

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis merupakan mikobakteria yang merupakan penyebab utama dari tuberkulosis pada manusia. *Mycobacterium tuberculosis* terkadang dapat disebut sebagai *tubercle bacillus*. *Mycobacterium tuberculosis* adalah organisme obligat aerob yang berarti membutuhkan oksigen untuk tubuh. Sebab itu, kompleks *mycobacterium tuberculosis* ditemukan di lobus paru-paru bagian atas yang dialiri udara dengan baik (Ret.Net, 2016).

a. Morfologi dan Fisiologi

Mycobacterium tuberculosis berbentuk batang bengkok atau lurus, dan memiliki Panjang 1-4 μ dan lebar 0,2-08 μ . *Mycobacterium tuberculosis* dapat hidup tunggal dan bergerombol. Bakteri *mycobacterium tuberculosis* memiliki pertumbuhan yang cukup lambat dengan waktu generasi 12-18 jam. Ciri-ciri *mycobacterium tuberculosis* merupakan aerob abligat yang dapat tumbuh dengan baik dalam jaringan yang memiliki kadar oksigen yang tinggi seperti paru-paru (Radji, 2010).

Mycobacterium tuberculosis tidak diklasifikasikan sebagai gram negatif dan gram positif karena dinding sel bakteri ini tidak memiliki karakteristik membran luar bakteri gram negatif. Tetapi, *mycobacterium tuberculosis* memiliki struktur peptidoglikan-arabinogalaktan-asam mikolat sebagai barrier permeabilitas eksternal. *Mycobacterium tuberculosis* diklasifikasi sebagai bakteri *acid fast*. Apabila pewarnaan gram dilakukan pada bakteri ini maka warna gram positif akan sangat lemah bahkan bisa tidak berwarna sama sekali. Namun apabila terwarnai, sebagai bakteri *acid fast* maka bakteri ini akan mempertahankan warna saat dipanaskan dan diberi komponen organik. Dan pada pengguna Ziehl-Neelsen *stain* terhadap *mycobacterium tuberculosis* bakteri ini akan menunjukkan warna merah muda (Ret.Net, 2016).

Daya tahan bakteri tuberkulosis lebih besar jika dibandingkan dengan bakteri lainnya karena sifat yang hidrofobik permukaan sel. Hijau malakhit

dapat membunuh bakteri lain namun tidak dapat membunuh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, demikian juga asam dan alkali. Dengan fenol 5% diperlukan waktu 24 jam untuk membunuh *Mycobacterium tuberculosis*. Dan pada sputum kering yang melekat pada debu dapat bertahan hidup 8-10 hari. Dan pada pemanasan daya tahan akan sama dengan kuman lainnya. Maka dengan pasteurisasi bakteri ini dapat dibunuh (Agus, 1993).



Sumber : Bagian Mikrobiologi Unhas,2017

Gambar 2.1. *Mycobacterium tuberculosis* dalam apusan dahak menggunakan Ziehl-Neelsen stain perbesaran: 1000x

Toksonomi *Mycobacterium tuberculosis* adalah :

- Kingdom : Bacteria
- Filum : Actinobacteria
- Ordo : Actinomycetales
- Sub Ordo : Corynebacterneae
- Famili : Mycobacteriaceae
- Genus : Mycobacterium
- Spesies : *Mycobacterium tuberculosis* (Ret.Net, 2016).

2. Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis paru merupakan penyakit infeksi yang menyerang paru-paru dengan khas ditandai dengan pembentukan granuloma dan dapat menimbulkan nekrosis jaringan. Dan penyakit ini dapat menular kepada orang lain (Manarung, 2009). Tuberkulosis merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini dapat menyerang siapapun

baik itu wanita, pria, baik muda maupun tua dan dimana saja (Amirudin.K, 2013).

Bakteri ini memiliki sifat yaitu dapat bertahan terhadap pencucian warna dengan asam alkohol, maka dari itu bakteri ini disebut dengan Basil Tahan Asam (BTA) dan tahan terhadap zat fisik dan zat kimia. Bukan hanya itu, bahkan bakteri ini dapat bertahan dalam keadaan kering dan dingin, bersifat *dormant*, dan aerob. Namun bakteri ini dapat mati pada pemanasan 100°C selama 5-10 menit, dan juga pada pemanasaan 60°C selama 30 menit, dengan alkohol 70-90% selama 15-30 detik. Bakteri tuberkulosis dapat bertahan pada udara yang lembab dan gelap selama berbulan-bulan, namun bakteri ini dapat bertahan di udara selama 1-2 jam dan tidak tahan terhadap sinar matahari dan aliran udara (Widoyono, 2008).

Berdasarkan Permenkes 67 tahun 2016 yaitu tentang penanggulangan, pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis dan *follow up* memerlukan 2 (dua) contoh uji dahak, yaitu :

1) Sewaktu (S)

Dimana dahak ini dikumpulkan pada saat pasien melakukan kunjungan pertama ke laboratorium.

2) Pagi (P)

Dimana dahak dikumpulkan pada pagi hari, pada saat bangun tidur dan dapat langsung dibawa ke laboratorium.

Dan diperbolehkan untuk pasien mengumpulkan dua dahak sewaktu pada hari yang sama. Untuk menghindari hilangnya pasien pada hari berikutnya (Kemenkes, 2017).

Pelaporan pada hasil pemeriksaan mikroskopis dengan mengacu kepada skala internasional, *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUALTD)

- 1) Negatif : hasil negatif apabila tidak ditemukan BTA pada 100 lapang pandang.
- 2) Scanty : apabila dittemukan 1-9 BTA pada 100 lapang pandang.
- 3) 1+ : apabila ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang.

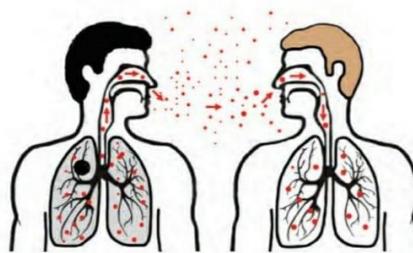
- 4) 2+ : apabila ditemukan 1-10 BTA setiap 1 lapang pandang (periksa minimal 50 lapang pandang).
- 5) 3+ : apabila ditemukan lebih dari 10 BTA dalam 1 lapang pandang (periksa minimal 20 lapang pandang) (Kemenkes, 2017).

a. Gejala klinis tuberkulosis paru

Gejala klinis dan tanda pada seseorang adalah untuk mengetahui apakah pasien menderita TB paru. Seseorang dikatakan menderita TB paru apabila ditemukan gejala utama yaitu batuk berdahak lebih dari tiga minggu, batuk berdarah, sesak nafas, dan nyeri dada. Dan memiliki gejala lainnya yaitu berkeringat malam hari, demam, dan terjadi penurunan pada berat badan (Widoyono, 2008).

b. Cara penularan bakteri tuberkulosis

Penularan TB dapat ditularkan melalui udara, bukan melalui kontak permukaan. Ketika penderita TB paru bersin, batuk, bernyanyi, berteriak bakteri akan terbawa keluar dari paru paru menuju udara dan bakteri ini akan berada di dalam *droplet nuclei* (bakteri yang berbentuk dahak). Partikel ini akan bertahan di udara selama beberapa jam dan tidak dapat terlihat oleh mata karena berukuran 2-5 u (Ret.Net, 2016).



Sumber : Penyebaran TB (Ret.Net, 2016)

Gambar 2.2 Tuberkulosis menyebar dari satu orang ke orang lain melalui udara. titik merah di udara menggambarkan *droplet nuclei* yang mengandung *tubercle bacili*

Pada saat penderita batuk dan mengeluarkan droplet, kemudian droplet yang berbentuk sangat kecil ini akan mengering lebih cepat dan menjadi droplet yang mengandung kuman tuberkulosis dan akan berterbangan di udara di mana ketika seseorang menghirup udara tersebut maka droplet akan ikut masuk kedalam tubuh dan bersarang di paru-paru, kemudian kuman ini

akan membelah diri atau berkembang biak. Dari sini akan terjadi infeksi dari satu penderita ke calon penderita lain (Naga.S, 2012)

3. Faktor penyebaran Tuberkulosis

Ada 4 faktor penentu terjadinya penyakit TB, yaitu :

- a. Daya tahan tubuh seseorang rendah
- b. *Infectiousness* (tingkat penularan)

Tingkat penularan penderita TB berhubungan langsung dengan jumlah *tubercle bacillus* yang dikeluarkan oleh penderita ke udara. Penderita dengan banyaknya *tubercle bacillus* bersifat akan lebih mudah menular dibandingkan dengan penderita yang sedikit atau tanpa mengeluarkan *tubercle bacillus*. Makin tinggi derajat kepositifan hasil pemeriksaan dahak, maka makin menular penderita tersebut.

- c. Lingkungan

Faktor lingkungan juga mempengaruhi konsentrasi *mycobacterium tuberculosis*. Factor lingkungan penyebab meningkatnya penyebaran *mycobacterium tuberculosis* adalah :

- 1) Konsentrasi *droplet nuclei*

Semakin banyak *droplet nuclei* di udara, maka kemungkinan penyebarannya akan semakin tinggi.

- 2) Ruangan

Paparan di ruangan yang kecil dan tertutup

- 3) Ventilasi

Kurangnya ventilasi akan menyebabkan kurangnya pelarutan/eliminasi *droplet nuclei*.

- 4) Sirkulasi udara

Sirkulasi Kembali udara dengan kandungan *droplet nuclei*.

- 5) Penanganan specimen

Jika penanganan specimen kurang memadai, maka dapat mudah menghasilkan *droplet nuclei*.

- 6) Tekanan udara

Tekanan udara yang positif pada ruangan penderita dapat menyebabkan perpindahannya bakteri ke ruangan yang lain.

7) Kontak

a) Lama kontak dengan penderita TB

Resiko penularan akan semakin tinggi apabila semakin lama seseorang kontak dengan penderita TB.

b) Frekuensi kontak dengan penderita

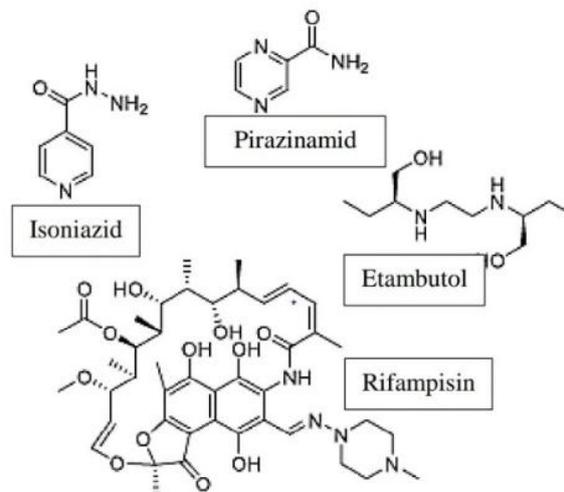
Resiko penularan akan semakin tinggi apabila sering terjadi kontak dengan penderita.

c) Paparan fisik

Semakin dekat seseorang dengan penderita maka akan semakin tinggi tingkat penularan (Ret.Net, 2016).

4. Pengobatan Tuberkulosis

Pada saat ini, penyakit TB paru aktif melakukan pengobatan dengan terapi kombinasi. Pada awal pengobatan penderita TB aktif diberikan isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), dan etambutol (EMB) yang diberikan untuk 2 minggu. Fase ini disebut dengan fase intensif (gambar 2). Setelah melakukan pengobatan fase intensif, penderita TB melakukan pengobatan selanjutnya yaitu dengan diberikan isoniazid dan rifampisin selama 4 bulan lagi atau disebut juga dengan fase lanjutan. Hal ini untuk memusnahkan sisa bakteri yang telah masuk kedalam dengan kondisi *dormant*. Tujuan awal dari terapi kombinasi adalah untuk meminimalkan perkembangan resistensi terhadap streptomisin setelah obat tersebut diperkenalkan pertama kali. Dan saat ini standar terapi untuk infeksi TB sensitif obat sangat efektif dalam pembersihan bakteri (Ret.Net, 2016).



Gambar 2.3. (Ret.Net, 2016)

Obat lini pertama saat ini untuk terapi TB sensitive obat

- a. Prinsip pengobatan tuberkulosis
 - 1) Pada pengobatan diberikan dalam bentuk OAT yang tepat dimana mengandung minimal 4 obat untuk mencegah terjadinya resisten.
 - 2) Diberikan dosis yang sesuai dan tepat.
 - 3) Diminum dengan teratur dan diawasi langsung dengan Pengawas Menelan Obat (PMO) sampai pengobatan selesai.
 - 4) Dan pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang sesuai terbagi dalam tahap awal dan tahap lanjutan demi mencegah kekambuhan (Kepmenkes, 2019).
- b. Tahap pengobatan tuberkulosis
 - 1) Obat anti tuberkulosis fase intensif (Tahap awal)

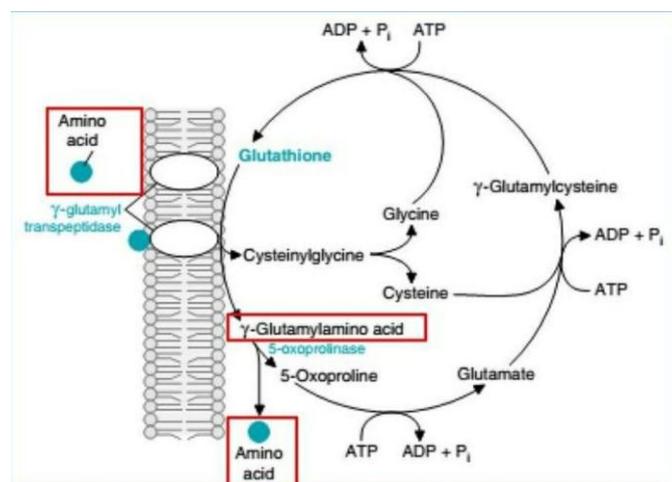
Obat TB fase intensif yang sangat efektif adalah isoniazid, rifampisin, pirazinamide, etambutol, rifampentin, dan rifabutin, empat obat pertama telah digunakan selama bertahun-tahun oleh penduduk dunia. Dan bahkan isoniazid digunakan sejak tahun 1950-an. Kemudian rifampisin telah diterima sejak tahun 1990. Semua obat fase intensif ini dapat diberikan secara oral karena bersifat lipofilik.
 - 2) Obat anti tuberkulosis fase lanjutan (Tahap lanjutan)

Obat fase lanjut lebih toksik dan kurang efektif dari obat fase intensif. Obat ini sebagian besar digunakan pada terapi MDR-TB dimana waktu terapi total diperpanjang dari 6 ke 9 bulan (Ret.Net, 2016).

5. *Gamma glutamil transferase*

Gamma glutamil transferase (GGT) adalah enzim yang terdapat dalam hati dan ginjal. GGT adalah uji sensitif untuk mendeteksi beragam jenis penyakit parenkim hati, karena aktivitas enzim meningkat lebih awal dan akan tetap meningkat selama terus terjadi kerusakan sel. Gamma GT dalam hati terletak di kanalis sel hati, terutama sel epitel yang melapisi ductus empedu. Dalam parenkim hati GGT terdapat dalam retikulum endoplasma hati. Maka aktivitas GGT akan meningkat hingga empat kali lipat pada pasien yang menerima pengobatan dimana obat dapat menginduksi enzim seperti pada rifampisin salah satu obat yang digunakan pasien tuberkulosis paru. (Gilang Nugraha, 2018).

Gamma Glutamyl Transferase (Gamma GT) berperan dalam siklus γ -glutamil yang membantu transfer asam amino ke dalam sel. Asam amino ekstrasel akan bereaksi dengan γ -glutamil-sisteinil-glisin dengan dikatalisis oleh enzim Gamma GT yang berada di membran sel. Terbentuklah asam γ -glutamilamino dan sisteinilglisin dilepaskan. Sisteinilglisin akan dipecah menjadi sistein dan glisin, sedangkan γ -glutamilamino melepaskan asam amino di dalam sel dan 5-oksoprolin. Asam amino akan digunakan untuk kebutuhan sel dan 5-oksoprolin akan diubah menjadi glutamat. Glutamat yang terbentuk akan bergabung dengan sistein menjadi γ -glutamilsistein. Gamma glutamilsistein bergabung dengan glisin dan membentuk glutathion yang dapat digunakan kembali (Marks dkk, 2000).



Gambar 2.4 (Marks, 2000)

Siklus *Gamma Glutamyl Transferase*

Peningkatan aktivitas Gamma Glutamyl Transferase (Gamma GT) sebagian besar disebabkan oleh penyakit hepatoseluler dan hepatobiliary (Sacher dan McPherson, 2012).

6. Efek Pemberian Obat Anti Tuberkulosis terhadap Aktivitas Gamma GT

Ada lima obat yang digunakan pada pengobatan pertama penderita TB yaitu isoniazid, rifampisin, pirazinamid, ethambutol, dan streptomisin. Dan salah satu efek dari pemberian obat tersebut adalah gangguan fungsi hati dari yang ringan hingga berat berupa nekrosis dan gangguan jaringan hati. Dan dapat terjadi efek samping yang serius yaitu hepatotoksik (Sari, 2014).

Mekanisme hepatotoksik berawal dari metabolisme obat yang terjadi di hati. Hati adalah tempat metabolisme utama zat asing di dalam tubuh. Obat dikonsumsi secara oral lalu diabsorpsi, beberapa zat tersebut akan mengalami metabolisme dan hasilnya akan di edarkan melalui aliran darah ke bagian lainnya untuk dikeluarkan (Boyer et al., 2012). Peningkatan aktivitas enzim merubah bentuk obat menjadi metabolit reaktif, melalui fase 1 yaitu terlibatnya enzim P-450 dalam oksidasi, reduksi atau hidrolisis sehingga tubuh akan berusaha mendetoksifikasi dengan menurunkan aktivitas enzim melalui konjugasi glukuronidasi, sulfasi, asetilasi, atau glutathione, yang disebut juga sebagai fase 2, kemudian dilanjutkan pada fase 3 yaitu desposisi obat ke sirkulasi atau ke getah empedu. Pada peningkatan metabolit reaktif dapat menyebabkan kerusakan sel (Ramappa, 2013). Mekanisme hepatotoksik sampai terjadinya kerusakan sel, dapat dibagi menjadi akibat dari toksin dan secara idiosinkratik (berkaitan dengan masing-masing individu, seperti akibat reaksi hipersensitifitas, dan lain-lain) (Lewis & Kleiner, 2012).

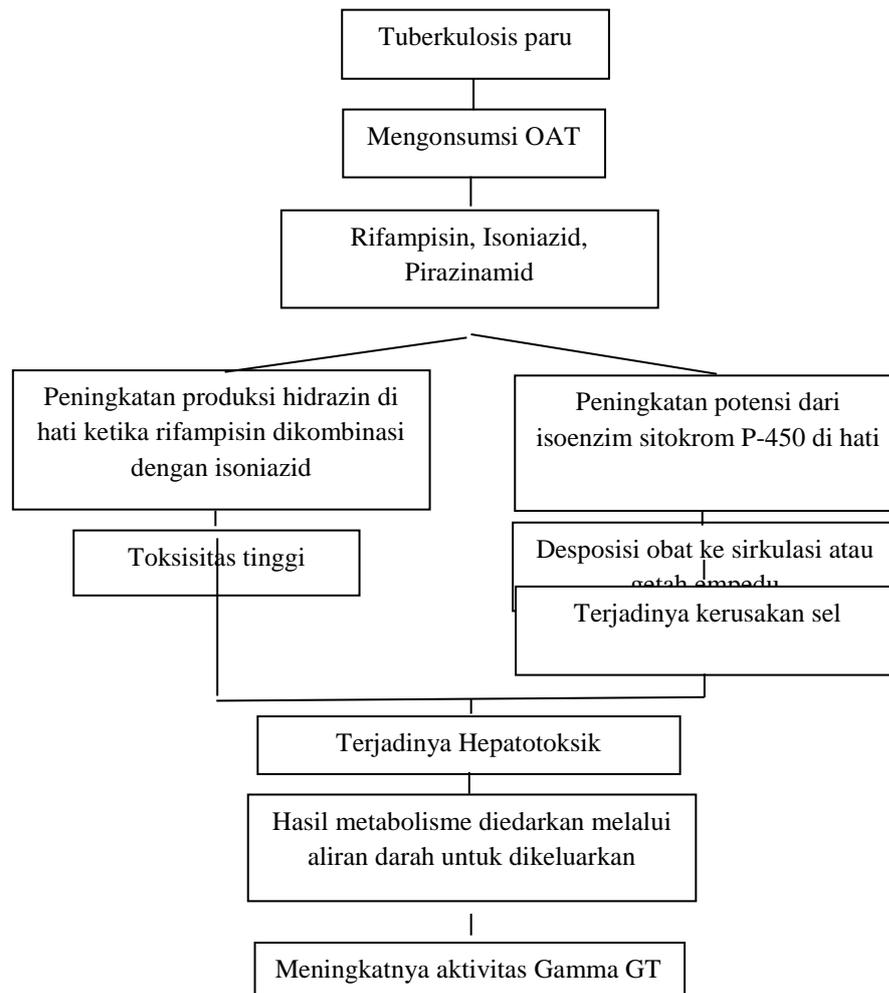
Rifampisin menjadi salah satu obat yang memiliki efek samping hepatotoksik. Rifampisin dapat menyebabkan peningkatan potensi isoenzim sitokrom P-450 yang dapat menyebabkan kerusakan hati yang menjadi salah satu masalah dalam pengobatan tuberkulosis (Tassaduq, 2011).

Hepar adalah salah satu organ utama pengatur metabolisme di dalam tubuh manusia. Hepar juga berfungsi dalam proses vaskuler, dalam metabolisme pertahanan tubuh, sekresi dan ekskresi yang membentuk empedu dan mengalirkannya ke dalam saluran pencernaan. Hepar

menghasilkan berbagai macam enzim yang dapat mengindikasikan adanya kerusakan di dalamnya. Salah satu enzim yang dihasilkan adalah enzim Gamma Glutamyl Transferase (Gamma GT) yang dapat diketahui kadarnya dengan melakukan pemeriksaan kimia darah (Guyton AC, 1997).

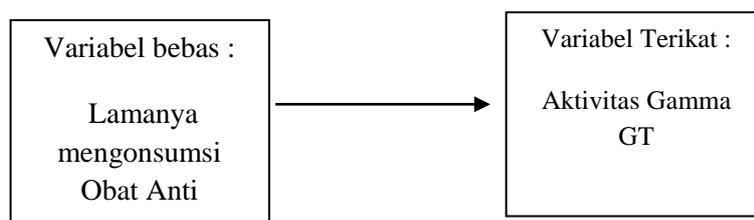
Enzim Gamma GT merupakan enzim ekskretorik sebagai biomarker untuk menilai kerusakan hepar. Peningkatan enzim ini di dalam darah lebih disebabkan oleh adanya proses di dalam hati. Aktivitas tertinggi dijumpai pada penyakit hati yang disertai pembendungan saluran empedu dan kelainan akibat hepatotoksis sehingga sintesis enzim pada membran sel terpacu. Selain itu, Gamma GT muncul lebih dulu dan bertahan lebih lama dibandingkan dengan enzim penanda hepar lainnya (Sulaiman A, 2002).

B. Kerangka Teori



Sumber : Kwara, Flaningan, dan Carter, 2005

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

H_0 : Tidak ada pengaruh lamanya mengonsumsi Obat Anti Tuberkulosis terhadap aktivitas Gamma GT pada pasien tuberkulosis paru.

H_1 : Terdapat pengaruh lamanya mengonsumsi Obat Anti Tuberkulosis terhadap aktivitas Gamma GT pada pasien tuberkulosis paru.