

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tuberkulosis Paru**

Penyakit menular paru paru yang disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis*, yang merusak jaringan paru-paru dengan manifestasi berupa gejala batuk lebih dari 3 minggu yang tidak sembuh dengan pengobatan biasa, demam, keringatan malam hari, batuk berdarah, dan penurunan berat badan Selama lebih dari 15 abad kedua paham ini di anut oleh berbagai ahli kedokteran. (Icksan dan Luhur, 2008). Hipokrates mendeskripsikan tentang penyakit TB paru dan menyebutnya “pthisis”. Robert Koch menemukan basil (bentuk batang) tuberculosis pada akhir tahun 1882 sebagai penyebab TB paru dan hasil penemuannya dipresentasikan pada tanggal 24 Maret 1882 di Berlin. Hal tersebut diperingati sebagai hari TB sedunia (TB day). Aktivitas kesehatan sedunia dikejutkan oleh deklarasi kedaruratan global tuberculosis pada tahun 1993, karena sebagian besar Negara di dunia tidak berhasil mengendalikan penyakit TB. Hal tersebut disebabkan oleh rendahnya angka kesembuhan penderita yang berdampak pada tingginya penularan (Masriadi, 2017).

##### **2.1.1. Defenisi Tuberkulosis Paru**

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksius, yang terutama menyerang penyakit parenkim paru. Tuberculosis adalah suatu penyakit yang menyerang paru-paru yang secara khas ditandai oleh pembentukan granuloma dan menimbulkan nekrosis jaringan. Penyakit ini bersifat menahun dan dapat menular dari penderita kepada orang lain Tuberkulosis merupakan penyebab dari Tb paru.

Kuman ini bersifat aerob sehingga sebagian besar kuman menyerang jaringan yang memiliki konsentrasi tinggi seperti di paru-paru pada jaringan basil Tuberkulosis berupa batang lurus dan tipis berukuran sekitar 0,5-4 mikron x 0,3-0,6 mikron pada media artifisial bakteri ini memiliki bentuk kokoid dan filamentosa yang terlihat dalam berbagai morfologi dari satu spesies yang lain. Mikobakteri tidak bias dimasukkan ke dalam kelompok bakteri gram positif dan bakteri gram-negatif. Ketika diwarnai dengan pewarnaan dasar, bakteri tersebut tidak dapat dihilangkan warnanya oleh alkohol, kecuali dengan iodine, dan Basil TB mempunyai dinding sel lipoid sehingga tahan terhadap asam. (Ginanjar, 2008).

### **2.1.2. Etiologi**

Penyebab penyakit tuberkulosis adalah kuman mikrobakterium tuberkulosis kuman tersebut mempunyai ukuran 0,5-4 mikron x 0,3-0,6 mikron dengan bentuk tipis, lurus atau agak bengkok, Bergranula dan tidak mempunyai selubung, tetapi mempunyai lapisan luar tebal yang terdiri dari lipoid (terutama asam mikolat). Kuman ini mempunyai sifat istimewa, yaitu dapat bertahan terhadap zat kimia dan fisik kuman tuberkulosis juga tahan dalam keadaan kering dan basah, bersifat dorman dan aerob. Kuman tuberkulosis ini mati pada pemanasan 100°C selama 5-10 menit atau pada pemanasan 60° selama 30 menit, dan dengan alkohol 70-95% selama 15-30 detik. Bakteri ini tahan selama 1-2 jam di udara terutama di tempat lembab dan gelap (Widoyono,2011).

### **2.1.3. Insiden**

Penyakit Tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah kesehatan dunia. Menurut data statistik *World Health Organization* (WHO) menunjukkan pada tahun 2014 dan menyebabkan 1,2 juta kematian pada tahun 2014. India, Indonesia dan

China merupakan Negara dengan penderitaan tuberkulosis terbanyak yaitu berturut turut 23%, 10% dan 10% dari seluruh penderita di dunia. Dilakukan survey prevalensi Tuberkulosis yang bertujuan menghitung prevalensi Tuberkulosis yang bertujuan untuk menghitung pravelensi Tuberkulosis sebanyak 324,539 kasus. Jumlah kasus yang tertinggi di laporkan terdapat di provinsi dengan jumlah penduduk yang besar yaitu Jawa Barat, Jawa Timur dn Jawa Tengah. Kasus di tiga provinsi sebesar 38% (*World Health Organization (WHO)* dalam Sari 2014).

Pada tahun 2017, jumlah penderita Tb paru yang dilaporkan di Provinsi Sumatera Utara sebesar 17.798 orang, sementara jumlah penderita Tb paru (+) yang sembuh 69,8% dan pengobatan lengkap sebanyak 4,6% (Kemenkes RI, 2017). *Cross Notification Rate (CNR)* Tb Paru (+) di Sumatera Utara tahun 2016 mencapai 105,02/100.000 penduduk. Prevalensi Kab/Kota tiga tertinggi adalah Kota Medan sebesar 0,13%, Kabupaten Deliserdang sebesar 0,11% dan Simalungun sebesar 0,11%. Sedangkan prevalensi tiga Kab/Kota terendah adalah Kabupaten Nias Barat sebesar 50/100.000 penduduk, Pakpak Barat sebesar 67/100.000 penduduk dan Gunung Sitoli sebesar 68/100.000 penduduk (Dinkes Provinsi Sumatera Utara, 2017).

#### **2.1.4. Klasifikasi Tuberkulosis**

##### **a. Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomi dari penyakit**

##### **1. Tuberkulosis Paru**

Terjadi pada parenkim (jaringan) paru. Pasien yang menderita TB paru dan juga menderita TB ekstra paru, diklasifikasikan sebagai pasien TB paru.

## 2. Tuberkulosis Ekstra Paru

TB yang terjadi pada organ selain paru, seperti pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kencing, kulit sendi, selaput otak dan tulang. Diagnosis TB ekstra paru dapat ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis. Penderita TB ekstra paru yang menderita TB pada beberapa organ, diklasifikasikan sebagai pasien TB ekstra paru pada organ menunjukkan gambaran TB yang terberat (Kemenkes RI, 2014).

### b. Kalsifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya

1. Pasien baru TB merupakan pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya.
2. Pasien yang sudah pernah diobati TB merupakan pasien yang sebelumnya pernah mengonsumsi OAT ( Obat Anti Tuberkulosis ) selama satu bulan atau lebih.
3. Pasien yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak diketahui (Kemenkes RI, 2014).

### c. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat Penderita TB dikelompokkan berdasarkan hasil uji kepekaan OAT :

1. Mono resisten (TB MR) : resisten terhadap salah satu jenis OAT pertama saja.
2. Poli resisten (TB PR) : resisten terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain *Isoniazid* dan *Rifampisin* secara bersamaan.
3. Multi drug resisten (TB MDR) : resisten terhadap *Isoniazid* dan *Rifampisin* secara bersamaan.

4. *Extensive drug* resisten (TB XDR) : TB MDR yang sekaligus juga resisten terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan minimal salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan (Kanamisin, Kapreomisin dan Amikasin).
5. Resisten *Rifampisin* (TB RR) : resisten terhadap Rifampisin dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain (Kemenkes RI, 2014).

### 2.1.5. Gejala

Menurut Depkes RI 2008, TB Paru memberikan gejala berupa batuk terusmenerus dan berdahak selama 2 minggu atau lebih. Tidak ada yang khas Gejala klinik sangat bervariasi dari suatu penyakit yang tidak menunjukkan gejala dengan suatu bentuk penyakit dengan gejala sangat mencolok. Tuberkulosis paru menahun sering ditemukan secara kebetulan, misalnya pada suatu sigi atau pemeriksaan. Gejala yang dijumpai dapat akut, sub akut, tetapi lebih sering menahun (Departemen Kesehatan, 2008)

Gejala yang ditemukan yaitu:

1. Panas badan
2. Menggigil
3. Keringat malam
4. Demam
5. Anoreksia
6. Lemah badan

Kuman TB yang terhirup akan masuk kedalam alveoli paru-paru dan mengembangkan lesi kecil yang dinamakan sebagai fokus primer (fokus Ghon). Selanjutnya infeksi menyebar melalui saluran limfe menuju kelenjar limfe

regional. Penyebaran ini mengakibatkan inflamasi di saluran limfe (*limfangitis*) dan di kelenjar limfe (*limfadenitis*) yang akan membentuk kompleks primer. Waktu yang diperlukan sejak masuknya kuman TB hingga terbentuk kompleks primer secara lengkap disebut sebagai masa inkubasi. Pada saat terbentuknya kompleks primer, maka TB primer dinyatakan telah terjadi. Setelah terjadi kompleks primer, imunitas selular tubuh terhadap TB terbentuk, yang dapat diketahui dengan adanya hipersensitivitas terhadap tuberkuloprotein, yaitu uji tuberkulin positif. Namun, pada 95% kasus, kompleks primer dapat sembuh secara spontan dalam 1 – 2 bulan melalui pembentukan jaringan fibrotik atau perkapuran. Setelah imunitas selular terbentuk, fokus primer di jaringan paru akan mengalami resolusi secara sempurna membentuk fibrosis atau kalsifikasi setelah terjadi nekrosis perkijuan dan enkapsulasi. Kelenjar limfe regional juga akan mengalami fibrosis dan enkapsulasi, tetapi penyembuhannya biasanya tidak sesempurna fokus primer di jaringan paru (Departemen Kesehatan, 2007).

#### **2.1.6. Diagnosis Tuberkulosis Paru**

Untuk menggambarkan diagnose penyakit TB paru maka dilakukan pemeriksaan Radiologi Tuberkulosis dapat memberikan gambaran yang bermacam-macam pada foto rontgen rotaks, akan tetapi terdapat beberapa gambaran yang karekteristik untuk TB paru, yaitu:

1. Apabila lesi terdapat di lapangan diatas paru
2. Bayangan bewarna atau bercak
3. Terdapat kavitas tunggal atau multiple
4. Terdapat klasifikasi
5. Bayangan abnormal yang menetap paru foto toraks setelah foto ulang beberapa minggu Kemudian (Amin & Bahar, 2014).

## **Pemeriksaan Laboratorium**

Kultur Sputum Mengidentifikasi organisme spesifik untuk menegakkan diagnosa definitif. Untuk keperluan pemeriksaan ini, sputum harus dikumpulkan sebelum dilakukan tetapi antibiotic dan setelahnya untuk menentukan kemajuan terapi media yang digunakan adalah media Ogawa, Lowenstein-Jensen dan media kudoh.

## **Pemeriksaan Direct Smear**

Pemeriksaan direct smear biasanya diperlukan jika diduga adanya penyakit paru. Membrane mukosa saluran pernapasan merespon terhadap inflamasi dengan meningkatkan keluaran sekresi yang sering mengandung organisme.

## **Prosedur Kerja Metode Zeihl Nelsen**

- Metode : Zeihl nelsen
- Tujuan : Untuk mencari BTA
- Prinsip : Dinding bakteri yang tahan asam mempunyai lapisan lilin dan lemak sukar tembus cat. Oleh karena itu pengaruh fenol dan pemanasan maka lapisan lilin dan lemak itu dapat di tembus cat basic fuchsin. Pada waktu pencucian lapisan lilin dan lemak yang terbuka akan merapat kembali, pada saat pencucian dengan asam alcohol warna fuchsin tidak dilepas, sedangkan pada bakteri tidak tahan asam akan luntur dan mengambil warna dari methylen blue

Prosedur pembuatan sediaan :

1. Diambil kaca sediaan yang bersih, bebas lemak dan tidak ada goresan.
2. Disiapkan sebuah kaca sediaan yang diberi tanda ukuran 2x3 cm sebagai pola.

3. Lampu spirtus dinyalakan dan ose dipanaskan sampai membara mulai ujung sampai kepangkalan
4. Dengan menggunakan ose steril lalu ambil bagian sputum yang kental bewarna putih kekuningan atau putih kehijauan lalu letakkan pada kaca sediaan
5. Sputum diratakan
6. Dimasukkan ose kedalam botol yang berisi alcohol 70% kemudian tangkai ose digoyangkan pelan-pelan untuk melepaskan sisa partikel sputum yang melekat pada ose
7. Letakkan ose berdekatan pada api spirtus. Setelah kering barulah dibakar sampai merah membara
8. Keringkan sediaan pada suhu kamar jangan keringkan di atas nyala api. Sediaan dilewatkan diatas nyala api lampu spirtus sebanyak 3x selama 3 sampai 5 detik

#### Prosedur Pewarnaan

1. Letakkan sediaan di atas rak pewarnaan dengan apusan menghadap keatas
2. Tuangkan cabol fuchsin sampai menutupi seluruh permukaan kaca sediaan
3. Panakan kaca sediaan secara hati hati dengan melewati nyala api pada bagian bawah kaca sehingga keluar uap (jangan sampai mendidih) selama 3 menit
4. Sediaan dibiarkan hingga dingin selama 5 menit
5. Sediaan di cuci dengan air mengalir
6. Tuangkan asam alcohol 3% diatas kaca sediaan sampai warna merah dari fuchsin hilang

7. Sediaan di cuci dengan air mengalir
8. Tuangkan larutan methylenblue 0,3% selama 1 menit
9. Sediaan di cuci dengan air mengalir dan keringkan pada suhu kamar
10. Pelaporan hail BTA dengan skala IUATLD (International Union Against Tuberculosis Lung Disease) intepretasi hasil pemeriksaan mikroskopis BTA di baca skala IUATLD

1. Negatif : Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapangan pandang
2. Scanty : Ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapangan pandang jumlah kuman yang ditemukan
3. ( 1+ ) : Ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapangan pandang
4. ( 2+ ) : Ditemukan 1-10 BTA dalam lapangan pandang
5. ( 3+ ) : Ditemukan >10 BTA dalam lapangan pandang (PDPI, 2006).

#### Pemeriksaan Penunjang Laboratorium

##### 1. Pemeriksaan Hemoglobin

Pada penyakit tuberkulosis berat sering disertai dengan anemia derajat sedang. Bersifat normositik dan sering disebabkan difisiensi besi.

##### 2. Pemeriksaan Darah

Adalah untuk menunjukkan gambaran yang khas. Gambaran darah kadang kadang dapat membantu menentukan aktivitas penyakit.

##### 3. Laju Endap Darah

Laju endap darah sering meningkat pada proses aktif. Tetapi laju endap darah yang normal tidak dapat mengesampingkan proses tuberkulosis aktif

##### 4. Leokosit

Jumlah leokosit dapat normal atau sedikit meningkat pada proses yang aktif.

5. Mycodot

Uji ini mendeteksi antibodi antimikobakterial di dalam tubuh manusia. Uji ini menggunakan antigen lipoarabinomannan (LAM) yang direkatkan pada suatu alat yang berbentuk sisir plastik. Sisir plastik ini kemudian dicelupkan ke dalam serum pasien, dan bila di dalam serum tersebut terdapat antibodi spesifik anti LAM dalam jumlah yang memadai sesuai dengan aktivitas penyakit, maka akan timbul perubahan warna pada sisir dan dapat dideteksi dengan mudah

6. Uji Tuberkulin

Merupakan pemeriksaan yang paling bermanfaat untuk menunjukkan sedang/pernah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan sering digunakan dalam "Screening TBC". Efektifitas dalam menemukan infeksi TBC dengan uji tuberculin

7. ICT-TB Uji Immunochromatographic tuberculosis (ICT tuberculosis) Adalah uji serologi untuk mendeteksi antibodi *M.tuberculosis* dalam serum. Uji ICT merupakan uji diagnostik TB yang menggunakan 5 antigen spesifik yang berasal dari membran sitoplasma *M.tuberculosis*, diantaranya antigen M.TB 38 kDa. Ke 5 antigen tersebut diendapkan dalam bentuk 4 garis melintang pada membran immunokromatografik (2 antigen diantaranya digabung dalam 1 garis) disamping garis kontrol. Serum yang akan diperiksa sebanyak 30 ml ditetaskan ke bantalan warna biru, kemudian serum akan berdifusi melewati garis antigen. Apabila serum mengandung antibodi IgG terhadap *M.tuberculosis*, maka antibodi akan berikatan dengan antigen dan membentuk garis warna merah muda. Uji dinyatakan positif bila setelah 15 menit terbentuk garis kontrol dan minimal satu dari empat garis antigen pada membran.

## 8. Polymerase Chain Reaction (PCR)

Pemeriksaan PCR adalah teknologi canggih yang dapat mendeteksi DNA termasuk DNA Mituberculosis. Salah satu masalah dalam pelaksanaan teknik ini adalah kemungkinan kontaminasi Cara pemeriksaan ini telah cukup banyak dipakai, kendati masih memerlukan ketelitian dalam pelaksanaannya. Hasil pemeriksaan PCR dapat membantu untuk menegakkan diagnosis sepanjang pemeriksaan tersebut dikerjakan dengan cara yang benar dan sesuai standar internasional. Apabila hasil pemeriksaan PCR positif sedangkan data lain tidak ada yang menunjang ke arah diagnosis TB. maka hasil tersebut tidak dapat dipakai sebagai pegangan untuk diagnosis TB.

### 2.1.7. Pengobatan

Dahulu TB Paru sangat sukar sekali disembuhkan, Karena belum ada obat yang dapat memusnahkan Penyakit ini. Basil ini lambat sekali pertumbuhannya dan sangat ulet, karena dinding sel nya mengandung kompleks lipida-glikolipida serta lilin, yang sulit ditembus zat kimia. Sebagian besar basil ini juga dapat bersembunyi di dalam sel-sel penderita dan melindungi diri dengan membentuk suatu rintangan (barrier) kimiawi, Yang merupakan hambatan kedua terhadap pengobatan. Terapi atau pengobatan TB Paru terdiri dari dua tingkat yaitu fase terapi intensif dan fase pemeliharaan ( CDC, 2013 ).

#### A. Fase intensif

Terapi utama untuk infeksi mikobakteri adalah kemotrapi spesifik. Obat untuk terapi infeksi dua obat utama yang digunakan untuk terapi pengobatan tuberkulosis adalah isoniazid, dan rifampin obat lini pertama lainnya adalah pirazinamid dan ethambutol dan streptomisin, obat lini kedua lebih bersifat

toksik atau kurang efektif, dan hanya dapat digunakan dalam kondisi tertentu  
obat lini kedua terdiri dari kinamisin, kepreomisin, dan amkasin

#### B. Fase pemeliharaan

Menggunakan isoniazid bersama rifampisin selama 4 bulan lagi, sehingga seluruh pengobatan mencakup 6 bulan. Telah dibuktikan bahwa kur singkat ini sama efektifnya dengan kur lama dari 2 + 7 bulan.

Persentasi residifnya juga kurang lebih sama untuk mengurangi efek sampingnya dari isoniazid (neuropati) juga diberikan piridoksin (10-50mg sehari), terutama bagi lansia, penderita dengan Gizi buruk, wanita hamil dan penderita diabetes untuk menghindari timbulnya gangguan saraf (CDC, 2013).

#### **Jenis Obat Anti Tuberkulosis**

Jenis obat anti tuberkulosis akan berhasil baik pada tempat-tempat TB bentuk pneumoni, tempat-tempat pneumonis dapat diresorpsi kembali. Obat anti tuberkulosis tidak akan mengembalikan jaringan fibrosis menjadi jaringan parenkim, kavitas sklerotik. Keadaan ini menyulitkan pemeriksaan dalam menilai suatu gambaran radiologik. Pemakaian obat anti tuberkulosis yang lama apalagi yang tidak teratur akan menimbulkan resistensi kuman terhadap obat. Resistensi obat pada kuman baru diketahui setelah 2 bulan berlalu, bila resistensi terhadap 1 atau 2 obat, masih dapat mengonsumsi obat yang lainnya. Pada umumnya saat ini tidak ada lagi hambatan dalam pengobatan kecuali pada pasien yang tidak teratur minum obat dan berhenti berobat.

Lima obat tuberkulosis esensial cukup untuk program pengobatan dalam berbagai situasi pemberian :

1. *Isoniazid* dan *rifampisin*, adalah obat utama (major) streptomisin dan pyrazinamide mempunyai aktivitas tambahan. Ethambutol adalah obat yang bisa menyertai pemakaian obat bakterisidal utama dan mencegah timbulnya resistensi obat. Aktifitas sendiri sangat kecil (efek bakterioritas).
2. OAT esensial tersebut adalah INH, *rifampisin*, *streptomisin*, *pyrazinamide*, ethambutol

### **Obat Lini Pertama**

#### **Isoniazid (INH)**

Derivate asam isonikotinat ini berkhasiat Tuberkulostatik paling kuat terhadap *M.tuberculosis* dan bersifat bakterisid terhadap basil yang sedang tumbuh pesat. Aktif terhadap kuman yang berada di intraseluler dalam makrofag maupun diluar sel (ekstaseluler) obat ini praktis tidak aktif terhadap bakteri lain. Isoniazid masih tetap merupakan obat kemoterapi terpenting terhadap berbagai jenis tuberkulosa dan selalu digunakan sebagai multiple terapi dengan rifampisin dan pirazinamid. Struktural senyawa ini berkaitan dengan pirazinamid. Terdapat hipersensitivitas terhadap obat tersebut menderita penyakit hati yang aktif. Hepatitis merupakan reaksi yang jarang terjadi tetapi cukup serius dimana biasanya dapat dihentikan dengan meminum obat segera. Akan tetapi yang lebih sering terjadi adalah peningkatan serum transaminase hati pada awal pengobatan. Dosis dan pemberian biasanya isoniazid diberikan secara oral, tetapi pada pasien yang sedang mengalami sakit berat maka dilakukan secara intramascular pengobatan pada dewasa dan anak-anak 5mg/kg tiap hari atau 15mg/kg 2 atau 3 kali seminggu. (DepKes RI, 2006)

**Rifampisin (rifadin, rimactane)**

*Antibiotikum* ini adalah derivat semisintetik dari rifamisin B yang dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*, suatu jamur tanah yang berasal dari Prancis selatan. Zat yang berwarna merah-bata ini bermolekul besar dengan banyak cincin, rifampisin berkhasiat bakterisid luas terhadap fase pertumbuhan *M. tuberculosis*, baik yang berada di dalam sel maupun diluar sel juga membunuh kuman yang dorman selama fase pembelahannya yang singkat. Oleh karena itu sangat penting untuk membasmi semua basil untuk mencegah kambuhnya TB. Diketahui adanya hipersensitivitas terhadap rifampisin, gangguan fungsi hati. Peningkatan kadar serum transaminase yang tidak terlalu tinggi. Umumnya terjadi pada permulaan pengobatan, biasanya tidak terlalu tinggi akan tetapi karena dosis obat yang dapat berakibat fatal (DepKes RI, 2006).

Hal yang paling penting adalah tidak melebihi dosis maksimum yang telah dianjurkan yaitu 10mg/kg (600mg). dosis dan pemberian sebaiknya diberikan paling sedikit 30 menit sebelum makan. Karena absorpsinya akan berkurang jika diberikan bersama makanan. (DepKes RI, 2006)

**Pirazinamide (pirazinakarboxamida, prazina, peseta)**

Analogon pirazin dari nikotinamida ini bekerja sebagai bakterisid atau bakteriositik, tergantung pada pH dan kadarnya di dalam darah. Spectrum kerjanya sangat sempit dan hanya meliputi *M. tuberculosis*, mekanisme kerjanya berdasarkan pengubahannya menjadi asam pirazinat oleh enzim pirazinamide yang berasal dari basil TB. Setelah pH dalam makrofag menurun maka kuman yang berada di sarang infeksi yang menjadi asam akan mati. Khasiatnya diperkuat oleh INH. Obat ini khusus dipergunakan pada fase intensif pada fase pemeliharaan hanya bila terdapat multiresistensi (DepKes RI, 2006).

Diketahui jika adanya hepertensivitas. Gangguan fungsi hati yang berat, peningkatan kadar serum transaminase sering terjadi selama fase awal pengobatan intoksikasi hati yang berat jarang terjadi. dosis dan pemberian dewasa dan anak anak (pada dua bulan pertama) 30mg/kg tiap hari atau 50mg/kg tiap tiga kali seminggu. (DepKes RI, 2006)

### **Streptomisin (F.I.)**

Streptomisin suatu aminoglikosid, diperoleh dari *Streptomyces griseus* senyawa ini berkhasiat terhadap banyak kuman gram-negatif dan gram-positif termasuk *M.tuberculosis* streptomisin khususnya aktif terhadap mycobacteria ekstraseluler yang sedang membelah aktif dan pesat mekanisme kerjanya berdasarkan penghambatan sintesis protein kuman melalui pengikatan pada RNA ribosomal. Antibiotik ini toksik untuk organ pendengaran dan keseimbangan. Oleh kerna itu jangan dipergunakan untuk jangka waktu lama karna efek neurotoksiknya terhadap saraf cranial ke-8 dapat menimbulkan ketulian permanen. Pemberian obat pada orang dewasa dan anak-anak 15mg/kg setiap hari atau 40mg/kg tiap tiga kali seminggu. (DepKes RI, 2006)

### **Etambutol (Myambutol)**

Suatu turunan sintetik dari 1,2 ethanediamine yang umumnya memiliki sifat bakterio statik jika diberikan sesuai dengan dosis yang di anjurkan. Etambutol diberikan dalam bentuk kombinasi dengan obat anti tuberculosis lain untuk mencegah atau menghambat timbulnya strain atau resisten etambutol cepat diserap melalui saluran pencernaan. Diketahui adanya hipersensitivitas, tidak bias melaporkan adanya gangguan penglihatan (contoh nya pada anak kecil) tanda tanda neuritis perifer kdang kadang timbul pada tungkai. Dosis dan pemberian

dewasa 25mg/kg tiap hari selama tidak lebih dari dua bulan, lalu dosis nya diturunkan menjadi 15mg/kg hari atau 40mg/kg tiap sekali seminggu anak anak 14mg/kg tiap hari. (DepKes RI, 2006).

## **Obat Lini Kedua**

### ***Kinamycin***

*Kinamycin* adalah antibiotika bakterisidal aminoglikosida yang digunakan secara luas terutama untuk infeksi-infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Kinamisin bekerja dengan cara mengikat secara ireverseble prokariotik bakteri sehingga menghambat sintesa protein yang pada akhirnya dari ribosom menghambat pertumbuhan bakteri tersebut. Efek samping dari obat ini adalah terjadinya tinnitus atau kehilangan pendengaran dan gangguan pada ginjal dan reaksi hipersensitivitas terhadap kinamisin juga Sering dilaporkan (DepKes RI, 2006).

### ***Amikacin***

*Amikacin* adalah antibiotika yan termasuk aminoglikosida yang merupakan hasil sintesis dari kanamycin yang digunakan secara luas untuk pengobatan infeksi bakteri. Antibiotik ini bekerja dengan cara mengikat ribosom pada bakteri yang menyebabkan kegagalan pembacaan mRNA sehingga bakteri tidak mampu mensintesa protein untuk pertumbuhannya. Efek samping dari pemakaian obat ini dapat menyebabkan toksisitas atau nefrotoksisitas terutama jika dosis dan hidrasi yang sesuai tidak diperhatikan. Oleh karna itu level obat dalam darah dan kondisi ginjal harus diperhatikan (DepKes RI, 2006).

### ***Cepreomycin***

*Cepreomycin* umumnya digunakan dengan obat lain untuk mengobati infeksi tuberkulosis cepreomycin termasuk ke dalam kelas kelas obat yang

dikenal sebagai antibiotik. Obat ini dipercaya bekerja bekerja dengan cara mencegah pertumbuhan bakteri yang menyebabkan TB

Efek samping pemakaian obat ini sebagai berikut :

1. Buang air kecil menjadi jarang
2. Pendengaran terganggu
3. Demam, menggigil nyeri badan dan nyeri (DepKes RI, 2006).

### **2.1.8. Pencegahan**

Untuk menghindari penularan TB adalah dengan melakukan penyuluhan kesehatan dengan tujuan untuk meningkatkan kesadaran, kemauan dan peran masyarakat dalam penanggulangan TB. Penyuluhan ini ditunjukkan kepada suspek, penderita dan keluarganya serta masyarakat supaya penderita menjalani pengobatan yang teratur dan menutup mulut saat batuk dan bersin dan jangan membuang dahak sembarang tempat. Kepada petugas laboratorium agar terhindar dari penularan TB, dan disaat dilakukan pemeriksaan disarankan memakai masker dan mencuci tangan dengan alcohol bila telah selesai bekerja.

### **2.1.9. Kriteria Kesembuhan**

Kesembuhan pasien TB dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya adalah umur, tingkat pendidikan, status gizi, faktor lingkungan dan kepatuhan pasien dalam minum obat. Umur berhubungan dengan metabolisme tubuh termasuk dalam proses penyerapan obat. Semakin tua, maka proses metabolisme akan semakin menurun. Sedangkan pendidikan merupakan salah satu dari faktor eksternal yang mempengaruhi kesehatan seseorang. Pada orang dengan tingkat pendidikan tinggi biasanya bertindak lebih preventif pada suatu penyakit. Untuk status gizi, pada orang dengan berat badan kurang akan mempunyai risiko terhadap penyakit infeksi,

sementara orang yang mempunyai berat badan di atas ukuran normal akan mempunyai risiko penyakit degeneratif (Supriasa dkk, 2002).

Kondisi lingkungan yang meningkatkan risiko penyakit TB adalah kondisi lingkungan yang lembab karena kuman TB berkembangbiak dengan baik pada lingkungan gelap dan lembab. Faktor pengaruh yang terbesar dalam kesembuhan pasien TB adalah kepatuhan minum obat (Supriasa dkk, 2002).

#### **2.1.10. Resisten Obat**

TB Resisten Obat merupakan perkembangan dari TB biasa, kemudian pada akhirnya sesuai dengan kondisinya berkembang menjadi kebal akan obat tertentu dan beberapa jenis obat lainnya. Fokus utamanya adalah kebal terhadap obat Bakteriosid, Rifampisin, dan Isoniazid. Diagnosis yang dikembangkan sekarang untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan menggunakan GeneXpert. Diagnosis bakunya adalah kultur *Microbacterium tuberculosis* di media padat dan terdeteksi dengan resistensinya terhadap Rifampisin dan Isoniazid (Sarwani, dkk. 2012).

Tuberkulosis (TB) Resistan obat adalah keadaan dimana kuman *M.tuberculosis* sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan obat anti TB (OAT).

Terdapat 5 kategori resistan terhadap obat anti TB (OAT):

1. *Mono-resistance* : resistan terhadap salah satu OAT
2. *Poly-resistance* : resistan terhadap lebih dari satu jenis OAT, selain kombinasi isoniazid (H), dan rifampicin (R) .
3. *Multidrug Resistance* (MDR): resistan terhadap isoniazid dan rifampicin secara bersamaan dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain.
4. *Extensively Drug Resistance* (XDR) : TB MDR disertai dengan resistensi terhadap golongan fluorokuinolon dan salah satu OAT injeksi lini kedua (Kanamisin, Amikasin, dan Kapreomisin)

5. TB resistan *Rifampisin* (TB RR) : resistan terhadap rifampisin (monoresistance, poli-resistance, TB MDR, TB XDR) yang terdeteksi dengan menggunakan metode fenotip dan genotip dengan atau tanpa resistan terhadap OAT lainnya (Sarwani, dkk. 2012).

#### 2.1.11. Pengobatan Pada Pasien TB Resistensi OAT

Pengobatan TBC RO harus bisa dimulai dalam waktu 7 (tujuh) hari setelah diagnosis pasien ditegakkan. Pengobatan untuk pasien TBC RO diberikan dengan rawat jalan (*ambulatory*) sejak awal dan diawasi setiap hari secara langsung oleh Pengawas Menelan Obat (PMO). Sesuai dengan rekomendasi WHO tahun 2020, pengobatan TBC RO di Indonesia saat ini menggunakan paduan tanpa obat injeksi, yang terbagi menjadi dua paduan pengobatan jangka pendek (9–11 bulan) dan paduan pengobatan jangka panjang (18–20 bulan).

##### 1. Paduan Pengobatan TBC RO Jangka Pendek

Pada tahun 2019, WHO mengeluarkan rekomendasi terkait penggunaan paduan pengobatan TBC resistan obat tanpa injeksi, dimana obat injeksi kanamisin atau kapreomisin digantikan dengan obat bedaquiline. Penggunaan obat tersebut diketahui berkaitan dengan hasil pengobatan yang buruk, sehingga kedua obat injeksi ini tidak lagi dipakai dalam pengobatan TBC RO. Kriteria pasien TBC RR/ MDR yang bisa mendapatkan paduan ini ialah sebagai berikut :

- 1) Tidak resistan terhadap fluorokuinolon
- 2) Tidak ada kontak dengan pasien TBC pre/XDR
- 3) Tidak pernah mendapat OAT lini kedua selama  $\geq 1$  bulan
- 4) Tidak ada resistansi atau dugaan tidak efektif terhadap OAT pada paduan jangka pendek (kecuali resistan INH dengan mutasi inhA atau katG)

- 5) Tidak sedang hamil atau menyusui
- 6) Bukan kasus TBC paru berat: TBC dengan kavitas, kerusakan parenkim paru yang luas
- 7) Bukan kasus TBC ekstraparu berat: TBC meningitis, *osteoarticular*, efusi pericardial atau TBC abdomen
- 8) Pasien TBC RO (resisten obat) dengan HIV (paru dan ekstraparu)
- 9) Anak usia lebih dari 6 tahun (Reviono et al, 2013).

## 2. Paduan Pengobatan TBC RO Jangka Panjang

Kriteria pasien TBC RO yang diberikan paduan jangka panjang tanpa injeksi yaitu:

- 1) Pasien TBC RR/ MDR dengan resistansi terhadap *florokuinolon* (TBC pre-XDR)
- 2) Pasien TBC XDR
- 3) Pasien gagal pengobatan jangka pendek sebelumnya
- 4) Pasien TBC RO yang pernah mendapatkan OAT lini kedua selama 1 bulan
- 5) Pasien TBC RR/ MDR yang terbukti atau diduga resistan terhadap *bedaquiline*, *clofazimine* atau *linezolid*
- 6) Pasien TBC MDR dengan hasil LPA terdapat mutasi pada *inhA* dan *katG*
- 7) Pasien TBC RR/MDR paru dengan lesi luas, kavitas bilateral
- 8) Pasien TBC RR/MDR ekstra paru berat atau dengan komplikasi (yang harus diobati jangka panjang), seperti meningitis, *osteoarticular*, efusi pericardial, TBC abdomen
- 9) Pasien TBC RO dengan kondisi klinis tertentu (misalnya alergi berat / intoleran terhadap obat utama pada paduan jangka pendek)
- 10) Ibu hamil, menyusui

Penentuan paduan pengobatan pasien TB resistan obat didasarkan pada berbagai kriteria dan kondisi pasien. Alur pengobatan berikut (Gambar 3) merupakan acuan dalam menentukan pilihan paduan pengobatan pasien TB RO berdasarkan kriteria yang sudah ditetapkan oleh Program TB Nasional (Reviono et al, 2013).

## **2.2 Hati**

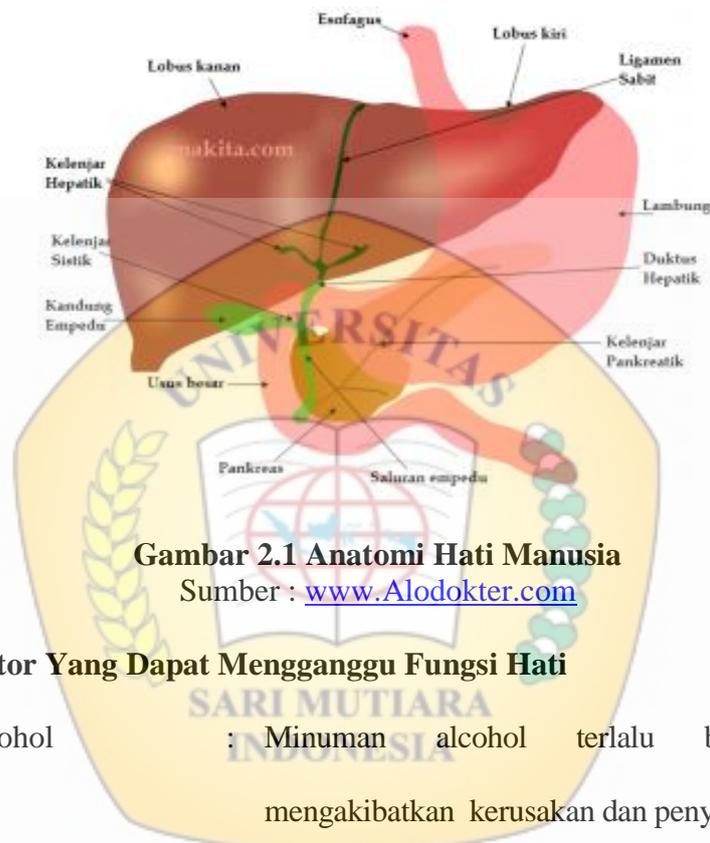
Hati adalah organ intestinal terbesar dengan berat antara 1,2 - 1,8 kg atau 25% berat badan orang dewasa yang menempati sebagian besar kuadran kanan atas abdomen dan merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks. Permukaan posterior hati berbentuk cekung dan terdapat celah transversal sepanjang 5 cm dari sistem porta hepatis. Permukaan anterior yang cembung dibagi menjadi 2 lobus oleh adanya perlekatan ligamentum falsiform yaitu lobus kiri dan lobus kanan yang berukuran kira-kira 2 kali lobus kiri (Sudoyo, 2010).

Hati dibungkus oleh sebuah kapsul fibroelastik yang disebut kapsul glisson. Kapsul glisson berisi pembuluh darah, pembuluh limfe, dan saraf. Lobus hati tersusun oleh unit-unit yang lebih kecil disebut dengan lobulus. Lobulus 6 terdiri dari sel-sel hati (hepatosit) yang menyatu dalam suatu lempeng. Hepatosit dianggap sebagai unit fungsional hati. Sel-sel hati dapat melakukan pembelahan sel dan mudah diproduksi kembali saat dibutuhkan untuk mengganti jaringan yang rusak (Corwin, Elizabeth J. 2009).

### **2.2.1 Anatomi Hati**

Anatomi hati manusia secara garis besar dibagi menjadi 2 yaitu, lobus kanan dan lobus kiri ketika dilihat dari depan. Namun dibaliknya terdapat dua lobus lain lobus kuadatus dan lobus kuadratus. Hati berbentuk segitiga dengan

berat 1200-1600 gram dan menempati seluruh bagian atas kanan rongga abdomen mulai dari sela interkostal kelima sampai ke lengkung iga. Lobus kanan adalah yang terbesar kira kira  $\frac{3}{5}$  hati, lobus kiri  $\frac{3}{10}$  hati dan sisanya  $\frac{1}{10}$ , hati ditempati oleh lobus cuadatus dan lobus quadratus. Hati diliputi oleh simpai yang dinamai simpai glisson." (Depkes RI, 2007)



**Gambar 2.1 Anatomi Hati Manusia**

Sumber : [www.Alodokter.com](http://www.Alodokter.com)

### 2.2.2 Faktor Yang Dapat Mengganggu Fungsi Hati

1. Alkohol : Minuman alkohol terlalu banyak dapat mengakibatkan kerusakan dan penyakit pada hati.
2. Infeksi : Infeksi virus seperti hepatitis, demam kuning, dapat menyebabkan kerusakan hebat pada hati dan kadang kadang mengakibatkan gangguan kesehatan yang berlangsung lama.
3. Obat-obatan : Kerusakan pada hati akibat reaksi masing-masing orang terhadap obat, misalnya tidak tahan terhadap gas anestasi (obat bius) atau obat penenang, misalnya klorpromazin

4. Penyakit autonym : Kerusakan pada hati dapat terjadi karena reaksi tubuh yang merusak jaringan hati itu sendiri. Contoh penyakitnya adalah hepatitis kronik aktif dan penyakit sirosis bilier primer" (Corwin, Elizabeth J. 2009).

### 2.2.3 Fungsi Hati

Hati berisi dua jenis sel, yaitu hepatosit yang berasal dari epitel yang melakukan banyak sekali kegiatan metabolik dan sel-sel kupffer yang seperti juga sel sel retikuloendotel di seluruh tubuh mempunyai fungsi fagositosis dan perombakan. Satuan anatomis yang terkecil adalah lobulus yang terdiri dari rangkaian hepatosit dan retikulin yang mengitari saluran darah bernama sinusoid. Aliran darah diatur demikian sehingga tiap lobulus dimasuki dari bagian parifer, kemudian menyusup ketengah lobulus melalui sinusoid dan pada akhirnya berkumpul di dalam vena centralis. Darah dalam sinusoid dan sel-sel hati yang membatasi sinusoid bersentuhan erat sehingga pertukaran zat dalam darah sinusoid dan hepatosit menjadi maksimal (Corwin, Elizabeth J. 2009).

### 2.2.4. Pemeriksaan Laboratorium Untuk Menilai Fungsi Hati

#### a. Fungsi sintesis

##### a) Albumin

Albumin merupakan substansi terbesar dari protein yang dihasilkan oleh hati. 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. Penyebab lain hipoalbumin diantaranya terdapat kebocoran albumin di tempat lain seperti ginjal pada kasus gagal ginjal, usus akibat

malabsorpsi protein, dan kebocoran melalui kulit pada kasus luka bakar yang luas. Hipoalbumin juga dapat disebabkan intake kurang, peradangan, atau infeksi. Peningkatan kadar albumin sangat jarang ditemukan kecuali pada keadaan dehidrasi (Rosida, 2016).

b) Globulin

Globulin merupakan unsur dari protein tubuh yang terdiri dari globulin alfa, beta, dan gama. Globulin berfungsi sebagai pengangkut beberapa hormon, lipid, logam, dan antibodi. Pada sirosis, sel hati mengalami kerusakan arsitektur hati, penimbunan jaringan ikat, dan terdapat nodul pada jaringan hati, dapat dijumpai rasio albumin: globulin terbalik. Peningkatan globulin terutama gama dapat disebabkan peningkatan sintesis antibodi, sedangkan penurunan kadar globulin dapat dijumpai pada penurunan imunitas tubuh, malnutrisi, malabsorpsi, penyakit hati, atau penyakit ginjal (Rosida, 2016).

c) Elektroforesis protein

Pemeriksaan elektroforesis protein adalah uji untuk mengukur kadar protein serum dengan cara memisahkan fraksi protein menjadi 5 fraksi yang berbeda, yaitu alfa 1, alfa 2, beta, dan gama dalam bentuk kurva. Albumin merupakan fraksi protein serum yang paling banyak sekitar 2/3 dari total protein. Perubahan pola pada kurva albumin tersering adalah penurunan kadar albumin atau hipoalbuminemia, karena albumin memiliki rentang nilai rujukan yang besar maka penurunan ringan tidak akan terlihat (Rosida, 2016).

d) Masa prothrombin (PT)

Pemeriksaan PT yang termasuk pemeriksaan hemostasis masuk ke dalam pemeriksaan fungsi sintesis hati karena hampir semua faktor koagulasi disintesis di hati kecuali faktor VII. PT menilai faktor I, II, V, VII, IX, dan X yang memiliki waktu paruh lebih singkat daripada albumin sehingga pemeriksaan PT untuk melihat fungsi sintesis hati lebih sensitif. Pada kerusakan hati berat maka sintesis faktor koagulasi oleh hati berkurang sehingga PT akan memanjang (Rosida, 2016).

e) Cholinesterase

Pengukuran aktivitas enzim cholinesterase serum membantu menilai fungsi sintesis hati. Aktivitas cholinesterase serum menurun pada gangguan fungsi sintesis hati, penyakit hati kronik, dan hipoalbumin karena albumin berperan sebagai protein pengangkut cholinesterase. Penurunan cholinesterase lebih spesifik dibandingkan albumin untuk menilai fungsi sintesis hati karena kurang dipengaruhi faktor-faktor di luar hati (Rosida, 2016).

b. Fungsi ekskresi

a) Bilirubin

Bilirubin berasal dari pemecahan heme akibat penghancuran sel darah merah oleh sel retikuloendotel. Akumulasi bilirubin berlebih dikulit, sklera, dan membran mukosa menyebabkan warna kuning yang disebut ikterus. Kadar bilirubin lebih dari 3 mg/dL biasanya baru dapat menyebabkan ikterus. Ikterus mengindikasikan gangguan metabolisme bilirubin, gangguan fungsi hati, penyakit bilier, atau gabungan ketiganya. Metabolisme bilirubin dimulai oleh

penghancuran eritrosit setelah usia 120 hari oleh sistem retikuloendotel menjadi heme dan globin. Globin akan mengalami degradasi menjadi asam amino dan digunakan sebagai pembentukan protein lain. Heme akan mengalami oksidasi dengan melepaskan karbon monoksida dan besi menjadi biliverdin. Biliverdin reduktase akan mereduksi biliverdin menjadi bilirubin tidak terkonjugasi (bilirubin indirek). Setelah dilepaskan ke plasma bilirubin tidak terkonjugasi berikatan dengan albumin kemudian berdifusi ke dalam sel hati (Rosida, 2016).

b) Asam empedu

Asam empedu disintesis di hati dan jaringan lain seperti asam empedu yang dihasilkan oleh bakteri usus, sebanyak 250-500 mg per hari asam empedu dihasilkan dan dikeluarkan melalui feses, 95 % asam empedu akan direabsorpsi kembali oleh usus dan kembali ke dalam siklus enterohepatic. Fungsi asam empedu membantu sistem pencernaan, absorbs lemak, dan absorbs vitamin yang larut dalam lemak. Pada kerusakan sel hati maka hati akan gagal mengambil asam empedu sehingga jumlah asam empedu meningkat. Pemeriksaan asam empedu sangat dipengaruhi oleh makanan sehingga sebelum melakukan pemeriksaan asam empedu sebaiknya puasa selama 8-12 jam (Rosida, 2016).

c. Fungsi detoksifikasi ammonia

Pada keadaan normal di dalam tubuh ammonia berasal dari metabolisme protein dan produksi bakteri usus. Hati berperan dalam detoksifikasi ammonia menjadi urea yang akan dikeluarkan oleh ginjal. Gangguan

fungsi detoksifikasi oleh sel hati akan meningkatkan kadar ammonia menyebabkan gangguan kesadaran yang disebut ensefalopati atau koma hepaticum (Rosida, 2016).

## **2.3 SGOT dan SGPT**

### **2.3.1 Defenisi SGOT dan SGPT**

Serum *Glutamic Oxaloacetic Transaminase* atau juga dinamakan AST (*Aspartat Aminotransferase*) merupakan enzim yang dijumpai dalam otot jantung dan hati, sementara dalam konsentrasi sedang dijumpai pada otot rangka, ginjal dan pankreas. Konsentrasi rendah dijumpai dalam darah, kecuali jika terjadi cedera seluler, kemudian dalam jumlah banyak dilepaskan ke dalam sirkulasi. Pada infark jantung, SGOT/AST akan meningkat setelah 10 jam dan mencapai puncaknya 24-48 jam setelah terjadinya infark. SGOT/AST akan normal kembali setelah 4-6 hari jika tidak terjadi infark tambahan. Kadar SGOT/AST biasanya dibandingkan dengan kadar enzim jantung lainnya, seperti CK (*creatin kinase*), LDH (*lactat dehydrogenase*). Pada penyakit hati, kadarnya akan meningkat 10 kali lebih dan akan tetap demikian dalam waktu yang lama (Riswanto, 2009).

SGOT/AST serum umumnya diperiksa secara fotometri spektrofotometri, semi otomatis menggunakan fotometer atau spektrofotometer, atau secara otomatis menggunakan chemistry analyzer. Nilai rujukan untuk SGOT/AST adalah Laki-laki : 0- 50 U/L Perempuan: 0 - 35 U/L (Riswanto, 2009).

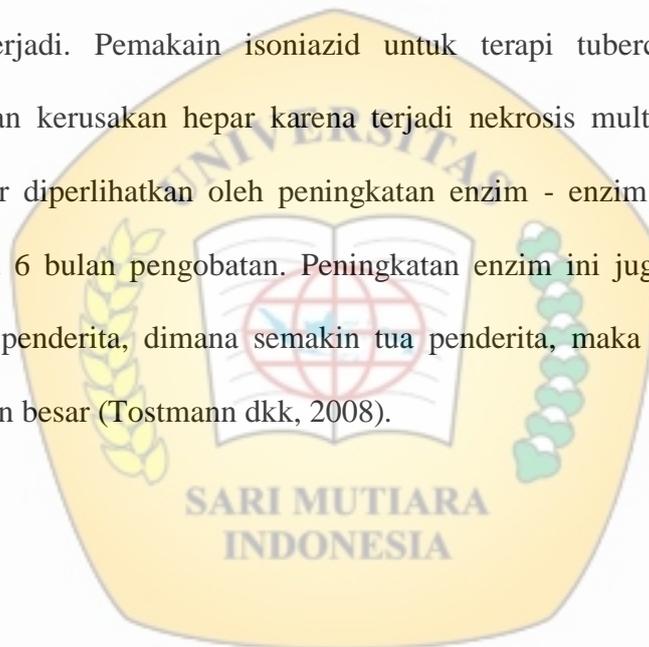
### **2.3.2 Hal-Hal Dapat Mengganggu Fungsi Hati Terhadap Obat-obatan**

*Rifampisin, isoniazid, pirazinamid*, dalam jangka waktu yang lama dapat meningkatkan terjadinya gangguan fungsi hati. Kerusakan pada hati yang disebabkan oleh INH terjadinya karena hasil metabolis yang toksik yaitu INH

mengalami asetilasi menjadi asetil isoniazid, kemudian dihidrolisa menjadi asetil hidrazin bebas yang akan diubah oleh sitokrom menjadi zat hepatotoksik oleh karena itu sifat hepatotoksik akan bertambah bila diberikan bersamaan dengan Rifampisin (Jnawali & Ryoo, 2013).

### **2.3.3 Hubungan Pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Dengan Peningkatan Enzim Transaminase**

Hepar merupakan pusat disposisi metabolik dari semua Obat dan zat yang masuk ke dalam tubuh. Oleh sebab itu, kerusakan hepar Karena Obat sangat mungkin terjadi. Pemakaian isoniazid untuk terapi tuberculosi paru dapat menyebabkan kerusakan hepar karena terjadi nekrosis multilobular. Gangguan fungsi hepar diperlihatkan oleh peningkatan enzim - enzim transaminase yang terjadi pada 6 bulan pengobatan. Peningkatan enzim ini juga dipengaruhi oleh faktor usia penderita, dimana semakin tua penderita, maka resiko peningkatan juga semakin besar (Tostmann dkk, 2008).



## 2.4 Kerangka konsep

