

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis

1. Definisi Dan Etiologi Tuberkulosis

Tuberkulosis merupakan penyakit kronik yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). bakteri ini berbentuk batang dan tahan asam sehingga bakteri ini dikenal sebagai bakteri (BTA). Penyakit yang disebabkan oleh bakteri memiliki kemampuan untuk menular melalui udara, sebagian besar menginfeksi parenkim paru yang menyebabkan TB paru dan juga memiliki kemampuan menginfeksi organ lain (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar *limfe*, tulang, dan organ ekstra paru lainnya. Tuberkulosis paru adalah penyakit menular langsung yang ditandai dengan batuk lebih dari dua minggu dengan atau tanpa gejala seperti demam, keringat malam, dan penurunan berat badan. TB dikategorikan sebagai masalah kesehatan prioritas nasional karena angka kejadian dan tingkat kematiannya yang masih tinggi (Kementerian Kesehatan, 2020).

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) merupakan bakteri patogen penyebab penyakit tuberkulosis (TB), salah satu penyakit menular tertua yang hingga kini masih menjadi masalah kesehatan global dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Bakteri ini memiliki berbagai faktor virulensi, baik berupa protein maupun non-protein, yang memungkinkannya untuk menginfeksi saluran pernapasan, menekan sel imun inang, bertahan hidup di dalam tubuh, serta menyebabkan infeksi aktif yang dapat menular ke individu lain (Rahlwes et al., 2023). Dalam upaya mengendalikan dan memberantas pandemi TB, diperlukan diagnosis yang cepat dan akurat, akses terhadap terapi yang efektif, serta penerapan program vaksinasi berskala populasi. (Yang-Yang Li, Rong-Jun Cai, 2024).

2. Epidemiologi Tuberkulosis

Pada tahun 2023 diperkirakan 10,8 juta orang (interval tidak ketidapastian 95% [UI]: 10,1-11,7 juta) menderita TB, meningkat dari 10,7

juta pada tahun 2022. Peningkatan ini masih jauh lebih tinggi dari tahun 2021 yaitu 10,4 juta jiwa dan tahun 2021 yaitu sekitar 10,1 juta jiwa. Tingkat insiden TB global (kasus baru per 100.000 populasi) diperkirakan meningkat sebesar 4,6% antara tahun 2020 dan tahun 2023, dari 129 menjadi 134 per 100.000 populasi. Namun, laju peningkatan ini melambat signifikan menjadi 0,2% antara tahun 2022 dan 2023, menuju stabilisasi.

Lima negara menyumbang 56% dari total kasus global: India (26%), Indonesia (10%), Cina (6,8%), Filipina (6,8%), dan Pakistan (6,3%). Indonesia adalah negara dengan kasus TB tertinggi kedua (10% kasus) setelah India (26% kasus) pada insiden global tahun 2023. Pasca pandemi COVID-19 yang menyebabkan gangguan serius pada layanan kesehatan pada tahun 2020 dan 2021, Indonesia bersama dengan Filipina menjadi negara yang menunjukkan pemulihan impresif pada tahun 2022 dan 2023, yang telah memodernisasi tren peningkatan jumlah orang yang menderita TB dan jumlah kematian TB. Indonesia telah menerapkan studi inventaris TB nasional kedua pada tahun 2023, yang hasilnya menunjukkan pengurangan besar dalam tingkat *underreporting* orang yang baru didiagnosis TB dibandingkan studi pertama pada tahun 2017 (World Health Organization, 2024).

3. *Patofisiologi* Tuberkulosis

Penularan TB terutama terjadi melalui udara (*airborne transmission*) ketika pasien TB paru aktif mengeluarkan percikan *droplet* yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis*. *Droplet* tersebut dapat bertahan di udara dalam bentuk partikel nukleus yang sangat kecil, sehingga mampu bertahan beberapa jam terutama di ruangan tertutup dengan ventilasi buruk.

Berikut merupakan gambaran komprehensif mengenai *patofisiologi* TB oleh (Ellis H. Tobin ; Debbie Tristram, 2024):

1. sel *makrofag* alveolar *memfagositosis* (menelan dan menghancurkan) basil TB yang terhirup. Namun, *Mycobacterium tuberculosis* memiliki mekanisme untuk bertahan hidup di dalam *makrofag* sehingga basil yang tidak terbunuh dapat bermigrasi ke kelenjar getah bening di dalam paru-paru. Migrasi ini mengaktifkan

sistem imun adaptif yang memicu pengumpulan berbagai sel imun ke lokasi infeksi seperti sel T dan sel B, monosit, sel *dendritik*, dan *fibroblas*. Kumpulan sel-sel imun tersebut membentuk struktur yang disebut *granuloma*, yang menjaga basil TB tetap terkontrol dan menjadi tempat persembunyian *Mycobacterium tuberculosis*. Status infeksi TB ditentukan oleh keseimbangan antara sistem imun dan kemampuan basil untuk melarikan diri dari *granuloma*.

a) TB laten

Kondisi ini adalah di mana individu yang terinfeksi memiliki sistem imun kompeten, sehingga *granuloma* berhasil menahan basil TB keluar. Individu dengan kondisi ini tetap terinfeksi namun tidak sakit dan tidak menular. Infeksi dalam keadaan terkontrol.

b) TB aktif

Kondisi ini adalah di mana individu yang terinfeksi tidak memiliki sistem imun yang kompeten (sistem imun melemah), sehingga basil TB berhasil lolos dari kontrol sistem imun. Melemahnya sistem imun dapat disebabkan oleh infeksi bakteri atau virus lain yang menyerang sistem imun (HIV), diabetes, malnutrisi, atau usia lanjut. Basil yang berhasil lolos kemudian menyebar ke bagian lain paru atau bahkan ke organ ekstra-paru seperti pleura, ginjal, tulang, atau selaput otak (*meninges*).

2. *Granuloma* yang tidak stabil dapat mengalami nekrosis *kaseosa* (kematian jaringan). Jaringan mati ini dapat mencair dan terbatukkan, meninggalkan rongga (membentuk *kavitas*) yang terhubung dengan saluran nafas. karena terhubung dengan saluran napas, basil dapat dengan mudah keluar ketika penderita batuk, menjadikannya sebagai sumber penularan baru kepada orang lain.

(WHO, 2021) menjelaskan bahwa risiko penularan meningkat secara signifikan pada wilayah dengan kontak erat, misalnya di rumah tangga atau tempat kerja yang padat. Berdasarkan data laporan tuberkulosis global oleh (World Health Organization, 2024) sekitar 12% kasus TB terjadi pada anak-

anak dan remaja muda (usia 0-14 tahun) pada tahun 2023, berjumlah 1,3 juta kasus. Sekitar 6,1% terjadi pada pasien yang terinfeksi HIV pada tahun 2023, dan indeksinya terus menurun. TB adalah "penyakit kemiskinan", karena sebagian besar korbannya adalah orang-orang miskin, terpinggirkan, atau kurang gizi.

Selain faktor lingkungan, risiko penularan juga dipengaruhi oleh status infeksi pasien (jumlah basil dalam sputum, tingkat kepatuhan pengobatan), serta daya tahan tubuh individu yang terpapar. (Kementerian Kesehatan, 2020) menekankan bahwa pasien yang sudah menjalani pengobatan dengan *regimen* yang tepat selama minimal dua minggu biasanya tidak lagi menular, meskipun hasil laboratorium mungkin masih menunjukkan keberadaan basil. Kondisi ini menjadi dasar penting dalam strategi pemutusan rantai penularan di masyarakat Indonesia.

4. Diagnosis Tuberkulosis

a. Pemeriksaan mikroskopis

1. Pewarnaan *Ziehl-Neelsen*

Metode pewarnaan *Ziehl-Neelsen* digunakan sebagai pemeriksaan diagnostik awal dalam skrining pasien yang dicurigai menderita TB (Lestari, St. Aisyah Sijid, 2023). Metode *Ziehl-Neelsen* sesuai untuk identifikasi BTA (Anam & Rahmawati, 2022).

Dikutip dari jurnal kesehatan (Silva & Yulita Maulani, 2024), Misnarliah & Mudrika (2021) menyatakan bahwa metode pewarnaan *Ziehl-Neelsen* memiliki keterbatasan yang dapat mengurangi keakuratan diagnosis penyakit TB. Terdapat bakteri lain disebut *Mycobacterium Other Than TB* (MOTT) yang menunjukan karakteristik tahan asam, dapat menyerap warna seperti bakteri TB sehingga dapat menimbulkan hasil positif palsu ketika dilakukan pemeriksaan.

b. PCR (Polymerase Chain Reaction)

1. *GeneXpert* MTB/RIF

Uji *Xpert* MTB/RIF merupakan pemeriksaan yang mampu mendeteksi keberadaan *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) bersamaan dengan resistensi bakteri terhadap *rifampisin* (RIF), yang merupakan obat utama untuk pengobatan tuberkulosis (TB). Informasi yang diperoleh dari uji ini membantu tenaga kesehatan dalam menentukan *regimen* pengobatan yang tepat dan pengambilan keputusan pengendalian infeksi secara cepat. Uji *Xpert* MTB/RIF memiliki beberapa keunggulan seperti hasil uji tersedia dengan cepat, pelatihan teknis yang minimal untuk menjalankan pengujian, dan memungkinkan identifikasi cepat TB resisten multiobat (MRD-TB), seperti yang resisten terhadap *isoniazid* (INH) dan *rifampisin* (RIF).

c. Kultur

1. *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT)

Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) merupakan media tabung yang digunakan untuk proses kultur, deteksi, dan isolasi bakteri dari genus *Mycobacterium*. Tabung ini mengandung 7 ml media cair *Middlebrook 7H9 Broth* yang telah dimodifikasi, dilengkapi dengan suplementasi OADC (*Oleic acid*, Albumin, *Dextrose*, *Catalase*) serta campuran antibiotik PANTA untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain.

Identifikasi TB menggunakan MGIT kultur jauh lebih cepat dibanding dengan isolasi pada media *Lowenstein-Jensen* (LJ), dengan sensitivitas 2x lebih tinggi (Jinyou Qi, 2021). Namun kombinasi antara MGIT dan LJ memaksimalkan deteksi TB (Yifeng Ma, Jun Fan, Shanshan Li, Lingling Dong a, Yunxu Li, Fen Wang, Fengmin Huo, Yu Pang, 2020).

2. *Lowenstein-Jensen* (LJ)

Lowenstein-Jensen adalah media selektif yang digunakan untuk menumbuhkan dan mengisolasi spesies *Mycobacterium*. Media ini pertama kali dikembangkan oleh *Lowenstein*, yang menggabungkan *congo red* dan *malachite green* untuk menghambat bakteri yang tidak diinginkan.

Selanjutnya, Jensen memodifikasi formulasi tersebut menjadi media berbasis telur tergliserinasi, dan menghilangkan penggunaan *congo red* dan mempertahankan *malachite green* pada konsentrasi sedang. Modifikasi ini berfungsi untuk menekan pertumbuhan kontaminan yang mungkin masih tersisa setelah proses dekontaminasi spesimen, sekaligus mempercepat pertumbuhan *microbakteri* pada tahap awal kultur (Sagar Aryal, 2022).

Pada dokumen penelitian berjudul “*Study on the Value of Molecular Biology Combined with Liquid MGIT Culture Method in Clinical Examination of Mycobacterium tuberculosis*” (Jinyou Qi, 2021), media *Lowenstein-Jensen* digunakan sebagai media pembanding terhadap teknik yang lebih modern seperti MGIT dan *Xpert MTB/RIF*. Waktu inkubasi yang dibutuhkan media ini juga panjang sekitar empat minggu, membuat metode ini kurang efisien untuk diagnosis cepat. Pada dokumen tersebut disimpulkan bahwa media kultur LJ tidak lagi layak dijadikan sebagai metode utama dalam mendiagnosis TB.

B. Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Obat anti tuberkulosis (OAT) merupakan obat jenis antibiotik yang digunakan untuk membunuh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* penyebab penyakit tuberkulosis. Obat anti tuberkulosis terdiri dari kombinasi beberapa jenis antibiotik, seperti *Rifampisin*, *Isoniazid*, *Pirazinamid*, dan *Etambutol* yang merupakan empat jenis obat utamanya. Obat anti tuberkulosis akan dikonsumsi dalam jangka waktu yang cukup lama (sekitar 6 bulan). Pengobatan yang tepat dan teratur menjadi kunci keefektifan pengobatan ini, pengobatan yang tidak sesuai standar dapat berisiko menyebabkan kegagalan pengobatan dan bakteri yang menginfeksi pasien berpotensi menjadi *resisten* terhadap obat (Kementerian Kesehatan, 2025).

Menurut buku “Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis” (Kementerian Kesehatan, 2020), terdapat 2 tahapan pengobatan TB yaitu:

1. Tahap awal

Pengobatan dilakukan ruting setiap hari. Kombinasi obat pada tahap ini bertujuan menekan jumlah kuman secara efektif dalam tubuh pasien serta mengurangi risiko berkembangnya kuman yang telah memiliki resistansi sebelum pengobatan dimulai. Tahap awal pengobatan bagi seluruh pasien dilakukan selama dua bulan. Secara umum, apabila pengobatan dilakukan secara teratur dan patuh, daya penularan penyakit akan berkurang secara signifikan setelah pengobatan dua minggu pertama.

2. Tahap lanjutan

Pada fase lanjutan pengobatan sisa bakteri yang masih bertahan di dalam tubuh akan dibunuh, agar pasien dapat mengalami kesembuhan secara penuh sekaligus mencegah terjadinya kekambuhan. Pengobatan pada fase ini berlangsung selama empat bulan dengan pemberian obat yang dianjurkan secara rutin setiap hari.

Pasien dengan kasus baru umumnya dianggap masih sensitif terhadap obat anti tuberkulosis, kecuali pada kondisi tertentu, yaitu pasien yang tinggal di wilayah pasien TB dengan angka resistensi *isoniazid* yang tinggi, atau pasien yang memiliki riwayat kontak dengan penderita tuberkulosis resistan obat. Hal tersebut dikarenakan kasus dengan kondisi tersebut kemungkinan memiliki pola resistensi obat yang sama dengan kasus sumber. Oleh karena itu, uji kepekaan obat disarankan dilakukan sejak awal pengobatan.

Tabel 1. Panduan obat standar pasien TB kasus baru (diketahui peka OAT)

Fase intensif	Fase lanjutan
RHZE 2 bulan	RH 4 bulan

1. Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Selama masa pengobatan penting dilakukan pemantauan gejala klinis efek samping konsumsi obat anti tuberkulosis (OAT), sehingga efek samping tersebut dapat dideteksi dengan segera dan diatasi sebelum menyebabkan

komplikasi lebih lanjut. Efek samping akibat mengonsumsi OAT secara umum dibedakan menjadi efek samping minor dan mayor. Pasien yang mengalami efek samping minor umumnya tetap dapat melanjutkan pengobatan dengan pemberian terapi *simptomaitik* sesuai dengan keluhan yang dialami. Sementara itu, apabila terjadi efek samping mayor, pemberian regimen OAT atau obat yang diduga menjadi penyebab efek samping perlu dihentikan sesuai penatalaksanaan yang berlaku (Kementerian Kesehatan, 2020).

C. Bilirubin

Bilirubin merupakan pigmen berwarna kuning yang ditemukan dalam darah, urine, dan feses manusia. Pigmen ini terbentuk sebagai hasil akhir dari proses penguraian sel darah merah (eritrosit) yang telah menua dan dipecah oleh sistem *retikuloendotelial*, terutama di limpa, hati (Vítek & Tiribelli, 2021). Bilirubin terbagi menjadi dua yaitu bilirubin *direk* (terkonjugasi) dan *indirek* (tak terkonjugasi). Yang dimaksud dengan bilirubin terkonjugasi adalah bilirubin yang sudah melewati proses konjugasi dalam hati sehingga memungkinkan bilirubin larut dalam air agar mudah dicerna dari tubuh melalui empedu dan usus. Sedangkan bilirubin tak terkonjugasi merupakan bentuk awal bilirubin sebelum diproses oleh hati. Jumlah total bilirubin terkonjugasi dan bilirubin tak terkonjugasi disebut bilirubin total. Kadar bilirubin total merupakan indikator penting dalam pemeriksaan fungsi hati, proses hemolisis, serta gangguan metabolisme bilirubin lainnya (Guerra Ruiz et al., 2021).

Bilirubin dianggap sekedar produk limbah metabolisme *heme* yang berpotensi toksik bila kadarnya berlebih. Namun, dalam penelitian modern menunjukkan bahwa bilirubin memiliki fungsi fisiologis pening dalam tubuh manusia. Molekul ini berperan sebagai antioksidan kuat yang mampu menetralkan radikal bebas, modulator imun, serta mengatur metabolisme seluler. Selain itu bilirubin juga dapat berperan sebagai molekul pemberi sinyal oleh sel, dengan aktivitas yang menyerupai hormon dalam mengatur reaksi biologis tubuh. Bilirubin berperan sebagai penanda kesehatan hati, antioksidan alami, dan molekul bioaktif yang berpotensi memberikan perlindungan terhadap berbagai penyakit metabolik dan inflamasi (Vítek & Tiribelli, 2021).

1. Metabolisme Bilirubin

a. Produksi bilirubin

Proses pembentukan bilirubin dimulai dari katabolisme *heme*, yaitu bagian prostetik hemoglobin, mioglobin, dan berbagai enzim *hemoprotein*. Ketika sel darah merah menua dan mengalami pemecahan, *heme* dilepaskan dari hemoglobin dan kemudian mengalami reaksi oksidatif yang menghasilkan *biliverdin*, pigmen berwarna hijau. Kemudian enzim *biliverdin reduktase* (BVR) yang menggunakan NADPH sebagai koenzim untuk mereduksi *biliverdin* menjadi bilirubin *indirek*.

b. Transportasi bilirubin ke hati

Bilirubin *indirek* yang terbentuk bersifat tidak larut dalam air dan berpotensi toksik terhadap jaringan. Oleh karena itu, di dalam darah bilirubin berikatan kuat dengan albumin plasma. kompleks bilirubin albumin ini mencegah penetrasi bilirubin ke jaringan saraf dan memfasilitasi transportasinya menuju hati (hepar). Bilirubin dilepaskan dari albumin dan diambil oleh sel hati melalui sistem *transporter* organik seperti *Organic Anion Transporting Polypeptides* (OATP1B1 dan OATP1B3) yang terdapat di membran *sinusoidal hepatosit*.

c. Pengambilan dan konjugasi bilirubin pada hati

Setelah masuk ke dalam *hepatosit*, bilirubin diikat oleh protein *sitosolik* (*ligandin* atau *glutathione-S-transferase B*) untuk mencegah difusi balik ke plasma. Selanjutnya bilirubin mengalami reaksi konjugasi di retikulum endoplasma halus *hepatosit*. Proses konjugasi ini dikatalis oleh enzim *uridine diphosphate-glucoronyl transferase* (UGT1A1) yang menggabungkan bilirubin dengan asam *glukonorat*, membentuk bilirubin *monoglukuronida* dan bilirubin *diglukuronida*. Produk ini dikenal sebagai bilirubin *direk* yang larut dalam air dan dapat langsung bereaksi dengan reagen *diazo* dalam pemeriksaan laboratorium.

d. Ekskresi dan transformasi bilirubin

Bilirubin yang terbentuk kemudian diekskresikan secara aktif ke dalam *kanalikulus* empedu oleh *Multidrug Resistance-associated Protein 2* (MRP2). Dari sini, bilirubin dialirkan ke dalam empedu dan menuju usus halus bersama cairan empedu lainnya. Di dalam usus besar, bakteri usus mengubah bilirubin menjadi *urobilinogen* melalui proses reduksi. Sebagian *urobilinogen* akan diserap kembali ke sirkulasi *enterohepatik* dan sebagian diekskresikan kembali ke empedu. Sebagian akan dikeluarkan melalui urine dalam bentuk *urobilin* (pigmen kuning pada urine). Dan sebagian diubah menjadi *stercobilin* dan diekskresikan melalui feses, yang memberikan warna cokelat khas pada tinja (John, 2022); (Vítek & Tiribelli, 2021); (Guerra Ruiz et al., 2021); (Ramírez-Mejía et al., 2024).

2. Kadar Bilirubin Total Dalam Darah

Dalam pemeriksaan laboratorium, kadar bilirubin umumnya ditentukan dalam dua bentuk, yaitu bilirubin total dan bilirubin *direk*. Nilai bilirubin *direk* mencerminkan bilirubin terkonjugasi (bilirubin yang telah bergabung dengan asam *glukonarat* di hati), namun sering kali pengukurannya sedikit lebih tinggi daripada kadar bilirubin terkonjugasi sebenarnya. Hal ini disebabkan pengukuran bilirubin *direk* juga dapat mendeteksi kadar δ -bilirubin (delta bilirubin), yaitu bentuk bilirubin yang terikat secara *koevalen* dengan albumin serum. Sementara itu, bilirubin *indirek* menggambarkan kadar bilirubin tidak terkonjugasi sering kali lebih rendah dari nilai sebenarnya, karena sebagian kecil bilirubin tidak terkonjugasi dapat bereaksi dengan reagen *diazosulfanilic acid*, menghasilkan kompleks *azobilirubin* yang dihitung sebagai bilirubin *direk*. Secara keseluruhan, bilirubin total merupakan jumlah dari bilirubin *direk* dan bilirubin *indirek* sehingga memberikan gambaran umum status metabolisme bilirubin dan fungsi hati. Berikut adalah panduan nilai rujukan normal pemeriksaan kadar bilirubin:

- a. Bilirubin total: 0,3 – 1,0 mg/dl
- b. Bilirubin *indirek*: 0,2 – 0,8 mg/dl

- c. Bilirubin *direk*: 0,1 – 0,3 mg/dl

Sedangkan pada bayi baru lahir, kadar bilirubin total fisiologis lebih tinggi karena *imaturitas* hati dan peningkatan hemolisis fisiologi, dengan rentang 1,0 – 12,0 mg/dl (FAMIA, 2025).

3. Analisa Kadar Bilirubin

- a. Metode *Diazo*

Reaksi bilirubin dengan reagen *diazo* (asam *sulfanilat* + nitrit menghasilkan *diazonium*) membentuk *azobilirubin* yang berwarna; jumlah warna diukur *spektrofotometrik* dan dikonversi ke konsentrasi bilirubin. Untuk membedakan bilirubin langsung (konjugasi) dan tidak langsung, akseleran atau surfaktan digunakan (Callum Verran, Alexa R. Shipman, 2024).

- b. Metode spektrofotometri

Metode ini merupakan metode yang paling umum digunakan. Prinsipnya adalah reaksi antara bilirubin dengan reagen untuk membentuk senyawa berwarna (*azobilirubin*). Mengukur serapan cahaya sampel pada satu atau beberapa panjang gelombang yang relevan terhadap bilirubin (misalnya 450-460 nm) dan menghitung konsentrasi secara langsung, terkadang menggunakan koreksi *multi-wavelegnth* untuk mengurangi efek hemoglobin atau *turbidity* (Nawaz et al., 2021).

- c. Metode enzimatik

Metode ini menggunakan prinsip reaksi biokimia di mana enzim spesifik mengkatalisis reaksi yang melibatkan bilirubin. Enzim (bilirubin *oxidase* atau *vanadate-oxidase*) mengoksidasi bilirubin menjadi *biliverdin*. Perubahan (*fluoresensi*/serapan atau konsumsi oksigen) diukur untuk menentukan konsentrasi bilirubin. Enzimatik sering dioperasikan pada pH tertentu sehingga lebih selektif terhadap bilirubin. Pemeriksaan menggunakan metode ini lebih spesifik terhadap sehingga umumnya lebih tahan terhadap beberapa *interferen hemolitik* dibanding metode *diazo* (Zhang et al., 2021).

d. HPLC (*High-Performance Liquid Chromatography*) dan Metode Referensi (qNMR / RMP)

Pemecahan komponen bilirubin (isomer dan fraksi) menggunakan kromatografi cair bertekanan tinggi dengan deteksi UV/Vis, memberikan pemisahan isomer dan fraksi bilirubin yang akurat. qNMR dan beberapa spektrofotometer RMP juga digunakan sebagai prosedur referensi dan kalibrasi. Pemeriksaan dengan metode ini akurat dan mampu memisahkan isomer (IX- α , delta, dll.) sehingga sering sekali digunakan sebagai metode rujukan atau untuk penelitian sebab perbedaan antar metode pemeriksaan (Hulzebos et al., 2024).

4. Hiperbilirubinemia

Hiperbilirubinemia merupakan kondisi ketika terjadinya peningkatan kadar bilirubin dalam darah, yang disebabkan oleh faktor fisiologis dan non-fisiologis, dan secara klinis ditandai dengan munculnya gejala *ikterus* (kulit dan *sklera* tampak menguning). Hiperbilirubinemia merupakan salah satu penyebab kematian bayi baru lahir. Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2017, angka kematian Neonatal tercatat sebesar 15 per 100 kelahiran hidup, di mana salah satu penyebabnya adalah *ikterus*. Peningkatan kadar bilirubin pada neonatus, dapat bersifat toksik yang dapat menyebabkan kerusakan otak bahkan berpotensi berakhir dengan kematian bayi (Auliya et al., 2023).

Hiperbilirubinemia pada orang dewasa merupakan manifestasi peningkatan kadar bilirubin dalam serum yang dapat terjadi pada bentuk terkonjugasi maupun tak terkonjugasi. Penyakit yang paling sering menjadi dasar hiperbilirubinemia meliputi kelainan pankreas dan saluran empedu, sirosis, tumor hati, hepatitis, sepsis, serta penyakit hematologi dan jantung. Dengan demikian hiperbilirubinemia tidak hanya berfungsi sebagai tanda klinis *ikterus*, tetapi juga sebagai indikator penting dari gangguan fungsi hati atau penyakit *sistemik* berat (Fargo et al., 2017) (Nelson et al., 2025) (Cui et al., 2018) (Hung et al., 2015).

5. Faktor-Faktor Penyebab Hiperbilirubinemia

Terdapat beberapa faktor penyebab hiperbilirubinemia yang mengakibatkan gangguan pada salah satu dari tiga tahap utama metabolisme bilirubin.

1. Gangguan pada proses produksi bilirubin

Terjadi peningkatan pemecahan eritrosit atau proses pembentukan eritrosit yang tidak efektif. Hal ini menyebabkan terbentuknya bilirubin yang *indirek* dalam jumlah berlebihan, sehingga hati tidak mampu mengonjugasi seluruh bilirubin dan menyebabkan penumpukan dalam darah. Kondisi ini dapat terjadi diakibatkan oleh beberapa faktor seperti pasien mengidap suatu penyakit (anemia *hemolitik*, misalnya akibat kelainan *autoimun*, malaria, atau reaksi transfusi darah), *Eritropoesis* tidak efektif, seperti pada talasemia dan anemia *megaloblastik*.

2. Gangguan pada proses konjugasi di hati

Gangguan pada proses konjugasi bilirubin tak terkonjugasi menjadi bilirubin terkonjugasi di dalam hati, terutama yang dimediasi oleh enzim UGT1A1. Bilirubin tak terkonjugasi kemudian menumpuk dalam darah karena tidak dapat di ubah menjadi bilirubin terkonjugasi yang larut air untuk di ekskresikan. Kondisi seperti ini dapat terjadi pada seseorang yang mengidap kelainan genetik yaitu sindrom *Crigler-Najjar* (CN) tipe I dan tipe II, sindrom Gilbert. Penyakit hati lanjut seperti hepatitis kronik dan sirosis yang menurunkan kapasitas konjugasi. Penggunaan obat-obatan tertentu seperti *kloramfenikol*, *novobiocin*, *gentamisin*, dan *atazanavir* yang menghambat aktivitas enzim UGT1A1.

3. Gangguan pada tahap ekskresi bilirubin terkonjugasi

Gangguan terjadi pada proses pengeluaran bilirubin terkonjugasi dari hati ke saluran empedu. Ini merupakan insiden paling sering terjadi pada kasus *jaundice* akibat penyakit hati. Hal ini menyebabkan bilirubin terkonjugasi yang seharusnya dibuang melalui empedu justru kembali ke darah. Faktor yang dapat mempengaruhi proses ini

berupa gangguan transportasi *intrahepatik* (kerusakan *hepatoseluler*, gangguan *stransporte* empedu, terjadi penurunan MRP2 dan peningkatan MRP3, yang memperburuk retensi bilirubin di dalam darah), dan gangguan *transport ekstrahepatik* seperti Obstruksi saluran empedu, (misalnya akibat batu empedu (*choledocholithiasis*), tumor pankreas atau hati, atau *striktur* duktus *biliaris*) yang menghalangi aliran empedu keluar dari hati (Ramírez-Mejía et al., 2024).

Kondisi hiperbilirubinemia pada bayi dapat terjadi akibat berbagai faktor yang sebagian dapat dicegah. Terdapat hubungan signifikan antara usia kehamilan, berat badan lahir, jenis persalinan, dan pola pemberian ASI dengan kejadian hiperbilirubinemia. Faktor yang paling berpengaruh adalah pola pemberian ASI, di mana inisiasi menyusui dini dan pemberian ASI secara teratur dapat menurunkan risiko hiperbilirubinemia melalui peningkatan bilirubin bersama feses (Khotimah & Subagio, 2021). Bayi prematur dan dengan berat badan lahir rendah memiliki fungsi yang belum matang sehingga kemampuan konjugasi bilirubin menurun. Selain itu, *hipoksia* akibat asfiksia maupun trauma persalinan dapat mengganggu metabolisme bilirubin di hati (Auliya et al., 2023).

D. Hubungan Kadar Bilirubin Total Dengan Konsumsi Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) terdiri dari *etambutol*, *pirazinamid*, *rifampicin*, dan *streptomycin* yang harus dikonsumsi selama 6 bulan. OAT memiliki efek samping terutama mengganggu fungsi hati yang mengakibatkan meningkatnya kadar bilirubin dalam darah (Manihuruk, Purba and Napitupulu, 2022). Kerusakan hati akibat obat anti-tuberkulosis (anti-TB) (AT-DILI) merupakan efek samping paling umum pada pasien yang menerima terapi anti-TB. Penatalaksanaan AT-DILI meliputi pemantauan fungsi hati hingga gejala muncul pada pasien tanpa faktor risiko tinggi kerusakan hati (Huang et al., 2023).

Bilirubin merupakan hasil akhir dari proses penghancuran sel darah merah yang sudah tua. Di dalam tubuh, hati berperan untuk menjaga agar zat ini tidak menumpuk. Proses ini berlangsung melalui tiga tahap utama yaitu hati mengambil bilirubin dari darah, kemudian mengubahnya menjadi bentuk yang larut air melalui proses konjugasi, dan terakhir membuangnya ke dalam empedu agar dapat dikeluarkan dengan feses. Bila salah satu tahap ini terganggu, bilirubin akan menumpuk di darah dan menimbulkan hiperbilirubinemia (peningkatan kadar bilirubin).

Pada pasien TB peningkatan kadar bilirubin sering dikaitkan dengan efek samping obat *isoniazid* (INH), *rifampisin* (RFP). Kedua obat ini dapat menyebabkan gangguan fungsi hati melalui dua mekanisme utama, yaitu kolestasis (gangguan aliran empedu) dan kerusakan langsung pada sel hati. INH dapat menghambat jalur *Sirtuin 1/ Farnesoid X Receptor* yang berperan dalam pembentukan protein *transporter* empedu seperti Bsep dan MRP2. Akibatnya bilirubin terkonjugasi sulit diekskresikan ke empedu. RFP juga berperan dalam merusak *transporter* ini melalui aktivitas jalur transduksi sinyal protein kinase dalam sel (PKC/ERK/JNK/p38), sehingga keduanya menyebabkan penumpukan bilirubin di hati dan darah.

Selain itu INH RP meningkatkan produksi *Protoporphyrin IX* (PPIX), suatu senyawa antara pembentuk *heme*, yang jika diproduksi dalam jumlah berlebih dapat menyumbat saluran empedu kecil dan memperparah kolestasis. INH juga menghasilkan metabolit toksik melalui enzim CYP2E1 yang memicu stres oksidatif, kerusakan membran sel, dan kematian *hepatosit*. RFP memperkuat efek ini dengan menginduksi enzim CYP yang meningkatkan pembentukan metabolit toksik INH.

Oleh sebab itu kombinasi kedua obat ini dapat memperparah kerusakan sel hati dan gangguan aliran empedu, sehingga kadar bilirubin total meningkat. Secara klinis kondisi ini tercermin dari peningkatan bilirubin total dan bilirubin *direk*, disertai kenaikan enzim hati (*Alanine aminotransferase* (ALT), *Aspartate aminotransferase* (AST), dan *Alkaline phosphatase* (ALP)). Dengan demikian, peningkatan kadar bilirubin pada konsumsi obat anti tuberkulosis (OAT)

mencerminkan adanya gangguan fungsi hati yang disebabkan oleh efek *hepatotoksin* gabungan dari INH dan RFP (Zhuang et al., 2022).

Studi membuktikan bahwa terjadi peningkatan kadar bilirubin pada 19 orang (90%) pasien terapi OAT selama 3-6 bulan mengalami peningkatan kadar bilirubin. Dari jumlah tersebut, 11 pasien berjenis kelamin laki-laki dan 8 pasien berjenis kelamin perempuan (Dendrinson Purba, 2020). Terjadi insiden *hepatotoksisitas* pada pasien tuberkulosis sebesar 7,9%. Diagnosis tuberkulosis ekstra paru, memiliki penyakit *komorbid*, dan usia lanjut berhubungan secara signifikan ($P < 0,05$) dengan *hepatotoksisitas* yang diinduksi oleh OAT lini pertama. Insiden *hepatotoksisitas* relatif tinggi pada pasien tuberkulosis yang mengonsumsi obat anti tuberkulosis lini pertama (Molla et al., 2021).

Dari seluruh pasien TB yang memulai terapi lini pertama, tercatat 17 orang (7,9%) mengalami *hepatotoksisitas* akibat OAT. Sebagian besar pasien yang mengalami *hepatotoksisitas* berjenis kelamin wanita, yang mungkin berkaitan dengan perbedaan metabolisme obat dan hormon. Dari total 17 kasus, 12 kasus mengalami gejala pada bulan-bulan awal fase intensif, sedangkan sisanya muncul pada fase lanjutan terapi. Pola ini mengindikasikan bahwa periode paling kritis terhadap risiko kerusakan hati terjadi pada awal pengobatan, ketika beban metabolik terhadap hati sedang tinggi karena paparan kombinasi obat lengkap. Derajat keparahan *hepatotoksisitas* ditentukan berdasarkan kadar enzim hati (AST dan ALT) yang disertai tanda klinis sesuai pedoman WHO (Molla, Wubetu and Dessie, 2021)

Dari total pasien, 58,6% berjenis kelamin laki-laki dan 41,4% perempuan. Sebanyak 20,7% pasien mengalami DILI berat (derajat 4-5), sementara 79,3% mengalami DILI ringan hingga sedang (derajat 1-3). Perempuan secara signifikan lebih banyak mengalami DILI berat dibanding laki-laki (Zhao et al., 2020).

E. Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Jenis variabel	Indikator	Satuan	Keterangan
Lama pengobatan	Variabel bebas	Lama pasien melakukan pengobatan	≤ 2 bulan (intensif) dan > 2 bulan (lanjutan)	Diperoleh melalui rekam medis
Kadar bilirubin total	Variabel terikat	Nilai bilirubin total pasien TB yang mengonsumsi OAT	mg/dl	Diukur menggunakan metode fotometri
Jenis kelamin	Variabel kontrol	Laki-laki dan perempuan	Kategori	Distribusi kadar bilirubin total antara laki-laki dan perempuan

F. Kerangka Konsep

