

**PERBEDAAN KADAR TRANSAMINASE PADA PENDERITA TUBERKULOSIS
ANAK SEBELUM DAN SESUDAH TERAPI INTENSIF**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

TRISHA ASTARI ANGGRAENI

NIM: 165070101111056

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul.....	i
Halaman Pengesahan.....	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan.....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak.....	vi
Abstract.....	vii
Daftar Isi.....	viii
Daftar Tabel.....	x
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Lampiran.....	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
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
1.4.1 Manfaat Akademik.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tuberkulosis.....	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Etiologi.....	8
2.1.4 Cara Penularan.....	10
2.1.5 Patogenesis.....	11
2.1.5.1 Tuberkulosis Primer.....	13
2.1.5.2 Tuberkulosis Sekunder.....	14
2.1.6 Gejala.....	15
2.1.7 Alur Diagnosis.....	17
2.1.7.1 Pemeriksaan Bakteriologis.....	21
2.1.7.2 Pemeriksaan Penunjang.....	22
2.1.7.3 Sistem Skor.....	23
2.1.8 Pengobatan.....	25
2.1.8.1 Monitoring Hasil Pengobatan.....	28
2.1.8.2 Hepatotoksisitas Akibat OAT.....	28
2.1.8.3 Isoniazid (INH).....	30
2.1.8.4 Pirazinamid (Z).....	30
2.1.8.5 Rifampisin (R).....	31
2.1.8.6 Etambutol (E).....	32
2.1.9 Monitoring Efek Samping OAT.....	32
2.2 Enzim Transaminase.....	33
BAB III KERANGKA KONSEP PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	37
3.1.1 Penjelasan Kerangka Konsep.....	38
3.2 Hipotesis.....	38
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Rancangan Penelitian.....	39
4.2 Populasi dan Subjek Penelitian.....	39



4.3 Tempat dan Waktu Penelitian.....	40
4.4 Variabel Penelitian	40
4.5 Definisi Operasional	41
4.6 Bahan dan Alat.....	41
4.7 Alur Penelitian.....	42
4.8 Pengolahan Data.....	43
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	44
5.2 Perbedaan Kadar SGOT dan SGPT Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif	45
5.2.1 Uji Normalitas.....	45
5.2.2 Kadar SGOT dan SGPT Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif	45
BAB VI PEMBAHASAN	
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian	49
6.2 Kadar SGOT dan SGPT Sebelum Terapi Intensif.....	53
6.3 Perbedaan Kadar SGOT dan SGPT Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif	54
6.3.1 Berdasarkan Usia.....	55
6.3.2 Berdasarkan Jenis Kelamin.....	55
6.3.3 Berdasarkan Status Gizi.....	56
6.3.4 Berdasarkan Jenis TBC	57
6.4 Hepatotoksisitas Akibat OAT	57
6.5 Implikasi Terhadap Bidang Kedokteran	60
6.6 Keterbatasan Penelitian	60
BAB VII PENUTUP	
7.1 Kesimpulan	61
7.2 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA.....	62
LAMPIRAN	67



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PERBEDAAN KADAR TRANSAMINASE PADA PENDERITA TUBERKULOSIS
ANAK SEBELUM DAN SESUDAH TERAPI INTENSIF**

Oleh :

Trisha Astari Anggraeni

NIM. 165070101111056


Telah diuji pada

Hari : Kamis

Tanggal : 14 November 2019

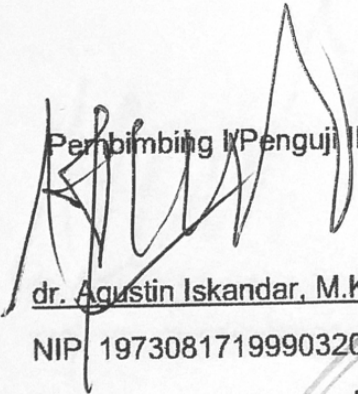
Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I


Prof. Dr. dr. Loek Ehggar Fitri, M.Kes., Sp.Park

NIP. 196410131991032001

Pembimbing I/Penguji II,

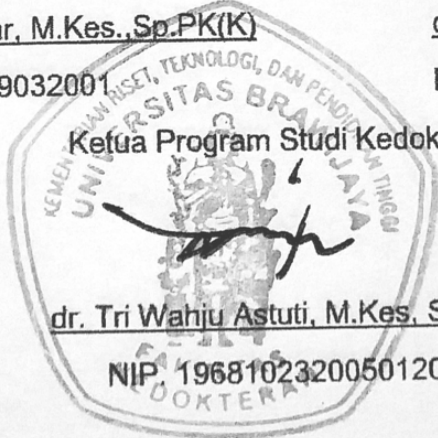

dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K)


NIP. 197308171999032001

Pembimbing II/Penguji III,


dr. Ery Olivianto, Sp.A(K)

NIP. 19730915 2014101001


Ketua Program Studi Kedokteran


dr. Tri Wahyu Astuti, M.Kes, Sp.P(K)

NIP. 196810232005012001

ABSTRAK

Anggraeni, Trisha Astari. 2019. **Perbedaan Kadar Transaminase Pada Penderita Tuberkulosis Anak Sebelum Dan Sesudah Terapi Intensif**. Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing : (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K) (2) dr. Ery Olivianto, Sp.A(K)

Penyakit Tuberkulosis (TBC) menjadi masalah kesehatan global yang besar dan masuk dalam 10 besar penyakit penyebab kematian di dunia. Menurut *World Health Organization*, Indonesia menduduki peringkat kesembilan di dunia. Isoniazid, Rifampisin dan Pirazinamid merupakan regimen terapi yang standar digunakan untuk pasien TBC anak. Hepatotoksisitas merupakan efek samping paling serius, ditandai dengan meningkatnya kadar transaminase. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar SGOT dan SGPT pada pasien TBC sebelum dan sesudah pemberian OAT fase intensif. Desain penelitian yang digunakan adalah desain observasional analitik dengan rancangan *pre-post test* SGOT dan SGPT diperiksa pada serum menggunakan metode kolorimetri. Pengamatan dilakukan sebelum dan sesudah terapi intensif OAT menggunakan Isoniazid 50 mg, Rifampisin 75 mg, dan Pirazinamid 150 mg selama 2 bulan. Data yang didapat kemudian dianalisis dengan uji *Wilcoxon*, uji *Kruskall-Wallis* dan uji *Mann-Whitney*. Kadar SGOT dan SGPT diperiksa sebelum dan sesudah terapi OAT fase intensif. Hasil penelitian pada 30 subjek menunjukkan perbedaan kadar SGOT yang signifikan ($p=0,019$; $\alpha < 0,05$), SGOT yang lebih tinggi dari normal bukan berarti ada gangguan pada hepar, karena SGOT tidak hanya ada di hepar; kadar SGPT tidak signifikan ($p=0,223$; $\alpha < 0,05$), maka penghentian OAT tidak perlu dilakukan. OAT diberikan kembali jika fungsi hepar kembali normal, dengan dosis lebih kecil yang masih masuk dalam rentang terapi, dengan tetap memonitor kadar enzim terapi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

Kata Kunci : Tuberkulosis, SGOT, SGPT, terapi intensif

ABSTRACT

Anggraeni, Trisha Astari. 2019. ***The Difference Of Transaminase Level Of Childhood Tuberculosis Before And After Intensive Therapy***. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K) (2) dr. Ery Olivianto, Sp.A(K)

Tuberculosis (TB) is a major global health problem and is one of the 10 leading causes of death in the world. According to the World Health Organization, Indonesia is ranked ninth in the world. Isoniazid, Rifampicin and Pirazinamid are standard therapeutic regimens used for pediatric TB patients known as directly observed treatment short-course (DOTS). Hepatotoxicity is the most serious side effect, characterized by increased levels of transaminases. This study aims to determine the difference of SGOT and SGPT level in TB patients before and after administration of intensive phase of DOTS. The study design used was an analytic observational design with a pre-post SGOT and SGPT pre-test design examined for serum using the colorimetric method. Observations were made before and after intensive DOTS therapy using Isoniazid 50 mg, Rifampicin 75 mg, and Pirazinamid 150 mg for 2 months. The data obtained were then analyzed using the Wilcoxon test, the Kruskal-Wallis test and the Mann-Whitney test. SGOT and SGPT levels were examined before and after intensive phase of DOTS. The results of the study on 30 subjects showed significant differences in SGOT levels ($p = 0.019$; $\alpha < 0.05$), elevation of SGOT level doesn't mean any liver injuries, since SGOT can also be found at other organs; while SGPT levels were not significant ($p = 0.223$; $\alpha < 0.05$), therefore DOTS no need to be stopped. It is re-administered if liver function returns to normal, with smaller doses that are still in the therapeutic range, while monitoring enzyme level.

Keywords : Tuberculosis, SGOT, SGPT, intensive therapy

BAB I

LATAR BELAKANG

1.1 Latar Belakang

Penyakit Tuberkulosis (TBC) merupakan masalah kesehatan global yang besar dan masuk dalam 10 besar penyakit penyebab kematian di dunia, sehingga masuk dalam program *Sustainable Development Goals* (SDGs) dengan misi memberantas epidemi TBC secara global (WHO, 2018). Berdasarkan data *Global Tuberculosis Report* 2018, pada tahun 2017 terdapat 10 juta kasus TBC, diantaranya 5,8 juta laki-laki, 3,2 juta perempuan dan 1 juta anak-anak (WHO, 2018).

Asia Tenggara menempati posisi teratas dengan angka kejadian TBC tertinggi pada anak, yaitu 40% dari kasus di tahun 2015 (WHO, 2016). Pada 2017, sekitar 1 juta anak terinfeksi TBC dan 230.000 anak meninggal karena TBC (termasuk anak dengan HIV terkait TBC) (WHO, 2018). Proporsi kasus TBC anak di antara semua kasus TBC di Indonesia pada tahun 2010 adalah 9,4%, kemudian menjadi 8,5% pada tahun 2011; 8,2% pada tahun 2012; 7,9% pada tahun 2013; 7,16% pada tahun 2014, dan 9% pada tahun 2015. Kasus TBC terjadi paling banyak pada anak-anak berusia <5 tahun dan penyakit TBC terjadi 2 tahun setelah paparan/ infeksi. 70-80% TBC yang diderita pada anak-anak yaitu pulmonary TBC atau TBC paru (WHO, 2014).

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) bisa membunuh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* penyebab TBC secara efektif, namun juga diketahui mempunyai efek samping bermakna (Radji, 2017). Pemberian 4 macam Obat Anti Tuberkulosis

(OAT) pada fase intensif hanya diberikan kepada anak dengan Bakteri Tahan Asam (BTA) positif, TBC berat dan TBC tipe dewasa. Terapi pada anak dengan BTA negatif menggunakan Isoniazid (INH), Rifampisin, dan Pirazinamid pada fase intensif (2 bulan pertama) diikuti Rifampisin dan INH pada 4 bulan fase lanjutan.

Dosis harian yang diberikan yaitu INH 10 mg, Rifampisin 15 mg, Pirazinamid 35 mg, dan Etambutol 20 mg. Efek samping OAT yang timbul antara lain, INH: hepatitis, hipersensitivitas, neuritis perifer; Rifampisin: gangguan gastrointestinal, hepatitis, cairan tubuh berwarna oranye kemerahan; Pirazinamid: hepatotoksik, aralgia, gangguan gastrointestinal; Etambutol: neuritis optik, buta warna merah hijau, hipersensitivitas (Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit 2016).

Obat-obat anti tuberkulosis (OAT) yaitu Rifampisin, Isoniazid, dan Pirazinamid diketahui dapat menimbulkan efek hepatotoksik (Zulkifli, 2014). Bila efek ini terjadi, pemberian OAT yang mempunyai efek hepatotoksik harus segera dihentikan (*American Thoracic Society*, 2017). Akan tetapi, penghentian obat ini akan berpengaruh pada keberhasilan pengobatan TBC sehingga dikhawatirkan terjadi perburukan pada penyakit TBC, kekambuhan, dan risiko resistensi obat (Rifai *et al.*, 2015).

Hepatotoksisitas merupakan efek samping paling serius, ditandai dengan meningkatnya kadar transaminase. Tanda awal dari hepatotoksisitas yaitu adanya peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari aspartate amino transaminase/ glutamate oxaloacetate transaminase (AST/SGOT) yang disekresikan dengan alanine amino transferase/ glutamate pyruvate transaminase (ALT/SGPT) (Sherlock, 2002). Sekitar 10% pasien TBC yang mendapat Isoniazid akan mengalami peningkatan aktivitas alanin transaminase dan aspartat di plasma (Malani, 2012). Nilai SGPT abnormal merupakan pertanda suatu penyakit hati

SGPT dikatakan lebih spesifik terhadap kerusakan hati dibanding SGOT (Julita, 2012).

Suatu penelitian di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Jawa Barat, sejumlah 48 orang dari total keseluruhan 709 pasien TBC anak mengalami efek hepatotoksitas. Berdasarkan pemeriksaan fungsi hepar, 78% pasien mengalami peningkatan SGOT dan 69% mengalami peningkatan SGPT (Safira *et al.*, 2018).

Menurut penelitian di RSUD Arifin Achmad, terdapat perbedaan kadar SGPT yang bermakna saat sebelum dan sesudah pengobatan TBC fase intensif selama 8 minggu (Rafika *et al.*, 2015).

Pengukuran kadar SGOT dan SGPT sebelum dan setelah terapi intensif OAT pada pasien TBC anak di Indonesia jarang dilakukan. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk melihat adanya perbedaan kadar SGOT dan SGPT yang bermakna pada pasien TBC anak sebelum dan setelah terapi intensif OAT.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan kadar SGOT dan SGPT pada penderita TBC anak sebelum dan sesudah terapi OAT fase intensif?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar SGOT dan SGPT pada penderita TBC anak sebelum dan sesudah terapi OAT fase intensif.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar SGOT dan SGPT sebelum pemberian terapi OAT pada pasien TBC anak.
2. Mengukur kadar SGOT dan SGPT sesudah pemberian terapi OAT pada pasien TBC anak.

3. Menganalisis kadar SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah pemberian terapi OAT pada pasien TBC anak.

4. Menganalisis kadar SGOT dan SGPT berdasarkan status gizi, usia, perbaikan klinis dan kenaikan berat badan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Sebagai acuan dan informasi mengenai perbedaan kadar SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah terapi intensif sebagai indikator efek hepatotoksisitas setelah terapi OAT tuberkulosis anak.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat menjadi rujukan bagi tenaga kesehatan dalam monitoring kadar SGOT dan SGPT sebelum dan setelah terapi intensif pada TBC anak sehingga bisa dijadikan indikator terjadinya efek samping terapi fase intensif TBC anak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis (TBC)

2.1.1 Definisi

Tuberkulosis (TBC) adalah penyakit *airborne* yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* biasanya mempengaruhi paru-paru, yang menyebabkan batuk berat, demam, dan nyeri dada (Fogel, 2015). Sistem organ tersering terkena bakteri TBC yaitu sistem pernapasan, sistem pencernaan, sistem limforetikuler, kulit, sistem syaraf pusat, sistem muskuloskeletal, sistem reproduksi dan hati (Adigun & Bhimji, 2018). Sebagian besar bakteri TBC menyerang paru tetapi juga dapat menyerang organ lain (Kemenkes, 2016).

Mycobacterium tuberculosis adalah bakteri berbentuk batang dengan dinding yang terdiri atas asam lemak (lipid), peptidoglikan dan arabinomannan. Lipid inilah yang membuat kuman lebih tahan terhadap asam (asam alkohol) sehingga disebut bakteri tahan asam (BTA). Selain itu bakteri ini juga lebih tahan terhadap gangguan kimia dan fisik (Amin & Bahar, 2009).

Proses terjadinya infeksi oleh *M. tuberculosis* biasanya secara inhalasi, sehingga paru mengalami manifestasi klinis yang paling sering dibanding organ lainnya. Penularan TBC sebagian besar melalui inhalasi basil yang mengandung *droplet nuclei*, khususnya pada pasien TBC paru dengan batuk berdarah atau berdahak yang mengandung basil tahan asam (BTA) (Amin & Bahar, 2009).

Berdasarkan patogenesisnya, TBC dibagi menjadi TBC primer dan TBC sekunder. Penularan TBC paru primer terjadi karena bakteri dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi *droplet nuclei* dalam udara sekitar kita. Bakteri yang *dormant* pada TBC primer akan muncul bertahun-tahun kemudian sebagai infeksi

endogen menjadi tuberkulosis dewasa (tuberkulosis *post primer* = TBC pasca primer = TBC sekunder) (Amin & Bahar, 2009).

Meskipun sudah ada kenaikan dalam kontrol TBC dan penurunan kasus baru dan mortalitas, TBC masih menjadi *burden disease* dalam morbiditas dan mortalitas di dunia. TBC tetap menjadi penyebab yang bermakna *illness* maupun kematian di negara-negara berkembang, khususnya pada individu-individu dengan sistem imun rendah. Terutama orang dengan HIV rentan terhadap penyakit TBC dan bisa menyebabkan kematian (Adigun & Bhimji, 2018).

Adanya *drug-resistant* TBC menjadi permasalahan untuk perawatan dan pencegahan TBC secara global. Resistensi ini dibagi menjadi tiga kategori, yaitu TBC-MDR, TBC-RR, dan resistensi ekstensif TBC (TBC-XDR). TBC-MDR adalah resistensi terhadap OAT Rifampisin dan Isoniazid, RR-TBC adalah resistensi terhadap OAT Rifampisin, sedangkan TBC-XDR merupakan TBC-MDR ditambah resistensi terhadap minimal satu OAT golongan *fluoroquinolone* dan lini kedua OAT injeksi (amikasin, kapreomisin atau kanamisin) (Amin & Bahar, 2009).

2.1.2 Epidemiologi

Pada tahun 1993 WHO mendeklarasikan TBC sebagai *global health emergency*. Sebagian besar kasus TBC dan kematiannya terjadi di negara-negara berkembang. Menurut *Global TBC Report 2018*, TBC merupakan salah satu dari 10 penyakit yang menyebabkan kematian. Berdasarkan data *Global Tuberculosis Report 2017*, pada tahun 2016 terdapat 10,4 juta insiden TBC, diantaranya 6,2 juta laki-laki, 3,2 juta perempuan dan 1 juta anak-anak. Estimasi kematian akibat TBC dengan HIV-negatif berjumlah 1,3 juta dan 374.000 kematian pada HIV-positif.

Pada tahun 2016, WHO melaporkan adanya kasus baru TBC sebanyak 6,3 juta setara dengan 61% dari estimasi insiden 10,4 juta; data keberhasilan pengobatan terbaru sebanyak 83%. Ada 476.774 kasus TBC HIV-positif dilaporkan (46% dari

estimasi insiden), dengan 85% diantaranya sedang menjalani terapi antiretroviral. Indonesia berada di peringkat kedua dengan kasus TBC terbesar (WHO, 2016).

Menurut *Global TBC Report WHO 2018*, pada tahun 2017 terdapat 160.684 kasus yang terdeteksi. Antara tahun 2016 dan 2017, jumlah kasus TBC-MDR/RR meningkat lebih dari 30% dari 30 negara dengan beban TBC-MDR tinggi (Angola, Korea, Indonesia, Nigeria, Somalia dan Thailand). Di Indonesia perkiraan jumlah kasus TBC-MDR/RR sebanyak 12.000 kasus. Pada tahun 2017, dilaporkan sejumlah 10.800 kasus TBC-XDR diantara 77 negara di dunia. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Jenkins pada tahun 2014, sekitar 30.000 anak-anak di dunia terjangkit TBC-MDR setiap tahun (*Global TBC Report, 2018*).

Pada tahun 2017, TBC diperkirakan menyebabkan 1,3 juta kematian (rentang 1,2 – 1,4 juta) dengan HIV negatif dan ada 300.000 kematian (rentang 266.000 – 335.000) dengan HIV positif. Secara global jumlah penderita TBC pada tahun 2017 diperkirakan 10 juta orang, yaitu 5,8 juta laki-laki, 3,2 juta perempuan, dan 1 juta anak-anak. Dua pertiga kasus TBC berada di 8 negara, Indonesia menempati urutan ketiga (*Global TBC Report 2018*). Asia Tenggara menempati posisi teratas dengan angka kejadian TBC tertinggi pada anak, yaitu 40% dari kasus di tahun 2015 (WHO, 2016).

Tuberkulosis anak terjadi pada anak berusia 0-14 tahun. Proporsi kasus TBC anak di antara semua kasus TBC di Indonesia pada tahun 2010 adalah 9,4%, kemudian menjadi 8,5% pada tahun 2011; 8,2% pada tahun 2012; 7,9% pada tahun 2013; 7,16% pada tahun 2014, dan 9% pada tahun 2015 (Kemenkes RI, 2016). Kasus TBC terjadi paling banyak pada anak-anak berusia <5 tahun dan penyakit TBC terjadi 2 tahun setelah paparan/ infeksi. 70-80% TBC yang diderita pada anak-anak yaitu pulmonary TBC atau TBC paru (WHO, 2014).

2.1.3 Etiologi

Mycobacteria masuk dalam famili *Mycobacteriaceae* dan ordo *Actinomycetales* (Harrison, 2015). *M. Tuberculosis* merupakan bakteri berbentuk batang dan masuk dalam klasifikasi *acid-fast bacilli*, artinya pewarnaan Gram pada *M. Tuberculosis* tidak bisa dihilangkan dengan alkohol. *Acid-fast* terjadi karena kandungan tinggi dari *mycolic acid*, rantai panjang bersilangan asam lemak, dan lemak-lemak lain pada dinding bakteri. Bakteri ini berbentuk batang, merupakan *non-spore forming*, *non-motile*, *obligate-aerobic*, fakultatif, dan katalase negatif (Adigun & Bhimji, 2018) (Harrison, 2015). Sifat lain dari bakteri ini adalah aerob, artinya bakteri TBC lebih suka jaringan yang mengandung banyak oksigen (Amin & Bahar, 2009). Berdasarkan spesies patogeniknya, *M. tuberculosis* masuk dalam *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBCC), yang terdiri dari: *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC), agen etiologi pada manusia; *M. africanum*, penyebab TBC di Afrika; *M. bovis*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, penyebab TBC pada mamalia; *M. microti*, penyebab TBC hanya pada tikus (Delogu et al., 2013). Dinding *M. tuberculosis* mengandung *mycolic acid* dan komponen *lipid* lainnya (Harrison, 2015). Dinding *M. tuberculosis* yang mengandung banyak lipid membuat organisme ini resisten terhadap desinfektan, detergen, antibiotik, respons imun *inang* dan *traditional stains* (Murray, 2013).



Gambar 2.1 Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan Pewarnaan Ziehl-Neelsen (CDC, 2006).

Keterangan: Bakteri *M. tuberculosis* tampak berwarna merah dengan latar belakang biru (dalam lingkaran).

Penyakit TBC terbagi atas TBC pulmonari (paru-paru), ekstrapulmonari dan keduanya. TBC pulmonari dikategorikan menjadi primer dan *post*-primer. TBC primer terjadi setelah awal terinfeksi bakteri. TBC *post*-primer disebut juga TBC sekunder atau reaktivasi dari bakteri TBC (Harrison, 2015). TBC ekstrapulmoner bisa terjadi karena penyebaran hematogen bakteri TBC saat bakteri bermultiplikasi (Murray, 2013). Tempat tersering TBC ekstrapulmoner adalah limfonodi, pleura, saluran genitourinari, tulang dan sendi, meningen, peritoneum, dan perikardium (Harrison, 2015).

2.1.4 Cara Penularan

Tuberkulosis merupakan *airborne disease* yang menyebar melalui droplet/ percik berisi bakteri *M. tuberculosis* dari saluran pernapasan penderita TBC.

Bakteri TBC dalam *droplet nuclei* yang berukuran sangat kecil akan terhirup dan bisa mencapai alveolus (Kemenkes RI, 2016). Paparan bakteri TBC terjadi melalui kontak antarindividu melalui berbicara atau dalam ruangan yang sempit dengan ventilasi kurang (Munch *et al.*, 2003). Selain itu *droplet nuclei* juga berpindah melalui batuk dan bersin (Kemenkes RI, 2016).

Penularan TBC sebagian besar terjadi melalui inhalasi, sehingga TBC paru merupakan manifestasi paling klinis paling sering dibanding organ lainnya (Amin & Bahar, 2009). Paru merupakan *port d'entry* lebih dari 98% kasus infeksi TBC (Kemenkes RI, 2016).

Pemukiman di wilayah perkotaan dan sangat padat berperan besar dalam mempermudah proses penularan dan peningkatan jumlah kasus TBC. Penularan TBC lebih mudah terjadi di luar tempat tinggal, seperti di sekolah, transportasi umum, tempat kerja, fasilitas kesehatan, dan penjara (Churchyard *et al.*, 2018). Kemungkinan terjadinya penularan TBC ditentukan oleh beberapa hal, antara lain adanya kemungkinan tertular dari penderita dengan bentuk infeksius bakteri TBC, jarak dan lama kontak, derajat infeksius bakteri TBC, dan lingkungan saat terjadi kontak dengan bakteri TBC (Harrison, 2015).

Faktor risiko penularan TBC anak sama halnya dengan TBC pada umumnya, tergantung dari lama pajanan, tingkat penularan dan daya tahan tubuh.

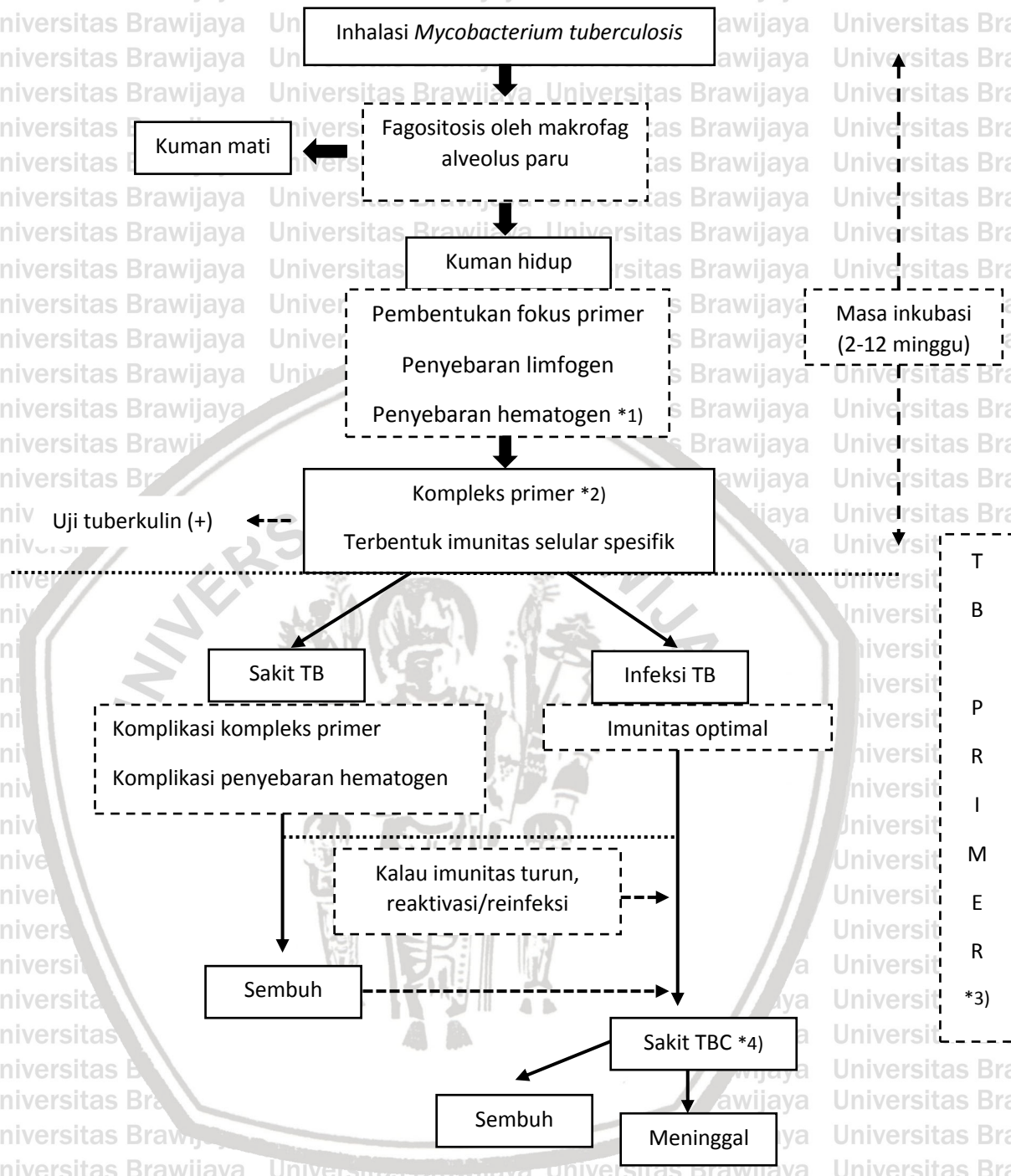
Pasien TBC dengan BTA positif berisiko lebih besar untuk menularkan daripada pasien dengan BTA negatif. Tingkat penularan pasien TBC BTA positif adalah 65%, pasien BTA negatif dengan kultur positif adalah 26% sedangkan pasien TBC dengan hasil kultur negatif dan foto toraks positif adalah 17% (Kemenkes RI, 2016).

2.1.5 Patogenesis

Infeksi tuberkulosis terjadi ketika seseorang menghirup droplet nuklei berisi bakteri (basil), kemudian memasuki alveoli paru. Basil ini dimakan oleh makrofag alveolus paru; sebagian besar bakteri akan dihancurkan atau dihambat. Sejumlah kecil basil dapat berkembang biak secara intraseluler dan keluar ketika makrofag mati. Jika hidup, basil dapat menyebar melalui saluran limfatik atau melalui aliran darah ke jaringan dan organ. Proses penyebaran ini mengaktifkan respon imun inang (CDC, 2013).

UNIVERSITAS BRAWIJAYA





Gambar 2.2 Patogenesis TBC (Kemenkes, 2016)



Keterangan:

1. Penyebaran hematogen umumnya terjadi secara sporadik (*occult hematogenic spread*). Kuman TBC kemudian membuat fokus koloni di berbagai organ dengan vaskularisasi yang baik. Fokus ini berpotensi mengalami reaktivasi di kemudian hari.
2. Kompleks primer terdiri dari fokus primer (1), limfangitis (2), dan limfadenitis regional (3).
3. TBC primer adalah kompleks primer dan komplikasi-komplikasinya.
4. TBC pasca primer terjadi dengan mekanisme reaktivasi fokus lama TBC (endogen) atau reinfeksi (infeksi sekunder) oleh kuman TBC dari luar (eksogen), ini disebut TBC tipe dewasa (*adult type TBC*).

2.1.5.1 Tuberkulosis Primer

Interaksi *M. tuberculosis* dengan inang dimulai ketika droplet nuklei aktif tersebar melalui udara yang kemudian terhirup oleh inang (Harrison, 2015). Bakteri TBC masuk ke saluran pernapasan kemudian menembus alveoli paru-paru dan akan difagosit oleh makrofag alveoli. Makrofag adalah sel utama yang terinfeksi oleh bakteri TBC (Sharma *et al*, 2018). Kebanyakan bakteri TBC akan mati atau difagosit makrofag keluar dari paru dengan sekretnya (Amin & Bahar, 2009).

Jika bakteri menetap di paru, bakteri akan berkembang biak di dalam sitoplasma makrofag. Kemudian dapat menyebar ke organ lainnya. Bakteri yang bersarang di jaringan paru akan terbentuk sarang primer atau sarang *Ghon*. Sarang primer ini dapat terjadi di setiap bagian jaringan paru. Jika menyebar ke pleura maka akan menyebabkan efusi pleura. Selain itu, bakteri dapat juga masuk melalui saluran gastrointestinal, jaringan getah bening, orofaring dan kulit. Terjadi limfadenopati regional kemudian bakteri TBC menyebar ke seluruh organ seperti otak, tulang dan ginjal. Jika bakteri masuk ke arteri pulmonalis maka terjadi penyebaran ke seluruh bagian paru menjadi TBC milier (Amin & Bahar, 2009).

Selanjutnya timbul peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal) diikuti pembesaran kelenjar getah bening hilus (limfadenitis regional). Sarang primer limfangitis lokal dan limfadenitis regional ini disebut kompleks primer. Masa inkubasi TBC biasanya berlangsung selama 4-8 minggu (Kemenkes RI, 2016). Komplek primer selanjutnya dapat menjadi:

- Sembuh total tanpa ada cacat, kondisi ini sering terjadi.

- Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas berupa garis-garis fibrotik, kalsifikasi di hilus. Kondisi ini terdapat pada lesi pneumonia yang luasnya >5 mm dan $\pm 10\%$ dapat terjadi reaktivasi karena bakteri TBC yang *dormant*.

- Terjadi komplikasi dan menyebar ke sekitarnya (per kontinuitatum), secara bronkogen di paru yang bersangkutan maupun ke paru di sebelahnya. Bakteri TBC juga dapat tertelan sehingga menyebar ke usus.

Bakteri TBC juga dapat menyebar secara limfogen maupun secara hematogen ke organ lainnya (Amin & Bahar, 2009)

Semakin banyak bakteri TBC, maka nekrosis kaseosa akan terbungkus oleh fibrin untuk melindungi makrofag secara efektif dari penghancuran oleh bakteri TBC. Pada kondisi tersebut, bakteri TBC bisa menjadi *dormant* dan teraktivasi lagi beberapa tahun kemudian ketika sistem imun penderita menurun karena bertambahnya usia atau efek immunosupresif dari penyakit maupun terapi (Murray, 2013).

2.1.5.2 Tuberkulosis Sekunder

Bakteri TBC yang *dormant* pada TBC primer akan teraktivasi lagi sebagai TBC sekunder. TBC sekunder terjadi karena sistem imun menurun seperti pada malnutrisi, alkoholik, keganasan, diabetes melitus, AIDS, dan gagal ginjal. TBC sekunder dimulai dengan sarang dini yang berlokasi di regio atas paru (apikal-posterior lobus superior atau inferior). Invasinya ke daerah parenkim paru bukan ke nodus hiler paru. Sarang dini ini kemudian dapat terjadi:

- Sembuh tanpa meninggalkan cacat karena direabsorpsi.

- Sarang menjadi meluas, tetapi sembuh dengan jaringan fibrosis. Sarang dini yang meluas membentuk granuloma yang menghancurkan

jaringan ikat di sekitarnya dan bagian tengahnya menjadi nekrosis kaseosa.

Penyebaran hematogen yang paling sering terjadi adalah dalam bentuk penyebaran hematogenik tersamar (*occult hematogenic spread*). Bakteri TBC menyebar secara sporadik dan tidak menimbulkan gejala klinis. Bentuk penyebaran hematogen yang lain adalah penyebaran hematogenik generalisata akut (*acute generalized hematogenic spread*). Pada bentuk ini, sejumlah besar bakteri TBC masuk dan beredar di dalam darah menuju ke seluruh tubuh. Manifestasi klinis yang terjadi disebut TBC diseminata. TBC diseminata muncul dalam waktu 2-6 bulan setelah terjadi infeksi. Munculnya penyakit bergantung pada jumlah dan virulensi bakteri TBC yang beredar serta frekuensi berulangnya penyebaran. Penyebab munculnya TBC diseminata adalah sistem imun pejamu (*inang*) tidak adekuat, misalnya pada anak bawah lima tahun (balita) terutama di bawah dua tahun (Kemenkes RI, 2016).

2.1.6 Gejala

Keadaan umum penderita mungkin ditemukan demam (subfebris) mirip demam pada influenza, kulit atau konjungtiva mata yang pucat, dan berat badan turun. TBC paru primer terjadi segera setelah terinfeksi oleh bakteri TBC. Gejala bisa asimtomatik dan kadang-kadang terdapat nyeri dada (Harrison, 2015). Nyeri dada muncul apabila radang sudah mencapai pleura. Batuk merupakan gejala yang banyak ditemukan. Sifat batuk dimulai dari batuk kering (non produktif) kemudian batuk menghasilkan sputum (produktif) bisa disertai darah. (Amin & Bahar, 2009). Gejala utama penderita TBC paru yaitu batuk berdahak selama 2 minggu atau lebih (Kemenkes RI, 2018).

Gejala klinis TBC pada anak dapat berupa gejala umum/sistemik atau terkait organ. Gejala TBC pada anak yang sering dijumpai adalah batuk persisten,

berat badan turun atau gagal tumbuh, demam, lesu (*malaise*) dan kurang aktif bergerak atau bermain (Kemenkes RI, 2016).

1. Gejala umum/sistemik

a. Berat badan turun atau tidak naik dalam 2 bulan atau terjadi gagal tumbuh walaupun sudah ada upaya perbaikan gizi dalam waktu 1-2 bulan.

b. Demam lama (≥ 2 minggu) dan/ atau berulang tanpa sebab yang jelas.

Demam umumnya tidak tinggi. Keringat malam tidak disertai gejala umum lainnya bukan merupakan gejala spesifik TBC.

c. Batuk lama (≥ 2 minggu) yang tidak pernah reda atau intensitas semakin parah (*non-remitting*). Batuk tidak membaik dengan pemberian antibiotika atau obat asma (sesuai indikasi).

d. Lesu atau malaise, anak kurang aktif bermain.

2. Gejala spesifik terkait organ

a. Tuberkulosis kelenjar

1) Biasanya di daerah leher

2) Pembesaran kelenjar getah bening (KGB) tidak nyeri, *multiple*, konsistensi kenyal dan kadang saling melekat (konfluens).

3) Ukuran lebih dari 2x2 cm, biasanya pembesaran KGB terlihat jelas.

4) Tidak berespon terhadap antibiotika.

5) Bisa terbentuk rongga dan *discharge*.

b. Tuberkulosis sistem skeletal

1) Tulang belakang (spondilitis)

2) Tulang panggul (koksitis)

3) Tulang lutut (gonitis)

4) Tulang kaki dan tangan (spina ventosa/ daktilitis)

c. Tuberkulosis sistem saraf pusat

1) Meningitis TBC: gejala-gejala meningitis seringkali disertai keterlibatan saraf-saraf otak yang terkena.

2) Tuberkuloma otak: gejala-gejala adanya lesi desak ruang.

d. Tuberkulosis mata

1) Konjungtivitis fliktenularis

2) Tuberkel koroid

e. Tuberkulosis kulit (skrofuloderma)

Ditandai dengan adanya ulkus ditambah jembatan kulit antar tepi ulkus (*skin bridge*).

f. Tuberkulosis organ lainnya, contohnya peritonitis TBC dan TBC ginjal (Kemenkes RI, 2016).

2.1.7 Alur Diagnosis

Langkah awal pada alur diagnosis TBC adalah pengambilan dan pemeriksaan sputum:

1. Jika hasil pemeriksaan mikrobiologi (BTA/TCM, sesuai dengan fasilitas yang tersedia) positif, anak didiagnosis TBC dan diberikan OAT.
2. Jika hasil pemeriksaan mikrobiologi (BTA/TCM) negatif atau spesimen tidak dapat diambil, lakukan pemeriksaan uji tuberkulin dan foto toraks maka:

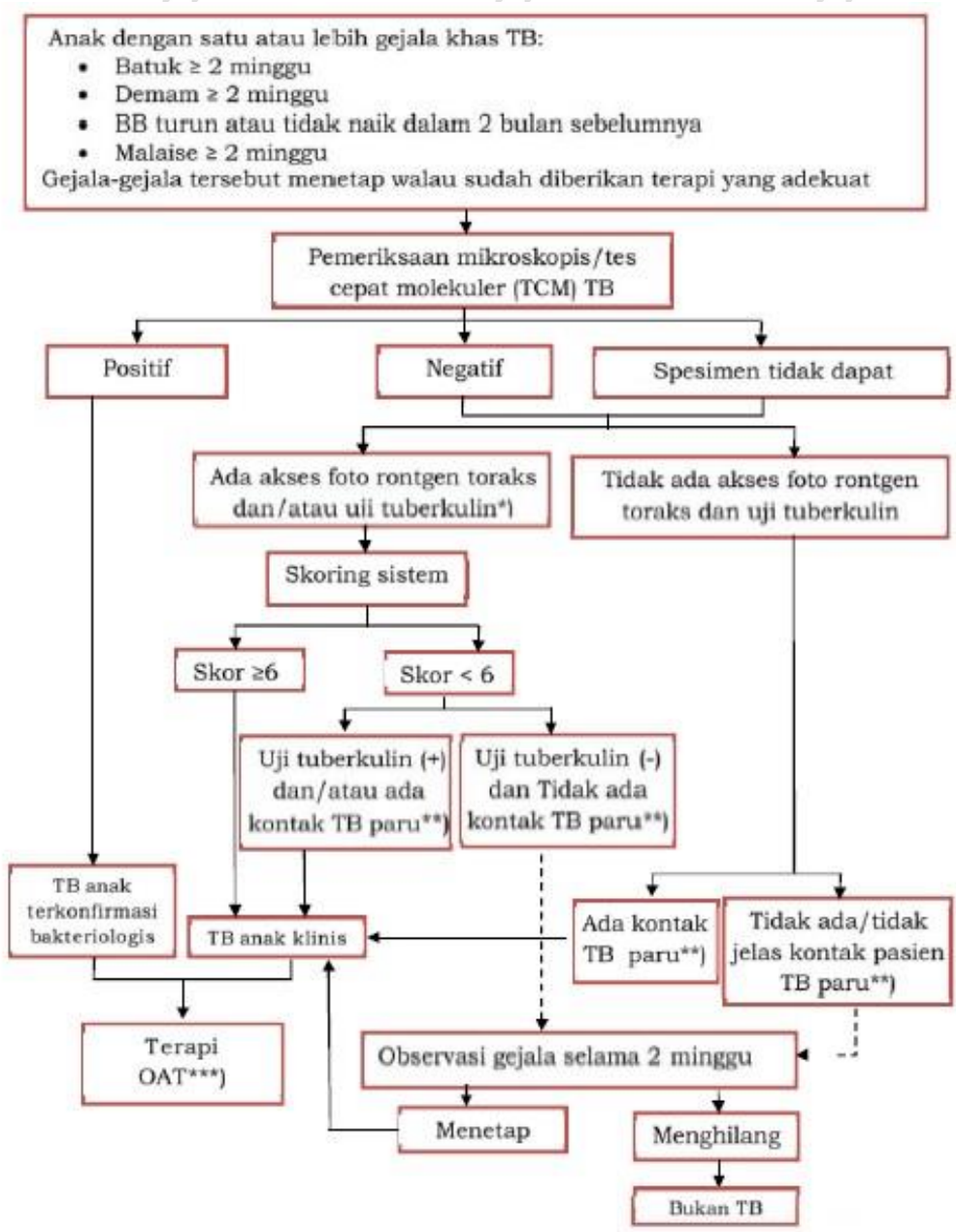
a. Jika tidak ada fasilitas atau tidak ada akses untuk uji tuberkulin dan foto toraks:

- 1) Jika anak ada riwayat kontak erat dengan pasien TBC menular, anak dapat didiagnosis TBC dan diberikan OAT.
- 2) Jika tidak ada riwayat kontak, lakukan observasi klinis selama 2-4 minggu. Bila pada *follow up* gejala menetap, rujuk anak untuk pemeriksaan uji tuberkulin dan foto toraks.

b. Jika tersedia fasilitas untuk uji tuberkulin dan foto toraks, hitung skor total menggunakan sistem skoring:

- 1) Jika skor total ≥ 6 → diagnosis TBC dan obati dengan OAT
- 2) Jika skor total < 6 , dengan uji tuberkulin negatif atau tidak ada kontak erat → observasi gejala selama 2-4 minggu, bila menetap, evaluasi ulang kemungkinan diagnosis TBC atau rujuk ke fasilitas pelayanan kesehatan yang lebih tinggi.





Keterangan:
 *) Dapat dilakukan bersamaan dengan pemeriksaan sputum
 **) Kontak TB paru dewasa dan kontak TB paru anak terkonfirmasi bakteriologis
 ***)Evaluasi respon pengobatan. Jika tidak ada respon dengan pengobatan adekuat, evaluasi ulang diagnosis TB dan adanya komorbiditas atau rujuk (Lihat Bab III. Tatalaksana TB Anak).

Gambar 2.3 Alur diagnosis TBC Paru anak (Kemenkes, 2016)

Penjelasan:

1. Pemeriksaan bakteriologis (mikroskopis atau TCM) tetap merupakan pemeriksaan utama untuk konfirmasi diagnosis TBC pada anak.



Pemeriksaan mikroskopis dilakukan 2 kali, dan dinyatakan positif jika satu spesimen memberikan hasil positif.

2. Observasi persisten gejala selama 2 minggu dilakukan jika anak bergejala namun tidak ditemukan cukup bukti adanya penyakit TBC.

Jika gejala menetap, maka anak dirujuk untuk pemeriksaan lebih lengkap. Pada kondisi tertentu ketika rujukan tidak memungkinkan, dapat dilakukan penilaian klinis untuk menentukan diagnosis TBC anak.

3. Berkontak dengan pasien TBC paru dewasa adalah kontak serumah ataupun kontak erat, misalnya disekolah, pengasuh, tempat bermain, dan sebagainya.

4. Pada anak yang pada evaluasi bulan ke-2 tidak menunjukkan perbaikan klinis sebaiknya diperiksa lebih lanjut adanya kemungkinan faktor penyebab lain misalnya kesalahan diagnosis, adanya penyakit penyerta, gizi buruk, TBC resisten obat maupun masalah dengan kepatuhan berobat dari pasien. Apabila fasilitas tidak memungkinkan, pasien dirujuk ke RS. Yang dimaksud dengan perbaikan klinis adalah perbaikan gejala awal yang ditemukan pada anak tersebut saat diagnosis (Kemenkes, 2016).

2.1.7.1 Pemeriksaan Bakteriologis

Pemeriksaan bakteriologis dilakukan dengan cara memeriksa sputum pasien TBC. Akan tetapi, pengambilan sputum pada anak sulit sehingga pemeriksaan bakteriologis tidak rutin dilakukan (Kemenkes, 2016).

Beberapa pemeriksaan bakteriologis untuk TBC:

- a. Pemeriksaan mikroskopis BTA sputum atau spesimen lain (cairan tubuh atau jaringan biopsi)

Sebaiknya dilakukan minimal 2 kali yaitu sewaktu dan pada pagi hari.

- b. Tes cepat molekuler (TCM) TBC

American Thoracic Society merekomendasikan pemeriksaan *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT). Xpert MTBC/RIF adalah jenis NAAT yang direkomendasikan oleh WHO untuk mendeteksi bakteri TBC sekaligus adanya resistensi terhadap Rifampisin pada sediaan sputum (Kohli *et al.*, 2018). Selain itu, Xpert MTBC/RIF juga digunakan untuk mendiagnosis TBC pulmoner dan resistensi Rifampisin pada anak dan kasus TBC ekstrapulmoner anak. Pemeriksaan *Interferon-gamma Release Assay* (IGRA) dan *Tuberculin Skin Test* (TST) hanya mengindikasikan adanya infeksi pada sistem imun tetapi tidak untuk mengkonfirmasi bakteri TBC (WHO, 2014). Nilai diagnostik pemeriksaan TCM lebih baik daripada pemeriksaan sputum. Hasil negatif TCM tidak menyingkirkan diagnosis TBC (Kemenkes RI, 2016).

- c. Pemeriksaan biakan

Pemeriksaan biakan merupakan standar baku emas untuk menemukan bakteri TBC (Kemenkes RI, 2016). *American Thoracic Society* merekomendasikan pemeriksaan *acid-fast bacilli* (AFB) atau bakteri tahan asam (BTA) hapusan mikroskopis untuk semua penderita terduga TBC pulmoner. Prosedur pewarnaan Ziehl-Neelsen

(ZN) paling sering dipakai untuk mendeteksi adanya BTA. Hasil pewarnaan ZN pada bakteri TBC akan berwarna merah dengan dasar berwarna biru. BTA juga dapat diidentifikasi menggunakan mikroskop *fluorescence* dengan pewarnaan *auramine-rhodamine* dan *auramine-phenol* (Rasool *et al.*, 2017).

2.1.7.2 Pemeriksaan Penunjang

Uji tuberkulin disebut juga dengan *Mantoux tuberculin skin test* (TST) digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis TBC anak, khususnya jika riwayat kontak pasien tidak jelas (Kemenkes RI, 2016). TST dilakukan dengan cara menginjeksikan cairan tuberkulin ke dalam kulit, diinterpretasikan dengan melihat indurasi. TST adalah pilihan untuk anak di bawah usia lima tahun (CDC, 2016). Hasil positif uji tuberkulin menunjukkan adanya infeksi dan tidak menunjukkan ada tidaknya sakit TBC (Kemenkes RI, 2016).

Pada pemeriksaan radiologi abnormal terdapat gambaran klasik yaitu bayangan lesi pada bagian atas paru dan kavitas (Campbell *et al.*, 2006). Pemeriksaan radiologis berperan penting untuk evaluasi awal pada pasien terduga TBC aktif (Nachiappan *et al.*, 2017). CT bisa memberi gambaran dan interpretasi lebih jelas daripada foto polos dan berguna untuk diagnosis TBC ekstrapulmoner, sedangkan MRI berguna untuk kasus TBC intrakranial (Harrison, 2015).

Gambaran foto toraks TBC anak tidak khas kecuali gambaran TB milier (Kemenkes RI, 2016). Penyebaran TBC secara hematogen menyebabkan terjadinya TBC milier khususnya pada *immunocompromised* dan anak-anak.

Gambaran foto polos atau CT dada menunjukkan nodul-nodul dengan distribusi *random*. Pada TBC primer didapatkan limfadenopati, efusi pleura dan nodul milier. Manifestasi tersering dari gambaran limfadenopati adalah limfadenopati mediastinal dan hilar. Limfadenopati pada anak terjadi sebanyak 83%-96% dan

10%-43% pada dewasa. Efusi pleura biasanya merupakan wujud dari hipersensitivitas terhadap *tuberculosis* protein. Dibandingkan dengan limfadenopati, jumlah efusi pleura pada TBC anak lebih sedikit yaitu 6%-11% (Nachiappan *et al.*, 2017).

2.1.7.3 Sistem Skor

Diagnosis TB pada anak sulit sehingga sering terjadi *overdiagnosis* maupun *underdiagnosis*. Maka dari itu, diagnosis TB anak perlu kriteria lain dengan menggunakan sistem skor. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) telah membuat Pedoman Nasional Tuberkulosis Anak dengan menggunakan sistem skor (*scoring system*), yaitu pembobotan terhadap gejala atau tanda klinis yang ditemukan. Pedoman tersebut secara resmi digunakan oleh program nasional pengendalian tuberkulosis untuk diagnosis TBC anak (Pedoman Nasional Penganggulangan Tuberkulosis, 2011).



Tabel 2.1 Sistem skor

Parameter	0	1	2	3	Jumlah
Kontak TB	Tidak jelas		Laporan keluarga, BTA negatif atau tidak tahu, BTA tidak jelas	BTA positif	
Uji tuberkulin	Negatif			Positif (10 mm, atau 5 mm pada keadaan imunosupresi)	
Berat badan/keadaan gizi		Bawah garis merah (KMS) atau BB/U <80%	Klinis gizi buruk (BB/U <60%)		
Demam tanpa sebab jelas		2 minggu			
Batuk		3 minggu			
Pembesaran KGB leher, aksila, inguinal		1 cm, jumlah >1, tidak nyeri			
Pembengkakan tulang/sendi panggul, lutut, falang		Ada pembengkakan			
Foto toraks	Normal/tidak jelas	Kesan TBC			
Jumlah					

Kemenkes, 2011

Catatan :

- Diagnosis dengan sistem skoring ditegakkan oleh dokter
- Batuk dimasukkan dalam skor setelah disingkirkan penyebab batuk kronik lainnya seperti Asma, Sinusitis, dan lain-lain.
- Jika dijumpai skrofuloderma (TB pada kelenjar dan kulit), pasien dapat langsung didiagnosis tuberkulosis.
- Berat badan dinilai saat pasien datang
- Foto toraks bukan alat diagnostik utama pada TB anak
- Semua anak dengan reaksi cepat BCG (reaksi lokal timbul < 7 hari setelah penyuntikan) harus dievaluasi dengan sistem skoring TB anak.
- Anak didiagnosis TB jika jumlah skor > 6, (skor maksimal 14)
- Pasien usia balita yang mendapat skor 5, dirujuk ke RS untuk evaluasi lebih lanjut.

Pembobotan dengan sistem skor dilakukan setelah anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pasien dengan jumlah skor yang lebih atau sama dengan 6 (≥ 6), harus ditatalaksana dan mendapat OAT. Jika skor kurang dari 6 maka dilakukan pemeriksaan diagnostik lainnya sesuai indikasi misalnya bilasan lambung, pungsi lumbal, dan lain-lainnya (Pedoman Nasional Penganggulungan Tuberkulosis, 2011).

2.1.8 Pengobatan

Pengobatan TBC memiliki dua prinsip dasar. Prinsip pertama, untuk keberhasilan terapi maka memerlukan sedikitnya dua macam obat yang peka terhadap bakteri TBC, salah satunya harus bersifat bakterisidal. Prinsip kedua, setelah perbaikan gejala klinis diperlukan perpanjangan lama pengobatan untuk mengeliminasi bakteri TBC yang persisten.

Sejak tahun 1994, pengobatan TBC di Indonesia mengacu pada program *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS) rekomendasi oleh WHO. Strategi ini melibatkan pendidikan kesehatan, penyediaan obat anti TBC gratis dan pencarian secara aktif kasus TBC. Dengan menggunakan metode pengobatan DOTS, umumnya penderita TBC berhasil disembuhkan dengan baik dalam waktu 6 bulan (Amin & Bahar, 2009).

Regimen standar pengobatan TBC dibagi menjadi fase intensif dan fase lanjutan. Saat fase intensif, bakteri TBC mati dan gejala klinis reda, biasanya pasien menjadi noninfeksius. Pengobatan fase lanjutan bertujuan untuk mengeliminasi bakteri TBC yang menetap dan mencegah kekambuhan. Regimen pengobatan pilihan penderita TBC dewasa terdiri dari 2 bulan fase intensif OAT Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid dan Etambutol diikuti 4 bulan fase lanjutan OAT Isoniazid dan Rifampisin (Harrison, 2015).

Pengobatan TBC pulmoner pada penderita HIV/AIDS menjadi sulit karena terdapat interaksi antara antiretroviral dengan OAT, khususnya Rifampisin.

Biasanya regimen obat dimodifikasi agar efek yang tidak diinginkan minimal. Jika terdapat resisten terhadap Rifampisin, *British Thoracic Society* merekomendasikan bahwa Isoniazid dan Etambutol/ Pirazinamid diteruskan hingga 18 bulan pengobatan. Untuk resistensi terhadap Isoniazid, direkomendasikan meneruskan Rifampisin dan Etambutol/ Pirazinamid (Campbell & Bah-Sow, 2006).

Umumnya bakteri TBC pada anak lebih sedikit, sehingga rekomendasi pemberian 4 macam OAT fase intensif hanya diberikan untuk anak dengan BTA positif, TBC berat dan TBC tipe dewasa. Regimen OAT untuk anak-anak TB positif yaitu Isoniazid, Rifampisin, Etambutol dan Pirazinamid pada fase intensif (2 bulan pertama) diikuti Rifampisin dan Isoniazid pada 4 bulan fase lanjutan (Kemenkes RI, 2016).

Untuk mempermudah pemberian OAT dan meningkatkan keteraturan minum obat, paduan OAT disediakan dalam bentuk paket Kombinasi Dosis Tetap (KDT) atau *Fixed Dose Combination* (FDC). Satu paket dibuat untuk satu pasien untuk satu masa pengobatan. Paket KDT untuk anak berisi obat fase intensif, yaitu Rifampisin (R) 75mg, Isoniazid (H) 50 mg, dan Pirazinamid (Z) 150 mg, serta obat fase lanjutan, yaitu Rifampisin (R) 75 mg dan Isoniazid (H) 50 mg dalam satu paket. Dosis yang dianjurkan dapat dilihat dalam tabel berikut.

Tabel 2.2 Dosis OAT KDT Untuk TBC anak (Kemenkes, 2016)

Berat Badan (kg)	Fase intensif (2 bulan) RHZ (75/50/150)	Fase lanjutan (4 bulan) RH (75/50)
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
>30	OAT dewasa	

Kemenkes, 2016

Keterangan: R: Rifampisin; H: Isoniazid; Z: Pirazinamid

Cara pemberian OAT pada TBC anak:

- 1) Bayi di bawah 5 kg pemberian OAT secara terpisah, tidak dalam bentuk KDT dan sebaiknya dirujuk ke RS
- 2) Apabila ada kenaikan BB maka dosis atau jumlah tablet yang diberikan disesuaikan dengan berat badan saat itu
- 3) Untuk anak dengan obesitas, dosis KDT berdasarkan berat badan ideal
- 4) OAT KDT harus diberikan secara utuh (tidak boleh dibelah, dan tidak boleh digerus)
- 5) Obat diberikan dengan cara ditelan utuh, dikunyah/ dikulum atau dimasukkan air dalam sendok (*dispersable*)
- 6) Obat diberikan pada saat perut kosong, atau paling cepat 1 jam setelah makan
- 7) Bila INH dikombinasi dengan Rifampisin, dosis INH tidak boleh melebihi 10 mg/kgBB/hari
- 8) Apabila OAT lepas diberikan dalam bentuk puyer, maka semua obat tidak boleh digerus bersama dan dicampur dalam satu puyer

Pengobatan harus dilakukan setiap hari dan tidak boleh diberikan dalam monoterapi. Selain itu pemberian gizi yang adekuat sangat dianjurkan dan jika ada penyakit penyerta lainnya, diobati secara bersamaan (Kemenkes RI, 2016).

2.1.8.1 Monitoring Hasil Pengobatan

Idealnya, monitoring pengobatan TBC anak dilakukan minimal pada interval-interval: 2 minggu setelah memulai pengobatan, di akhir fase intensif dan setiap 2 bulan hingga pengobatan selesai. Monitoring meliputi pemeriksaan gejala, ketaatan berobat, mencari adanya efek samping obat, kondisi lain yang tak diinginkan dan pengukuran berat badan. Dosis OAT disesuaikan dengan berat badan anak. Pengobatan yang gagal umumnya disebabkan karena ketidaktaatan dalam berobat. Pengecekan sputum *smear* mikroskopis untuk pasien TBC anak *smear-positive* harus dilakukan 2 bulan setelah dimulainya pengobatan (WHO, 2014).

2.1.8.2 Hepatotoksisitas Akibat OAT

Semua OAT memiliki efek samping yang berbeda-beda kadarnya tiap individu. Jika efek samping ditemukan, dosis terapeutik OAT bisa dikurangi tetapi bila efek samping ini mengganggu, maka pengobatan TBC diganti dengan OAT lainnya (Amin & Bahar, 2009). Efek samping OAT menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang serius (Sari, 2014). Efek samping bisa bermacam-macam, yaitu hepatotoksisitas, gangguan saluran pencernaan, reaksi alergi, artralgia, gangguan neurologis, dan lain-lain (Chhetri *et al*, 2008). Sebagian besar OAT yang dipakai bersifat hepatotoksik (Amin & Bahar, 2009).

Hepatotoksisitas merupakan efek samping paling banyak terjadi pada pemberian OAT atau biasa disebut dengan *anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity* (ADIH) (Zara *et al.*, 2018). Jejas hati imbas obat (drug-induced liver injury; DILI) atau biasa dikenal dengan hepatotoksisitas imbas obat merupakan

kerusakan pada hepar yang disebabkan oleh pajanan terhadap obat atau agen non-infeksius (Loho *et al.*, 2014).

Gejala konstitusional hepatotoksisitas berat dapat timbul dari hitungan hari hingga berminggu-minggu. Akan tetapi, beberapa individu tidak menunjukkan gejala apapun atau asimtomatik. Gejala yang sering terjadi adalah muntah dan nyeri abdomen, sebagian kecil muncul demam dan ruam (Saukkonen, *et al.*, 2006). Hepatotoksisitas akibat OAT dapat menyebabkan cedera hati permanen dan luas jika tidak terdeteksi dari awal. Selain itu juga menyebabkan sirosis hati, kanker hati dan berujung pada kematian (Kumar *et al.*, 2014). Kelainan bisa berupa kenaikan SGOT dan SGPT ringan hingga hepatitis fulminan. Untuk mencegah terjadinya hepatitis akibat OAT, dianjurkan untuk memilih obat yang tidak terlalu berat efek hepatotoksiknya dan dilakukan evaluasi secara klinis maupun laboratoris pada minggu pengobatan (Amin & Bahar, 2009).

Efek hepatotoksik pada anak sangat mungkin terjadi, karena fungsi organ belum sempurna (Sari, 2014). Penelitian yang dilaporkan oleh Jung menunjukkan bahwa status asetilator lambat merupakan faktor risiko yang bermakna terhadap kejadian hepatotoksisitas akibat obat. Status asetilator memengaruhi metabolisme INH, yang mana pada asetilator lambat metabolisme INH lebih banyak melalui jalur hidrolisis langsung, sehingga produksi hidrazin sebagai metabolit toksik juga semakin banyak (Jung *et al.*, 2007). Penelitian oleh Huang melaporkan bahwa polimorfisme genetik CYP 2E1 berhubungan dengan hepatotoksisitas akibat OAT (Huang *et al.*, 2003). Gejala klinis yang sering timbul pada pasien TBC anak adalah ikterus, mual dan muntah. Pada pemeriksaan fisik ditemukan pembesaran hati.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, pada pemeriksaan fungsi hati 78% pasien mengalami peningkatan kadar SGOT dan 69% pasien mengalami peningkatan kadar SGPT. Sebanyak 94% pasien mengalami peningkatan serum bilirubin (Zara *et al.*, 2018).

2.1.8.3 Isoniazid (INH)

Isoniazid (INH) bersifat tuberkulostatik dan tuberkulosidal dengan kadar hambat minimum sekitar 0,025-0,05 µg/mL. Kerja obat ini adalah dengan menghambat enzim yang penting untuk sintesis *mycolic acid* dan dinding sel bakteri. INH dapat menghambat hampir semua bakteri TBC, dan bersifat bakterisida terutama untuk bakteri TBC yang tumbuh aktif (Gunawan *et al.*, 2011).

Isoniazid merupakan *hydrazine derivative*, yang pada umumnya metabolit *hydrazine* bersifat hepatotoksik, karsinogenik dan mutagenik. Efek samping INH yaitu reaksi hipersensitivitas, neuritis perifer dan kejang. Ikterus dan kerusakan hati yang fatal akibat nekrosis multilobular juga dapat timbul. Mekanisme hepatotoksisitas INH disebabkan oleh metabolit reaktif dari INH yaitu metabolit *hydrazine* dan *acetylhydrazine* (Metushi *et al.*, 2011). Hipotesis lainnya menyebutkan bahwa reaksi idiosinkratis *immune-mediated* yang terjadi karena ikatan kovalen *acetylhydrazine* dengan makromolekul hepar juga berperan dalam hepatotoksisitas (Saukkonen *et al.*, 2006).

Manifestasi klinis hepatotoksisitas INH bisa asimtomatik atau simtomatik. Nausea, muntah dan nyeri abdomen 50 sampai 75% muncul pada pasien hepatotoksisitas berat (Saukkonen *et al.*, 2006).

2.1.8.4 Pirazinamid (Z)

Pirazinamid (Z) merupakan analog nikotinamid yang butuh aktivasi oleh bakterial Pirazinamidase menjadi bentuk aktif yaitu asam pirazinoat. Pirazinamid banyak dipakai untuk TBC resisten obat (TBC-RO) dan juga untuk pengobatan TBC jangka pendek. Mekanisme obat ini masih belum diketahui secara pasti. Namun dalam suatu penelitian tahun 2011 menyebutkan, asam pirazinoat berikatan dengan RpsA yaitu protein ribosom S1 dari bakteri TBC kemudian menghambat proses translasi dari bakteri (Shi *et al.*, 2011)

Menurut suatu penelitian *in vivo*, Pirazinamid dapat mengubah level *nicotinamide acetyl dehydrogenase* pada hewan coba tikus yang menyebabkan terbentuknya radikal bebas (Saukkonen *et al.*, 2006). Asam pirazinoat mengalami hidroksilasi menjadi asam hidropirozinoat yang merupakan metabolit utama. Efek samping paling umum dan berat adalah hepatotoksitas. Gejala pertama yang timbul yaitu peningkatan SGOT dan SGPT. Efek samping lainnya adalah mual, muntah, artralgia, malaise dan demam (Gunawan *et al.*, 2011).

2.1.8.5 Rifampisin (R)

Rifampisin merupakan derivat semisintetik dari rifamisin B. Obat ini aktif terutama terhadap sel yang sedang tumbuh. Rifampisin bekerja dengan cara menghambat *DNA-dependent RNA polymerase* dari bakteri TBC dan mikroorganisme lainnya dengan menghambat awal terbentuknya rantai dalam sintesis RNA (Gunawan *et al.*, 2011).

Rifampisin disebutkan dapat menyebabkan *conjugated hyperbilirubinemia* dan kerusakan hepatoseluler. *Conjugated hyperbilirubinemia* disebabkan karena Rifampisin menghambat *exporter pump* dari garam empedu. Kenaikan kadar bilirubin merupakan hasil dari kompetisi *dose-dependent* dengan bilirubin untuk *clearance* di membran sinusoidal atau sekresi yg terhambat di level kanalikuler. Kerusakan hepatoseluler muncul sebagai akibat reaksi hipersensitivitas yang sering muncul pada dosis besar *intermittent*. Rifampisin tampaknya bisa meningkatkan hepatotoksitas INH terutama pada asetilator lambat (Gunawan *et al.*, 2011). Manifestasi klinis dari reaksi hipersensitivitas idiosinkratik diantaranya adalah anoreksia, muntah, malaise, demam, kenaikan ringan kadar ALT dan kenaikan bilirubin. Biasanya terjadi pada bulan pertama pengobatan TBC (Saukkonen *et al.*, 2006).

2.1.8.6 Etambutol (E)

Etambutol menghambat pertumbuhan bakteri TBC yang sudah resisten terhadap Isoniazid dan streptomisin. Obat ini hanya aktif pada sel yang sedang tumbuh dan bekerja dengan cara menghambat metabolisme sel (Gunawan *et al.*, 2011). Etambutol menghambat aktivitas arabinosil transferasi (embB) yaitu enzim yang terlibat dalam sintesis arabinolaktan bakteri TBC (Zhu *et al.*, 2018).

Etambutol mempunyai potensi hepatotoksisitas terendah daripada OAT lainnya. Neuritis optik merupakan efek samping terberat yang ditandai dengan penurunan ketajaman penglihatan, skotoma sentral dan penurunan penglihatan terhadap warna hijau dan merah. Penyebab neuritis optik tidak diketahui, tetapi diduga karena adanya kerusakan sel amakrin dan sel bipolar retina (Harrison, 2015). Ada sebuah penelitian yang menyebutkan bahwa Etambutol menyebabkan cholestatic jaundice hepar tetapi mekanismenya belum jelas (Saukkonen *et al.*, 2006). Efek samping Etambutol yaitu menurunkan ketajaman penglihatan, demam, ruam kulit, nyeri sendi, gangguan saluran cerna, malaise, sakit kepala, reaksi anafilaksis, dan leukopenia (Gunawan *et al.*, 2011).

2.1.9 Monitoring Efek Samping OAT

Efek samping yang banyak terjadi pada anak yaitu hepatotoksisitas, yang disebabkan oleh Isoniazid, Rifampisin atau Pirazinamid. Pemeriksaan kadar enzim hati tidak perlu dilakukan secara rutin pada anak yang akan memulai pengobatan TBC. Jika enzim hati mengalami peningkatan ringan yaitu kurang dari 5 kali nilai normal dan tanpa gejala klinis, pengobatan tetap dilanjutkan. Jika timbul gejala ikterus atau hepatomegali maka harus segera dilakukan pengukuran kadar enzim hati dan bila perlu pengobatan dihentikan. OAT diberikan kembali apabila fungsi hari kembali normal dengan dosis lebih kecil tetapi masih dalam rentang terapi

dengan tetap memonitor kadar enzim hati (Kemenkes RI, 2016). Jika perlu lakukan juga monitor adanya neuritis optik (WHO, 2014).

2.2 Enzim Transaminase (SGOT dan SGPT)

Hepar terletak di bagian kanan atas rongga perut tepat di bawah tulang rusuk. Hepar memiliki banyak fungsi yang vital bagi kehidupan. Secara singkat, beberapa fungsi penting dari hepar manusia adalah:

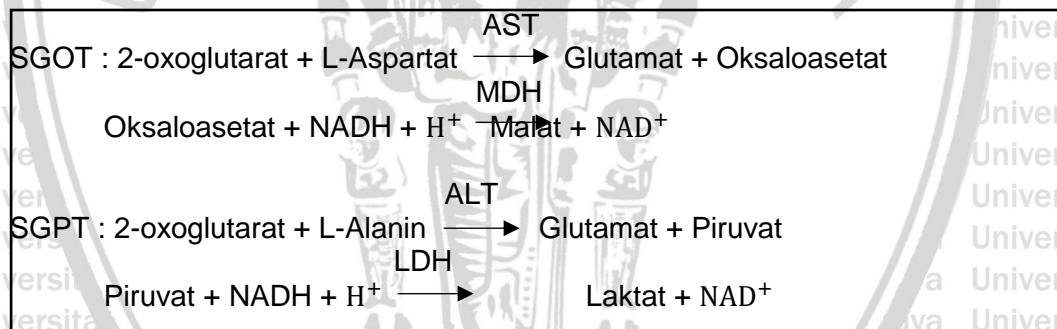
1. Detoksifikasi darah
2. Produksi faktor pembekuan, albumin, dan banyak protein penting lainnya
3. Memetabolisme obat-obatan dan nutrisi
4. Mengolah produk limbah dari hemoglobin dan sel-sel lainnya
5. Menyimpan vitamin, lemak, kolesterol, dan empedu
6. Produksi glukosa (glukoneogenesis atau sintesis / pelepasan glukosa selama kelaparan)

Di antara enzim-enzim hepar yang paling sensitif dan banyak digunakan adalah aminotransferase. Enzim aminotransferase atau transaminase merupakan sekelompok enzim katalisator dalam pemindahan gugus asam amino antara asam alfa amino dengan asam alfa keto. Enzim transaminase termasuk dalam kelompok enzim non fungsional, artinya enzim yang dalam keadaan fisiologis lokasi dan kerjanya di dalam sel/jaringan, sehingga normalnya terdapat dalam kadar kecil di dalam darah. Apabila ada kenaikan kadar enzim ini di dalam darah, berarti ada kerusakan jaringan, minimal kebocoran membran sel yang berisi enzim tersebut, sehingga kelompok enzim ini sering digunakan dalam membantu diagnosis klinis (Murray *et al.*, 2006). Enzim ini terdiri dari dari SGOT dan SGPT (Syahrizal, 2008).

Tes fungsi hepar adalah tes darah yang paling umum dilakukan untuk menilai fungsi hepar atau cedera hepar. Langkah awal dalam mendeteksi

kerusakan hepar adalah tes darah sederhana untuk menentukan tingkat enzim hepar (protein) tertentu dalam darah. Dalam keadaan normal, sebagian besar enzim ini berada di dalam sel-sel hepar. Tetapi ketika hepar mengalami cedera, enzim ini terlepas ke aliran darah. Enzim adalah protein yang ada di seluruh tubuh, masing-masing dengan fungsi yang unik. Enzim membantu mempercepat (mengkatalisasi) reaksi kimia rutin dan vital dalam tubuh. Tes darah lain yang berkaitan dengan hepar adalah pengukuran beberapa enzim lain yang ditemukan hati. Selain SGOT dan SGPT, *alkaline phosphatase*, *5 'nucleotidase*, dan *gamma-glutamyl transpeptidase* (GGT) adalah beberapa enzim lain yang terletak di hati (Davis, 2018).

Berdasarkan metode dari *The International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC), penentuan aktivitas SGOT dan SGPT dengan metode kolorimetri yang pada dasarnya sesuai dengan prinsip reaksi berikut :



Kadar NADH yang digunakan ditentukan dengan kolorimetri dan secara langsung menunjukkan aktivitas enzim SGOT dan SGPT dalam sampel. Serum atau plasma darah diperoleh dengan memisahkan sel-sel darah dan serum/plasma darah. Sampel serum/plasma dapat disimpan pada suhu -20°C dan stabil hingga 3 bulan (Murray *et al.*, 2006).

Keterangan:
 SGOT = Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
 SGPT = Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
 AST = Aspartate Aminotransferase
 MDH = Malate Dehydrogenase
 ALT = Alanine Aminotransferase

LDH = *Lactate Dehydrogenase* (IFCC, 2006).

Enzim SGOT merupakan enzim yang dijumpai di dalam otot jantung dan hati. Nama lain dari enzim ini yaitu *aspartate aminotransferase* (AST). SGOT dengan kadar sedang dijumpai pada otot rangka, ginjal dan pankreas. Konsentrasi rendah dijumpai dalam darah, dapat dilepaskan banyak ke dalam sirkulasi jika ada cedera seluler (Nasution *et al.*, 2015). Nilai rujukan SGOT menurut Lab Sentral

Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang untuk usia 6 hari hingga 6 bulan <84 U/L, usia 7-12 bulan <89 U/L, usia 1-3 tahun <56 U/L, usia 4-6 tahun <52 U/L, 7-12 tahun <51 U/L, usia 13-17 tahun perempuan <51 U/L dan laki-laki <33 U/L (Lab Sentral Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang, 2019).

Enzim SGPT disebut juga *alanine aminotransferase* (ALT), merupakan enzim yang banyak ditemukan di sel hepar dan efektif untuk mendiagnosis adanya destruksi hepatoseluler. Dalam kadar kecil enzim ini ditemukan pada otot jantung, ginjal dan otot rangka. SGPT dianggap lebih spesifik untuk menilai kerusakan hepar dibandingkan SGOT (Nasution *et al.*, 2015). Nilai rujukan SGPT menurut Lab Sentral Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang untuk usia 0-12 bulan laki-laki dan perempuan <45 U/L, usia 13 bulan-60 tahun perempuan <35 U/L dan laki-laki <40 U/L (Lab Sentral Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang, 2019).

Enzim SGOT dan SGPT adalah indikator yang cukup sensitif dari kerusakan hepar atau cedera dari berbagai jenis penyakit. Namun, harus ditekankan bahwa kadar enzim hepar yang lebih tinggi dari normal bukan berarti ada gangguan pada hepar. Bisa jadi ada gangguan hepar atau mungkin juga tidak. Misalnya, peningkatan enzim ini dapat terjadi dengan kerusakan otot. Interpretasi hasil SGOT dan SGPT yang meningkat tergantung pada keseluruhan evaluasi klinis individu (Davis, 2018).

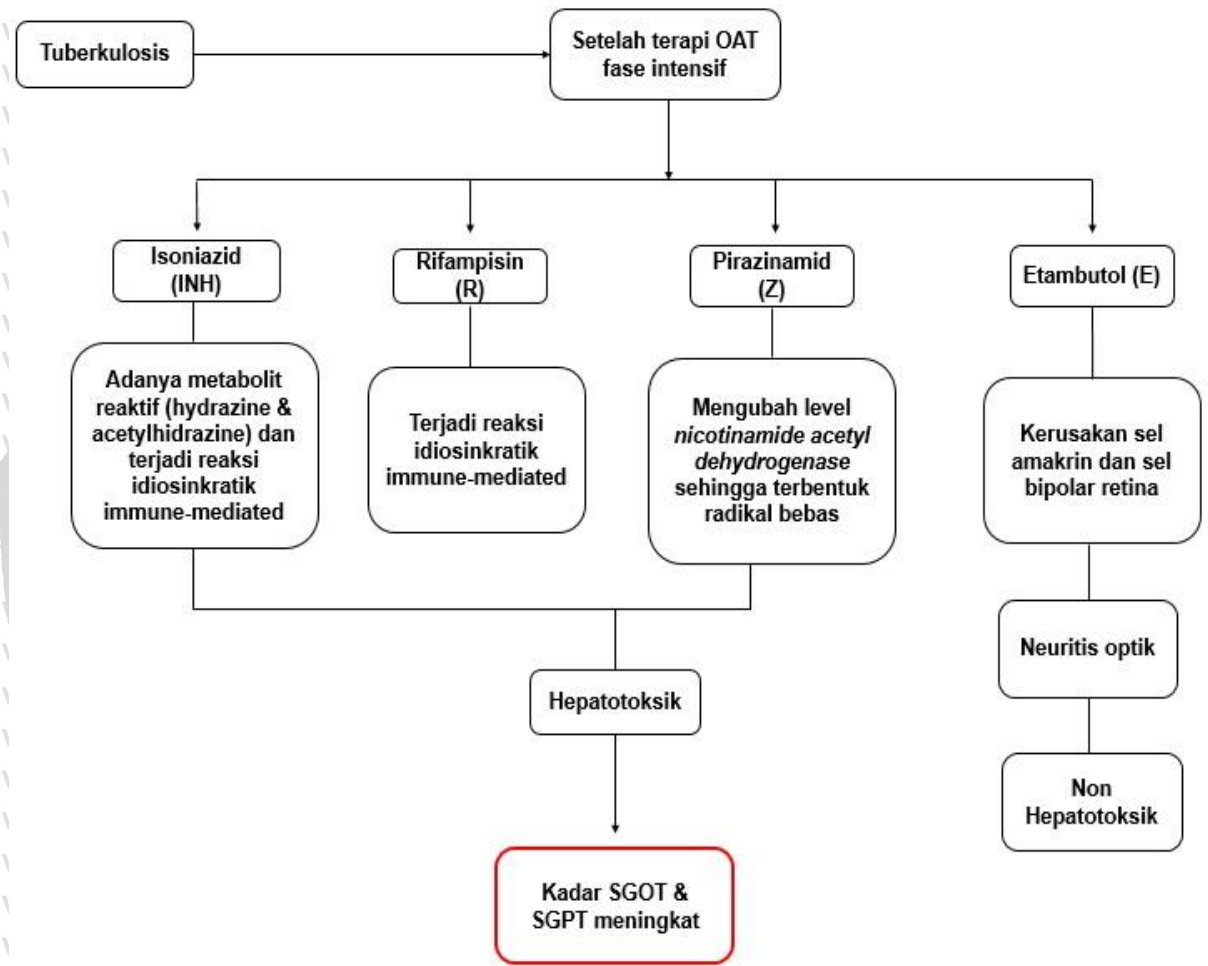
Selain itu, kadar enzim hepar tidak berkorelasi baik dengan tingkat gangguan hepar atau prognosis. Dengan demikian, kadar SGOT dan SGPT tidak

dapat digunakan untuk menentukan derajat penyakit hepar atau memprediksi prognosis masa depan untuk fungsi hepar. Sebagai contoh, orang dengan hepatitis A virus akut dapat menunjukkan kadar SGOT dan SGPT yang sangat tinggi (kadang-kadang dalam ribuan unit / liter), tetapi kebanyakan orang dengan virus hepatitis A akut sembuh sepenuhnya tanpa penyakit hepar residual. Sebaliknya, orang dengan infeksi hepatitis C kronis biasanya hanya mengalami sedikit peningkatan kadar AST dan ALT mereka sementara mengalami cedera hepar yang substansial dan bahkan jaringan parut hati yang lanjut (sirosis) akibat peradangan minor yang berkelanjutan dari hepar (Davis, 2018).

Hepar lebih rentan terhadap cedera yang diinduksi oleh obat karena merupakan tempat untuk metabolisme obat di dalam tubuh (Saukkonen *et al.*, 2006). Semua OAT terapi intensif (Isoniazid, Rifampisin dan Pirazinamid) memiliki potensi untuk menyebabkan cedera hepar dengan tingkat keparahan hanya terjadi peningkatan kadar enzim transaminase tanpa gejala klinis (Yew *et al.*, 2006). Pasien TBC anak yang menjalani terapi intensif selama dua bulan dengan regimen terapi Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid (2RHZ) dilakukan pengukuran kadar enzim transaminase, dengan tujuan melihat adanya efek hepatotoksitas karena OAT (Kemenkes, 2016).

BAB III KERANGKA KONSEP PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan: : variabel yang akan diteliti

Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian

3.1.1 Penjelasan Kerangka Konsep

Pasien TBC anak memiliki kadar SGOT/SGPT yang normal sebelum diberikan terapi intensif TBC. Kemudian diberi terapi intensif selama 2 bulan dengan OAT Isoniazid, Pirazinamid dan Rifampisin. Diketahui OAT tersebut sering menyebabkan efek hepatotoksik, yang ditandai dengan peningkatan kadar enzim transaminase hati. Mekanisme INH dalam menyebabkan hepatotoksitas yaitu karena adanya metabolit reaktif *hydrazine* dan *acetylhydrazine*, selain itu juga karena reaksi idiosinkratik *immune-mediated* seperti yang terjadi pada Rifampisin. Pirazinamid mengubah level *nicotinamide acetyl dehydroginase* sehingga terbentuk radikal bebas pada hepar. Sedangkan Etambutol belum diketahui secara pasti mekanisme hepatotoksitasnya.

Setelah pasien TBC diberikan OAT, kemudian pasien dilakukan pemeriksaan kadar enzim transaminase hati untuk melihat adanya kenaikan kadar SGOT/SGPT. Gejala hepatotoksitas yang sering timbul pada pasien TBC anak adalah ikterus, mual dan muntah.

3.2 Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar SGOT dan SGPT pada penderita TBC anak sebelum dan sesudah terapi OAT fase intensif.

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian observasional analitik dengan desain *prepost test*. Pengamatan dilakukan terhadap kadar SGOT dan SGPT penderita TBC anak sebelum dan sesudah mendapat terapi intensif OAT selama 2 bulan.

4.2 Populasi dan Subjek Penelitian

Populasi yang diambil yaitu semua pasien anak yang datang ke instalasi rawat jalan dan rawat inap Poli Respirologi Anak Rumah Sakit Saiful Anwar Malang. Subjek penelitian ini adalah semua pasien anak TBC yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi serta mendapat izin untuk menjadi subjek penelitian oleh orang tua/ wali pasien setelah menandatangani *informed consent*.

- Kriteria inklusi :
 - Semua pasien anak usia 0-14 tahun.
 - Pasien TBC paru anak kasus baru yang terdiagnosa berdasarkan skoring TBC Kemenkes.
 - Belum pernah mendapat terapi OAT sebelumnya.
 - Tes fungsi hati sebelum terapi OAT dalam nilai normal.
- Kriteria eksklusi :
 - Menderita penyakit lainnya yang mengganggu fungsi hati.
 - Pasien *immunocompromised*, misalnya AIDS.
 - Data rekam medis dan laboratorium pasien tidak lengkap.
- Penghitungan jumlah subjek penelitian:

Besar subjek diperoleh dari penggunaan rumus *rule of thumb* yang menetapkan jumlah subjek minimal untuk studi komparatif dengan uji ANOVA maupun uji T sebanyak minimal 30 subyek (Voorhis dan Morgan, 2007).

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang dari bulan Februari 2018 sampai dengan Juli 2019.

4.4 Variabel Penelitian

Variabel bebas (*independent*): Pemberian Obat Anti Tuberkulosis.

Variabel terikat (*dependent*): Kadar SGOT dan SGPT.



4.5 Definisi Operasional

NO	Variabel	Definisi Operasional	Metode Pengukuran	Nilai Normal
1	Pemberian OAT	Terapi OAT pada anak diberikan dalam fase intensif selama 2 bulan dengan OAT Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid (2HRZ) dengan dosis OAT KDT sesuai Kemenkes RI 2016	Menurut Kemenkes RI 2016	-
2	TBC Anak	Merupakan TBC anak yang terdiagnosis secara klinis baik tuberkulosis paru maupun ekstraparu	Menurut Kemenkes RI 2016	-
3	SGOT	Serum <i>Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i> (SGOT) atau <i>aspartate aminotransferase</i> (AST) diukur pada plasma darah pasien TBC anak menggunakan Roche/ Hitachi Cobas 501	Kolorimetri	Kadar normal SGOT untuk usia 6 hari hingga 6 bulan <84 U/L, usia 7-12 bulan <89 U/L, usia 1-3 tahun <56 U/L, usia 4-6 tahun <52 U/L, 7-12 tahun <51 U/L, usia 13-17 tahun perempuan <51 U/L dan laki-laki <33 U/L
4	SGPT	Serum <i>Glutamic Pyruvate Transaminase</i> (SGPT) atau <i>alanine aminotransferase</i> (ALT) diukur pada plasma darah pasien TBC anak menggunakan Roche/ Hitachi Cobas 501	Kolorimetri	Kadar normal SGPT untuk usia 0-12 bulan laki-laki dan perempuan <45 U/L, usia 13 bulan-60 tahun perempuan <35 U/L dan laki-laki <40 U/L.

4.6 Bahan dan Alat

1. Pengambilan sampel darah pasien

Bahan dan alat: sputum, *torniquet*, kapal alkohol, tabung sentrifugasi, plester

2. Pemeriksaan SGOT dan SGPT

Bahan dan alat: Cobas C501, tabung sentrifugasi, pipet, tabung reaksi,

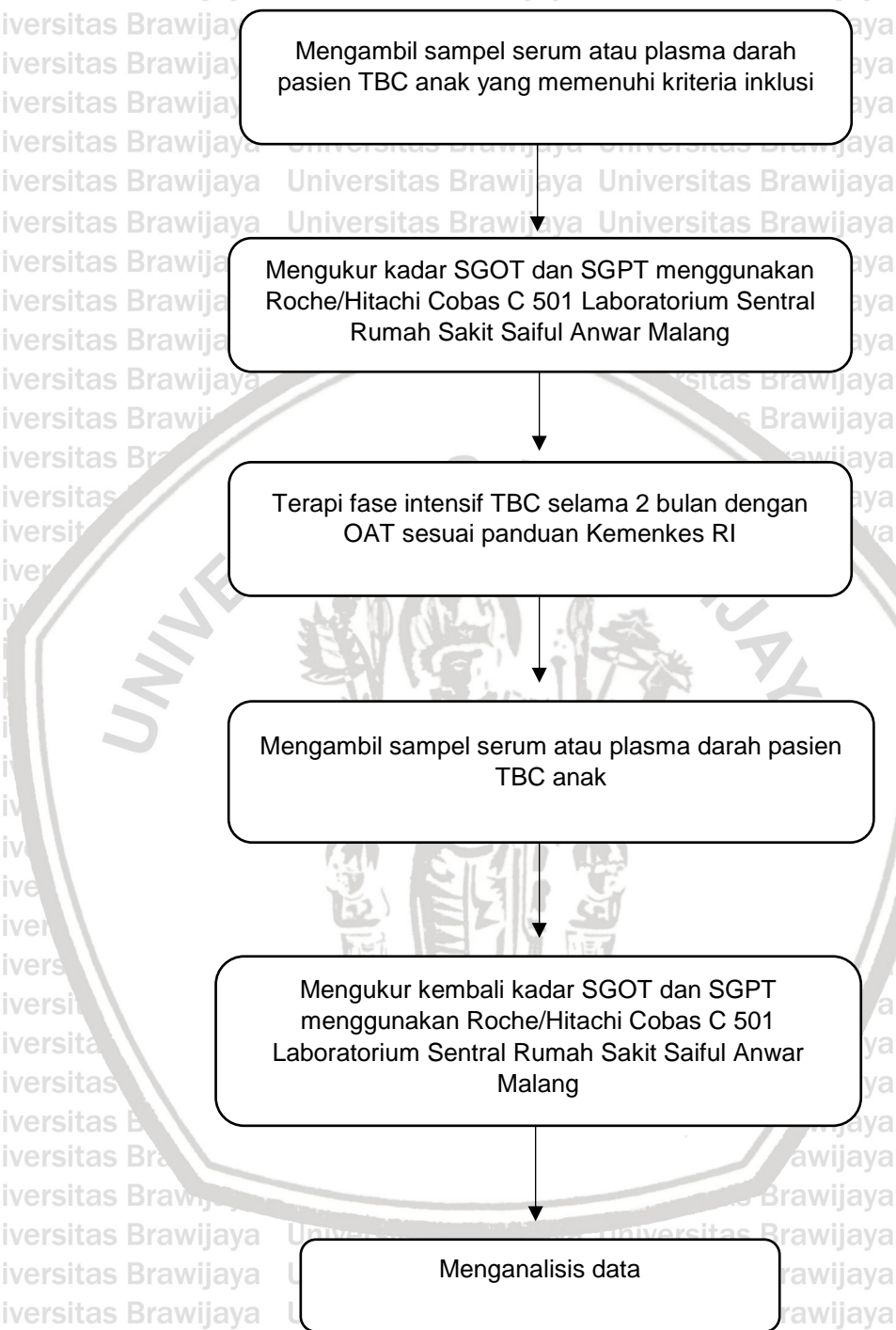
serum darah, reagen 1 (*reagent solutions*), reagen 2 (*start reagent*),

aquadest,

3. Mengambil data pasien

Bahan dan alat: rekam medis pasien

4.7 Alur Penelitian



4.8 Pengolahan Data

Data yang diperoleh diolah menggunakan program komputer *SPSS for Windows ver. 24*. Setelah itu dilakukan pengujian distribusi normalitas terhadap data dari pengukuran kadar SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah terapi OAT menggunakan uji *Saphiro-Wilk test*. Apabila distribusi data normal, maka perbedaan kadar SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah terapi OAT fase intensif akan diuji dengan *Paired T-test* pada tingkat kemaknaan $p > 0,05$. Apabila distribusi data tidak normal, maka akan dilakukan uji statistik non parametrik *Wilcoxon test* pada tingkat kemaknaan $p < 0,05$.



UNIVERSITAS BRAWIJAYA



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

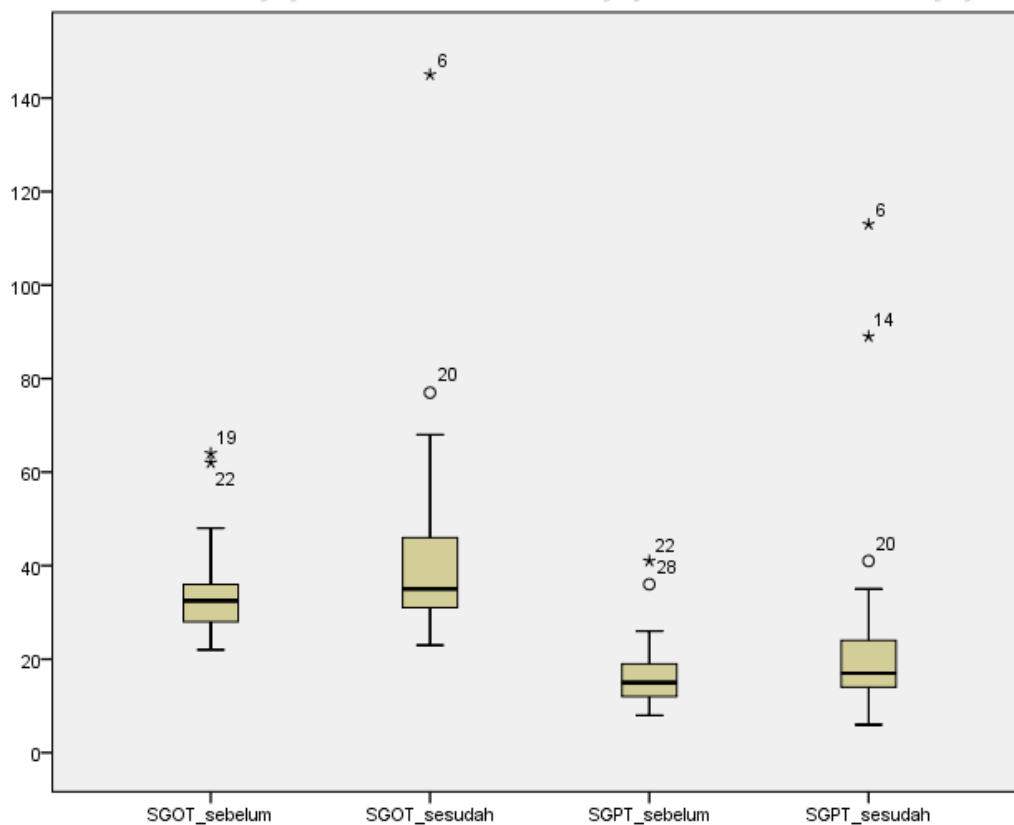
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Populasi yang diambil yaitu semua pasien anak yang datang ke instalasi rawat jalan dan rawat inap Poli Respirologi Anak Rumah Sakit Saiful Anwar Malang. Subjek penelitian ini adalah semua pasien anak TBC yang diinklusi menjadi 30 subyek, yang merupakan semua pasien anak yang datang ke instalasi rawat jalan dan rawat inap Poli Respirologi Anak Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

Tabel 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik	N=30	Karakteristik	N=30
Jenis kelamin		Perbaikan Klinis	
Laki-laki	18/30	Membaik	18/30
Perempuan	12/30	Tidak membaik	2/30
Diagnosis		Kenaikan Berat Badan	
TB Paru	26/30	Naik	15/30
TB Ekstra Paru	4/30	Tidak naik	5/30
Usia		Pemeriksaan SGOT (Median; Min , Max)	
<1 tahun	4/30	Sebelum terapi	(32,50; 22 , 64)
<5 tahun	17/30	Sesudah terapi	(35,00; 23 , 145)
5-14 tahun	9/30	Pemeriksaan SGPT (Median; Min , Max)	
Status Gizi		Sebelum terapi	(15,00; 8 , 41)
Gizi Baik	15/30	Sesudah terapi	(17,00; 6 , 113)
Gizi Kurang	9/30	Pemeriksaan Mikrobiologi	
Gizi Buruk	3/30	BTA positif	0
Overweight	3/30	BTA negatif	30/30
Presentasi Klinis			
Batuk	23/30		
Pembesaran KGB	8/30		





Gambar 5.1 Boxplot Kadar SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah

5.2 Perbedaan Kadar SGOT dan SGPT Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif

5.2.1 Uji Normalitas

Uji normalitas terhadap data dari pengukuran kadar SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah terapi OAT menggunakan uji *Saphiro-Wilk test*. Distribusi data normal jika tingkat kemaknaan $p > 0,05$. Distribusi data tidak normal jika tingkat kemaknaan $p < 0,05$. Hasil uji normalitas kadar SGOT dan SGPT menunjukkan distribusi data yang tidak normal.

5.2.2 Kadar SGOT dan SGPT Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif

Perbedaan kadar SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah terapi intensif diukur sebagai median karena data terdistribusi tidak normal ($p < 0,05$). Kadar SGOT dan SGPT pasien TBC anak dijelaskan pada Tabel 5.2

Tabel 5.2 Kadar SGOT dan SGPT Sebelum dan Sesudah

Variabel	Sebelum terapi	Sesudah terapi	P
SGOT (Median; Min , Max)	(32,50 (22-64)	(35,00 (23-145)	0,019*
SGPT (Median; Min , Max)	(15,00 (8-41)	(17,00 (6-113)	0,223*

Keterangan: *Uji *Wilcoxon*

Hasil Uji *Wilcoxon* menunjukkan nilai yang signifikan ($p < 0,05$) pada SGOT dan nilai yang tidak signifikan ($p > 0,05$) pada SGPT. Pada penelitian ini kadar SGOT dan SGPT sebelum dan sesudah serta delta kadar SGOT dan SGPT terhadap usia, status gizi, perbaikan klinis, kenaikan berat badan memiliki nilai yang tidak signifikan ($p > 0,05$), yang dijelaskan pada Tabel 5.3 dan Tabel 5.4.



Tabel 5.3 Hasil Analisis Data Kadar SGOT

	Kadar SGOT sebelum (U/L)			Kadar SGOT sesudah (U/L)			Delta Kadar SGOT (U/L)			P
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
Usia										
<1 tahun	36,00	29	48	42,00	40	48	5,00	-6	19	p=0,924*
1-4 tahun	34,00	22	64	36,00	23	145	3,00	-19	110	
5-14 tahun	28,00	22	32	32,00	24	56	3,00	-1	31	
Status Gizi										
Gizi Baik	33,00	23	62	35,00	23	145	3,00	-15	110	p=0,609*
Gizi Kurang	29,00	22	43	35,00	24	77	4,00	-1	41	
Gizi Buruk	36,00	35	42	42,00	33	48	6,00	-9	13	
Overweight	28,00	22	64	35,00	31	45	7,00	-19	9	
Perbaikan Klinis										
Membaik	31,50	22	64	35,00	23	145	3,00	-19	110	p=0,479**
Tidak membaik	34,00	33	35	42,00	36	48	8,00	3	13	
Kenaikan Berat Badan										
Naik	33,00	22	64	40,00	23	145	3,00	-19	110	p=0,867**
Tidak naik	31,00	22	34	32,00	31	35	3,00	1	9	

Keterangan: *Uji Kruskal Wallis **Uji Mann-Whitney

Tabel 5.4 Hasil Analisis Data Kadar SGPT

	Kadar SGPT sebelum (U/L)			Kadar SGPT sesudah (U/L)			Delta Kadar SGPT (U/L)			P
	Median	Min	Max	Median	Min	Max	Median	Min	Max	
Usia										
<1 tahun	19,50	11	36	25,50	13	28	1,00	-12	16	
1-4 tahun	15,00	10	41	17,00	6	113	0,00	-20	101	p=0,513*
5-14 tahun	13,00	8	16	15,00	9	35	4,00	-4	19	
Status Gizi										
Gizi Baik	14,00	9	41	17,00	6	113	3,00	-20	110	
Gizi Kurang	16,00	8	26	20,00	13	89	3,00	-6	78	p=0,340*
Gizi Buruk	19,00	15	36	17,00	12	24	3,00	-12	-2	
Overweight	12,00	11	21	18,00	14	19	7,00	-7	7	
Perbaikan Klinis										
Membaik	15,00	8	41	17,00	6	113	3,00	-20	101	p=0,588**
Tidak membaik	18,50	18	19	17,50	17	18	-1,00	-2	0	
Kenaikan Berat Badan										
Naik	15,00	8	41	18,00	6	113	3,00	-19	110	p=0,802**
Tidak naik	12,00	9	17	15,00	9	18	3,00	1	9	

Keterangan: *Uji Kruskal Wallis **Uji Mann-Whitney



BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar SGOT dan SGPT pada penderita TBC anak sebelum dan sesudah terapi OAT fase intensif.

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode penelitian quasi eksperimental *post-test only* menggunakan teknik pengumpulan sampel *consecutive sampling*

dilanjutkan dengan pengambilan data berupa jenis kelamin, usia, diagnosis TBC, pemeriksaan mikrobiologi, status gizi, berat badan, serta kadar enzim transaminase pasien TBC anak. Kadar enzim transaminase diukur pada sebelum pengobatan OAT dan dua bulan setelah pengobatan OAT menggunakan alat Cobas501 dengan metode kolorimetri. Tatalaksana TBC anak dikatakan baik apabila terdapat perbaikan gejala klinis, seperti berkurangnya batuk, menghilangnya pembesaran kelenjar getah bening (PKGB), dan peningkatan berat badan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

6.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Berdasarkan jenis kelamin, didapatkan penderita TBC lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki. Pada penelitian yang dilakukan oleh Nhamoyebonde di KwaZulu-Natal *Research Institute for Tuberculosis and HIV* pada tahun 2014 mengatakan faktor hormonal mempengaruhi respon sel Th1 terkait produksi sitokin IFN - γ . Hormon testosterone dan estrogen diperkirakan memiliki efek regulatoris pada respon sel Th1. Testosteron memiliki efek *down-regulation* pada respon imun yang diperantarai sel Th1 sementara estrogen memiliki efek meningkatkan diferensiasi Th1 dan produksi sitokin seperti IFN - γ (Nhamoyebonde, 2014).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Pradani pada tahun 2018 mengatakan tidak ada hubungan jenis kelamin dengan terjadinya TBC pada anak. Laki-laki dan perempuan mempunyai risiko yang sama untuk terinfeksi TBC karena jenis kelamin tidak mempengaruhi penularan TB maupun infeksi bakteri TB pada anak (Pradani, 2018).

Penderita TBC anak terbanyak adalah jenis TBC paru dengan presentasi klinis terbanyak batuk, walaupun batuk bukan merupakan gejala utama (Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis, 2011). Sisanya merupakan pasien TBC ekstraparu yaitu limfadenitis TBC dan TBC milier. Limfadenitis TBC merupakan jenis penyakit tersering dari TBC ekstraparu yakni proses peradangan pada kelenjar getah bening pembesaran kelenjar getah bening (KGB) (Kementrian Kesehatan Nasional, 2014). TBC milier merupakan hasil dari bentuk penyebaran dari kompleks primer. Sejumlah besar bakteri TBC masuk dan beredar dalam darah ke seluruh tubuh. Kemudian menyebabkan timbulnya manifestasi klinis penyakit TBC secara akut yang disebut TBC diseminata. TBC diseminata disebabkan karena lemahnya sistem imun *inang* (Werdhani, 2002).

Sebanyak 18 orang mengalami perbaikan klinis dan sebanyak 2 orang tidak membaik. Terjadi kenaikan berat badan terhadap 15 orang sedangkan 5 orang tidak ada kenaikan berat badan. Data ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Septia, *et al*/ pada tahun 2011 yang berjudul Hubungan Fase Pengobatan dan Status Gizi Tuberkulosis Anak di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Soewondo Kendal Periode Januari 2011 – September 2011 yaitu ketika pasien menjalani pengobatan tuberkulosis secara lengkap dan teratur maka imunitas tubuh pasien akan membaik (Septia *et al.*, 2011). Pada penelitian yang dilakukan Vasantha *et al.* menunjukkan bahwa terdapat kenaikan berat badan setelah pasien TBC

mengonsumsi OAT setelah fase intensif dan lanjutan. Berat badan naik karena pemberian OAT menyebabkan tubuh menjadi bebas dari infeksi TBC sehingga kondisi kesehatan pasien membaik dan nafsu makan meningkat kembali (Vasantha *et al*, 2009).

Pemeriksaan bakteriologis merupakan pemeriksaan yang penting untuk menegakkan diagnosis TBC, baik pada anak maupun pada dewasa (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Pemeriksaan BTA direkomendasikan untuk semua pasien dengan TBC paru (*strong recommendation, moderate-quality evidence*), dan untuk semua pasien dengan TBC ekstraparu (*conditional recommendation, very low-quality evidence*) (American Thoracic Society, 2017).

Pada penelitian ini, penderita TBC anak dengan BTA positif berjumlah 11 orang sedangkan BTA negatif 19 orang. Penegakan diagnosis BTA positif pada penelitian ini didapatkan melalui pemeriksaan mikrobiologi dan pemeriksaan Xpert MTB/RIF dengan metode *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) dalam waktu yang cepat (kurang dari 2 jam) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Namun, pemeriksaan bakteriologis selama ini tidak rutin dilakukan pada anak yang dicurigai sakit TBC karena kesulitan pengambilan sputum pada anak dan sifat pausibasiler pada TBC anak (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

Penderita TBC anak terbanyak adalah kelompok usia <5 tahun. Menurut Raharjo (2008), pasien dengan usia ≤ 5 tahun lebih berisiko mengalami progresi infeksi menjadi sakit TBC oleh karena pasien belum mengalami perkembangan imunitas seluler yang sempurna. Infeksi tuberkulosis berkaitan erat dengan respon imunitas seluler yang diperantarai oleh makrofag, sel T, dan sitokin seperti IFN- γ . Respon imunitas seluler terutama sel T memiliki peran penting pada infeksi TB.

Sel limfosit T CD4 memiliki aktivitas regulatoris terhadap fungsi makrofag dan limfosit T CD8 sitolitik. Respon imunitas seluler berupa aktivasi sitokin IFN - γ juga berperan penting terkait aktivasi makrofag agar mampu mengekspresikan fungsi mikrobisidalnya, meningkatkan presentasi antigen melalui induksi ekspresi molekul MHC kelas I dan II, serta meningkatkan diferensiasi limfosit T CD4 (Calcavanti, 2012).

Salah satu faktor yang mempengaruhi sakit TBC adalah status gizi (Maksalmina, 2013). Status gizi merupakan salah satu faktor terpenting dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi (Achmadi, 2009). Status gizi akan meningkatkan daya tahan dan kekebalan tubuh anak, sehingga anak tidak mudah menderita penyakit TBC (Soeditama, 2002). Penderita TBC anak terbanyak pada penelitian ini adalah dengan kondisi gizi baik. Belum tentu dengan status gizi anak yang baik, daya tahan tubuh anak akan baik juga. Kemungkinan anak terinfeksi TBC bukan karena status gizinya saja tapi bisa juga dipengaruhi oleh seringnya anak kontak dengan penderita TBC dewasa, konsentrasi *droplet* dalam udara, lamanya menghirup udara tersebut dan banyaknya kuman yang dikeluarkan dari penderita TBC dengan BTA (+) (Supariasa, 2012). Risiko timbulnya transmisi kuman dari orang dewasa ke anak akan lebih tinggi jika pasien dewasa tersebut mempunyai BTA sputum positif, infiltrat luas atau kavitas pada lobus atas, produksi sputum banyak dan encer, batuk produktif dan kuat, serta terdapat faktor lingkungan yang kurang sehat terutama sirkulasi udara yang tidak baik (Kartasasmita, 2016).

Kondisi ini berkebalikan dengan penelitian di RSUP dr. M. Djamil Padang yang menemukan bahwa penderita TBC anak terbanyak adalah dengan kondisi gizi kurang (Septima, 2001). Penyakit TB dapat dengan mudah menyerang anak

yang mempunyai status gizi yang kurang. Seseorang dengan kondisi kurang gizi akan mempunyai risiko 3,7 kali untuk menderita TB Paru berat dibandingkan dengan orang yang status gizinya cukup atau lebih (Depkes RI, 2001).

Status gizi buruk akan menyebabkan kekebalan tubuh menurun sehingga memudahkan terkena infeksi TB Paru (Achmadi, 2009). Pada keadaan gizi yang buruk, maka imunitas akan melemah sehingga kemampuan dalam mempertahankan diri terhadap infeksi menjadi turun. Status gizi yang buruk dapat memengaruhi tanggapan tubuh berupa pembentukan antibodi dan limfosit terhadap adanya kuman penyakit. Pembentukan ini memerlukan bahan baku protein dan karbohidrat, sehingga pada anak dengan gizi buruk produksi antibodi dan limfosit terhambat. Gizi buruk dapat menyebabkan gangguan imunologi dan memengaruhi proses penyembuhan penyakit (Alsagaf, 2004). TB Paru juga dapat memperburuk status gizi anak (Febrian, 2015), oleh karena terjadi penurunan nafsu makan dan perubahan proses metabolik (Abba *et al.*, 2008).

6.2 Kadar SGOT dan SGPT Sebelum Terapi Intensif

Pengukuran kadar enzim transaminase dilakukan sebelum terapi intensif dimulai. Nilai rujukan SGOT menurut Lab Sentral Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang untuk usia 6 hari hingga 6 bulan <84 U/L, usia 7-12 bulan <89 U/L, usia 1-3 tahun <56 U/L, usia 4-6 tahun <52 U/L, 7-12 tahun <51 U/L, usia 13-17 tahun perempuan <51 U/L dan laki-laki <33 U/L. Sebagian besar subyek memiliki kadar SGOT normal, sebanyak dua orang subyek mempunyai kadar SGOT yang lebih tinggi dari normal. SGOT dapat ditemukan di berbagai jaringan misalnya pada hepar, jantung, otot, ginjal, dan otak. Kadar SGOT akan meningkat apabila jaringan-jaringan tersebut mengalami kerusakan. Dengan demikian, SGOT bukan merupakan indikator yang spesifik untuk kerusakan hepar (Davis, 2018).

Nilai rujukan SGPT menurut Lab Sentral Rumah Sakit Syaiful Anwar

Malang untuk usia 0-12 bulan laki-laki dan perempuan <45 U/L, usia 13 bulan-60 tahun perempuan <35 U/L dan laki-laki <40 U/L. SGPT merupakan indikator spesifik untuk kerusakan hepar (Davis, 2018). Semua subyek memiliki kadar SGPT yang normal, artinya subyek tidak mengalami kerusakan hepar saat sebelum menjalani terapi intensif.

6.3 Perbedaan Kadar SGOT dan SGPT Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif

Regimen OAT untuk anak-anak TB positif yaitu Isoniazid, Rifampisin, Etambutol dan Pirazinamid pada fase intensif (2 bulan pertama) diikuti Rifampisin dan Isoniazid pada 4 bulan fase lanjutan (Kemenkes RI, 2016). Kombinasi minimal 3 atau 4 obat untuk fase intensif awal dengan terapi lini pertama juga direkomendasikan oleh Program Pengendalian TBC WHO (WHO, 2016). Pengobatan harus dilakukan setiap hari dan tidak boleh diberikan dalam monoterapi. Selain itu pemberian gizi yang adekuat sangat dianjurkan dan jika ada penyakit penyerta lainnya, diobati secara bersamaan (Kemenkes RI, 2016). Menurut Frydenberg *et al*, OAT ditoleransi dengan sangat baik oleh anak-anak jika digunakan sesuai dengan dosis anjuran pediatrik (Frydenberg *et al.*, 2009).

Efek samping paling sering dari OAT adalah hepatotoksisitas (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Setelah pasien TBC anak menjalani terapi intensif selama dua bulan dengan regimen terapi Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid (2RHZ) dilakukan pengukuran kadar enzim transaminase, dengan tujuan melihat adanya efek hepatotoksisitas karena OAT.

Derajat hepatotoksisitas dibagi menjadi 4 yaitu, ringan (derajat 1) nilai SGPT <2,5 kali *upper limit normal* (ULN), ringan (derajat 2) dengan kenaikan SGPT 2,5–5 kali ULN, hepatotoksisitas sedang (derajat 3) dengan kenaikan SGPT

antara 5–10 kali ULN, hepatotoksisitas berat (derajat 4) dengan kenaikan SGPT >10 kali ULN. (Safira *et al.*, 2018). SGPT sebagian besar ditemukan di hepar, dilepaskan ke darah apabila terjadi kerusakan hepar (Davis, 2018). SGPT dianggap lebih spesifik untuk menilai kerusakan hepar dibandingkan SGOT (Nasution *et al.*, 2015). Sesudah terapi intensif didapatkan kadar SGOT dari 23 subyek meningkat dari jumlah normal, sedangkan sisanya tidak terjadi peningkatan kadar SGOT. Sebanyak 16 subyek mengalami peningkatan kadar SGPT, sedangkan sisanya tidak mengalami peningkatan kadar SGPT. Berdasarkan derajat hepatotoksisitas, sebanyak 13 orang mengalami hepatotoksisitas ringan derajat 1 (<2,5 ULN), sebanyak 1 orang mengalami hepatotoksisitas ringan derajat 2 (2,5–5 ULN), sebanyak 2 orang mengalami hepatotoksisitas sedang (5–10 ULN) dan sebanyak 14 orang tidak mengalami hepatotoksisitas.

6.3.1 Berdasarkan Usia

Pada penelitian ini, subyek yang mengalami hepatotoksisitas didominasi usia <5 tahun. Asumsi ini didukung oleh penelitian retrospektif oleh Ohkawa pada tahun 2002, yaitu hepatotoksisitas didiagnosis pada 8% pasien anak, dan dikaitkan dengan usia lebih muda dari 5 tahun, TBC ekstraparu, dan penggunaan Pirazinamid (Ohkawa *et al.*, 2002). Penelitian lain menyebutkan anak-anak dengan usia rata-rata 4,5 tahun dengan pengobatan Isoniazid dan Rifampisin, 82% mengalami peningkatan ALT lebih besar dari 100 IU / L, dan lebih dari 40% memiliki gejala hepatitis dengan *jaundice* (Saukkonen *et al.*, 2006).

6.3.2 Berdasarkan Jenis Kelamin

Di antara 16 subyek yang mengalami hepatotoksisitas, jumlah subyek laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh

Sultan *et al* pada tahun 2018 yang menyebutkan bahwa di antara 14 pasien dengan hepatotoksisitas, 8 orang adalah laki-laki dan 6 orang adalah perempuan (Sultan *et al.*, 2018). Hasil tersebut berkebalikan dengan hasil penelitian Sun *et al* tahun 2016 yang melaporkan proporsi hepatotoksisitas akibat OAT ditemukan lebih tinggi pada perempuan (Sun *et al.*, 2016). *American Thoracic Society* telah melaporkan jenis kelamin perempuan sebagai faktor risiko hepatotoksisitas akibat OAT dikarenakan adanya variasi farmakokinetik dan status asetilasi yang lebih lambat sehingga meningkatkan risiko terjadinya hepatotoksisitas (Saukkonen *et al.*, 2006). Sebuah penelitian lain di Spanyol oleh Andrade *et al* mengungkapkan bahwa pasien hepatotoksisitas memiliki frekuensi sama di kedua jenis kelamin (Andrade *et al.*, 2005). Perbedaan hasil ini dapat terjadi karena hingga saat ini, peran jenis kelamin sebagai prediktor hepatotoksisitas akibat OAT masih belum diketahui dengan pasti. Penelitian yang lain juga menyatakan jenis kelamin laki-laki juga dapat menjadi faktor risiko hepatotoksisitas akibat OAT karena adanya kerentanan genetik yang dimiliki oleh laki-laki Asia terhadap hepatitis akibat Isoniazid (Ramappa *et al.*, 2013).

6.3.3 Berdasarkan Status Gizi

Berdasarkan status gizi, subyek yang mengalami hepatotoksisitas banyak terjadi pada subyek dengan status gizi baik, diikuti dengan status gizi kurang. Hal ini bertolak belakang dengan sebuah penelitian yang menyatakan bahwa hepatotoksisitas akibat OAT lebih banyak terjadi pada kelompok gizi kurang daripada gizi baik (Sun *et al.*, 2016). Gizi kurang merupakan faktor risiko terjadinya hepatotoksisitas akibat OAT (Ramappa *et al.*, 2013). Penelitian oleh Ali *et al* juga melaporkan bahwa proporsi hepatotoksisitas akibat OAT pada gizi kurang lebih besar daripada gizi baik (Ali *et al.*, 2013). Kedua penelitian tersebut sesuai dengan

teori yang ada, menyatakan bahwa pasien dengan IMT yang lebih rendah berisiko mengalami cedera oksidatif akibat menurunnya glutathion yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh, regenerasi sel, aktivitas antioksidan, serta antitoksin (Saukkonen *et al.*, 2006).

6.3.4 Berdasarkan Jenis TBC

Berdasarkan jenis TBC, proporsi hepatotoksisitas akibat OAT ditemukan lebih tinggi pada kelompok dengan TBC paru daripada kelompok TBC ekstraparu. Penelitian lain menyebutkan hal yang bertolak belakang, yaitu proporsi hepatotoksisitas akibat TBC ekstraparu lebih tinggi daripada kelompok TBC paru (Abera *et al.*, 2016). Penelitian oleh Latief *et al.* juga melaporkan bahwa proporsi hepatotoksisitas akibat OAT lebih banyak ditemukan pada pasien dengan TB ekstraparu daripada pasien dengan TB paru (Latief *et al.*, 2017). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan pernyataan tersebut. Perbedaan hasil ini mungkin dapat terjadi akibat adanya perbedaan distribusi pasien TBC paru dengan TBC ekstraparu. Hubungan hepatotoksisitas akibat OAT dengan jenis TBC belum bisa dijelaskan.

6.4 Hepatotoksisitas Akibat OAT

Semua OAT terapi intensif (Isoniazid, Rifampisin dan Pirazinamid) memiliki potensi untuk menyebabkan cedera hepar dengan tingkat keparahan hanya terjadi peningkatan kadar enzim transaminase tanpa gejala klinis (Yew *et al.*, 2006).

Isoniazid sebagian besar dimetabolisme oleh hati, dengan proses asetilasi oleh N-asetil transferase 2 (NAT-2). Asetil-Isoniazid dimetabolisme menjadi *monoacetylhydrazin* (MAH) dan *nontoxic hydrazin diacetyl*, serta metabolit minor lainnya (Huang *et al.*, 2002). Variasi interindividual dalam paruh eliminasi plasma

(t1 / 2) berpengaruh. Individu dengan t1 / 2 yang berkepanjangan memiliki eksposur yang lama untuk obat. Studi terbaru melaporkan bahwa cedera hepar disebabkan oleh oksidasi langsung. Cedera hepar yang diinduksi INH dimediasi imun, tetapi sebagian besar kasus ringan dan diselesaikan dengan toleransi imun (Metushi *et al.*, 2016).

Rifampisin memiliki potensi rendah untuk hepatotoksisitas (Ramachandran, 2017) tetapi sinergis dalam menyebabkan hepatotoksik bila digunakan dengan Isoniazid secara bersamaan dalam mengobati TBC (Yew *et al.*, 2018). Pregnane X receptor (PXR), anggota superfamili reseptor nuklir *ligand dependent transcription factors*, dapat diaktifkan oleh Rifampisin, yang mengakibatkan peningkatan regulasi enzim metabolisme obat fase I dan fase II (Bose *et al.*, 2011).

Pirazinamid dikenal sebagai OAT yang dapat mengakibatkan hepatotoksisitas yang signifikan. Percobaan pada model tikus, pemberian Pirazinamid menyebabkan perubahan aktivitas enzim antioksidan terkait cedera hepar. Hal ini berhubungan dengan peran Pirazinamid terhadap terjadinya stress oksidatif (Zhang *et al.*, 2016).

Hepar merupakan tempat untuk metabolisme tubuh yang bertanggung jawab untuk metabolisme obat. Dengan demikian hepar lebih rentan terhadap cedera yang diinduksi oleh obat (Saukkonen *et al.*, 2006). Hepatotoksisitas memiliki bermacam-macam mekanisme antara lain, reaksi sitokrom P450, apoptosis hepatosit yang diinduksi empedu, dan disfungsi mitokondria. Namun, secara umum dianggap bahwa ada banyak mekanisme yang berperan dalam hepatotoksisitas OAT (Hartmit, 2002). Pada banyak kasus, mekanisme dan faktor risiko terjadinya hepatotoksisitas belum diketahui (Kaplowitz, 2004).

Hepatotoksisitas akibat OAT sesuai dengan *American Thoracic Society*

adalah peningkatan SGPT $\geq 5x$ *upper normal limit* (ULN) tanpa disertai gejala atau peningkatan SGPT $\geq 3x$ ULN disertai dengan gejala (mual, muntah, nyeri perut kanan atas, anoreksia) atau disertai adanya gejala ikterik (Saukkonen *et al.*, 2006).

Pada penelitian ini sebanyak 2 orang mengalami peningkatan SGPT masing-masing $9x$ ULN dan $8x$ ULN dengan tanpa gejala klinis. Pasien TBC yang mengalami peningkatan kadar SGPT kurang dari 5 kali nilai normal bukan merupakan indikasi untuk penghentian OAT. OAT diberikan kembali jika fungsi hepar kembali normal, dengan dosis lebih kecil yang masih masuk dalam rentang terapi, dengan tetap memonitor kadar enzim terapi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

Kadar SGOT pasien TBC menunjukkan peningkatan yang signifikan. Enzim SGOT kadar sedang dijumpai pada otot rangka, ginjal dan pankreas. Kadar enzim hepar yang lebih tinggi dari normal bukan berarti ada gangguan pada hepar, mengingat SGOT tidak hanya ada di hepar. Kemungkinan ada gangguan hepar atau mungkin juga tidak. Misalnya, peningkatan enzim ini dapat terjadi saat ada kerusakan otot. Interpretasi hasil SGOT dan SGPT yang meningkat tergantung pada keseluruhan evaluasi klinis individu (Davis, 2018). Pasien TBC anak pada penelitian ini kemungkinan terdapat kondisi penyakit yang mendasari (*underlying disease*) yang menyebabkan kenaikan kadar SGOT seperti gangguan fungsi tiroid, mengidap penyakit autoimun, mengonsumsi obat-obatan tertentu, dan lain-lain (Mayo Clinic, 2019).

Pada penelitian ini diketahui bahwa kejadian hepatotoksisitas akibat terapi intensif OAT jarang, sesuai dengan literatur yang mengatakan bahwa insiden hepatotoksisitas pada anak-anak yaitu sekitar 3% dan 10%; hepatotoksisitas berat

sejumlah 10% (Bhatia *et al.*, 2011). Maka dari itu, regimen OAT tetap bisa digunakan. Insidensi hepatotoksik bergantung pada berbagai faktor risiko seperti usia, penyakit hepar yang mendasari dan tingkat keparahannya serta dosis obat (Singla *et al.*, 2010). Kemungkinan hepatotoksitas terjadi dengan pemberian dosis yang lebih tinggi dari yang direkomendasikan (Yew *et al.*, 2006). Efek samping hepatotoksitas bisa terjadi karena reaksi hipersensitivitas atau karena kelebihan dosis. Untuk membedakannya, semua OAT dihentikan terlebih dulu kemudian diberi kembali sesuai dengan prinsip *dechallenge-rechallenge*. Bila dalam proses *rechallenge* yang dimulai dengan dosis rendah sudah timbul reaksi, berarti hepatotoksitas terjadi karena reaksi hipersensitivitas (Pedoman Nasional Penanggulangan TBC, 2011).

6.5 Implikasi Terhadap Bidang Kedokteran

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar SGOT dan tidak terdapat perbedaan kadar SGPT sebelum dan sesudah terapi intensif OAT, akan tetapi tidak bisa dijadikan indikator untuk melihat efek hepatotoksitas karena tidak sesuai dengan kriteria hepatotoksitas. Pemberian OAT fase intensif selama 2 bulan tidak menyebabkan efek hepatotoksitas.

6.6 Keterbatasan Penelitian

1. Pada penelitian ini, data pasien TBC anak sebelum dilakukan terapi kurang lengkap sehingga tidak diketahui faktor lain apa yang dapat mempengaruhi kenaikan kadar SGOT.
2. Pada penelitian ini, anamnesis gejala klinis pasien TBC anak kurang lengkap sehingga tidak diketahui ada perbaikan gejala klinis atau tidak.



BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Terdapat peningkatan kadar SGOT sebelum dan sesudah terapi intensif.
2. Tidak terdapat peningkatan kadar SGPT sebelum dan sesudah terapi intensif.
3. Kadar SGOT dan kadar SGPT tidak berhubungan dengan status gizi, usia, perbaikan klinis dan kenaikan berat badan.
4. Secara umum dapat dikatakan bahwa pemberian OAT fase intensif selama 2 bulan tidak menyebabkan efek hepatotoksitas.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan melengkapi data saat anamnesis gejala klinis yang dialami pasien TBC anak sebelum terapi OAT fase intensif.
2. Menambah jumlah subjek penelitian agar hasil penelitian lebih bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

- Abera W, Cheneke W, Abebe G. Incidence of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study. *Int J Mycobacteriology*. 2016;5(1):14–20
- Adigun R, Singh R. Tuberculosis. [Updated 2019 Feb 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>
- Ali A, Belachew T, Yami A, Ayen W. Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity among TB / HIV Co-Infected Patients at Jimma University Hospital, Ethiopia : Nested Case-Control Study. *PloS One*. 2013;8(5):1–8
- Alsagaff H, Mukty A. Dasar – dasar ilmu penyakit paru. Surabaya: Airlangga University Press; 2004.
- Andrade, R. J., Lucena, M. I., Fernández, M. C., Pelaez, G., Pachkoria, K., García-Ruiz, E., & Jiménez, M. (2005). Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*, 129(2), 512-521.
- Annisa, R., Fauzi, Z. A., & Fridayenti, F. Perbedaan Kadar Sgpt pada Pasien Tuberkulosis Paru Sebelum dan Sesudah Fase Intensif di Poliklinik Paru RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau*, 2(2), 1-10.
- Bhatia S, Tullu MS, Kannan S, et al. an unusual recurrence of antitubercular drug induced hepatotoxicity in a child. *J Postgrad Med* 2011; 57: 147-52.
- Bose PD, Sarma MP, Medhi S, Das BC, Husain SA, Kar P. 2011. Role of polymorphic N-acetyl transferase2 and cytochrome P450E1 gene in antituberculosis treatment-induced hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 26:312–318. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06355.x>.
- Charles Patrick Davis, P. (2017). Liver Blood Tests Abnormal Values (High, Low) Explained. [online] MedicineNet. Available at: https://www.medicinenet.com/liver_blood_tests/article.htm [Diakses 25 Oktober 2019].
- Chhetri AK, Saha A, Verma SC, Palaian S, Mishra P, et al. Study of adverse drug reactions caused by first line anti-tubercular drugs used in directly observed treatment, short course (DOTS) therapy in Western Nepal, Pokhara. *J Pak Med Assoc*. 2008;58:531–6.
- Cho HJ, Koh WJ, Ryu YJ, Ki CS, Nam MY, Kim JW, et al. Genetic polymorphism of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug induced hepatotoxicity in korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2007;87(6):551-6

Churchyard, Gavin, et al. "What we know about tuberculosis transmission: an overview." *The Journal of infectious diseases* 216.suppl_6 (2017): S629-S635.

Clarasanti, I., Wongkar, M. C., & Waleleng, B. J. (2016). Gambaran enzim transaminase pada pasien tuberculosis paru yang diterapi dengan obat-obat anti tuberculosis di RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado. *e-CliniC*, 4(1).

Delogu G, Sali M, Fadda G. The biology of mycobacterium tuberculosis infection. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013070. Published 2013 Nov 16. doi:10.4084/MJHID.2013.070

Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Katalog Dalam Terbitan : Kementerian Kesehatan Nasional. 2011. p. 1–110.

Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Katalog Dalam Terbitan : Kementerian Kesehatan Nasional. 2014. p. 1–210.

Edalo, Ahmed Salah. (2011, 18 November). Evaluation of The Effect of Antituberculous Drugs on the Liver and Renal functions' Tests in a Sudanese Cohort, Artikel 1. Diakses 22 Januari 2015, dari <http://www.ajpcr.com/Vol5Suppl1/711.pdf>

Febrian, M. A. (2015). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian TB paru anak di wilayah Puskesmas Garuda Kota Bandung. *Jurnal Keperawatan BSI*, 3(2).

Frydenberg AR, Graham SM. Toxicity of first line drugs for treatment of tuberculosis in children: Review. *Trop Med Int Health*. 2009;14(11):1329-37.

Gunawan, Sulistia Gan dkk. 2011. Farmakologi dan Terapi Edisi 5. Jakarta : Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas

Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition [Internet]. Available from: 015-Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition.

Hartmit J, Gregory JG, Arthur IC, et al. mechanism of hepatotoxicity. *Toxicological sciences* 2002; 65:166-176.

Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, et al. Cytochrome P450 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug induced hepatitis. *Hepatology*. 2003;37(4):924-30.

K. Abba, T. D. Sudarsanam, L. Grobler, and J. Volmink, "Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD006086, 2008.

Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis* 2004;38:S44–S48.

Karakousis, P. C., Dutta, N. K., & Manabe, Y. C. (2017). Clinical Features and Diagnosis of Tuberculosis: Primary Infection and Progressive Pulmonary Tuberculosis. In *Handbook of Tuberculosis* (pp. 17-34). Adis, Cham

Kartasasmita, C. B. (2016). Epidemiologi tuberkulosis. *Sari Pediatri*, 11(2), 124-9.

Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., & Jameson, J. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Education.

Kholifah, S. N., & Indreswari, S. A. (2015). Faktor Terjadinya Tuberkulosis Paru pada Anak Berdasarkan Riwayat Kontak Serumah. *VISIKES: Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 14(2).

Kohli, M., Schiller, I., Dendukuri, N., Dheda, K., Denkinger, C. M., Schumacher, S. G., & Steingart, K. R. (2018). Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).

Kumar S, Ambree K, Sharma R, Sigh KP. Anti-tuberculosis drug induce hepatotoxicity: a review. *International Journal of Advance Biotechnology and Research*. 2014; vol 5, issue 3, 423-437.

Latief M, Dar WR, Sofi N, Dar IA, Kasana B, Hussain M, dkk. Novel risk factors and early detection of anti tubercular treatment induced liver injury— Looking beyond American Thoracic Society Guidelines. *Indian J Tuberc*. 2017;64(1):26– 32.

Lieberman M, Marks AD. *Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach*. 4th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins; 2013.

Maksalmina, Z. (2013). Faktor-Faktor yang Menyebabkan Kejadian TB(Tuberkulosis) Paru Pada Laki-Lakidi Wilayah Kerja Puskesmas Kedungwuni I Kabupaten Pekalongan. *Jurnal Skripsi*. Pekalongan: Stikes Muhammadiyah Pekajangan, Pekalongan.

Maria, N. I. S. A., Radji, M. A. K. S. U. M., & Burhan, E. (2017). The impact of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity to succesful tuberculosis treatment in Indonesia. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(11), 194-198.

Metushi, I. G., Cai, P., Zhu, X., Nakagawa, T., & Uetrecht, J. P. (2011). A fresh look at the mechanism of Isoniazid-induced hepatotoxicity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89(6), 911-914.

Mirlohi, M. S., Ekrami, A., Shirali, S., Ghoobeshavi, M., & Pourmohammadi, F. (2016). Hematological and liver toxicity of anti-tuberculosis drugs. *Electronic physician*, 8(9), 3005–3010. doi:10.19082/3010

Munch, Z., et al. "Tuberculosis transmission patterns in a high-incidence area: a spatial analysis." *International journal of tuberculosis and lung disease* 7.3 (2003): 271-277.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2015). *Medical microbiology*. Elsevier Health Sciences.

Nahid, P., Dorman, S. E., Alipanah, N., Barry, P. M., Brozek, J. L., Cattamanchi, A., Chaisson, L. H., Vernon, A. (October 01, 2016). Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and

- Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 63, 7, 853-867.
- Nelwan, Ayu R.P., Palar, S., Lombo, J.C.M. (2014). Kadar Serum Glutamic Oxaloacetat Transaminase pada Pasien Tuberkulosis Paru Selama Dua Bulan Berjalannya Pemberian Obat Anti Tuberkulosis Kombinasi Dosis Tetap. *Jurnal e-Clinic (eCI)*, Volume 2, Nomor 3, November 2014
- Ohkawa K, Hashiguchi M, Ohno K, Kiuchi C, Takahashi S, Kondo S, Echizen H, Ogata H. Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in Japanese pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:220–226.
- Outhred, A. C., Britton, P. N., & Marais, B. J. (2017). Drug-resistant tuberculosis—primary transmission and management. *Journal of Infection*, 74, S128-S135.
- Pradani, S., & Kundarto, W. (2018). Evaluasi Ketepatan Obat dan Dosis Obat Anti Tuberkulosis pada Pasien Anak Di Instalasi Rawat Jalan RSUDDr. Moewardi Surakarta Periode 2016-2017. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(2), 93-103.
- Prayitami, S. P., Dewiyanti, L., & Rohmani, A. (2012). Hubungan Fase Pengobatan dan Status Gizi Tuberkulosis Anak Di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Soewondo Kendal Periode Januari 2011–September 2011. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah*, 1(1).
- Press, A.: The international federation of clinical chemistry. *Clin. Chim. Acta* 83, 189F–202F (1978)
- Raharjo, N. N., Supriyatno, B., Setyanto, D. B. 2008. Buku Ajar Respirologi Anak Edisi Pertama, Ikatan Dokter Anak Indonesia, Jakarta
- Ramachandran A, Jaeschke H. 2017. Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. *J Clin Transl Res* 3(Suppl 1):157–169. <https://doi.org/10.18053/ictres.03.2017S1.002>.
- Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Antituberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):37–49
- Rasool, G., Siraj, M. R., Naseem, N., Anjum, S., Lateef, W., & Nagi, A. H. (2017). Detection of Acid Fast Bacilli in Tuberculous Lymph Node Tissue and Touch Preparations—A Comparative Study. *Journal of Tuberculosis Research*, 5(03), 168.
- Reza, A., & Rachmawati, B. (2017). Perbedaan Kadar Sgot Dan Sgpt Antara Subyek Dengan Dan Tanpa Diabetes Mellitus. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 6(2), 158-166.
- Rifai A, Herlianto B, Mustika S, Pratomo B, Supriono S. Insiden dan gambaran klinis hepatitis akibat obat anti tuberkulosis di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang. *J Kedokt Brawijaya* 2015;28:238-41

Sari I D, Yuniar Y, Ayarifuddin M. Studi monitoring efek samping obat anti tuberkulosis FDC kategori 1 di Provinsi Banten dan Provinsi Jawa Barat. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2014.Vol 4(01): 28-35.

Saukkonen, Jussi J., et al. "An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy." *American journal of respiratory and critical care medicine* 174.8 (2006): 935-952.

Seattle Treatment Education Project (STEP) Ezine. *Liver Function Tests*. 2000 Nop 1 [cited 2015 Sep 19]

Septima S. *Gambaran tuberkulosis pada anak di RSUP Dr. M Jamil Padang tahun 1995-2000* (skripsi). Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2001.

Sharma D, Sarkar D; Pathophysiology of Tuberculosis: An Update Review; *PharmaTutor*; 2018; 6(2); 15- 21; <http://dx.doi.org/10.29161/PT.v6.i2.2018.15>

Shafira, Z., Sudarwati, S., & Alam, A. (2018). Profil Pasien Tuberkulosis Anak dengan Anti-tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Sari Pediatri*, 19(5), 290-4.

Shi, W., Zhang, X., Jiang, X., Yuan, H., Lee, J. S., Barry, C. E., ... & Zhang, Y. (2011). Pyrazinamide inhibits trans-translation in Mycobacterium tuberculosis. *Science*, 333(6049), 1630-1632.

Singla R, Sharma SK, Mohan A, et al. Evaluation of risk factors for anti-tuberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res* 2010;132:81-6.

Soeditama. (2002). *Ilmu Gizi*. Jakarta: Rineka Cipta.

Steele MA, Burk RF, Des, Prez RM. Toxic hepatitis with Isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest*. 1991;99(2):465-71.

Sun Q, Zhang Q, Gu J, Sun W, Wang P, Bai C, dkk. Prevalence, risk factors, management, and treatment outcomes of first-line antituberculous drug-induced liver injury : a prospective cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2016;25(8):908-917.

Sultan, M. A., Asim, H., Saleem, S., Umar, A., Sheikh, S., & Butt, M. A. (2018). Anti-Tuberculosis Therapy Induced Liver Injury in Children. *Annals of Punjab Medical College (APMC)*, 12(2), 103-108.

Supariasa I. D. N., Bakri B. & Fajar I., 2002, *Penilaian Status Gizi*, 60-61, Penerbit EGC, Jakarta.

Syahrizal, Dedy. 2008. Pengaruh Proteksi Vitamin C terhadap Enzim Transaminase dan Gambaran Histopatologis Hati Mencit yang dipapar Plumbum (Tesis). Medan : Universitas Sumatera Utara

Vasantham M, Gopi PG, Subramani R. Weight gain in patients with tuberculosis treated under Directly observed treatment short-course (dots). *Indian J Tuberc* 2009; 56: 5-9.

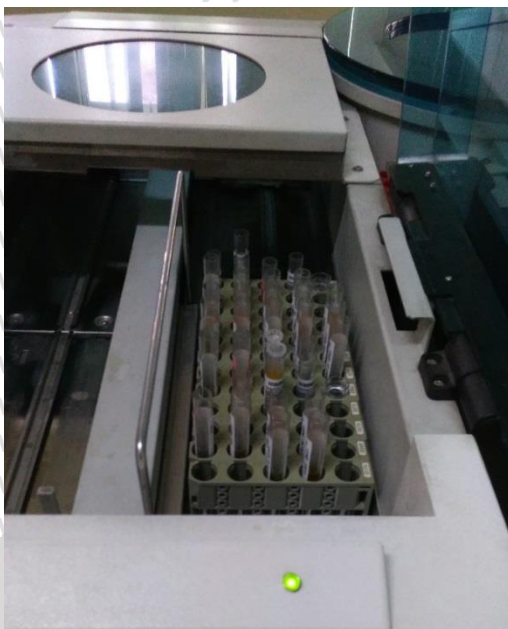
World Health Organization. (2018). *Global tuberculosis report 2018*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2019). *Global tuberculosis report 2019*. Geneva: World Health Organization.



LAMPIRAN

Lampiran 1. Alat dan Bahan Penelitian



Sampel Pasien



Cobas 6000 dan Cobas e501

Lampiran 2. Pasien TBC Sebelum Dieklusi

No	Nomor Rekam Medis	Nama Subjek	Diagnosis	Jenis Kelamin	Umur Saat Datang	Status Gizi	BTA 1
1	10959655	AAF	TB Paru	L	7 tahun 4 bulan 21 hari	Gizi baik	negatif
2	11407796	GYF	TB Paru	L	1 Tahun 7 Bulan 21 Hari	Gizi baik	negatif
3	11292759	AFA	TB Paru	L	5 tahun 3 bulan 18 hari	Gizi kurang	negatif
4	11383463	AMA	Limfadenitis TB	P	3 tahun 7 bulan 13 hari	Gizi buruk	negatif
5	11352156	MAM	TB Paru	L	2 tahun 6 bulan 23 hari	Gizi baik	negatif
6	11306324	AKB	TB Paru	L	2 tahun 1 bulan 22 hari	Gizi baik	negatif
7	11395321	AR	TB Paru	L	3 tahun 4 bulan 12 hari	Gizi baik	negatif
8	11388284	AZA	TB Paru	L	4 tahun 8 bulan 10 hari	Gizi kurang	negatif
9	11402006	AZR	TB Paru	P	2 tahun 2 bulan 14 hari	Gizi baik	negatif
P	11390049	DS	Limfadenitis TB		11 tahun 6 bulan 8 hari	Gizi kurang	negatif
11	11400998	DKP	TB Paru	P	4 tahun 1 bulan 9 hari	Overweight	negatif
12	11382371	EF	TB Paru	L	5 tahun 10 bulan 13 hari	Gizi kurang	negatif

13	11404076	ESP	Limfadenitis TB	L	4 tahun 1 bulan 13 hari	Gizi baik	negatif
14	11389187	MFP	TB Paru	L	4 tahun 11 bulan 28 hari	Gizi kurang	negatif
15	11389810	HK	TB Paru	P	6 bulan 6 hari	Gizi kurang	negatif
16	11384445	H	TB Paru	L	1 tahun 2 bulan 12 hari	Gizi baik	negatif
17	11395325	HNK	TB Paru	P	1 tahun 10 bulan	Gizi baik	negatif
18	11389773	IAW	TB Paru	L	5 tahun 5 bulan 5 hari	Gizi baik	negatif
19	11391626	KN	TB Paru	P	1 tahun 2 bulan 13 hari	Overweight	negatif
20	11370553	LR	TB Paru	L	1 tahun 1 bulan 25 hari	Gizi kurang	negatif
21	11274409	LSN	TB Paru	P	8 tahun 3 bulan 1 hari	Gizi kurang	negatif
22	11391445	NAP	TB Paru	L	1 tahun 3 hari	Gizi baik	negatif
23	11383354	NHR	TB Paru	P	8 bulan 14 hari	Gizi baik	negatif
24	11391243	NP	TB Paru	P	4 tahun 6 bulan 14 hari	Gizi kurang	negatif
25	11386000	RDN	TB Paru	L	2 tahun 5 bulan 2 hari	Gizi buruk	negatif
26	11386001	ASA	TB Paru	P	5 tahun 1 bulan 11 hari	Gizi baik	negatif
27	11389334	SAA	TB Paru	P	5 tahun 4 bulan 23 hari	Gizi baik	
28	11403859	WP	TB Paru	L	4 bulan 20 hari	Gizi buruk	negatif
29	11402337	YBP	TBC Milier	L	14 tahun	Overweight	negatif
30	11384174	MZA	TB Paru	L	10 bulan 29 hari	Gizi baik	negatif
31	11402392	AGN	TBC Paru	L	15 tahun 5 bulan 20 hari	Gizi baik	-
32	11482322	ALS	TBC Paru	P	4 tahun 8 bulan 3 hari	Gizi baik	-
33	11249781	AAR	Uveitis TBC	P	15 tahun 8 bulan 14 hari	Gizi buruk	-
34	11404404	AHP	Limfadenitis TBC	P	4 tahun 7 bulan 15 hari	Gizi baik	-
35	-	AS	TBC Paru	P	5 tahun 6 bulan 6 hari	Gizi baik	-
36	11406878	CHS	TBC Paru	L	15 tahun 3 bulan	Gizi kurang	-
37	11382352	NDR	TBC Paru	P	3 tahun 5 hari	Gizi baik	-
38	11389852	RP	TBC Paru	L	6 tahun 4 bulan 22 hari	Gizi kurang	-
39	11390067	UK	Osteomyeliti sTBC	P	17 tahun 8 bulan 2 hari	Gizi baik	-
40	11383480	VAL	TBC Paru	P	5 tahun 1 bulan 12 hari	Gizi baik	-

No	Nomor Rekam Medis	Nama Subjek	BB Sebelum	BB Sesudah	SGOT		SGPT	
					Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah
1	10959655	AAF	23	24,3	23	23	11	15
2	11407796	GYF	9,2	10,6	35	35	15	17
3	11292759	AFA	14	16,0	28	28	16	35
4	11383463	AMA	10	11,5	35	35	19	17
5	11352156	MAM	15	14,5	26	26	12	15
6	11306324	AKB	11	13,0	35	35	12	113
7	11395321	AR	15	16,0	34	34	14	6
8	11388284	AZA	12	14,0	29	29	10	13
9	11402006	AZR	11	11,0	34	34	17	17
10	11390049	DS	19	22,0	25	25	8	26
11	11400998	DKP	36	15,3	22	22	11	18
12	11382371	EF	18	19,5	29	29	16	14
13	11404076	ESP	14	17,0	33	33	18	18
14	11389187	MFP	14	16,4	27	27	11	89
15	11389810	HK	6,4	8,0	36	36	19	13
16	11384445	H	9,5	12,0	28	28	15	8
17	11395325	HNK	10	11,0	42	42	12	16
18	11389773	IAW	17	17,0	31	31	13	9
19	11391626	KN	11,9	13,0	64	64	21	14
20	11370553	LR	6,9	8,3	43	43	24	41
21	11274409	LSN	21,5	23,0	22	22	16	14
22	11391445	NAP	8,5	10,3	62	62	41	21
23	11383354	NHR	8,4	10,3	48	48	20	28
24	11391243	NP	12	14,5	33	33	26	20
25	11386000	RDN	9	10,0	42	42	15	12
26	11386001	ASA	17	16,0	32	32	9	15
27	11389334	SAA	18	20,0	29	29	15	18
28	11403859	WP	5,2	7,0	36	36	36	24
29	11402337	YBP	27	29,3	28	28	12	19
30	11384174	MZA	8	9,5	29	29	11	27
31	11402392	AGN	32,0	33,0	36	36	21	-
32	11482322	ALS	18,0	-	35	35	35	-
33	11249781	AAR	25,0	26,5	35	35	19	-
34	11404404	AHP	15,0	15,5	31	31	15	-
35	-	AS	21,0	23,0	35	35	17	-
36	11406878	CHS	39,0	40,4	45	45	26	-
37	11382352	NDR	12,0	14,0	34	34	14	-
38	11389852	RP	15,5	16,8	24	24	25	-
39	11390067	UK	38,0	41,0	19	19	15	-
40	11383480	VAL	15,0	18,0	24	24	11	-



Lampiran 3. Pasien TBC Sesudah Dieklusi

No	Nomor Rekam Medis	Nama Subjek	Diagnosis	Jenis Kelamin	Umur Saat Datang	Status Gizi	BTA 1
1	10959655	AAF	TB Paru	L	7 tahun 4 bulan 21 hari	Gizi baik	negatif
2	11407796	GYF	TB Paru	L	1 Tahun 7 Bulan 21 Hari	Gizi baik	negatif
3	11292759	AFA	TB Paru	L	5 tahun 3 bulan 18 hari	Gizi kurang	negatif
4	11383463	AMA	Limfadenitis TB	P	3 tahun 7 bulan 13 hari	Gizi buruk	negatif
5	11352156	MAM	TB Paru	L	2 tahun 6 bulan 23 hari	Gizi baik	negatif
6	11306324	AKB	TB Paru	L	2 tahun 1 bulan 22 hari	Gizi baik	negatif
7	11395321	AR	TB Paru	L	3 tahun 4 bulan 12 hari	Gizi baik	negatif
8	11388284	AZA	TB Paru	L	4 tahun 8 bulan 10 hari	Gizi kurang	negatif
9	11402006	AZR	TB Paru	P	2 tahun 2 bulan 14 hari	Gizi baik	negatif
10	11390049	DS	Limfadenitis TB	P	11 tahun 6 bulan 8 hari	Gizi kurang	negatif
11	11400998	DKP	TB Paru	P	4 tahun 1 bulan 9 hari	Overweight	negatif
12	11382371	EF	TB Paru	L	5 tahun 10 bulan 13 hari	Gizi kurang	negatif
13	11404076	ESP	Limfadenitis TB	L	4 tahun 1 bulan 13 hari	Gizi baik	negatif
14	11389187	MFP	TB Paru	L	4 tahun 11 bulan 28 hari	Gizi kurang	negatif
15	11389810	HK	TB Paru	P	6 bulan 6 hari	Gizi kurang	negatif
16	11384445	H	TB Paru	L	1 tahun 2 bulan 12 hari	Gizi baik	negatif
17	11395325	HNK	TB Paru	P	1 tahun 10 bulan	Gizi baik	negatif
18	11389773	IAW	TB Paru	L	5 tahun 5 bulan 5 hari	Gizi baik	negatif
19	11391626	KN	TB Paru	P	1 tahun 2 bulan 13 hari	Overweight	negatif
20	11370553	LR	TB Paru	L	1 tahun 1 bulan 25 hari	Gizi kurang	negatif
21	11274409	LSN	TB Paru	P	8 tahun 3 bulan 1 hari	Gizi kurang	negatif
22	11391445	NAP	TB Paru	L	1 tahun 3 hari	Gizi baik	negatif
23	11383354	NHR	TB Paru	P	8 bulan 14 hari	Gizi baik	negatif
24	11391243	NP	TB Paru	P	4 tahun 6 bulan 14 hari	Gizi kurang	negatif
25	11386000	RDN	TB Paru	L	2 tahun 5 bulan 2 hari	Gizi buruk	negatif
26	11386001	ASA	TB Paru	P	5 tahun 1 bulan 11 hari	Gizi baik	negatif
27	11389334	SAA	TB Paru	P	5 tahun 4 bulan 23 hari	Gizi baik	negatif
28	11403859	WP	TB Paru	L	4 bulan 20 hari	Gizi buruk	negatif
29	11402337	YBP	TBC Milier	L	14 tahun	Overweight	negatif
30	11384174	MZA	TB Paru	L	10 bulan 29 hari	Gizi baik	negatif

Lampiran 4. Uji Normalitas Saphiro-Wilk SGOT dan SGPT Sebelum dan Sesudah

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGOT_sebelum	,221	30	,001	,837	30	,000
SGOT_sesudah	,271	30	,000	,636	30	,000
SGPT_sebelum	,194	30	,006	,806	30	,000
SGPT_sesudah	,291	30	,000	,572	30	,000

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 5. Analisis Deskriptif SGOT Sebelum dan Sesudah

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
SGOT_sebelum	Mean	34,00	1,834	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	30,25	
		Upper Bound	37,75	
	5% Trimmed Mean	33,04		
	Median	32,50		
	Variance	100,897		
	Std. Deviation	10,045		
	Minimum	22		
	Maximum	64		
	Range	42		
	Interquartile Range	8		
	Skewness	1,674	,427	
	Kurtosis	3,136	,833	
SGOT_sesudah	Mean	42,47	4,177	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	33,92	
		Upper Bound	51,01	
	5% Trimmed Mean	39,09		
	Median	35,00		
	Variance	523,361		
	Std. Deviation	22,877		
	Minimum	23		
	Maximum	145		
Range	122			



Interquartile Range	15	
Skewness	3,401	,427
Kurtosis	14,160	,833

Lampiran 6. Analisis Deskriptif SGPT Sebelum dan Sesudah

Descriptives			Statistic	Std. Error
SGPT_sebelum	Mean		16,50	1,346
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	13,75	
		Upper Bound	19,25	
	5% Trimmed Mean		15,69	
	Median		15,00	
	Variance		54,328	
	Std. Deviation		7,371	
	Minimum		8	
	Maximum		41	
	Range		33	
	Interquartile Range		7	
	Skewness		1,952	,427
	Kurtosis		4,316	,833
	SGPT_sesudah	Mean		23,73
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	15,33	
		Upper Bound	32,14	
5% Trimmed Mean			20,17	
Median			17,00	
Variance			506,409	
Std. Deviation			22,504	
Minimum			6	
Maximum			113	
Range			107	
Interquartile Range			11	
Skewness			3,153	,427
Kurtosis			10,236	,833



Lampiran 7. Uji *Wilcoxon* SGOT Sebelum dan Sesudah

Test Statistics ^a	
	SGOT_sesudah
	-
	SGOT_sebelum
Z	-2,347 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,019

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Lampiran 8. Uji *Wilcoxon* SGPT Sebelum dan Sesudah

Test Statistics ^a	
	SGPT_sesudah
	-
	SGPT_sebelum
Z	-1,220 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,223

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Lampiran 9. Uji *Kruskal Wallis* Delta SGOT dan SGPT Terhadap Usia

Test Statistics ^{a,b}		Test Statistics ^{a,b}	
	DeltaSGOT		DeltaSGPT
Chi-Square	,159	Chi-Square	1,336
df	2	df	2
Asymp. Sig.	,924	Asymp. Sig.	,513

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Usia

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Usia



Lampiran 10. Uji *Kruskal Wallis* Delta SGOT dan SGPT Terhadap Status Gizi

Test Statistics ^{a,b}		Test Statistics ^{a,b}	
	DeltaSGOT		DeltaSGPT
Chi-Square	1,828	Chi-Square	3,357
df	3	df	3
Asymp. Sig.	,609	Asymp. Sig.	,340

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: Status_gizi

Lampiran 11. Uji *Mann-Whitney* Delta SGOT dan SGPT Terhadap Perbaikan Klinis

Test Statistics ^a		Test Statistics ^a	
	DeltaSGOT		DeltaSGPT
Mann-Whitney U	19,500	Mann-Whitney U	21,500
Wilcoxon W	425,500	Wilcoxon W	24,500
Z	-,708	Z	-,541
Asymp. Sig. (2-tailed)	,479	Asymp. Sig. (2-tailed)	,588
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,506 ^b	Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,607 ^b

a. Grouping Variable: Perbaikan_klinis
b. Not corrected for ties.

Lampiran 12. Uji *Mann-Whitney* Delta SGOT dan SGPT Terhadap Kenaikan Berat Badan

Test Statistics ^a		Test Statistics ^a	
	DeltaSGOT		DeltaSGPT
Mann-Whitney U	59,500	Mann-Whitney U	58,000
Wilcoxon W	74,500	Wilcoxon W	383,000
Z	-,167	Z	-,251
Asymp. Sig. (2-tailed)	,867	Asymp. Sig. (2-tailed)	,802
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,872 ^b	Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,829 ^b

a. Grouping Variable: Perbaikan_BB
b. Not corrected for ties.

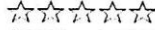


Lampiran 13. Keterangan Kelaiikan Etik



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr SAIFUL ANWAR MALANG

Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 Malang
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
TERAKREDITASI KARS VERSI 2012 TINGKAT PARIPURNA



RSSA

24 Februari 2015 s.d. 23 Februari 2018
Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 MALANG 65111
Telp. (0341) 362101, Fax. (0341) 369384
E-mail : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id
Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
PELAKSANAAN PENELITIAN**

("ETHICAL CLEARANCE")

No: 400/27/K.3/302 /2018

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSUD Dr SAIFUL ANWAR MALANG, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL : Analisa Kadar H-1 β , II4, suPAR, IFNy, Profil Darah Lengkap serta Beberapa Parameter Kimia Klinik (SGOT-SGPT, LDH, Asam Laktat, LED, CRP) Pada Diagnosis dan Prognosis Tuberkulosis Anak

PENELITI UTAMA : . dr. Ery Olivianto, SpA

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN

RSUD Dr Saiful Anwar Malang

DINYATAKAN LAIK ETIK

MALANG, 21 Februari 2018

KETUA TIM KOMISI ETIK PENELITIAN

dr. MOHAMMAD SAIFUR ROHMAN, SpJP (K)., PhD

