

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Landasan Teori**

#### **2.1.1 Kajian Pustaka Tuberkulosis Paru**

##### **2.1.1.1 Pengertian Tuberkulosis Paru**

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit menular yang dapat disebarkan melalui udara dan merupakan salah satu penyebab utama kematian global. Organisme penyebab tuberkulosis adalah bakteri basil tahan asam *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat ditularkan ketika orang yang menderita tuberkulosis (TB) menyebarkan bakteri ke udara (c.o. saat batuk). Tuberkulosis juga merupakan penyakit infeksi yang sering menyerang jaringan paru-paru. Selain paru-paru, TB juga dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya, seperti selaput otak (meningens), tulang, ginjal, dan kelenjar getah bening (Mar'iyah & Zulkarnain, 2021).

Tuberkulosis menjadi sumber masalah kesehatan dan tingkat kematian signifikan pada jutaan orang setiap tahunnya, menempati peringkat kedua setelah Human Immunodeficiency Virus (HIV) sebagai penyakit infeksi yang menyebabkan kematian. Berdasarkan perkiraan WHO, Indonesia adalah peringkat ke-2 negara dengan beban TB tertinggi. Pada tahun 2021, angka kejadian TB mencapai 354 per 100.000 penduduk, sementara angka kejadian TB pada kasus HIV+ adalah 8 per 100.000 penduduk (WHO, 2021). Kematian yang disebabkan oleh tuberkulosis mencapai 52 per 100.000 populasi dan angka kematian di kalangan penderita HIV+ adalah 2 per 100.000 penduduk (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

### 2.1.1.2 Etiologi Tuberkulosis Paru

Penyebab utama tuberkulosis adalah *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium tuberculosis* memiliki bentuk batang dan struktur kokoid, serta dapat menunjukkan variasi morfologi antara satu spesies dengan spesies lainnya. Bakteri ini tahan terhadap asam dan bersifat aerob. Basil tuberkel berukuran 0,5-4,0  $\mu\text{m}$  x 0,3-0,6  $\mu\text{m}$ , lebih kecil dari ukuran eritrosit atau sel darah merah. Bakteri *M. tuberculosis* dapat dilihat menggunakan pewarnaan Ziehl-Neelsen atau Kinyon Gabbet karena mengandung asam lemak mikolat pada dinding selnya. Basil tuberkulosis dapat bertahan hidup pada tempat tinggal yang kumuh, ruangan dengan sirkulasi udara yang buruk, udara yang lebab, dan suhu dingin (Nurany et al., 2022). Seseorang bisa terinfeksi bakteri melalui aktivitas yang dapat menyebarkan droplet seperti berbicara, tertawa, batuk, maupun bersin (Nguyen et al., 2023).

### 2.1.1.3 Patofisiologi Tuberkulosis Paru

Patofisiologi infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, yang dikenal sebagai tuberkulosis, merupakan perpaduan antara proses patogenik dan fisiologis. Bakteri *M. tuberculosis* telah berevolusi untuk berkembang dengan menggunakan sistem kekebalan tubuh manusia untuk mendapatkan akses ke inang dan tetap berada di dalam inang selama bertahun-tahun. Bakteri ini merupakan bakteri patogen intraseluler yang mempunyai lapisan asam mikolat, non-motil, dan mengalami pembelahan sel setiap 18-24 jam sekali. Terdapat tujuh langkah patofisiologi dari tuberkulosis, yaitu fagositosis makrofag, penyumbatan dan replikasi fagolisosom, respons T helper tipe 1 (TH1), pembentukan granuloma, dan manifestasi klinis. Kaskade penularan tuberkulosis dipecah menjadi beberapa tahap dan kriteria. Aerosolisasi merupakan awal dan akhir siklus patofisiologi tuberkulosis. Aerosolisasi terjadi ketika seseorang dengan tuberkulosis aktif mengeluarkan napas secara

paksa melalui tindakan seperti batuk (Sharma & Sarkar, 2018; Long et al., 2022; Hunter, 2020)

Tahap kedua yaitu fagositosis makrofag. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang bersifat aerosol, berupa tetesan yang cukup kecil untuk mencapai kantung alveolar (ditunjukkan pada perbesaran pertama), akan bertemu dengan makrofag, sel dendritik, dan monosit. Makrofag akan memfagosit bakteri (ditunjukkan pada perbesaran kedua) dan berusaha menghancurkan patogen. Sel dendritik akan bermigrasi ke kelenjar getah bening untuk mengaktifkan sel T helper. Penyumbatan dan replikasi fagolisosom, *M. tuberculosis* mencegah fusi fagolisosom, menghindari kehancuran, mulai bereplikasi, dan melepaskan DNA, RNA, protease, dan lipid (Sharma & Sarkar, 2018; Long et al., 2022; Hunter, 2020)

Selain itu, makrofag akan melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). Faktor pertumbuhan ini akan memicu angiogenesis dan meningkatkan vaskularisasi pada lesi. Sitokin akan memulai respons bawaan dan merekrut sel pembunuh alami (NK), sel dendritik (DC), neutrofil, dan makrofag dalam berbagai bentuk. Respons sel T-helper tipe 1 akan melibatkan migrasi sel TH1, Treg, dan B yang ditempatkan di pusat germinal. Sel-sel ini akan bergabung membentuk granuloma. Granuloma adalah penjara yang menghalangi bakteri menyebar secara sistemik. Di kemudian hari, atau saat ini, imunokompromais mencegah granuloma mengandung bakteri. Bakteri akan menyebar dan berkembang biak dalam berbagai manifestasi klinis. Selama fase ini, bakteri dapat menjadi aerosol oleh bakteri yang rentan, yang sekarang terinfeksi, menjadi inang, dan memulai siklus baru (Hunter, 2020).

#### **2.1.1.4 Faktor Risiko Tuberkulosis Paru**

Beberapa faktor risiko diasosiasikan dengan tuberkulosis paru. Beberapa variasi faktornya adalah sebagai berikut:

1. Usia
2. Jenis kelamin
3. Status gizi
4. Infeksi HIV
5. Riwayat diabetes
6. Penggunaan kortikosteroid
7. Riwayat TB primer sebelumnya

Infeksi primer merupakan infeksi yang terjadi selama 12 minggu. Tubuh akan beradaptasi mengeluarkan respon imun spesifik terhadap patogen penyebab tuberkulosis dan selanjutnya kelenjar limfe mengalami pembesaran. Hal ini menjadi penyebab penyebaran limfogen. Setelah itu tubuh akan mengalami tanda dan gejala sebagai berikut:

1. Batuk
2. Peningkatan frekuensi napas
3. Bunyi napas ronki kasar dan hilang
4. Demam persisten
5. Terdapat suara pekak

#### **2.1.1.5 Diagnosis Tuberkulosis Paru**

##### **a. Tes Tuberkulin**

Menurut Pusat Pengendalian Penyakit (CDC), tes ini dilakukan dengan menggunakan teknik Mantoux, yang melibatkan penyuntikan 0,1 mL larutan yang mengandung lima unit turunan protein tuberkulin ke permukaan bagian dalam lengan bawah melalui jalur intradermal. Reaksi hipersensitivitas tipe IV terhadap antigen PPD tuberkulin yang disuntikkan diinduksi. Ini adalah tes yang sensitif terhadap waktu. Reaksi dimulai lima

sampai enam jam setelah penempatan tes intradermal tetapi harus diukur 48 sampai 72 jam setelah penempatan tes ketika efek puncak terjadi. Setelah 48 hingga 72 jam, reaksi akan mulai mereda. Eritema dan indurasi akan terlihat di tempat suntikan (Pahal & Sharma, 2020).

**b. Rontgen Thorax**

Rontgen thorax atau radiografi area dada adalah pemeriksaan radiologi utama untuk diagnosis dan penilaian tuberkulosis. Temuan radiografi mencerminkan patofisiologi penyakit tuberkulosis, namun fokus parenkim yang berhubungan dengan limfadenopati (kompleks Ghon) seringkali berukuran kecil dan sulit diidentifikasi pada rontgen thorax (Nel et al., 2022).

**c. Sputum Basil Tahan Asam (BTA)**

Selama beberapa dekade, pemeriksaan sputum basil tahan asam (BTA) telah digunakan sebagai tes awal untuk mendeteksi tuberkulosis (TB) aktif. Metode pemeriksaan ini merupakan salah satu yang paling sering digunakan, namun pemeriksaan melalui mikroskop masih kurang optimal karena memiliki sensitivitas yang rendah, variabilitas antar operator yang tinggi, sebagian besar tidak membantu pada TB ekstra paru dan, dan tidak dapat mendeteksi resistensi obat (Schumacher et al., 2019).

**2.1.1.6 Komplikasi Tuberkulosis Paru**

Komplikasi yang dapat terjadi pada pasien Tuberkulosis (Sari et al., 2022) yaitu:

- a. Kerusakan paru-paru yang ekstensif
- b. Kerusakan ganglia simpatis serviks yang menyebabkan sindrom Horner.
- c. Sindrom gangguan pernapasan akut/*acute respiratory distress syndrome* (ARDS)
- d. Penyebaran milier (tuberkulosis diseminata), termasuk meningitis tuberkulosis.

- e. Emphyema
- f. Pneumotoraks
- g. Amiloidosis sistemik

## 2.1.2 Kajian Pustaka Obat Anti Tuberkulosis

### 2.1.2.1 Obat Anti Tuberkulosis Lini Pertama

Obat lini pertama untuk pengobatan penyakit TB terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol. Dosis agen lini pertama untuk pengobatan penyakit TB pada orang dewasa dirangkum dalam tabel berikut (Bakare et al., 2022).

Tabel 2.1 Dosis untuk panduan Obat Anti Tuberkulosis –  
Kombinasi Dosis Kategori 1

Berat Badan	Tahap Intensif tiap	Tahap Lanjutan 3 kali
	hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275)	seminggu selama 16 minggu RHZE (15/75/400/275)
30 – 37 kg	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT
38 – 54 kg	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT
55 – 70 kg	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT
≥71kg	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT

Sumber: Bakare et al., 2022

Tabel 2.2 Dosis Panduan Obat Anti Tuberkulosis Kombipak  
Kategori 1

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Dosis per hari/kali				Jumlah hari/kali menelan obat
		Tablet Isoniasi d @ 300 mg	Kaplet Rifampi sin @ 450 mg	Tablet Pirazina mid @ 500 mg	Tablet Etamb utol @ 250 mg	
Intensif	2 Bulan	1	1	3	3	56
Lanjutan	4 Bulan	2	1	-	-	48

Sumber: Bakare et al., 2022

Isoniazid adalah molekul kecil yang menargetkan dua protein pada *M.tuberculosis*. Target pertama adalah katalase-peroksidase, suatu enzim yang melindungi bakteri dari spesies oksigen reaktif. Target kedua isoniazid adalah reduktase enoil-[asil-pembawa-protein], yang terlibat dalam produksi asam mikolat. Rifampisin merupakan suatu antibiotik yang dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. Fungsinya adalah berikatan dan menghambat aktivitas RNA polimerase yang bergantung pada DNA, sehingga mengakibatkan penekanan pada proses transkripsi. Etambutol merupakan OAT yang bersifat bakteriostatik melalui penargetan arabinosiltransferase A, B, dan C, yang menghambat sintesis dinding sel *M. tuberculosis*. Pirazinamid adalah agen antituberkulosis yang menargetkan sintetase asam lemak *M. tuberculosis*, menyebabkan gangguan membran plasma dan pengasaman intraseluler. Selain itu, rifapentin adalah antibiotik yang juga menghambat RNA polimerase yang bergantung pada DNA (Maison, 2022).

#### **2.1.2.2 Hepatotoksisitas Akibat Obat Anti Tuberkulosis**

Hepatotoksisitas akibat OAT atau *antituberculosis drug-induced hepatotoxicity* (ATDH) adalah keadaan yang menyebabkan kelainan fungsi hati akibat penggunaan obat antituberkulosis. Kerusakan hati yang disebabkan oleh ATDH terjadi dalam rentang waktu 2 bulan setelah pemberian obat, dengan insiden tertinggi terjadi pada 2 minggu pertama. Kejadian ATDH sulit diprediksi dan dapat disebabkan oleh beberapa faktor (Widodo & Chairini, 2020).

Kasus hepatotoksisitas yang disebabkan oleh obat antituberkulosis menunjukkan tren peningkatan dari waktu ke waktu (Wang, 2022). Insiden keseluruhan kerusakan hati akibat obat antituberkulosis

adalah 11,50% (Shah et al, 2022). Insidensinya bervariasi berdasarkan regimen antituberkulosis yang diterima, wilayah geografis pasien, dan koinfeksi yang dimiliki pasien (Gupta et al, 2022). Pasien yang diberikan obat antituberkulosis lini pertama dan pasien dengan koinfeksi virus hepatitis B dan C menunjukkan insiden hepatotoksitas yang lebih tinggi (masing-masing 13,66% dan 39,19%) (Espinoza et al, 2022). Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di Peru, efek samping obat yang signifikan dikaitkan dengan 3,4% – 13% kasus pengobatan tuberkulosis, dengan hepatotoksitas akibat obat menjadi yang paling umum (Luis et al, 2022). Hubungan spesifik antara hepatotoksitas akibat obat dan obat antituberkulosis, seperti isoniazid, dikonfirmasi pada pasien dengan tuberkulosis yang resisten terhadap banyak obat. Di Indonesia, dalam penelitian yang dilakukan di RSUD Abdul Wahab Sjahranie pada pasien tuberkulosis paru periode 2018-2021, terdapat 43,2% sampel yang mengalami hepatotoksitas akibat OAT. Penelitian lain yang dilakukan di RSUD Wangaya pada tahun 2016 menemukan bahwa 6,5% pasien mengalami hepatotoksitas akibat OAT.

Kerusakan hati dapat dideteksi melalui kadar serum serum *aspartate aminotransferase* (AST/SGOT) dan *alanine aminotransferase* (ALT/SGPT). Tingkat normal ALT biasanya berada di antara 7-56 unit/liter serum. Namun, jika kadar SGPT menunjukkan lebih dari 56 unit/liter dalam tes darah pasien, maka itu disebut sebagai kadar yang abnormal dan dapat menunjukkan kerusakan pada organ hati. Tingkat normal SGOT yang diharapkan adalah antara 0-35 unit/liter serum (Moriles & Azer, 2020).

Meskipun isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid diketahui menyebabkan hepatotoksitas, etambutol dan streptomisin

dianggap tidak bersifat hepatotoksik. Mekanisme hepatotoksisitas oleh OAT adalah sebagai berikut.

a. Isoniazid (INH)

Beberapa penelitian membuktikan bahwa terdapat proses patologis yang menjembatani terjadinya nekrosis multilobular pada hati pada penggunaan isoniazid. Isoniazid memiliki mekanisme penghambatan sintesis asam mikolat *M. tuberculosis* dan dimetabolisme di hati. Enzim N-asetiltransferase berperan dalam asetilasi isoniazid menjadi asam isonikotinat dan asetilhidrazin. Asetilhidrazin adalah metabolit isoniazid yang menyebabkan kerusakan hati pada orang dewasa (Soedarsono & Riadi, 2020; Fortuna et al., 2022). Dalam penelitian terbaru, suatu metabolit reaktif yang dihasilkan dari bioaktivasi INH sendiri telah terbukti membentuk ikatan kovalen pada makromolekul hati. Ikatan kovalen dari metabolit ini lebih cenderung menimbulkan respon imun dibandingkan dengan metabolit reaktif dari INH. AcHz yang hanya akan mengasetilasi protein. Dengan menggunakan western blots dan *mass spectrometry*, telah ditunjukkan bahwa metabolit reaktif INH dapat bereaksi dengan beberapa residu lisin pada protein hati. Karakterisasi lebih lanjut menggunakan *mass spectrometry* menunjukkan adanya turunan obat: D-dopachrome decarboxylase, prohibitin 2, dan faktor inhibisi migrasi makrofag. Autooksidasi INH yang melibatkan radikal bebas juga telah ditemukan dan dapat menjadi faktor yang merusak sel hati (Gofur et al., 2022)..

b. Rifampisin (RIF)

Penggunaan rifampisin secara oral diserap oleh pencernaan. Setelah diserap, rifampisin akan dieliminasi dengan cepat di empedu dan masuk ke siklus enterohepatik. Rentang waktu paruh rifampisin adalah 1,5 hingga 5 jam dan meningkat bila ada

penurunan fungsi hati. Sebuah studi menunjukkan bahwa proses hepatotoksisitas akibat rifampisin dapat berasal dari stres oksidatif pada mitokondria, kolestasis, dan akumulasi sel lemak di hati (Soedarsono & Riadi, 2020; Fortuna et al., 2022)

Menurut penelitian terbaru, akumulasi lipid pada hati yang diinduksi RIF dikaitkan dengan peningkatan regulasi PPAR $\gamma$  di hati tikus (Musuenge, 2020). Ketika tikus diberikan RIF (200 mg/kg) secara oral setiap hari selama hingga empat minggu, lipid terakumulasi di hati melalui pengaturan PPAR $\gamma$  melalui aktivasi PXR hati. Pada manusia, kerusakan hati yang disebabkan oleh RIF diduga disebabkan oleh stres oksidatif dan peningkatan metabolit toksik melalui induksi CYP. Di antara CYP yang mengalami penurunan regulasi, ekspresi dan aktivasi CYP1A2 terdeteksi sebagai respons terhadap metabolisme obat dan penurunan regulasi CYP1A2 terlibat dalam pembentukan *fatty liver* (Fortuna et al., 2022).

c. Pirazinamid (PZA)

Setelah pemberian pirazinamid, tanda-tanda dan gejala penyakit hati akan terjadi pada 15% pasien, disertai penyakit kuning pada 2-3% dan kematian karena nekrosis sel hati dalam beberapa kasus. Peningkatan alanin dan aspartat aminotransferasi dalam plasma adalah gejala awal dari kelainan yang disebabkan oleh obat ini. Pola hepatotoksisitas PZA biasanya adalah hepatitis akut dengan nekrosis hepatoseluler, peradangan, dan kolestasis yang berdampak negatif pada hasil terapi OAT. Hepatotoksisitas PZA bergantung pada dosis, terutama pada dosis harian di atas 40 mg/kg dan tingkat hepatotoksisitas PZA berkorelasi dengan metabolisme hati yang menunjukkan efek toksik langsung, namun bukan efek hipersensitif atau efek yang dimediasi imun (Hussain et al, 2021).

Penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa produksi PA yang dimediasi tengahase dari PZA bertanggung jawab atas hepatotoksisitas PZA. Percobaan dengan tikus Wistar yang diobati dengan PZA atau PA menunjukkan hepatotoksisitas seperti yang diamati pada peningkatan kadar serum AST, ALT, dan galaktosa (Gofur et al., 2022).

Di antara obat antituberculosis lepasan, isoniazid (INH) diketahui menyebabkan kerusakan hati yang paling banyak (Devaraj, 2023). INH, dalam kombinasi dengan rifampisin (RIF) dan pirazinamid (PZA), merupakan terapi utama untuk pasien tuberkulosis (TB) (Acosta et al, 2022). Biotransformasi INH di hati menghasilkan peroksidasi membran hepatoseluler dan stres oksidatif, yang berkontribusi terhadap kerusakan hati. Isoniazid menghambat translokasi nuklir Nrf yang menyebabkan apoptosis. Selain itu, pemberian INH dan RIF secara bersamaan mengurangi ekspresi transporter asam empedu, menyebabkan kerusakan hati melalui jalur tertentu. Meskipun obat antituberculosis lain seperti RIF dan PZA juga berpotensi menyebabkan kerusakan hati, INH tercatat memiliki potensi hepatotoksisitas tertinggi (Andrea et al, 2022).

### **2.1.3 Kajian Pustaka Status Gizi**

#### **2.1.3.1 Pengertian Status Gizi**

Status gizi merujuk pada kondisi fisiologis individu yang timbul dari interaksi antara asupan nutrisi dan kebutuhan tubuh, serta kemampuan tubuh untuk mencerna, menyerap, dan memanfaatkan nutrisi tersebut. Nutrisi memegang peran krusial dalam kesehatan dan perkembangan, dengan kualitas nutrisi yang lebih baik berkaitan dengan peningkatan kesehatan bayi, anak-anak, dan ibu. Ini juga berkontribusi pada imunitas tubuh yang lebih kuat, kehamilan dan persalinan yang lebih aman, risiko penyakit tidak menular yang lebih rendah, serta umur panjang (Khan et al., 2022).

### 2.1.3.2 Klasifikasi Status Gizi

Status gizi dapat dinilai melalui indeks massa tubuh (IMT) yang dihitung dengan membagi berat badan dalam kilogram dengan kuadrat tinggi badan dalam meter. Indeks massa tubuh dapat menentukan apakah seseorang kekurangan gizi, kelebihan gizi, atau memiliki status gizi yang baik. Klasifikasi status gizi berdasarkan indeks massa tubuh adalah sebagai berikut.

#### 1) Gizi Baik

Keadaan gizi dianggap optimal jika indeks massa tubuh seseorang berada dalam rentang 18,5 hingga 22,9  $Kg/m^2$ . Kondisi gizi yang baik dapat dicapai dengan menjaga keseimbangan antara asupan gizi dan kebutuhan nutrisi individu. Kebutuhan nutrisi ini dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti kebutuhan gizi basal, tingkat aktivitas, dan kondisi fisiologis tertentu, seperti pada saat sakit (Shirai et al., 2022).

#### 2) Gizi Kurang

Keadaan gizi dianggap kurang jika nilai indeks massa tubuh seseorang berada di bawah  $<18,5 Kg/m^2$ . Status gizi yang kurang adalah suatu kondisi kesehatan yang muncul karena kekurangan asupan makanan atau kurangnya konsumsi energi dan protein selama periode waktu tertentu (Shirai et al., 2022).

#### 3) Gizi Lebih

Kondisi gizi dapat dianggap lebih (kelebihan berat badan) jika nilai indeks massa tubuh seseorang berada dalam rentang 23,0 hingga 24,9  $Kg/m^2$ . Keadaan gizi lebih merupakan suatu kondisi patologis yang disebabkan oleh asupan makanan yang berlebihan (Shirai et al., 2022).

#### 4) Obesitas

Keadaan gizi dianggap lebih (obesitas) ketika nilai indeks massa tubuh seseorang melebihi  $>25,0 Kg/m^2$ . Kondisi kegemukan (obesitas) merupakan manifestasi awal dari status gizi lebih.

Obesitas yang berlangsung secara berkelanjutan dapat meningkatkan risiko terhadap berbagai penyakit komorbiditas, seperti diabetes mellitus, tekanan darah tinggi, dan lainnya (Shirai et al., 2022).

### **2.1.3.3 Kaitan Status Gizi dengan Sistem Imunitas**

Status gizi yang buruk, yang mencakup kekurangan dan kelebihan makan, merupakan kontributor utama penyakit dan kematian di banyak belahan dunia. Risiko kematian akibat penyakit menular pada orang-orang yang kekurangan gizi telah meningkat dan gizi buruk diperkirakan merupakan faktor utama dalam 45% kematian anak-anak di seluruh dunia. Dua tipe utama kekurangan energi yang meningkatkan risiko penyakit pada orang dewasa adalah kelebihan dan tidak adanya konsumsi makanan. Sistem kekebalan memerlukan asupan vitamin yang cukup agar dapat bekerja secara efisien. Ketidakcukupan mikronutrien mengganggu respon imun dengan menghambat imunitas yang diperantarai sel T bawaan, respon antibodi adaptif, dan respon host yang seimbang (Ganguly et al., 2023).

Fluktuasi kadar hormon dan sitokin yang terkait dengan obesitas dan malnutrisi terkait erat dengan perubahan komposisi sel imun tubuh. Berbagai sel kekebalan dalam jaringan adiposa dipengaruhi oleh perubahan sitokin dan hormon yang menyebabkan modifikasi produksi sitokin selama keadaan kekurangan atau kelebihan gizi. Dampak terhadap sel imun di jaringan adiposa ini disebabkan oleh efek parakrin lokal, karena kedekatannya dengan adipositas dan efek sistemik/endokrin yang disebabkan oleh pelepasan faktor adiposa. Sel T merupakan populasi limfosit yang dominan dan tipe sel imun kedua yang paling umum di jaringan adiposa, setelah makrofag. Sel T CD4+ dan CD8+ terdapat di jaringan adiposa. Dalam konteks obesitas, terdapat peningkatan rasio sel T adiposa

CD8+ terhadap sel T CD4+. Selain itu, proporsi sel T inflamasi CD4+ meningkat selama obesitas, sementara sel T regulator (sel Treg) menurun. Pergeseran populasi sel T pada obesitas berkontribusi terhadap lingkungan pro-inflamasi dalam jaringan adiposa, karena sel T CD8+ dan sel CD4+ Th1 pro-inflamasi mengekspresikan sitokin inflamasi IFN- $\gamma$ , dan sel efektor CD4+ Th17 mengekspresikan sitokin pro-inflamasi. IL-17 (Alwarawah et al, 2018).

Berbeda dengan dampak obesitas, malnutrisi mengakibatkan penurunan jumlah sel imun. Pada anak-anak yang kekurangan gizi, terjadi penurunan jumlah sel T CD4+ dan CD8+ dalam darah lengkap dibandingkan dengan anak-anak yang gizi baik. Selain itu, malnutrisi pada masa kanak-kanak menyebabkan atrofi organ limfoid primer, yang mengakibatkan berkurangnya jumlah sel T dan B dan, serta keadaan umum leukopenia. Penurunan jumlah sel imun selama malnutrisi berkontribusi terhadap defisiensi fungsional (Ding et al, 2020).

#### **2.1.3.4 Perubahan Metabolisme pada Pasien Tuberkulosis**

Infeksi tuberkulosis menyebabkan penurunan berat badan yang ekstrem akibat perubahan metabolisme pada individu yang terinfeksi (Singh et al, 2022). Penelitian telah menunjukkan bahwa kadar amina kecil yang bersirkulasi, seperti metionin, asparagin, sistein, treonin, serin, triptofan, leusin, sitrulin, etanolamin, dan fenilalanin menurun secara signifikan pada organisme yang terinfeksi, termasuk manusia, tikus, dan larva ikan zebra (Thakur et al, 2022). Proses pemrograman ulang metabolik ini ditemukan di seluruh spesies, menunjukkan bahwa mekanisme yang mendasari gejala wasting tidak bergantung pada faktor lingkungan, perkembangan, dan evolusi vertebrata. Selain itu, hubungan antara tuberkulosis dan wasting dapat dikaitkan dengan manifestasi

sistemik dari penyakit ini, serta peran protein respon inflamasi, seperti protein C-reaktif (CRP), dan penurunan kadar leptin serum, yang berhubungan dengan wasting pada tuberkulosis anak.

Infeksi tuberkulosis meningkatkan konsumsi energi karena beberapa faktor. Pertama, laju metabolisme basal (BMR) meningkat, menyebabkan pengeluaran energi lebih tinggi (Barbour et al, 2019). Selain itu, respon imun terhadap infeksi tuberkulosis melibatkan perubahan metabolisme energi, dengan peningkatan regulasi enzim glikolitik dan penurunan regulasi enzim yang terlibat dalam fosforilasi oksidatif. Pergeseran menuju glikolisis aerobik ini mirip dengan efek Warburg yang diamati pada sel kanker. Selain itu, perubahan imunometabolik selama infeksi tuberkulosis mungkin terkait dengan gangguan imunoendokrin, karena hormon dan sitokin dapat mempengaruhi pengeluaran energi dan metabolisme. Secara keseluruhan, faktor-faktor ini berkontribusi terhadap peningkatan konsumsi energi yang diamati pada infeksi tuberkulosis.

#### **2.1.3.5 Konsep Gizi Seimbang**

Gizi seimbang diartikan sebagai susunan pangan sehari-hari yang memiliki kandungan zat gizi dalam jenis dan jumlah yang sesuai kebutuhan tubuh. Konsep gizi seimbang mencakup beberapa prinsip: keanekaragaman pangan, perilaku hidup bersih, aktivitas fisik, dan mempertahankan berat badan normal untuk mencegah masalah gizi. Makanan yang perlu dikonsumsi tidak hanya satu jenis makanan, namun bervariasi agar seluruh zat gizi yang dibutuhkan terpenuhi seperti karbohidrat, protein, vitamin, mineral, dan serat. Berbagai patogen dalam makanan dapat dihindari dengan meningkatkan kebersihan makanan, serta memperhatikan kebersihan diri. Aktivitas fisik juga menjadi hal yang penting dilakukan untuk memperlancar sistem metabolisme nutrisi dalam

tubuh. Aktivitas fisik merangsang perkembangan otot dalam Upaya pertumbuhan optimal dan menyeimbangkan zat gizi yang masuk dan keluar. Hal ini berhubungan dengan prinsip selanjutnya, yaitu mempertahankan berat badan normal, dimana memantau berat badan secara berkala dapat mempertahankan keseimbangan zat gizi dalam tubuh. Dengan begitu, jika terjadi penyimpangan dari berat badan normal, dapat dilakukan Langkah-langkah untuk mencegah dampak dari gizi yang buruk (Kemenkes, 2014).

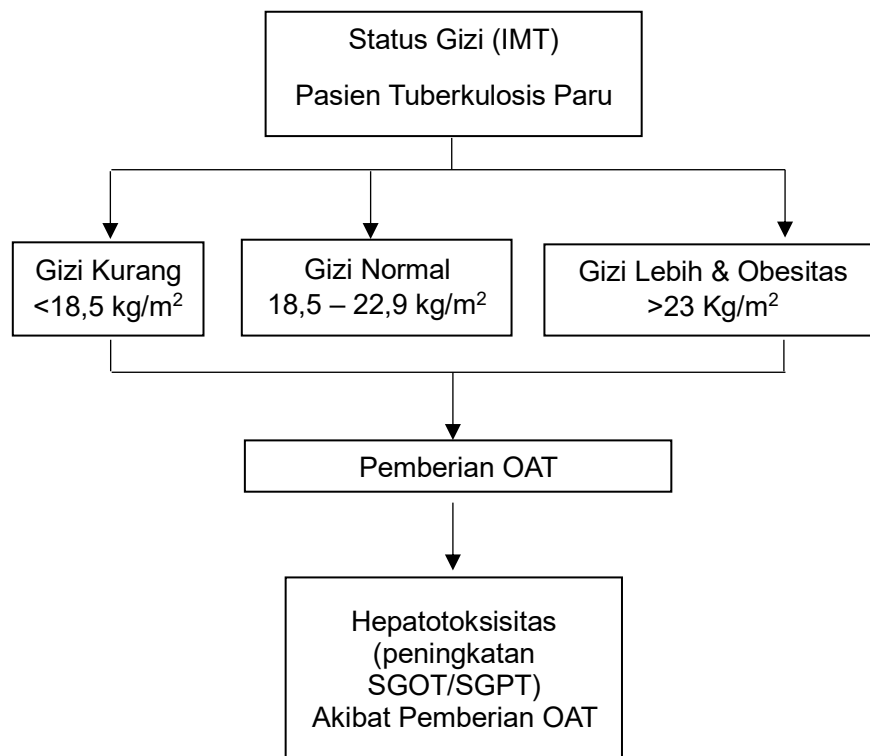
## 2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

<b>No</b>	<b>Penulis (Tahun)</b>	<b>Judul Penelitian</b>	<b>Bahan</b>	<b>Metode</b>	<b>Hasil</b>
1	Lies Luthariana, Teguh H. Karjadi, Irsan Hasan, C. Martin Rumende	Risk Factor of Antituberculosis Induced-Hepatotoxicity among HIV/AIDS Patients (2017)	Pasien HIV/AIDS	Case control	Tidak ada asosiasi antara hepatitis C dan hepatitis B dengan hepatotoksitas akibat OAT
2	Soedarsono, Sari Mandayani, Kinasih Prayuni	The Risk Factors for Drug Induced Hepatitis in Pulmonary Tuberculosis Patients in Dr. Soetomo Hospital (2018)	Pasien TB paru disertai DIH dan kontrol	Case control	Terdapat asosiasi yang signifikan antara BMI rendah dan fenotipe asetilator lambat dengan DIH sedang
3	Begum Ergan, Engin	Risk Factors for Hepatotoxicity	Pasien TB paru yang terkonfirmasi	Cohort study	Pasien dengan penyakit

	Kirmizigul, Lutfi Coplu	y in Patients Hospitalized for Tuberculosis (2017)	asi bakteriologis		rematologis dan pasien dalam terapi kortikosteroid kronik memiliki risiko yang meningkat terhadap hepatotoksitas akibat OAT
4	Yalew Molla, Muluken Wubetu, Bekalu Dessie	Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity and Associated Factors among Tuberculosis Patients at Selected Hospitals, Ethiopia (2021)	Pasien tuberkulosis paru	Cohort study	Insiden hepatotoksitas akibat pemberian OAT tinggi pada pasien dengan gangguan fungsi hati dan komorbid lainnya.

Dalam skripsi ini, peneliti mengambil pendekatan yang belum dilakukan dalam literatur akademis. Dengan mempertimbangkan wilayah dengan kasus tuberkulosis terbanyak di Indonesia, peneliti melakukan penelitian terkait hepatotoksitas pada pasien tuberkulosis paru di RSAU Dr. M. Hassan Toto Bogor yang belum pernah dilakukan sebelumnya.

### 2.3 Kerangka Berpikir



Gambar 2.1 Kerangka Berpikir

### 2.4 Hipotesis

Berdasarkan analisis teoritis dan kerangka konsep penelitian tersebut, maka rumusan hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

H1 = ada hubungan antara status gizi dengan kejadian hepatotoksisitas akibat pemberian OAT pada pasien tuberkulosis paru di RSAU Dr. M. Hassan Toto Bogor.