
2.2.2 OBAT ANTI TUBERKULOSIS (OAT) LINI PERTAMA	15
2.2.3 EVALUASI PENGOBATAN TB	20
2.2.4 EFEK SAMPING OAT	22
2.3 HEPATOTOKSIK IMBAS OAT	24
2.3.1 MEKANISME HEPATOTOKSIK IMBAS OAT	25
2.3.2 GEJALA KLINIS HEPATOTOKSIK IMBAS OAT	25
2.3.3 FAKTOR RESIKO HEPATOTOKSIK IMBAS OAT	26
2.4 KERANGKA TEORI	28

BAB III	29
KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN.....	29
3.1 KERANGKA KONSEP.....	29
3.2 DEFINISI OPERASIONAL	29
BAB IV.....	32
METODE PENELITIAN.....	32
4.1 JENIS PENELITIAN	32
4.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN.....	32
4.2.1 WAKTU PENELITIAN	32
4.2.2 TEMPAT PENELITIAN	32
4.3 POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	32
4.3.1 POPULASI	32
4.3.2 SAMPEL PENELITIAN.....	32
4.3.3 TEKNIK PENGAMBILAN SAMPEL.....	32
4.4 JENIS DATA DAN INSTRUMEN PENELITIAN.....	33
4.4.1 JENIS DATA PENELITIAN	33
4.5 PENGOLAHAN DATA	34
4.6 ETIKA PENELITIAN.....	34
4.7 ALUR PENELITIAN	35
4.8 JADWAL PENELITIAN	36
4.9 ANGGARAN PENELITIAN	36
BAB V.....	38
HASIL DAN PEMBAHASAN	38
5.1 DESKRIPSI UMUM.....	38
5.2 KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN	38
5.3 HASIL PENELITIAN.....	41
5.4 PEMBAHASAN	45

5.4.1 GAMBARAN HEPATOTOKSIK (KADAR ENZIM TRANSAMINASE PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2019-2020	45
5.4.2 KARAKTERISTIK PASIEN TUBERKULOSIS PARU MENURUT USIA DAN JENIS KELAMIN	45
5.4.3 KARAKTERISTIK PASIEN TUBERKULOSIS PARU MENURUT STATUS GIZI	47
5.4.4 KARAKTERISTIK PASIEN TUBERKULOSIS PARU MENURUT LAMA PENGobatan	48
5.5 KETERBATASAN PENELITIAN.....	49
BAB VI.....	50
KESIMPULAN DAN SARAN.....	50
6.1 KESIMPULAN.....	50
6.2 SARAN.....	50
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN 1	56
LAMPIRAN 2.....	58
LAMPIRAN 3	59
LAMPIRAN 4.....	60
LAMPIRAN 5.....	61
LAMPIRAN 6.....	62

DAFTAR TABEL

TABEL 2.1 DOSIS OAT KDT pada TB Anak.....	14
TABEL 2.1 DOSIS OAT	19
TABEL 2.2 EFEK SAMPING OAT	23
TABEL 3.1 KLASIFIKASI IMT MENURUT KRITERIA ASIA PASIFIC.....	31
TABEL 4.1 JADWAL PENELITIAN	36
TABEL 4.2 ANGGARAN PENELITIAN.....	36

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR 2.1 PENAMPAKKAN <i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i> MENGUNAKAN ZIEHL-NELSON STAIN	6
GAMBAR 2.2 PARU-PARU	9
GAMBAR 2.3 KERANGKA TEORI.....	28
GAMBAR 3.1 KERANGKA KONSEP	29
GAMBAR 4.1 ALUR PENELITIAN.....	35

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis atau yang biasa disingkat dengan TBC menjadi masalah kesehatan yang masih banyak terjadi pada masyarakat, dan termasuk salah satu tantangan global. TBC merupakan penyakit menular yang ditimbulkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Indonesia merupakan salah satu negara dengan beban TBC terbesar bersama dengan 8 negara lainnya yaitu India (27%), China (9%), Indonesia (8%), Philippina (6%), Pakistan (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) dan Afrika Selatan (3%). Secara global, terdapat 6,4 juta kasus tuberkulosis baru di seluruh dunia setara dengan 64% dari jumlah keseluruhan insiden tuberkulosis. Tuberkulosis (TBC) masih menjadi sepuluh besar penyebab kematian di dunia, diperkirakan jumlah kematian akibat tuberkulosis di seluruh dunia adalah 1,3 juta. (Kemenkes, 2019).

Indonesia menjadi negara dengan jumlah penderita TB terbanyak ke-2. Jumlah kasus TB yang terdeteksi pada tahun 2019 sebanyak 543.874, yang telah menurun jika dibandingkan dengan kasus TB pada tahun 2018 sebanyak 566.623 kasus (Kemenkes RI, 2019).

Pada tahun 2019, jumlah penderita TB paru di Sulawesi Selatan yang ditatalaksana sesuai dengan standar adalah sebesar 99,87%. Trend cakupan penemuan dan pengobatan kasus TB selama 3 tahun (2017-2019) menunjukkan adanya peningkatan yaitu tahun 2017 sebanyak 17.430 kasus (45%), tahun 2018 sebanyak 29.439 kasus (79%) dan tahun 2019 sebanyak 30.611 kasus (99%) (Dinas Kesehatan Sulawesi Selatan, 2019)

Tingginya angka kejadian penyakit TB ditimbulkan oleh penyebaran bakteri

yang cepat, penyebaran bakteri ini disebabkan karena mudahnya penyebaran melalui percikan droplet yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis*. Berdasarkan hal tersebut, salah satu upaya penanggulangan penyakit TB adalah dengan menggunakan metode DOTS (*Directly Observed Treatment of Short Course*) (Ministry of Health of the Republic of Indonesia, 2007).

Pada tahun 1995, Indonesia telah mengadopsi terapi *Directly Observed Treatment, Shortcourse chemotherapy* (DOTS) untuk penanggulangan penyakit TB. Sistem tersebut mulai diterapkan secara bertahap di seluruh Puskesmas (Kemenkes, 2009). Obat utama yang direkomendasikan oleh sistem ini adalah *Obat Anti Tuberkulosis* (OAT) lini pertama yang terdiri atas isoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z), dan etambutol atau streptomisin (S) (Kamsu et al., 2014).

Efek samping dari obat TB dapat berupa penyakit saluran cerna dan hepatotoksik. Efek samping pengobatan TB yang paling umum adalah peningkatan risiko hepatotoksisitas yang biasa disebut sebagai ATDH (*Anti Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity*), yang terlihat dari peningkatan kadar AST dan ALT pasien (WHO, 2006).

Obat anti TB yang menyebabkan hepatotoksik yaitu PZA, INH dan rifampisin. Dibandingkan dengan PZA dan INH, rifampisin memiliki hepatotoksisitas terendah sebagai obat utama tuberkulosis. Isoniazid dan pirazinamid dapat menyebabkan kerusakan hati dalam 15% dari pasien, dan ikterus terjadi pada 2-3% dari pasien yang mengalami kerusakan hati. Kombinasi isoniazid dan rifampisin, serta isoniazid dan pirazinamid meningkatkan kejadian hepatotoksisitas. Gejala hepatotoksik umumnya menyerupai gejala hepatitis lainnya (Dooley et al., 2011).

Hepatotoksisitas menandakan disfungsi hati atau kerusakan hati yang terkait

dengan toksisitas obat atau xenobiotik. Tanda awal terjadinya hepatotoksik yaitu dengan meningkatnya serum transaminase yang terdiri dari *aspartate amino transaminase/glutamate oxaloacetate transaminase* (AST/SGOT) dan *alanine amino transferase/glutamate pyruvate transaminase* (ALT/SGPT) yang disekresikan secara paralel dan menjadi tanda untuk mendeteksi kerusakan hati (Dooley et al., 2011).

Berdasarkan dari masalah diatas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang gambaran hepatotoksik pada pasien tuberkulosis paru yang mendapat terapi OAT di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2019 - 2020.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang di atas, maka menjadi rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana gambaran hepatotoksik pada pasien tuberkulosis paru yang mendapat terapi OAT di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2019 - 2020.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui gambaran hepatotoksik pada pasien tuberkulosis yang mendapat terapi OAT di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun 2019 - 2020.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui gambaran hepatotoksik pada pasien tuberkulosis yang mendapat terapi OAT di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2019 – 2020 berdasarkan kadar SGOT/AST dan SGPT/ALT.
2. Untuk mengetahui gambaran hepatotoksik pada pasien tuberkulosis yang mendapat terapi OAT di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2019 – 2020 berdasarkan usia.

3. Untuk mengetahui gambaran hepatotoksik pada pasien tuberkulosis yang mendapat terapi OAT di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2019 – 2020 berdasarkan jenis kelamin.
4. Untuk mengetahui gambaran hepatotoksik pada pasien tuberkulosis yang mendapat terapi OAT di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2019 – 2020 berdasarkan status gizi.
5. Untuk mengetahui gambaran hepatotoksik pada pasien tuberkulosis yang mendapat terapi OAT di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2019 – 2020 berdasarkan lama pengobatan.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi peneliti, penelitian ini bisa menambah pengetahuan dan wawasan dalam penerapan ilmu bidang pulmonologi yang diperoleh selama proses penelitian.
2. Bagi petugas kesehatan , penelitian ini bisa menjadi bahan informasi bagi petugas kesehatan dan dalam menyusun program kesehatan selanjutnya
3. Bagi masyarakat, penelitian ini bisa menambah informasi bagi masyarakat
4. Bagi ilmu pengetahuan, penelitian ini bisa dijadikan data dan informasi untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1 Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis atau yang biasa disebut dengan TB merupakan penyakit infeksi kronis yang menyerang hampir semua organ tubuh, yang sebagian besar adalah paru-paru (IPD, 2014). Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh penularan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Saat penderita TB mengeluarkan bakteri, penyebarannya dapat terjadi melalui udara, misal dengan batuk (WHO, 2015).

2.1.2 Etiologi Tuberkulosis

Tuberkulosis disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini bersifat aerob dan berbentuk batang yang memperoleh energi melalui oksidasi beberapa senyawa karbon sederhana dan tidak membentuk spora (Geo F. Brooks, Janet S. Butel, 2005).

Mycobacterium tuberculosis berbentuk batang, dengan ukuran panjang 1-4 mikron dan tebal 0,3-0,6 mikron, mempunyai sifat khusus yaitu tahan terhadap asam pada pewarnaan. Pada pewarnaan dengan metode Ziehl-Neelsen *stain* terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, bakteri ini akan menunjukkan warna merah muda seperti pada gambar berikut :



Gambar 2.1 Penampakkan *Mycobacterium tuberculosis* menggunakan Ziehl-Nelson stain (Irianti, et al. 2016)

Sumber penularan penyakit ini adalah pasien dengan hasil Basil Tahan Asam positif (BTA positif) yang menyebar melalui percikan dahak yang mereka keluarkan. Adapun pasien dengan BTA negatif yang memiliki tingkat penularan kecil masih dapat menularkan (Kemenkes RI, 2017).

2.1.3 Patofisiologi Tuberkulosis

Penyebaran tuberkulosis (TB) terjadi karena bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dibatukkan atau dibersinkan sebagai *droplet nuclei* di udara sekitar kita. Partikel tersebut akan menetap di udara bebas, tergantung dengan keberadaan sinar ultraviolet, ventilasi dan kelembaban. Di lingkungan yang lembab dan gelap, bakteri ini dapat bertahan selama beberapa hari hingga beberapa bulan.

Jika partikel infeksius ini terhirup oleh orang sehat, maka partikel tersebut akan menempel pada saluran pernapasan atau jaringan paru-paru. Karena ukurannya $< 5 \mu\text{m}$, maka partikel bisa masuk ke alveolar. Karena ukurannya yang kecil, kuman TB dapat mencapai alveoli. Masuknya kuman TB akan segera teratasi melalui mekanisme imun non spesifik tubuh manusia. Makrofag alveolus akan memfagositkan bakteri TB dan biasanya dapat menghancurkan sebagian besar

kuman TB. Beberapa orang yang terinfeksi TB akan menjadi penyakit primer (infeksi primer) yang biasanya terlokalisir di paru-paru dan limfonodi regional dalam *cavum thoracis*. Dalam beberapa kasus, makrofag tidak dapat menghancurkan kuman TB dan kuman akan berkembang biak di makrofag. Kuman TB di makrofag terus berkembang biak dan akhirnya membentuk koloni di tempat itu. Kuman membelah dalam makrofag setiap 25-32 jam dan tumbuh selama 2-12 minggu sampai cukup untuk memicu respon imun. Tempat pertama dari koloni bakteri TB di jaringan paru-paru disebut Fokus Primer *GOHN*.

Mulai dari focus primer, *Mycobacterium tuberculosis* menyebar melewati saluran limfe ke kelenjar limfe regional, yaitu kelenjar limfe yang mempunyai saluran limfe mencapai lokasi fokus primer. Penyebaran ini dapat menyebabkan radang di saluran limfe (limfangitis) dan kelenjar getah bening (limfadenitis) yang terkena.

Waktu yang dibutuhkan mulai dari masuknya kuman TB hingga pembentukan kompleks primer yang lengkap disebut masa inkubasi TB. Hal ini berbeda dengan yang dimaksud sebagai masa inkubasi pada proses infeksi lainnya, yaitu waktu yang dibutuhkan kuman untuk masuk ke dalam tubuh sampai dengan timbulnya gejala penyakit. Masa inkubasi TB berlangsung selama 4-8 minggu dengan rentang waktu antara 2-12 minggu. Selama masa inkubasi, kuman berkembang menjadi > 100 kuman, yang cukup untuk merangsang terjadinya respon imun seluler.

Dalam beberapa minggu pertama proses infeksi, logaritma kuman TB meningkat, sehingga jaringan tubuh yang belum peka terhadap tuberkulin akan menjadi sensitif. Ketika kompleks primer ini terbentuk, dinyatakan telah terjadi infeksi TB primer. Hal ini ditunjukkan dengan terbetuknya hipersensitivitas terhadap protein TB, yaitu munculnya reaksi positif terhadap tes tuberkulin (IPD, 2014).

Selanjutnya terdapat juga TB post primer yang dimana akan muncul bertahun-tahun setelah timbulnya TB primer, biasanya antara usia 15-40 tahun. TB post primer memiliki banyak nama yaitu tuberkulosis dewasa, *localized tuberculosis*, tuberkulosis menahun, dan sebagainya. Penyakit TB jenis ini merupakan penyakit pertama yang menjadi masalah kesehatan masyarakat karena dapat menjadi sarana penularan. TB post primer dimulai di sarang awal, biasanya terletak di segmen apikal lobus atas dan bawah. Sarang awal ini berupa sarang pneumonia kecil (PDPI, 2006).

2.1.4 Diagnosis Tuberkulosis

Diagnosis tuberkulosis (TB) dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik/jasmani, pemeriksaan bakteriologis, radiologi dan pemeriksaan penunjang lainnya (PDPI, 2006).

1. Gejala Klinis Tuberkulosis

Gejala yang dirasakan tiap pasien TB dapat bermacam-macam, bahkan banyak ditemukan TB paru tanpa gejala sama sekali saat pemeriksaan. Gejala umum yang dirasakan oleh pasien TB seperti :

- Demam : Biasanya subfebris yang menyerupai demam influenza, namun terkadang suhu tubuh bisa mencapai 40-41°C.
- Malaise : Gejala malaise yang biasanya muncul berupa anoreksia, kehilangan nafsu makan, sakit kepala, menggigil, nyeri otot, dan keringat malam.
- Berat badan turun : Biasanya pasien tidak merasakan adanya penurunan berat badan. Kita harus bertanya mengenai berat badan sekarang dan beberapa waktu sebelum pasien sakit.

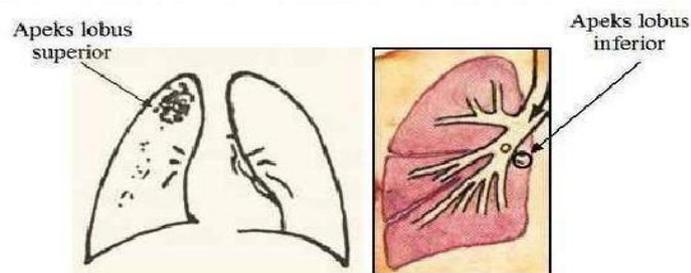
Selain itu terdapat pula gejala pada sistem pernapasan, yaitu :

- Batuk/batuk darah : Batuk dapat terjadi karena bronchitis. Batuk dapat mengeluarkan produk-produk inflamasi dari saluran pernapasan bagian bawah. Sifat batuk dimulai dengan batuk kering (non-produktif) dan kemudian berubah menjadi batuk produktif (produksi dahak) setelah terjadi peradangan. Selanjutnya dapat berkembang menjadi batuk darah disebabkan oleh pembuluh darah kecil yang pecah.
- Sesak nafas : Pada TB stadium lanjut, ditemukan sesak nafas, dimana infiltrasinya sudah menutupi setengah dari paru-paru.

Nyeri dada : Ketika infiltrasi memasuki pleura sehingga menyebabkan pleuritic, maka dapat menyebabkan nyeri dada. Saat pasien menghirup/mengeluarkan nafas, akan terjadi gesekan kedua pleura (IPD, 2014).

2. Pemeriksaan fisik

Selama pemeriksaan fisik, kelainan yang ditemukan bergantung pada organ yang terlibat. Pada TB, kelainan yang didapat bergantung pada derajat kelainan struktur paru. Pada awal perkembangan penyakit, biasanya tidak (atau sulit) mendeteksi kelainan. Kelainan paru biasanya terletak di lobus superior, terutama di bagian apeks dan segmen posterior (S1 dan S2) serta bagian apeks lobus inferior (S6). Melalui pemeriksaan fisik, didapatkan bunyi napas bronkial, amforik, suara napas lemah, ronki basah, tanda-tanda penarikan paru, diafragma dan mediastinum.



Gambar 2.2 Paru-paru (PDPI, 2006).

3. Pemeriksaan bakteriologi

Pemeriksaan bakteriologi untuk mengetahui tuberkulosis sangat penting dalam menegakkan diagnosis. Bahan yang digunakan untuk pemeriksaan dapat berasal dari sputum, cairan pleura, cairan serebrospinal, cairan bronchial, cairan lambung, kurasan bronkoalveolar, urine, feses dan jaringan biopsy. Untuk sputum dikumpulkan sebanyak 3 kali (SPS). Yaitu ;

1. Sewaktu (saat berkunjung)
2. Pagi hari (keesokan harinya)
3. Sewaktu (saat mengantarkan sputum pagi)

Pemeriksaan bakteriologi terhadap spesimen dahak dan bahan lainnya dapat dilakukan di bawah mikroskop. Untuk mikroskopik biasa menggunakan pewarnaan Ziehl-Neelsen. Interpretasi pemeriksaan sputum yaitu jika :

1. 3 kali positif/2 kali positif, 1 kali negative : BTA positif
2. 1 kali positif/2 kali positif, 1 kali negative : BTA positif
3. 1 kali positif, 2 kali negative : BTA positif
4. 3 kali negative : BTA negative (PDPI, 2006).

4. Pemeriksaan radiologi

Pemeriksaan standar untuk radiologi yaitu rontgen thoraks PA. Pada pemeriksaan radiologi, TB dapat menampilkan berbagai bentuk gambar (multiple form). Gambaran radiologi dari TB aktif yaitu :

1. Terdapat bayangan berawan atau nodular di bagian segmen apikal dan posterior lobus atas dan segmen atas lobus bawah
2. Rongga, terutama lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan berawan atau nodular
3. Bayangan bercak milier

4. Pada umumnya terdapat efusi pleura unilateral, jarang yang bilateral (PDPI, 2006).

Dari uraian di atas, mulai dari keluhan klinis, gejala, kelainan fisik, kelainan radiologi hingga kelainan mikrobiologi, diagnosis TB paru sangat mudah diidentifikasi. Namun, kenyataannya, menegakkan diagnosis seperti itu tidaklah selalu mudah. Pada tahun 1964, WHO dan *American Thoracic Society* menyatakan bahwa diagnosis pasti TB paru adalah ditemukannya *M.tuberculosis* dalam sputum atau jaringan paru secara biakan. Oleh karena itu, diagnosis TB paru didasarkan pada keberadaan satu specimen *M. tuberculosis* yang dikonfirmasi atau sesuai gambaran histologi TB atau bukti klinik sesuai dengan TB (IPD, 2014).

2.2 Pengobatan TB pada Dewasa

Pada awal tahun 1990-an, WHO dan IUATLD mengembangkan strategi pengobatan tuberkulosis (TB) yang disebut sebagai strategi DOTS (*Directly observed Treatment Short-course*) dan telah terbukti menjadi strategi pengobatan yang secara ekonomis paling efektif (hemat biaya). Strategi tersebut dikembangkan berdasarkan hasil studi, clinical trials, best practices dan hasil implementasi rencana pengobatan TB. Penerapan strategi DOTS yang benar, selain mempercepat perubahan kasus menular menjadi tidak menular, juga menghambat perkembangan TB yang resisten terhadap berbagai obat (MDR-TB) (Depkes, 2006).

Tujuan pengobatan TB adalah menghilangkan basil TB dengan cepat dan mencegah kekambuhan. Selain itu juga bertujuan untuk mengurangi penyebaran penyakit TB ke orang lain dan mencegah/memperlambat muncul resistensi TB terhadap obat (MDR-TB). Pengobatan yang ideal adalah menghasilkan tes sputum BTA negatif baik pada uji apusan dahak maupun biakan kuman, dan hasilnya

akan selalu negatif selamanya (FKUI, 2016).

Terdapat 2 tahap dalam pemberian obat TB, yaitu :

1. Tahap awal (Intensif)

Setiap hari diberikan pengobatan kepada pasien TB. Kombinasi pengobatan

Pada tahap ini dirancang untuk mengurangi jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien secara efektif dan meminimalkan dampak dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sejak sebelum pasien menerima pengobatan. Pengobatan awal harus diberikan selama 2 bulan. Biasanya dengan pengobatan yang teratur dan tanpa adanya hambatan, daya penularan harusnya sudah berkurang setelah 2 minggu pengobatan.

2. Tahap lanjutan

Pengobatan lanjutan merupakan langkah penting untuk membunuh kuman yang masih ada di dalam tubuh, terutama kuman yang persisten, agar pasien dapat sembuh dan mencegah kekambuhan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Pengobatan TB membutuhkan setidaknya 6 bulan untuk mencegah berkembangnya resistensi obat. Strategi DOTS yang diterapkan oleh WHO mengatur dimana petugas kesehatan tambahan memantau pasien minum obat untuk memastikan kepatuhan pasien (IPD, 2014).

Pengobatan TB lini pertama yang digunakan adalah isoniazid (H), rifampisin (R), pyrazinamide (Z), streptomisin (S), dan etambutol (E) (PDPI, 2006). WHO juga telah menetapkan rencana pengobatan standar yang membagi pasien menjadi 4 kategori berbeda sesuai dengan definisi kasus TB nya.

- Kategori 1 : Pasien TB paru dengan sputum BTA positif dan kasus baru.

Fase pengobatan awal meliputi 2 HRZE (S) dikonsumsi setiap hari selama 2 bulan. Setelah 2 bulan pengobatan, sputum BTA yang awalnya positif diharapkan menjadi negatif dan pengobatan TB dilanjutkan pada tahap berikutnya ; 4 HR atau 6 HE. Jika sputum BTA masih positif pada akhir bulan ke-2 tahap awal, maka tahap awal diperpanjang selama 4 minggu lagi.

Kategori 2 : Kategori ini berlaku untuk kasus kambuh atau gagal dengan sputum BTA positif. Tahap awal pengobatan diberikan 2 HRZES/1 HRZE, dimana HRZE diberikan setiap hari selama 3 bulan dan S hanya diberikan untuk 2 bulan pertama. Jika sputum BTA menjadi negatif pada akhir bulan ke-3, maka tahap selanjutnya bisa segera dimulai. Namun jika sputum BTA masih positif, maka tahap awal HRZE akan dilanjutkan lagi selama 1 bulan. Jika sputum BTA masih positif diakhir bulan ke-4, maka harus dilakukan kultur ulang sputum BTA dan obat dilanjutkan dengan 5 HRE.

- Kategori 3 : Untuk kategori ini, sputum BTA sudah negatif tetapi kelainan parunya tidak luas. Sebelumnya terapi kombinasi 2 HRZ sudah cukup, kemudian diteruskan menggunakan 2 HR. Selama proses pengembangan, ternyata kombinasi ini kurang baik karena masih ada kemungkinan untuk kambuh, sehingga kombinasinya diubah menjadi sama dengan kategori pertama yaitu 2 bulan tahap awal dan dilanjutkan dengan 4 bulan tahap lanjutan.
- Kategori 4 : Disini terjadi TB kronik dimana sputum BTA tetap positif bahkan setelah pengobatan 6 bulan tuntas. Dalam kelompok ini, kemungkinan terjadi resistensi terhadap obat TB (*Multi drugs resistant tuberculosis* (MDR-TB)) (IPD, 2014).

2.2.1 Pengobatan TB pada Anak

Pengobatan TB pada anak sendiri berbeda dengan orang dewasa. Anak umumnya memiliki jumlah kuman yang lebih sedikit (pausibasiler) sehingga rekomendasi pemberian 4 macam OAT pada fase intensif hanya diberikan kepada anak dengan BTA positif, TB berat dan TB tipe dewasa. Terapi TB pada anak dengan BTA negatif menggunakan panduan isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid pada fase intensif (2 bulan pertama) diikuti rifampisin dan isoniazid pada 4 bulan fase lanjutan.

Untuk mempermudah pemberian OAT dan meningkatkan keteraturan minum obat, paduan OAT disediakan dalam bentuk paket KDT/FDC. Satu paket dibuat untuk satu pasien untuk satu masa pengobatan. Paket KDT untuk anak berisi obat fase intensif, yaitu rifampisin 75 mg, isoniazid 50 mg, dan pirazinamid 150 mg, serta obat fase lanjutan, yaitu rifampisin 75 mg, dan isoniazid 50 mg dalam satu paket.

Tabel 2.1 Dosis OAT KDT pada TB Anak (Kemenkes, 2016)

Berat badan (kg)	Fase intensif (2 bulan)	Fase lanjutan (4 bulan)
5-7	1 tablet	1 tablet
8-11	2 tablet	2 tablet
12-16	3 tablet	3 tablet
17-22	4 tablet	4 tablet
23-30	5 tablet	5 tablet
	OAT dewasa	

Pasien TB anak harus dipastikan minum obat setiap hari secara teratur. Pasien TB anak sebaiknya dipantau setiap 2 minggu selama fase intensif, dan sekali sebulan pada fase lanjutan. Dosis OAT disesuaikan dengan penambahan

berat badan. Pemberian OAT dihentikan setelah pengobatan lengkap, dengan melakukan evaluasi baik klinis maupun pemeriksaan penunjang lain seperti foto thoraks.

Efek samping obat TB lebih jarang terjadi pada anak dibandingkan dewasa. Pemberian etambutol pada anak yang mengalami TB berat tidak banyak menimbulkan gejala efek samping selama pemberiannya sesuai dengan rentang dosis rekomendasi. Efek samping yang paling sering adalah hepatotoksisitas, yang dapat disebabkan oleh isoniazid, rifampisin atau pirazinamid. Pemeriksaan kadar enzim hati tidak perlu dilakukan secara rutin pada anak yang akan memulai pengobatan TB (Kemenkes, 2016)

2.2.2 Obat anti tuberkulosis (OAT) Lini Pertama

Obat yang digunakan untuk penyakit tuberkulosis dibagi menjadi dua kategori, yaitu obat lini-pertama dan lini-kedua. Golongan obat lini-pertama yaitu isoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin, dan pirazinamid, yang memiliki efektivitas tinggi dan toksisitas yang dapat diterima (FKUI, 2016).

1. Isoniazid

Isoniazid atau isonikotinic hidrazid atau yang sering disingkat INH. Diketahui bahwa hanya satu turunannya yang dapat menghambat pembelahan bakteri TB, yaitu iproniazid, tetapi obat terlalu toksik bagi manusia (FKUI, 2016).

Isoniazid menghambat sintesis asam mikolat, yang merupakan bagian penting dari dinding sel mycobacterium (Katzung, 2018). Kadar isoniazid yang rendah dapat mencegah perpanjangan rantai asam lemak yang sangat panjang, yang merupakan bentuk awal dari molekul asam mikolat. Isoniazid menghilangkan resistensi asam dan mengurangi jumlah

lemak yang diekstraksi oleh methanol mycobacterium.

Isoniazid masih merupakan obat yang sangat penting untuk pengobatan semua jenis TB. Untuk tujuan terapi, isoniazid harus diberikan bersama dengan obat lain, sedangkan untuk pencegahan dapat diberikan secara tunggal.

Isoniazid tersedia dalam bentuk tablet 50, 100, 300, dan 400 mg dan sirup 10 mg/ml. Terkadang juga dalam tablet telah ditambahkan vitamin B6.

Untuk farmakokinetiknya sendiri, isoniazid mudah diserap dalam pemberian oral dan parenteral. Tingkat puncak dicapai dalam 1-2 jam setelah pemberian oral. Sekitar 75-95% isoniazid diekskresikan melalui urin dalam waktu 24 jam, hamper semuanya diekskresikan dalam bentuk metabolit (FKUI, 2016).

2. Rifampisin

Rifampisin merupakan turunan semi sintetik dari rifamisin. Rifamisin adalah antibiotic yang diproduksi oleh *Streptomyces mediterranei* ((Katzung, 2018).

Rifampisin menghambat pertumbuhan berbagai kuman Gram-positif dan Gram-negatif. Secara *in vitro*, rifampisin dengan kadar 0,995-0,2 µg/ml dapat menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*. *In vivo*, rifampisin dapat meningkatkan aktivitas streptomisin dan isoniazid terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, tetapi tidak aditif terhadap etambutol. Rifampisin adalah obat yang sangat efektif untuk pengobatan TB, dan sering digunakan bersama dengan isoniazid untuk pengobatan TB jangka pendek.

Rifampisin di Indonesia tersedia dalam kapsul 150 mg dan 300 mg.

Selain itu, tersedia juga dalam bentuk tablet 450 mg dan 600 mg serta suspense yang mengandung 100 mg/5 ml rifampisin. Beberapa sediaan juga telah dikombinasikan dengan isoniazid. Obat ini biasanya diminum sekali sehari, sebaiknya satu jam sebelum makan atau dua jam setelah makan (FKUI, 2016).

Rifampisin biasanya diminum dengan dosis oral 600 mg/hari, dan harus diberikan dengan isoniazid atau obat anti-tuberkulosis (OAT) lainnya. Pemberian ini biasa untuk pasien TB paru aktif untuk mencegah terjadinya resistensi obat (Katzung, 2018).

Setelah 2-4 jam, rifampisin per oral dapat menghasilkan kadarplasma puncak, dosis tunggal 600 mg dapat menghasilkan sekitar 7 μ g/ml.

Distribusi rifampisin ke berbagai jaringan termasuk ke cairan otak sangat baik, Luasnya distribusi ini dapat dilihat dari kemerahan pada urin, feses, sputum, air mata, dan keringat pasien. Sekitar 30% diekskresikan melalui urin, setengahnya adalah rifampisin yang utuh sehingga pasien dengan gangguan fungsi ginjal tidak perlu menyesuaikan dosis. Rifampisin juga bisa diekskresikan melalui ASI (FKUI, 2016).

1. Etambutol

Etambutol adalah senyawa sintesis, yang larut dalam air dan tahan panas (Katzung, 2018). Obat ini dikombinasikan dengan OAT lainnya untuk mencegah terjadinya resistensi obat (WHO, 2010).

Hampir semua strain *M. tuberculosis* sensitif terhadap etambutol. Obat ini akan terus menghambat pertumbuhan kuman TB yang sudah resisten terhadap isoniazid dan streptomisin. Efek dari obat ini adalah menghambat sintesis metabolit sel sehingga dapat metabolisme sel terhambat dan menyebabkan sel mati.

Etambutol telah berhasil digunakan untuk mengobati TB dan menggantikan asam para amino salisilat karena tidak menimbulkan efek samping berbahaya dan dapat diterima dalam pengobatan. Manfaat utamanya adalah mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap OAT lainnya.

Di Indonesia, etambutol tersedia dalam bentuk tablet 250 mg dan 500 mg, serta terdapat pula sediaan yang dicampur dengan isoniazid dalam bentuk kombinasi tetap. Melalui pemberian oral, sekitar 75-80% etambutol diserap dari saluran gastrointestinal. Kadar plasma puncak dicapai dalam 2-4 jam setelah pemberian. Dalam waktu 24 jam, 50% etambutol yang diberikan akan diekskresikan melalui urin dalam bentuk aslinya, sedangkan 10% diekskresikan sebagai metabolit sebagai derivat aldehid dan asam karboksilat (FKUI, 2016).

2. Pirazinamid

Pirazinamid (PZA) adalah analog nikotinamid. Obat ini hanya digunakan untuk mengobati tuberkulosis (TB). Sifatnya stabil dan larut dalam air. Pada pH netral, pirazinamid tidak aktif. Tetapi pada pH 5,5 dapat menghambat *M. tuberculosis* pada konsentrasi sekitar 20 mcg/ml (Katzung, 2018).

Pirazinamid tersedia dalam bentuk tablet 250 mg dan 500 mg. Obat ini mudah diserap di usus dan didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh. Dua jam setelah pemberian pirazinamid dengan dosis 1 gram akan menghasilkan kadar plasma sekitar 45 µg/ml. Ekskresinya terutama melalui filtrasi glomerulus, dan untuk masa paruh eliminasinya sekitar 10-16 jam (FKUI, 2016).

3. Streptomisin

Streptomisin adalah antibiotik aminoglikosida yang berasal dari *Streptomyces griseus*, digunakan untuk mengobati tuberkulosis (TB) dan infeksi Gram-negatif yang sensitif (WHO, 2010).

Streptomisin memiliki sifat bakteriostatik dan bakterisid terhadap kuman TB. Dengan kadar 0,4 µg/ml, streptomisin dapat menghambat pertumbuhan bakteri.

Sediaan untuk streptomisin adalah dalam bentuk injeksi dalam vial 1 dan 5 gram. Streptomisin diberikan melalui injeksi IM. Setelah disuntikkan ke dalam tubuh, hampir semua streptomisin ada di dalam plasma. Hanya sedikit yang masuk ke dalam sel darah merah. Streptomisin diekskresikan melalui filtrasi glomerulus. Sekitar 50-60% dari dosis streptomisin yang diberikan secara parenteral diekskresikan sepenuhnya dalam waktu 24 jam pertama. Sebagian besar akan diekskresikan dalam waktu 12 jam. Masa paru streptomisin pada orang dewasa normalnya adalah 2-3 jam (FKUI, 2016).

Tabel 2.1 Dosis OAT (Kemenkes RI, 2017)

Obat	Dosis rekomendasi			
	Harian		3 kali per minggu	
	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)
Isoniazid (H)	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600

(R)				
Pirazinamid (Z)	25 (20-30)		35 (30-40)	
Etambutol (E)	15 (15-20)		30 (25-35)	
Streptomisin (S)	15 (12-18)		15 (12-18)	

2.2.3 Evaluasi pengobatan TB

Dalam praktis klinik, pasien biasanya dikontrol dalam minggu pertama pada tahap awal pengobatan, dan kemudian setiap dua minggu selama fase awal terapi. Kemudian sekali sebulan untuk fase lanjutan. Pasien TB yang diobati dengan OAT sekiranya harus menunjukkan perbaikan gejala seperti batuk berkurang, batuk darah hilang, nafsu makan meningkat, dipantau setiap bulan, dan dosis OAT harus disesuaikan dengan perubahan berat badan (IPD, 2014).

Selain itu terdapat pula evaluasi bakteriologi, radiologi, efek samping obat, dan keteraturan dalam mengkonsumsi obat. Untuk evaluasi bakteriologik bertujuan untuk mendeteksi ada tidaknya konversi sputum dan dilaksanakan pada 0-2-6/9 bulan masa pengobatan. Pemeriksaan dan evaluasi mikroskopik :

- Sebelum memulai pengobatan
- Setelah 2 bulan pengobatan (fase intensif)
- Pada akhir pengobatan

Selanjutnya untuk evaluasi radiologi dilaksanakan pada 0-2-6/9 bulan pengobatan. Yaitu pada saat sebelum memulai pengobatan, setelah 2 bulan pengobatan (kecuali terjadinya keganasan juga dipertimbangkan, maka dapat dilakukan pada 1 bulan pengobatan), dan di akhir pengobatan. Untuk evaluasi efek samping secara klinis, dapat dilakukan dengan memeriksakan fungsi hati, fungsi ginjal dan hitung darah lengkap dari awal jika memungkinkan. Pemeriksaan untuk fungsi hati dilakukan dengan menilai kadar AST, ALT, bilirubin, sedangkan untuk fungsi ginjal melalui urea, kreatinin dan asam urat sebagai data dasar untuk penyakit penyerta atau efek samping pengobatan. Pemeriksaan asam urat dilakukan jika dalam pengobatan menggunakan pirazinamid, pemeriksaan visus dan tes buta warna saat menggunakan etambutol (jika ada keluhan). Kemudian pasien yang diobati dengan streptomisin harus menjalani pemeriksaan keseimbangan dan pendengaran (jika ada keluhan). Pada anak-anak dan dewasa muda sendiri, pemeriksaan awal ini biasanya tidak diperlukan. Yang paling penting adalah evaluasi secara klinis dari kemungkinan efek samping obat. Jika efek samping dicurigai dalam evaluasi klinis, maka tes laboratorium dilakukan untuk memastikan efek samping dan pengobatan efek samping OAT dilakukan sesuai dengan pedoman.

Penting juga untuk mengevaluasi keteraturan pengobatan, setidaknya apakah obat tersebut diminum/tidak. Dalam hal ini, sangat penting untuk memberikan penyuluhan atau edukasi tentang penyakit dan aturan pengobatannya. Dimulai dari memberikan penyuluhan kepada pasien, keluarga dan lingkungannya. Pengobatan yang tidak teratur akan menimbulkan terjadinya resistensi obat.

Terakhir, pasien TB yang telah dinyatakan sembuh harus

dievaluasi setidaknya dalam 2 tahun pertama setelah pemulihan untuk menentukan apakah terjadi kekambuhan atau tidak. Yang dievaluasi adalah mikroskopis BTA dan rontgen dada. Mikroskopis BTA diperiksa pada 3,6,12 dan 24 bulan (tergantung pada indikas/jika ada gejala) setelah dinyatakan sembuh. Pemeriksaan rontgen dada dilakukan pada 6,12,24 bulan setelah dinyatakan sembuh (jika dicurigai mengalami kekambuhan) (PDPI, 2006).

2.2.4 Efek samping OAT

Dalam pemakaian OAT tidak jarang ditemukan efek samping yang mempersulit sasaran pengobatan. Bila efek samping ditemukan, maka OAT yang bersangkutan kemungkinan masih dapat diberikan namun dengan dosis terapeutik yang kecil, tetapi bila efek sampingnya sudah sangat mengganggu, maka OAT yang bersangkutan harus dihentikan pemberiannya dan diteruskan dengan obat lini pertama yg lain.

Sebagian besar OAT yang dipakai ternyata bersifat hepatotoksik. Kelainan yang ditimbulkan mulai dari peningkatan kadar transaminase (SGPT/SGOT) yang ringan sampai pada hepatitis fulminant. Hepatitis karena OAT banyak terjadi pada pemakaian INH + rifampisin. Adapun hipotesis yang menyatakan bahwa INH memproduksi hidrazin yang dimana merupakan zat metabolit yang hepatotoksik Hidrazin ini lebih banyak lagi diproduksi pada pemberian INH yang dikombinasikan dengan rifampisin.

Efek samping pada terapi TB yang sering ditemukan adalah hepatitis imbas OAT. Hepatitis ini biasanya terjadi setelah 2-3 minggu pemberian OAT. Gejalanya berupa mual, muntah, ikterus. Selain INH dan rifampisin, OAT yang bersifat hepatotoksik juga adalah pirazinamid.

Setelah OAT yang hepatotoksik dihentikan, umumnya dalam beberapa hari kemudian gejala kembali membaik. Kemudian dapat dilakukan evaluasi kembali SGOT/SGPT dan bilirubin. Bila sudah kembali normal, dapat berikan INH dosis kecil secara desensitisasi hingga dosis penuh. Obat pirazinamid sudah tidak diberikan lagi, maka paduan obat menjadi HRES (IPD, 2014).

Tabel 2.2 Efek Samping OAT (PDPI, 2006)

Efek samping	Kemungkinan penyebab	Tata laksana
Minor		Oat diteruskan
Tidak nafsu makan, mual, sakit perut	Rifampisin	Obat diminum malam sebelum tidur
Nyeri sendi	Pyrazinamid	Beri aspirin/allopurinol
Kesemutan s/d rasa terbakar di kaki	INH	Beri vitamin B6 (piridoksin) 1 x 100 mg per hari
Warna kemerahan pada air seni	Rifampisin	Beri penjelasan, tidak perlu diberi obat
Mayor		Hentikan obat
Gatal dan kemerahan pada kulit	Semua jenis OAT	Beri antihistamin dan dievaluasi kembali

Gangguan keseimbangan (vertigo dan nistagmus)	Streptomisin	Streptomisin dihentikan
Ikterik/Hepatitis imbas Obat (penyebab lain disingkirkan)	Sebagian besar OAT	Hentikan semua OAT sampai ikterus menghilang dan boleh diberikan hepatoprotektor
Muntah dan confusion	Sebagian besar OAT	Hentikan semua OAT

2.3 Hepatotoksik imbas OAT

Hepatotoksisitas dapat diartikan sebagai kerusakan hepar yang diakibatkan oleh obat dan bahan kimia. Hepatotoksisitas atau *drug induced hepatotoxicity* (DIH) berupa kerusakan hepar yang ditunjukkan dengan tes biokimia termasuk SGPT dan SGOT, atau bilirubin yang kadarnya dapat meningkat lebih dari dua kali kadar normalnya, yang dapat terjadi pada 1 atau 2 bulan setelah konsumsi OAT (Ningrum et al., 2010).

Tes fungsi hati yang umum adalah *aspartate transaminase* (AST) atau di Indonesia lebih sering disebut sebagai *serum glutamic-oxaloacetic transaminase* (SGOT), dan *alanine transaminase* (ALT) atau di Indonesia disebut *serum glutamic-pyruvic transaminase* (SGPT). Jika terjadi kerusakan atau radang di jaringan hati, maka SGOT dan SGPT akan mengalami peningkatan (Clarasanti et al., 2016).

Peningkatan SGOT dan SGPT biasanya akan muncul dalam 2 minggu pertama setelah pengobatan dan bisa terjadi kapan saja selama pasien masih meminum obat. Jika nilai SGOT dan SGPT melebihi 3-5 kali

dari batas atas normal, maka perlu dipertimbangkan untuk menghentikan pemberian isoniazid karena merupakan OAT yang utama menyebabkan hepatotoksisitas. Kadar SGOT dan SGPT pasien harus diukur setiap minggu atau setiap 2-4 minggu setelah pemberian OAT (Tostmann et al., 2008).

2.3.1 Mekanisme Hepatotoksik imbas OAT

Hepatotoksik dapat disebabkan oleh toksisitas langsung dari senyawa utama, metabolit, atau reaksi yang dimediasi secara imunologis, sehingga mempengaruhi sel hati, sel epitel empedu dan / atau sistem pembuluh darah hati (Saukkonen et al., 2006).

Hepatotoksik dapat terjadi dengan semua regimen yang direkomendasikan saat ini untuk pengobatan TB, termasuk isoniazid selama 6-9 bulan, rifampisin selama 4 bulan, atau isoniazid dan rifampisin selama 4 bulan.

Dalam sebuah penelitian diketahui bahwa isoniazid dan rifampisin dapat meningkatkan peroksidase lipid, yang dimana menunjukkan bahwa isoniazid dan rifampisin menyebabkan toksisitas hati melalui kerusakan oksidatif. Salah satu mekanismenya yaitu melalui enzim hati yang menginduksi system hidrolase, sehingga meningkatkan toksisitas metabolit obat (Saukkonen et al., 2006).

2.3.2 Gejala klinis Hepatotoksik imbas OAT

Gejala klinis hepatotoksisitas yang disebabkan oleh obat sulit dibedakan secara klinis dengan penyakit hepatitis lainnya. Riwayat penggunaan obat atau substansi hepatotoksik lain harus dapat diketahui juga. Onset biasanya cepat, malaise, dan ikterus, serta gagal hati akut yang berat yang dapat terjadi jika pasien masih meminum obat setelah

timbulnya hepatotoksisitas (IPD, 2014).

Gejala klinis yang disebabkan oleh OAT sendiri mulai muncul dalam waktu 4 minggu setelah memulai pengobatan. Sekitar 10% pasien hepatotoksisitas hanya mengalami ikterus. Sisanya mengeluhkan masalah pencernaan seperti ; anoreksia, mual, muntah dan sakit perut. Dalam kebanyakan kasus, peningkatan SGPT dan SGOT, *alkaline phosphatase* (AP) dan bilirubin terjadi lebih dari 3 kali lipat dari tingkat normal, yang juga menyebabkan kerusakan hati (Wahyudi & Soedarsono, 2019).

2.3.3 Faktor resiko Hepatotoksik imbas OAT

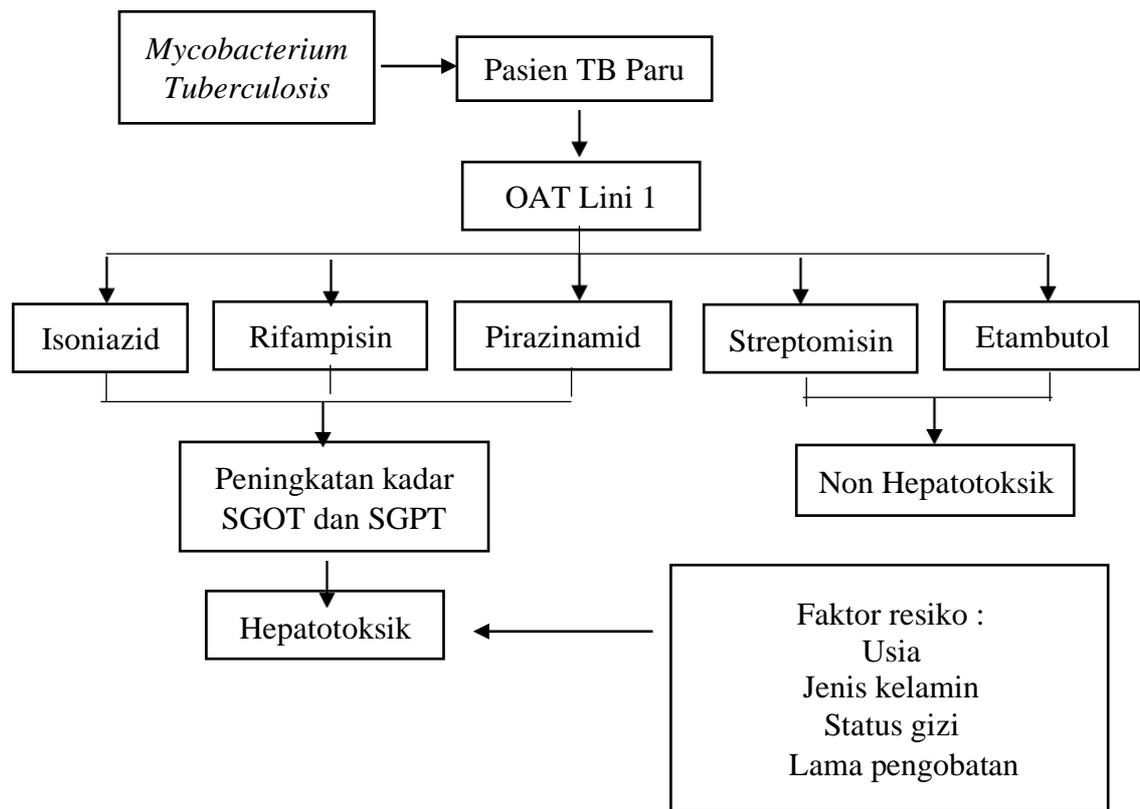
Obat anti TB antara lain yaitu rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol/streptomisin. Tiga obat pertama bersifat hepatotoksik. Faktor resiko dari hepatotoksik yaitu usia lanjut, pasien wanita, gizi buruk, mempunyai dasar penyakit hati, *carrier* hepatitis B, peningkatan prevalensi virus hepatitis di negara sedang berkembang, hipoalbumin dan tuberkulosis lanjut, dan penggunaan obat yang tidak sesuai aturan serta status asetilatornya (IPD, 2014).

Dari jenis kelamin, laki-laki lebih berisiko mengalami hepatotoksik dibandingkan perempuan. Berdasarkan pertimbangan beberapa hal yaitu kebiasaan merokok pada laki-laki, faktor compliance, resiko ketika di lingkungan kerja. Selain itu, dengan bertambahnya usia, maka meningkat pula resiko terjadinya hepatotoksik dikarenakan fungsi hepar yang menurun seiring bertambahnya usia. Hepatotoksik yang terjadi pada pasien TB dapat dikarenakan penurunan clearance obat yang dimetabolisme enzim CYP450. Dan dapat terjadi juga perubahan pengaliran darah hepar dan ukuran hepar seiring dengan usia yang meningkat. Pasien dengan status gizi buruk atau malnutrisi juga lebih

rentan terhadap hepatotoksik imbas OAT dikarenakan memiliki IMT yang rendah, maka cadangan glutathion di dalam tubuhnya juga rendah. Yang dimana kita ketahui bahwa glutathion adalah protein alami yang diproduksi oleh tubuh dan berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh dan regenerasi sel. Glutathion juga memiliki fungsi antioksidan dan antitoksin, sehingga jika tubuh kekurangan glutathion maka lebih rentan terhadap kerusakan oksidatif (Clarasanti et al., 2016).

Hepatotoksisitas yang disebabkan oleh OAT sering terjadi pada pasien HIV/AIDS juga. Faktor resiko terjadinya hepatotoksisitas banyak terdapat pada pasien HIV, sehingga risiko terjadinya hepatotoksisitas karena OAT akan meningkat (Luthariana et al., 2017).

2.4 Kerangka Teori

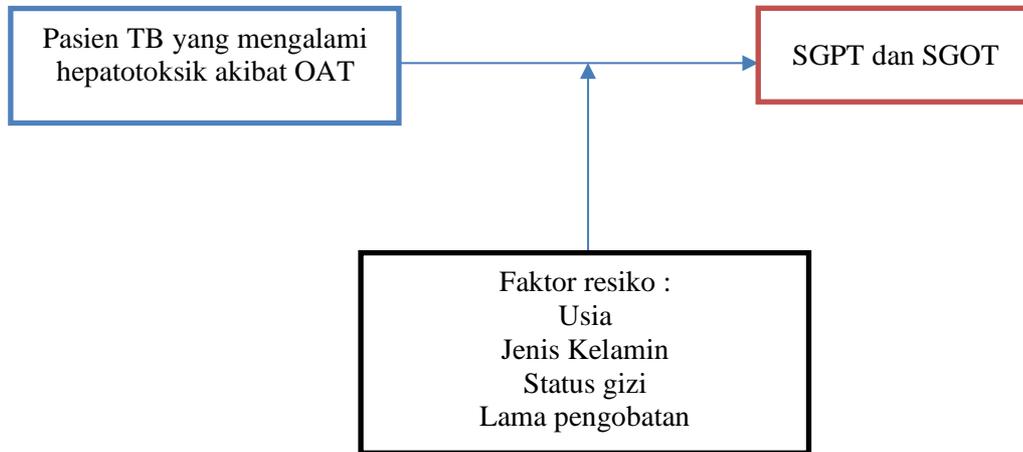


Gambar 2.3 Kerangka Teori

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep

Keterangan :



: Variabel Independen



: Variabel Dependen

3.2 Definisi Operasional

3.1.1 SGPT dan SGOT

- a. Definisi : Adalah enzim yang keberadaannya dan kadarnya dalam darah dijadikan penanda terjadinya gangguan fungsi hati. Kadar SGOT dan SGPT yang tertulis pada rekam medik di RS Wahidin Sudirohusodo sejak 1 Januari 2019 hingga 31

Desember 2020.

b. Kriteria objektif :

- a. Kadar normal SGPT : < 41 U/L
- b. Kadar normal SGOT : <38 U/L

3.1.2 Usia

a. Definisi : Adalah usia pasien sesuai yang tertulis pada rekam medik di RS Wahidin Sudirohusodo sejak 1 Januari 2019 hingga 31 Desember 2020.

b. Kriteria objektif :

1. 0 – 5 tahun : Balita
2. 6 – 16 tahun : Anak-anak
3. 17 – 25 tahun : Remaja
4. 26 - 55 tahun : Dewasa
5. >55 tahun : Lansia

3.1.3 Jenis kelamin

a. Definisi : Adalah jenis kelamin pasien sesuai yang tertulis pada rekam medik di RS Wahidin Sudirohusodo sejak 1 Januari 2019 hingga 31 Desember 2020.

b. Kriteria objektif :

1. Laki-laki
2. Perempuan

3.1.4 Status gizi

Definisi : Adalah status gizi yang tertulis pada rekam medik di RS Wahidin Sudirohusodo sejak 1 Januari 2019 hingga 31 Desember 2020.

Kriteria objektif :

Tabel 3.1 Klasifikasi IMT menurut Kriteria Asia Pasifik

Klasifikasi	IMT
Berat badan kurang (Underweight)	< 18,5
Berat badan normal	18,5 – 22,9
Kelebihan berat badan (Overweight)	> 23
Pre Obes	23 – 24,9
Obesitas I	25 – 29,9
Obesitas II	> 30

3.1.5 Lama pengobatan

Definisi : Adalah berapa lama pasien mengkonsumsi OAT yang tertulis pada rekam medik di RS Wahidin Sudirohusodo sejak 1 Januari 2019 hingga 31 Desember 2020.

Kriteria objektif :

1. \leq 2 bulan

2. $>$ 2 bulan