

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis

A.1. Definisi

Tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi kronik yang sudah sangat lama dikenal manusia. Proses terjadinya infeksi *Mycobacterium tuberculosis* biasanya secara inhalasi, sehingga TB paru merupakan manifestasi klinis yang paling sering dibanding organ lainnya. Penularan penyakit ini sebagian besar melalui inhalasi basil yang mengandung *droplet nuclei*, khususnya yang didapat dari pasien TB paru dengan batuk berdarah atau berdahak yang mengandung basil tahan asam (Sudoyo dkk, 2009).

A.2. Gejala-Gejala Klinis

Keluhan yang dirasakan pasien tuberkulosis dapat bermacam-macam atau malah banyak pasien ditemukan TB paru tanpa keluhan sama sekali dalam pemeriksaan kesehatan. Keluhan yang terbanyak adalah demam, batuk/batuk darah, sesak napas, nyeri dada, dan malaise. Demam biasanya subfebril menyerupai demam influenza. tetapi kadang-kadang panas badan dapat mencapai 40-41°C. Serangan demam pertama dapat sembuh sebentar, tetapi kemudian dapat timbul kembali. Begitulah seterusnya hilang timbulnya demam influenza ini, sehingga pasien merasa tidak pernah terbebas dari serangan demam influenza. Keadaan ini sangat dipengaruhi oleh daya tahan tubuh pasien dan berat ringannya

infeksi kuman tuberkulosis yang masuk. Batuk/batuk darah terjadi karena adanya iritasi pada bronkus. Batuk ini diperlukan untuk membuang produk-produk radang keluar. Karena terlibatnya bronkus pada setiap penyakit tidak sama, mungkin saja batuk baru ada setelah penyakit berkembang dalam jaringan paru yakni setelah berminggu-minggu atau berbulan-bulan peradangan bermula. Sifat batuk dimulai dari batuk kering (non-produktif) kemudian setelah timbul peradangan menjadi produktif (menghasilkan sputum). Keadaan yang lanjut adalah berupa batuk darah karena terdapat pembuluh darah yang pecah. Kebanyakan batuk darah pada tuberkulosis terjadi pada kavitas, tetapi dapat juga terjadi pada ulkus dinding bronkus (Sudoyo, dkk 2009).

Sesak napas belum muncul pada penyakit yang ringan (baru tumbuh). Sesak napas akan ditemukan pada penyakit yang sudah lanjut, yang inflamasinya sudah meliputi setengah bagian paru-paru. Nyeri dada timbul bila infiltrasi radang sudah sampai ke pleura sehingga menimbulkan pleuritis. Terjadi gesekan kedua pleura sewaktu pasien menarik/meghembuskan napasnya. Gejala malaise sering sering ditemukan berupa anoreksia, berat badan turun, sakit kepala, meriang, nyeri otot, keringat malam, dll. Gejala ini makin lama makin berat dan terjadi hilang timbul secara tidak teratur (Sudoyo, dkk, 2009).

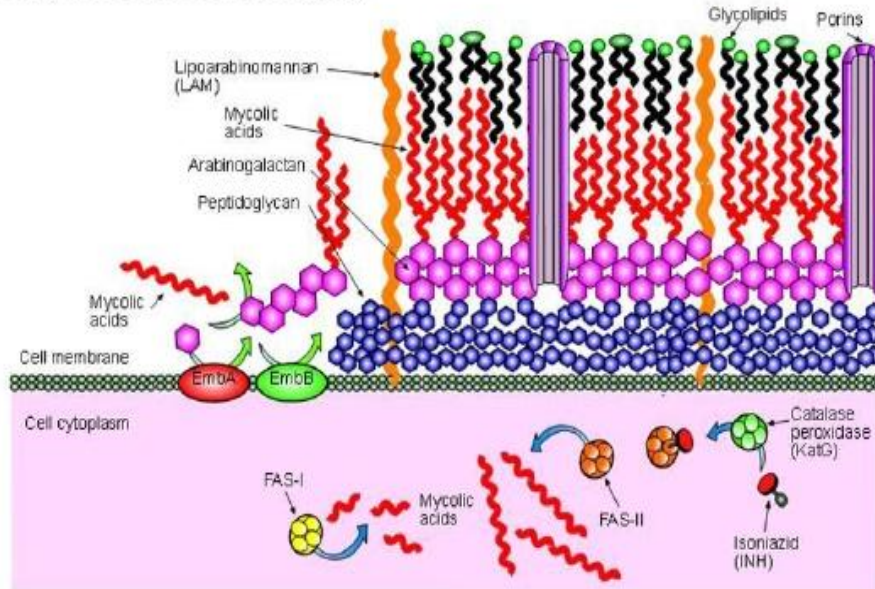
B. OAT (Obat Anti Tuberkulosis)

B.1. Isoniazid

Isoniazid atau Isonikotinil hidrazid atau biasa disingkat INH secara *in vitro* bersifat tuberkulostatik dan tuberkulosid dengan kadar hambat minimum sekitar 0,025-0,05 µg/mL. Efek bakterisidnya hanya tampak pada kuman yang sedang tumbuh secara aktif. Mekanisme kerja INH berdasarkan beberapa hipotesis yang diajukan, di antaranya efek pada lemak, biosintesis asam nukleat, dan glikolisis, sedangkan efek utamanya menghambat biosintesis asam mikolat yang merupakan unsur penting dinding sel mikobakterium (Gunawan dkk, 2011).

Kerja obat ini adalah dengan menghambat enzim esensial yang penting untuk sintesis asam mikolat dan dinding sel mikobakteri. INH dapat menghambat hampir semua basil tuberkel, dan bersifat bakterisida terutama untuk basil tuberkel yang tumbuh aktif. INH dapat bekerja baik *intra* maupun *ekstraseluler*. Aktivitas INH menghambat aksi enoyl– protein pembawa asil dalam bentuk (InhA). InhA merupakan komponen enzim penting dari sintesis asam lemak kompleks II (FAS-II). FAS-II yang terlibat dalam sintesis rantai panjang asam mycolic. Asam mycolic merupakan komponen struktural penting dari dinding sel mikobakteri dan melekat ke lapisan arabinogalactan (Loubser, 2010).

Drug action: Isoniazid (INH)



Gambar 1. Mekanisme Kerja Isoniazid (INH)

INH mudah diabsorpsi pada pemberian oral maupun parenteral. Kadar puncaknya 1-2 jam setelah pemberian oral. Di hati, INH mengalami asetilasi dan pada manusia kecepatan metabolisme ini dipengaruhi oleh faktor genetik. Sekitar 75-95% INH diekskresikan melalui urin dalam waktu 24 jam, terutama dalam bentuk asetil isoniazid yang merupakan metabolit proses asetilasi dan asam isonikotinat yang merupakan metabolit proses hidrolisis (Gunawan dkk, 2011). Waktu paruh INH mungkin bisa diperpanjang pada pasien dengan gangguan fungsi hati atau gangguan ginjal parah pada asetilator cepat 30-100 menit sedangkan pada asetilator lambat 2-5 jam (Goodman, 2008).

Efek samping INH dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas, neuritis perifer, dan mencetuskan kejang. Selain itu INH dapat

menimbulkan ikterus dan kerusakan hati yang fatal akibat terjadinya nekrosis multilobular. Mekanisme toksisitas INH tidak diketahui, walaupun diketahui bahwa asetilhidrazin suatu metabolit INH yang dapat menyebabkan kerusakan hati. Kerusakan/kelainan yang paling banyak ditemui adalah meningkatnya aktivitas enzim transaminase. Peningkatan aktivitas enzim transaminase di hati sampai 4 kali normal yang dapat terjadi pada 10-20% pasien, tetapi umumnya asimtomatik. Dalam keadaan tersebut tidak perlu penghentian obat, tetapi bila aktivitas enzim transaminase melebihi 5 kali normal, maka pemberian INH dihentikan. Hepatitis karena pemberian isoniazid terjadi sekitar minggu ke 4-8 setelah pengobatan dimulai (Gunawan dkk, 2011).

INH terdapat dalam bentuk tablet 50, 100, 300, dan 400 mg serta sirup 10 mg/mL. INH biasanya diberikan dalam dosis tunggal per hari. Dosis biasa 5 mg/kgBB, maksimum 300 mg/hari. Untuk TB berat dapat diberikan 10 mg/kgBB, maksimum 600 mg/hari. Anak < 4 tahun dosisnya 10 mg/kgBB/hari. INH juga dapat diberikan secara intermitten 2 kali seminggu dengan dosis 15 mg/kgBB/hari (Gunawan dkk, 2011).

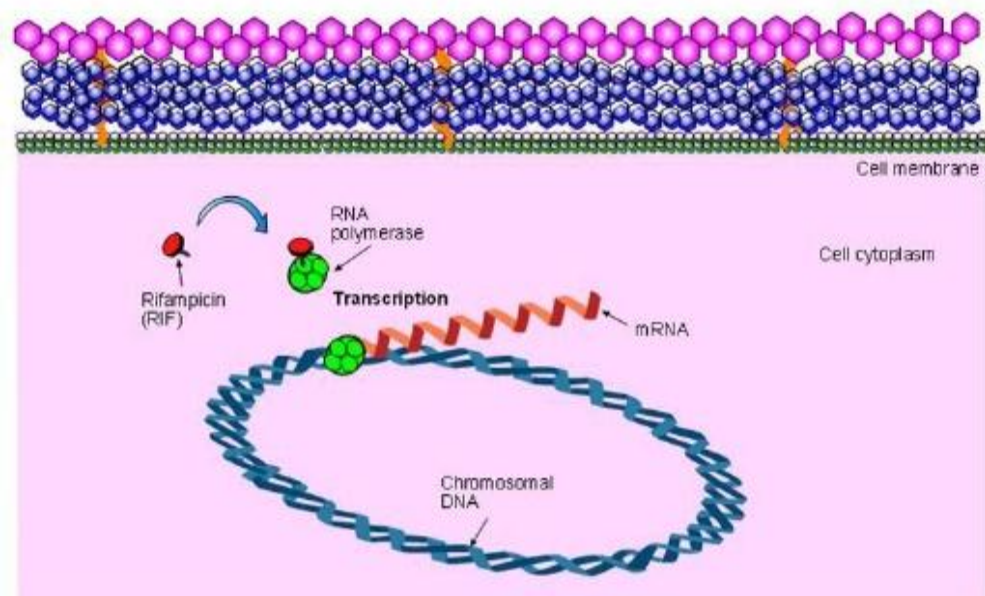
B.2. Rifampisin

Rifampisin adalah derivat semisintetik rifamisin B. Obat ini merupakan ion zwitter, larut dalam pelarut organik dan air yang PH nya asam. Rifampisin menghambat pertumbuhan berbagai kuman Gram-positif dan Gram-negatif. In vitro, rifampisin dalam kadar 0,995-0,2 µg/mL dapat menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis*. Rifampisin

aktif terutama pada sel yang sedang tumbuh. Kerjanya menghambat *DNA-dependent RNA polymerase* dari mikobakteria dan mikroorganisme lain dengan menekan awal terbentuknya rantai dalam sintesis RNA (Gunawan dkk, 2011).

Mekanisme kerja obat ini menghambat sintesis DNA bakteri dengan mengikat β -subunit dari DNA dependent-RNA polimerase sehingga menghambat peninggatan enzim tersebut ke DNA dan menghambat transkripsi messenger RNA (mRNA). Transkrip RNA adalah persyaratan penting untuk sintesis protein. In vitro dan in vivo, obat inibersifat bakterisid terhadap mikobakterium tuberculosis, *M. bovis*, dan *M. Kansasii* baik intra maupun ekstraseluler. Konsentrasi bakterisid berkisar 3-12 $\mu\text{g/ml}$ / obat ini dapat meningkatkan aktivitas streptomisin dan INH, tetapi tidak untuk etambutol (Loubser, 2010).

Drug action: Rifampicin (RIF)



Gambar 2. Mekanisme Kerja Rifampisin

Pemberian rifampisin secara oral menghasilkan kadar puncak dalam plasma setelah 2-4 jam. Obat ini diserap di saluran cerna dan diekskresikan dengan cepat melalui empedu yang kemudian akan mengalami sirkulasi enterohepatik. Penyerapan rifampisin ini dihambat oleh makanan, sehingga dalam waktu 6 jam hampir semua obat yang berada dalam empedu berbentuk deasetil rifampisin, yang mempunyai aktivitas antibakteri penuh. Masa paruh eliminasi rifampisin bervariasi antara 1,5-5 jam dan akan memanjang bila ada kelainan fungsi hepar (Gunawan dkk, 2011).

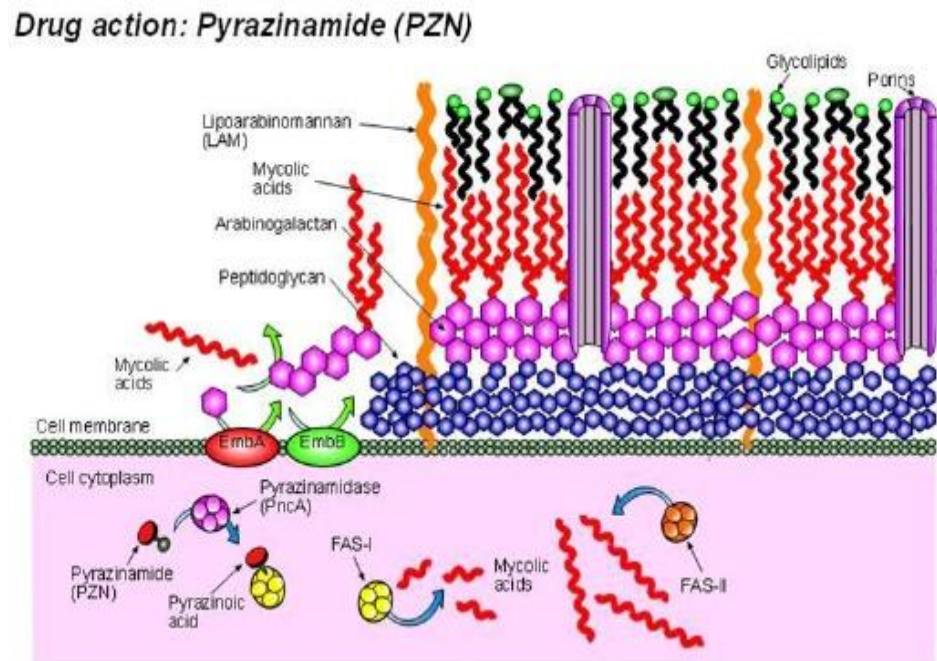
Efek samping yang paling sering adalah ruam kulit, demam, mual dan muntah. Pemberian rifampisin intermiten (< 2 kali seminggu) dihubungkan dengan sindrom hepatorenal. SGOT dan aktivitas fosfatase alkali yang meningkat dapat turun kembali bila pengobatan dihentikan. Rifampisin tampaknya dapat meningkatkan hepatotoksisitas INH terutama pada asetilator lambat (Gunawan dkk, 2011).

Rifampisin di Indonesia dalam bentuk kapsul 150 mg dan 300 mg, selain itu terdapat tablet 450 mg dan 600 mg serta suspensi yang mengandung 100 mg/ 5 mL rifampisin. Obat ini biasanya diberikan sehari sekali sebaiknya 1 jam sebelum makan atau 2 jam setelah makan. Dosis untuk orang dewasa dengan berat badan kurang dari 50 kg adalah 450 mg/hari dan untuk berat badan lebih dari 50 kg adalah 600 mg/hari, sedangkan untuk anak-anak dosisnya 10-20 mg/kgBB per hari dengan dosis maksimum 600 mg/hari (Gunawan dkk, 2011).

B.3. Pirazinamid

Pirazinamid adalah analog nikotinamid yang telah dibuat sintetiknya dan merupakan obat yang tidak larut dalam air. Pirazinamid di dalam tubuh dihidrolisis oleh enzim pirazinamidase menjadi asam pirazinoat yang aktif sebagai tuberkulostatik hanya pada media yang bersifat asam. In vitro, pertumbuhan kuman tuberkulosis dalam monosit dihambat sempurna pada kadar pirazinamid 12,5 µg/mL. Mekanisme kerja obat ini belum diketahui (Gunawan dkk, 2011).

Pirazinamid adalah pro-drug dan diubah menjadi bentuk aktif (asam pyrazinoic) oleh enzim peroksidase nicotinamidase dikenal sebagai pyrazinamidase (PncA). Asam Pyrazinoic menghambat aksi sintetase asam lemak I (FAS I). FAS I adalah terlibat dalam sintesis asam mycolic rantai pendek merupakan komponen struktural penting dari dinding sel mikobakteri dan melekat ke lapisan arabinogalactan. Obat ini bersifat bakterisidal, terutama dalam keadaan asam dan mempunyai aktivitas sterilisasi intraseluler (Loubser, 2010).



Gambar 3. Mekanisme Kerja Pirazinamid

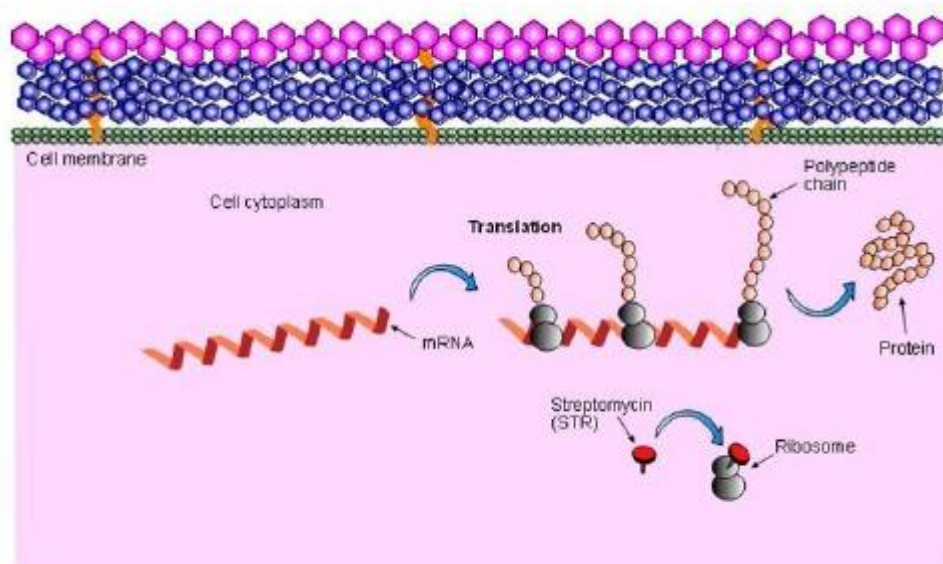
Pirazinamid mudah diserap di usus dan diekskresikan terutama melalui filtrasi glomerulus. Asam pirazinoat yang aktif kemudian mengalami hidroksilasi menjadi asam hidropirazinoat yang merupakan metabolit utama. Masa paruh eliminasi obat ini adalah 10-16 jam. Efek samping yang paling umum dan serius adalah kelainan hati. Gejala pertama adalah peningkatan SGOT dan SGPT. Jika jelas timbul kerusakan hati, terapi pirazinamid harus dihentikan. Efek samping lain adalah artalgia, mual, muntah, disuria, malaise, dan demam (Gunawan dkk, 2011).

Sediaan pirazinamid dalam bentuk tablet 250 mg dan 500 mg. Dosis oral adalah 20 -35 mg/kgBB sehari, maksimum 3 g sehari (Gunawan dkk, 2011).

B.4. Streptomisin

Streptomisin in vitro bersifat bakteriostatik dan bakterisid terhadap kuman tuberkulosis. Kadar serendah 0,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dapat menghambat pertumbuhan kuman. Streptomisin setelah diserap dari tempat suntikan, hampir semua streptomisin berada dalam plasma. Hanya sedikit sekali yang masuk ke dalam eritrosit. Streptomisin kemudian menyebar ke seluruh cairan ekstrasel. Streptomisin diekskresi melalui glomerulus. Masa paruh obat ini pada orang dewasa normal antara 2-3 jam, dan dapat memanjang pada gagal ginjal (Gunawan dkk, 2011). Mekanisme kerja obat ini bekerja dengan menghambat sintesis protein pada ribosom mikrobakterium dan bersifat bakterisid, terutama terhadap basil tuberkel ekstraseluler (Loubser, 2010).

Drug action: Streptomycin (STR).



Gambar 4. Mekanisme Kerja Streptomisin

Efek samping streptomisin dapat berupa sakit kepala yang terjadi hanya sebentar, malaise, parestesi muka, reaksi hipersensitivitas biasanya terjadi dalam minggu-minggu pertama pengobatan, bersifat neurotoksik pada saraf cranial ke VIII bila diberikan dalam dosis besar dan jangka lama, selain itu juga bersifat nefrotoksik (Gunawan dkk, 2011).

Streptomisin dalam bentuk bubuk injeksi dalam vial 1 dan 5 gr. Dosisnya 20 mg/kgBB secara IM, maksimum 1 gr/hari selama 2-3 minggu. Kemudian frekuensi pemberian dikurangi menjadi 2-3 kali seminggu (Gunawan dkk, 2011).

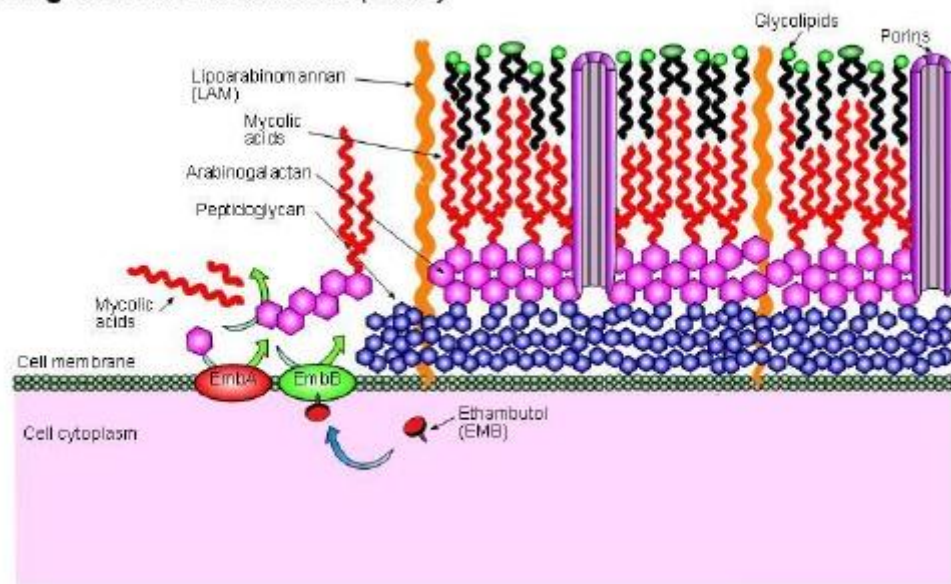
B.5. Etambutol

Etambutol menekan pertumbuhan kuman tuberkulosis yang telah resisten terhadap Isoniazid dan Streptomisin. Kerjanya menghambat metabolit sel sehingga metabolisme sel terhambat dan sel mati. Oleh karena itu, obat ini hanya aktif pada sel yang sedang tumbuh. Pada pemberian oral etambutol diserap melalui saluran cerna. Kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 2-4 jam setelah pemberian obat ini. Masa paruh eliminasinya 3-4 jam. Etambutol diekskresikan melalui urin (Gunawan dkk, 2011).

Mekanisme kerja obat ini menghambat sintesis metabolisme sel sehingga menyebabkan kematian sel. EMB menghambat aksi arabinosyl (EmbB). EmbB adalah enzim membran terkait yang terlibat dalam sintesis arabinogalaktan. Arabinogalactan merupakan komponen

struktural penting dari dinding sel mikobakteri. Hampir sama strain *M.tuberculosis*, *M. bovis*, dan kebanyakan *M. Kansasii* rentan terhadap obat ini. Obat ini bersifat bakteriostatik dan bekerja baik intra maupun ekstraseluler (Loubser, 2010).

Drug action: Ethambutol (EMB)



Gambar 5. Mekanisme Kerja Ethambutol

Efek samping etambutol yaitu menurunkan ketajaman penglihatan, ruam kulit, demam, nyeri sendi, gangguan saluran cerna, malaise, sakit kepala, reaksi anafilaksis, dan leukopenia. Terapi dengan etambutol menyebabkan peningkatan kadar asam urat darah pada 50% pasien (Gunawan dkk, 2011).

Di Indonesia etambutol dalam bentuk tablet 250 mg dan 500 mg. Ada pula sediaan yang telah dicampur dengan isoniazid dalam bentuk kombinasi tetap. Dosis biasanya 15 mg/kgBB, diberikan sekali sehari,

ada pula yang menggunakan dosis 25 mg/kgBB selama 60 hari pertama, kemudian diturunkan menjadi 15 mg/kgBB (Gunawan dkk, 2011).

C. Transaminase (SGOT dan SGPT)

Transaminase atau sering disebut aminotransferase merupakan sekelompok enzim yang merupakan katalisator dalam pemindahan gugus asam amino antara suatu asam alfa amino dengan suatu asam alfa keto. Enzim ini terdiri dari aspartat aminotransferase (AST) atau sering disebut glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) dan alanine aminotransferase (ALT) atau glutamate pyruvate transaminase (GPT). SGOT terdapat dalam semua jaringan tubuh, terutama di hati, dan dalam jumlah yang lebih kecil di ginjal dan otot rangka. Enzim SGPT dan SGOT akan meningkat bila terjadi kerusakan sel hati. Biasanya peningkatan SGPT lebih tinggi daripada SGOT pada kerusakan hati yang akut, mengingat SGPT merupakan enzim yang hanya terdapat pada sitoplasma sel hati. Sebaliknya, SGOT terdapat dalam sitoplasma maupun mitokondria akan meningkat lebih tinggi dari SGPT bila kerusakan hati yang terjadi lebih dalam dari sitoplasma sel. Keadaan ini ditemukan pada kerusakan hati menahun. Walaupun SGPT lebih khas untuk penyakit hati daripada SGOT, tetapi kedua enzim ini sering digunakan bersama-sama untuk pemeriksaan kelainan hati (Syahrial, 2008).

Menurut laboratorium BP4 kadar normal AST/SGOT untuk laki-laki <45 mg/dl dan untuk perempuan <34 mg/dl, sedangkan kadar normal SGPT/ALT untuk laki-laki <35 mg/dl dan untuk perempuan < 31 mg/dl (Lab BP4, 2014).

D. Hubungan Obat Anti Tuberkulosis dengan SGOT-SGPT

Obat Anti TB yang telah diketahui berdasarkan penelitian terkini mempunyai kemungkinan sebagai DILI (kerusakan hati yang diinduksi oleh obat) adalah Rifampisin dan Isoniazide (INH). Tinjauan molekuler yang memungkinkan untuk terjadinya hepatotoksik pada penggunaan obat anti TB yaitu Rifampisin memiliki jalur utama dengan mengubah deasetilasi menjadi deasetil rifampicin sehingga terpisah secara hidrolisis menghasilkan 3-formil rifampisin. Rifampisin dapat menyebabkan disfungsi hepatoseluler di awal pengobatan, dimana dapat terjadi tanpa penghentian obat ini. Mekanisme rifampisin menginduksi hepatotoksik belum diketahui dan tidak dapat diprediksi. Sampai sekarang belum diketahui adanya metabolit toksik reaktif dari rifampisin (Tostmann, A., et.al., 2007).

Rifampisin adalah induser kuat sistem CYP450 pada hati dan usus, yang dapat meningkatkan metabolisme dari senyawa lain. Penggunaan kombinasi rifampisin dan INH telah dihubungkan dengan peningkatan risiko hepatotoksik. Rifampisin menginduksi hidrolasi INH, sehingga meningkatkan produksi hydrazine ketika dikombinasikan dengan INH (terutama pada asetilator lambat) yang dapat lebih meningkatkan toksisitas dari kombinasi tersebut (Tostmann, A., et.al., 2007). Rifampisin dapat menginduksi hepatotoksik terkait dengan efek meningkatnya CYP pada homeostasis kalsium. Hal ini terjadi melalui stres oksidan, sehingga terjadi peningkatan peroksidasi lipid. Ketika rifampisin dan isoniazid digunakan bersama-sama, rifampisin dapat meningkatkan toksisitas isoniazid, karena asetil-isoniazid dari

isoniazid diubah menjadi hidrazin monoacetyl, yang dikatalisis oleh CYPs (Chen, J., et.al., 2006).

Obat anti TB kedua yang diduga juga dapat mengakibatkan hepatotoksik adalah INH. Metabolisme utama INH adalah asetilasi oleh enzim n-asetiltransferase 2 (NAT2) dan CYP 2E1 dan menghasilkan hepatotoksin. Hidrazin merupakan penyebab hepatotoksisitas pada penggunaan INH. Penelitian pada mikrosom liver tikus menunjukkan bahwa terbentuk radikal NO₂ selama proses metabolisme hidrazin secara oksidasi, yang kemungkinan merupakan penyebab utama hepatotoksisitas. Penelitian menunjukkan bahwa ATDH (Anti Tuberculosis Drug-induced Hepatotoxicity) lebih mudah terjadi dan dapat menjadi parah pada kelompok asetilator lambat. Pada asetilator lambat lebih banyak INH yang tertinggal untuk dihidrolisis langsung menjadi hidrazin serta terakumulasi sebagai asetil hidrazin yang berubah menjadi hidrazin (Tostmann, A., *et al.*, 2007).

Pirazinamid (PZA) mungkin memperlihatkan hepatotoksisitas yang idiosinkratis dan tergantung dosis. Beberapa dekade yang lalu, dosis harian pirazinamid sebanyak 40-50 mg/kg dapat menyebabkan hepatotoksik. Pirazinamid bekerja dengan mengubah kadar nikotinamid acetyl dehydrogenase pada hati tikus, yang mungkin menghasilkan radikal bebas. Cedera sel hati yang terjadi mungkin karena mekanisme obat yang sinergis antara INH dengan PZA. Hal ini karena ada persamaan beberapa struktur molekulnya. Pirazinamid mungkin menyebabkan reaksi hipersensitivitas

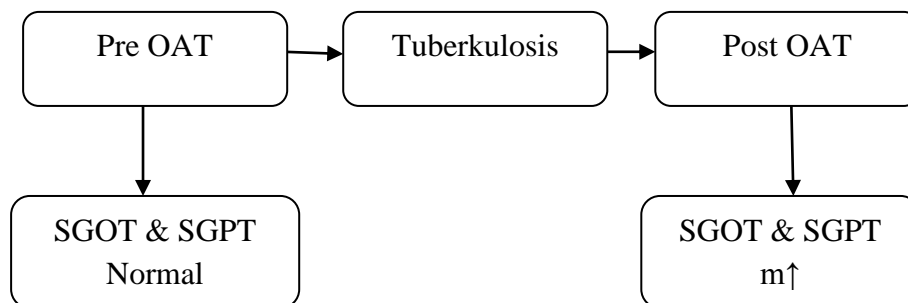
dengan eosinophilia dan cedera sel hati atau mungkin hepatitis granulomatous (Saukkonen et al, 2006).

Gejala hepatotoksik biasanya menyerupai gejala hepatitis lainnya. Penanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari SGOT/AST yang disekresikan secara paralel dengan SGPT/ALT yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar. WHO mengklasifikasikan hepatotoksik menjadi 4 gradasi. Grade I ditandai dengan peningkatan SGPT 1,25–2,5 x normal, grade II SGPT meningkat 2,6–5 x normal, grade III SGPT meningkat 5,1–10 x normal dan grade IV bila SGPT meningkat >10 x normal. Selain disebabkan drug induced hepatitis (DIH) akibat OAT, gangguan hepar pada penderita TB yang ditandai oleh kadar SGOT & SGPT yang meningkat dapat disebabkan oleh TB hepatobilier. TB hepatobilier merupakan penyebaran dari fokal infeksi TB di paru-paru, diperkirakan terjadi hingga 80% penderita TB paru. TB hepatobilier biasanya ditandai oleh kadar SGOT & SGPT serum yang meningkat sebelum diberikan pengobatan tanpa disertai gejala-gejala klinis hepatitis (Prihatni dkk, 2005).

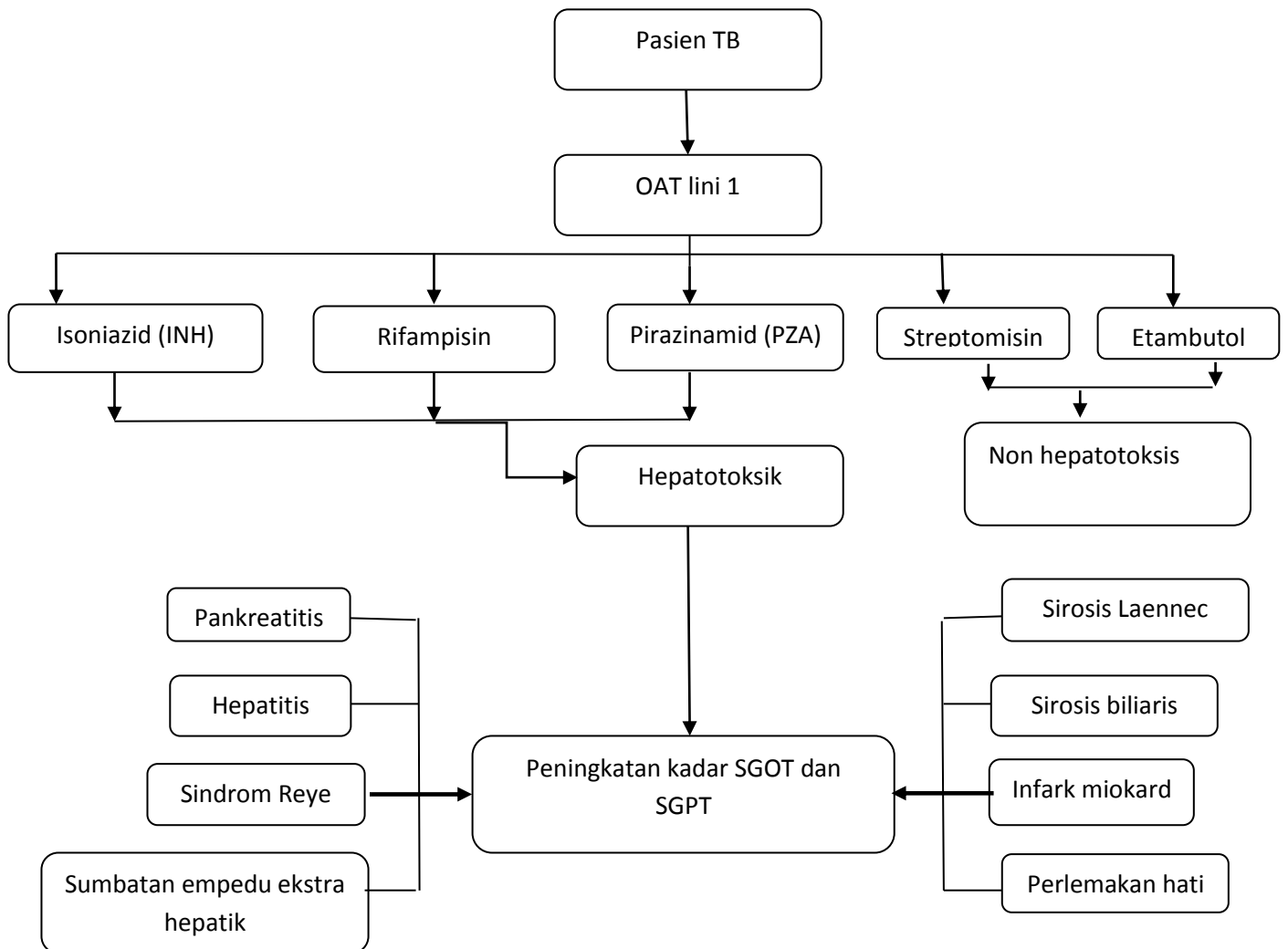
E. Resume

Pasien TB diberi OAT lini 1, terutama Isoniazide, Rifampisin, dan Pirazinamid dalam jangka waktu tertentu. Sekitar 2 bulan setelah pasien TB diberi OAT lini 1, kemudian pasien dilakukan uji fungsi hati untuk melihat kadar SGOT dan SGPT meningkat atau tidak. Selain hepatotoksik akibat OAT yang menyebabkan kadar SGOT dan SGPT meningkat, penyakit lain seperti hepatitis, pankreatitis, Sindrom Reye, sumbatan empedu ekstra hepatic, Sirosis Lannec (alkoholik), sirosis biliaris, infark miokard, dan perlemakan hati juga dapat menyebabkan peningkatan kadar SGOT dan SGPT pada penderita TB.

F. Kerangka Konsep



G. Kerangka Teori



H. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar SGOT-SGPT sebelum dan sesudah pengobatan TB pada fase awal.