

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tinjauan Teori

#### 1. *Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium tuberculosis* adalah mikobakteri penyebab utama tuberkulosis pada manusia. *Mycobacterium tuberculosis* terkadang disebut sebagai *tubercle bacillus*. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan organisme *obligate aerobe* yang berarti membutuhkan oksigen untuk tumbuh. Oleh karena itu, kompleks *Mycobacterium tuberculosis* banyak ditemukan di lobus paru-paru bagian atas yang dialiri udara dengan baik (Irianti dkk, 2016).

*Mycobacterium tuberculosis* ditularkan melalui udara, bukan melalui kontak permukaan. Ketika penderita TB paru aktif (BTA positif dan foto rontgen positif) batuk, bersin, berteriak atau bernyanyi, bakteri akan terbawa keluar dari paru-paru menuju udara. Bakteri ini akan berada di dalam gelembung cairan bernama *droplet nuclei* (CDC, 2016). Penularan TB terjadi ketika seseorang menghirup *droplet nuclei*. *Droplet nuclei* akan melewati mulut/saluran hidung, saluran pernafasan atas, bronkus kemudian menuju alveolus (CDC, 2016). Setelah *tubercle bacillus* sampai di jaringan paru-paru, mereka akan mulai memperbanyak diri. Lambat laun, mereka akan menyebar ke kelenjar limfe. Proses ini disebut sebagai *primary TB infection*. Ketika seseorang dikatakan penderita *primary TB infection*, *tubercle bacillus* berada di tubuh orang tersebut. Seseorang dengan *primary TB infection* tidak dapat menyebarkan penyakit ke orang lain dan juga tidak menunjukkan gejala penyakit (WHO, 2004).

##### a. Morfologi dan Fisiologi

*Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri berbentuk batang lurus atau agak melengkung dengan ujung membulat, tidak bergerak, tidak membentuk kapsul dan tidak membentuk spora. Ukuran bakteri ini adalah 2-4  $\mu\text{m}$  panjang dan 0.2-0.5  $\mu\text{m}$  lebar. *Mycobacterium tuberculosis* bersifat aerob obligat, karena itu pada penderita tuberkulosis paru bakteri ini selalu ditemukan di daerah lobus atau paru yang banyak udaranya.

Bakteri ini merupakan parasit fakultatif intraseluler di dalam makrofagi dengan masa generasi lambat (*slow generation time*), yaitu 15-20 jam (Soedarto, 2015).

*Mycobacterium tuberculosis* tidak diklasifikasikan sebagai gram positif maupun gram negatif karena dinding sel bakteri ini tidak memiliki karakteristik membran luar bakteri gram negatif. Namun, *Mycobacterium tuberculosis* memiliki struktur peptidoglikan-arabinogalaktan-asam mikolat sebagai barrier permeabilitas eksternal. *Mycobacterium tuberculosis* diklasifikasikan sebagai bakteri *acid-fast*. Jika pewarnaan gram dilakukan pada *Mycobacterium tuberculosis*, warna gram positif yang muncul sangatlah lemah atau tidak berwarna sama sekali. Namun, ketika terwarnai sebagai bakteri *acid-fast* maka *Mycobacterium tuberculosis* akan mempertahankan pewarna saat dipanaskan dan diberi komponen asam organik. Pada penggunaan metode Ziehl Neelsen stain terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, bakteri ini akan menunjukkan warna merah muda (Irianti dkk, 2016).



Sumber: Atlas Mikrobiologi Kedokteran, 1997

Gambar 2.1 Bakteri Tuberkulosis dalam Pewarnaan Ziehl-Neelsen

Klasifikasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah sebagai berikut:

Kingdom : Bacteria  
 Phylum : Actinobacteria  
 Ordo : Actinomycetales  
 Subordo : Corynebacterineae  
 Family : Mycobacteriaceae  
 Genus : Mycobacterium

Spesies : *Mycobacterium tuberculosis* (Irianti dkk, 2016).

## 2. Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis paru adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan parenchym paru, tidak termasuk pleura (selaput paru). Berdasarkan hasil pemeriksaan dahak, TB Paru dibagi dalam (Kemenkes RI, 2016):

### 1) Tuberkulosis Paru BTA Positif.

- a. Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif.
- b. 1 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto rontgen dada menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif.

### 2) Tuberkulosis Paru BTA Negatif

Pemeriksaan 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA negatif dan foto rontgen dada menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif. TB paru BTA negatif rontgen positif dibagi berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya, yaitu bentuk berat dan ringan. Bentuk berat bila gambaran foto rontgen dada memperlihatkan gambaran kerusakan paru yang luas.

Tuberkulosis paru mencakup 80% dari keseluruhan kejadian penyakit tuberkulosis. Sedangkan 20% selebihnya merupakan tuberkulosis ekstrapulmonar. Diperkirakan bahwa sepertiga penduduk dunia terinfeksi kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Djojodibroto, 2009).

#### a. Etiologi

*Mycobacterium tuberculosis* mempunyai ukuran dengan panjang 0,5-4 $\mu$  dan lebar 0,3-0,6 $\mu$  dengan bentuk batang tipis, lurus atau agak bengkok, bergranular atau tidak mempunyai selubung tetapi mempunyai lapisan luar tebal yang terdiri dari lipid (terutama asam mikolat) (Widoyono, 2011).

Bakteri ini mempunyai sifat istimewa, yaitu dapat bertahan terhadap pencucian warna dengan asam dan alkohol, sehingga sering disebut basil tahan asam (BTA), serta tahan terhadap zat kimia dan fisik. Bakteri TB juga tahan dalam keadaan kering dan dingin, bersifat dorman dan aerob (Widoyono, 2011).

Bakteri tuberkulosis ini mati pada pemanasan 100°C selama 5-10 menit atau pada pemanasan 60°C selama 30 menit dan dengan alkohol 70-95%

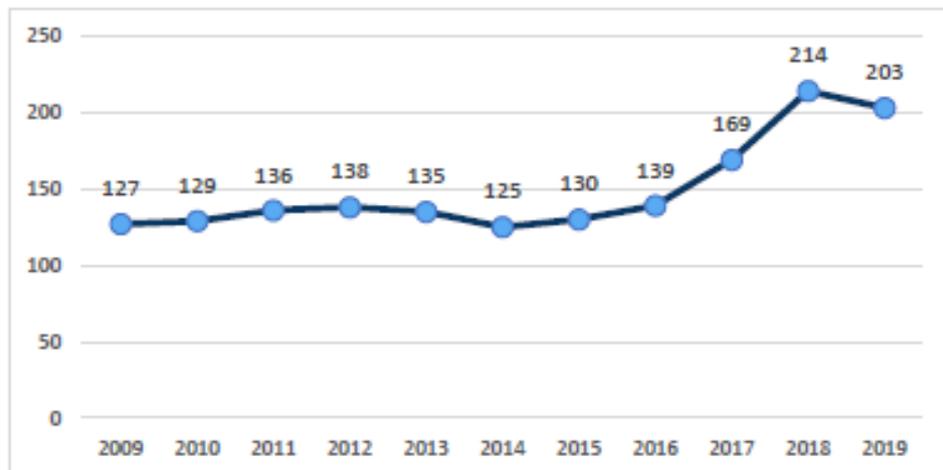
selama 15-30 detik. Bakteri ini tahan selama 1-2 jam di udara terutama di tempat yang lembab dan gelap (bisa berbulan-bulan), namun tidak tahan terhadap sinar atau aliran udara (Widoyono, 2011).

b. Epidemiologi

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang sejarahnya dapat dilacak sampai ribuan tahun sebelum masehi. Sejak zaman purba, penyakit ini dikenal sebagai penyebab kematian yang menakutkan. Sampai pada saat Robert Koch menemukan penyebabnya, penyakit ini masih termasuk penyakit yang mematikan. Istilah saat itu untuk penyakit yang mematikan adalah *consumption* (Djojodibroto, 2009).

Di Indonesia, TB paru menduduki urutan ke-4 untuk angka kesakitan sedangkan sebagai penyebab kematian menduduki urutan ke-5, menyerang sebagian besar kelompok usia produktif dari kelompok sosial ekonomi rendah. Walau upaya memberantas TB paru di Indonesia tidak pernah turun. Dengan bertambahnya penduduk, bertambah pula jumlah penderita TB paru, dan kini Indonesia adalah Negara peringkat ketiga terbanyak di dunia dalam jumlah penderita tuberkulosis paru. Dengan meningkatnya infeksi HIV/AIDS di Indonesia penderita TB akan meningkat pula (Djojodibroto, 2009).

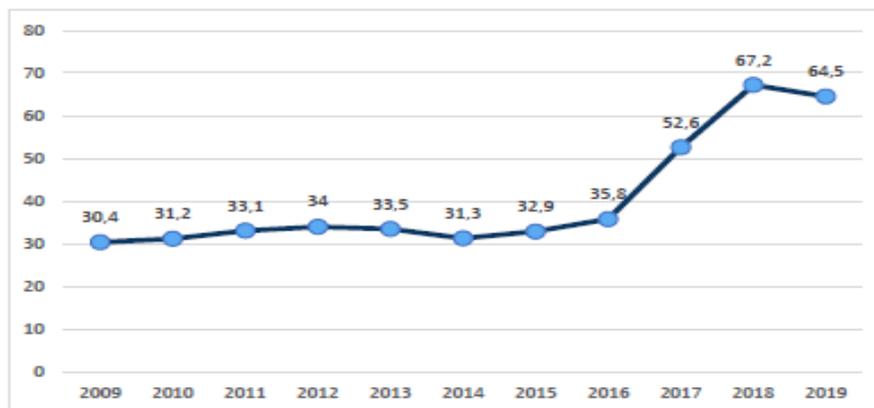
CNR adalah jumlah semua kasus tuberkulosis yang diobati dan dilaporkan di antara 100.000 penduduk yang ada disuatu wilayah tertentu. Angka ini apabila dikumpulkan serial, akan menggambarkan kecenderungan (*trend*) meningkat atau menurunnya penemuan kasus dari tahun ketahun di suatu wilayah (Kemenkes RI, 2020).



Sumber: Info Data dan Informasi Kemenkes RI 2020

Gambar 2.2 Angka Notifikasi Semua Kasus Tuberkulosis Per 100.000 Penduduk Tahun 2009-2019

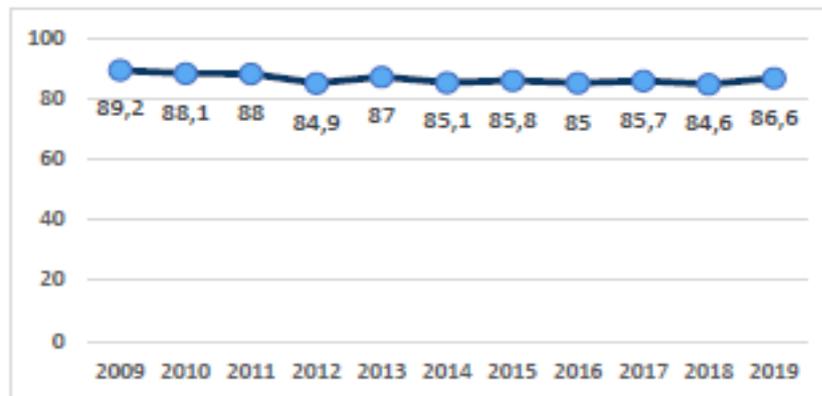
*Case Detection Rate (CDR)* adalah jumlah semua kasus tuberkulosis yang diobati dan dilaporkan di antara perkiraan jumlah semua kasus baru tuberkulosis. CDR menggambarkan seberapa banyak kasus tuberkulosis yang terjangkau oleh program (Kemenkes RI, 2020).



Sumber: Info Data dan Informasi Kemenkes RI 2020

Gambar 2.3 *Case Detection Rate* Kasus Tuberkulosis pada Tahun 2019 Sebesar 64,5% yang Relatif Meningkat jika Dibandingkan dengan 10 Tahun Sebelumnya.

Angka keberhasilan pengobatan (*Success Rate*) merupakan indikator yang digunakan untuk mengevaluasi pengobatan tuberkulosis. Angka keberhasilan pengobatan yaitu jumlah semua kasus tuberkulosis yang sembuh dan yang mendapat pengobatan lengkap di antara semua kasus tuberkulosis yang diobati dan dilaporkan (Kemenkes RI, 2020).



Sumber: Info Data dan Informasi Kemenkes RI 2020

Gambar 2.4 Angka Keberhasilan Pengobatan Pasien Tuberkulosis Di Indonesia Tahun 2009-2019.

Jika merujuk pada target yang ditetapkan Kementerian Kesehatan untuk indikator ini yang sebesar 85%, maka secara nasional angka keberhasilan pengobatan tuberkulosis telah tercapai termasuk pada tahun 2019 yang sebesar 86,6%. Sedangkan indikator pengobatan khusus untuk pasien tuberkulosis paru terkonfirmasi bakteriologis yaitu angka kesembuhan (*cure rate*) pada tahun 2019 sebesar 73,2% (Kemenkes RI, 2020).



Sumber: Info Data dan Informasi Kemenkes RI 2020

Gambar 2.5 Angka Keberhasilan Pengobatan Pasien Tuberkulosis Menurut Provinsi Tahun 2009-2019.

Provinsi yang mencapai angka keberhasilan pengobatan semua kasus tuberkulosis minimal 85% pada tahun 2019 sebanyak 20 provinsi (58,8%) (Kemenkes RI, 2020).

### c. Patogenesis dan Patologi

Penyakit tuberkulosis ditularkan melalui udara secara langsung dari penderita TB kepada orang lain. Dengan demikian, penularan penyakit TB terjadi melalui hubungan dekat antara penderita dan orang yang tertular (terinfeksi), misalnya berada di dalam ruangan tidur atau ruang kerja yang sama. Penyebar penyakit TB sering tidak tahu bahwa ia menderita sakit tuberkulosis (Djojodibroto, 2009).

Droplet yang mengandung basil TB yang dihasilkan dari batuk dapat melayang di udara hingga kurang lebih dua jam tergantung pada kualitas ventilasi ruangan. Jika droplet tadi terhirup oleh orang lain yang sehat, droplet akan terdampar pada dinding sistem pernapasan. Droplet besar akan terdampar pada saluran pernapasan bagian atas, droplet kecil akan masuk ke dalam alveoli di lobus mana pun, tidak ada prediksi lokasi terdamparnya droplet kecil (Djojodibroto, 2009).

Pada tempat terdamparnya, basil tuberkulosis akan membentuk suatu fokus infeksi primer berupa tempat pembiakan basil tuberkulosis tersebut dan tubuh penderita akan memberikan reaksi inflamasi. Basil TB yang masuk tadi akan mendapatkan perlawanan dari tubuh, jenis perlawanan tubuh tergantung kepada pengalaman tubuh, yaitu pernah mengenal basil TB atau belum (Djojodibroto, 2009). Dikenal dua bentuk tuberkulosis, berdasarkan perjalanan penyakitnya, yaitu tuberkulosis primer dan sekunder:

#### 1) Infeksi Primer

Infeksi primer terjadi saat seseorang terkena kuman TB untuk pertama kalinya. Setelah terjadi infeksi melalui saluran pernafasan, di dalam alveoli (gelembung paru) terjadi peradangan. Hal ini disebabkan oleh kuman TB yang berkembang biak dengan cara pembelahan diri di paru. Kelanjutan infeksi primer tergantung dari banyaknya kuman yang masuk dan respon daya tahan tubuh dapat menghentikan perkembangan kuman TB dengan cara menyelubungi kuman dengan jaringan pengikat. Ada beberapa kuman yang menetap sebagai “persister” atau “dormant”, sehingga daya tahan tubuh tidak dapat menghentikan perkembangbiakan kuman, akibatnya yang bersangkutan akan menjadi penderita TB dalam

beberapa bulan. Pada infeksi primer ini biasanya menjadi abses (terselubung) dan berlangsung tanpa gejala, hanya batuk dan nafas berbunyi. Tetapi pada orang-orang dengan sistem imun lemah dapat timbul radang paru hebat, ciri-cirinya batuk kronik dan bersifat sangat menular (Depkes, 2005).

Individu yang terinfeksi basil TB untuk pertama kalinya, pada mulanya hanya memberikan reaksi seperti jika terdapat benda asing di saluran pernapasan, hal ini disebabkan karena tubuh tidak mempunyai pengalaman dengan basil TB. Hanya proses fagositosis oleh makrofag saja yang dihadapi oleh basil TB. Namun, makrofag yang memfagositosis belum diaktifkan. Selama periode tersebut, basil TB berkembang biak dengan bebas, baik ekstraselular maupun intraselular di dalam sel yang memfagositosisnya. Selama tiga minggu, tubuh hanya membatasi fokus infeksi primer melalui mekanisme peradangan, tetapi kemudian tubuh juga mengupayakan pertahanan imunitas selular (*delayed hypersensitivity*). Setelah tiga minggu terinfeksi basil TB, tubuh akan mengenal seluk beluk basil TB (Djojodibroto, 2009).

Setelah 3-10 minggu, basil TB akan mendapatkan perlawanan yang berarti dari mekanisme sistem pertahanan tubuh, timbul reaktivitas dan peradangan spesifik. Proses pembentukan pertahanan imunitas selular akan lengkap setelah 10 minggu. Setelah minggu ketiga, basil TB yang difagositosis akan dicerna oleh makrofag dan umumnya basil TB akan mati. Namun, basil TB yang virulen akan bertahan hidup. Basil yang tidak begitu virulen juga akan tetap hidup jika makrofag atau pertahanan tubuh lemah. Orang yang terinfeksi basil TB maupun anggota keluarganya tidak tahu bahwa ia terinfeksi tuberkulosis karena tidak ada gejala atau tanda-tanda yang terlihat (Djojodibroto, 2009).

Patogenesis penyakit TB, bervariasi tergantung pada umur penderita. Pada bayi yang belum memiliki sistem imunitas yang sempurna dan belum pernah mengenal basil TB, perjalanan penyakitnya akan berbeda dengan perkembangan penyakit pada anak yang telah mempunyai sistem imunitas, dan akan berbeda pula dengan

perkembangan penyakit pada orang dewasa muda yang sudah mempunyai imunitas tetapi belum pernah mengenal *Mycobacterium tuberculosis*. Sebagian besar orang yang terkena infeksi basil tuberkulosis dapat berhasil mengatasinya, hanya beberapa orang saja (3-4% dari yang terinfeksi) yang tidak berhasil menanggulangi keganasan basil tuberkulosis (Djojodibroto, 2009).

Basil TB membelah diri dengan lambat di alveolus. Tempat basil TB membelah diri menjadi lesi inisial (*initial lung lesion*) tempat pembentukan granuloma yang kemudian mengalami nekrosis dan perkijuan (kaseasi) di tengahnya. Infeksi ini biasanya berhasil dibatasi agar tidak menyebar dengan cara terbentuknya fibrosis yang mengelilingi granuloma. Stadium (*stage*) ini disebut infeksi primer (*primary infection*). Nodus limfa yang menampung aliran cairan limfa yang berasal dari lesi inisial juga terinfeksi sehingga juga meradang. Lesi inisial ketika meradang disebut fokus inisial. Fokus inisial disebut juga sebagai fokus primer yang dikelilingi oleh sel epiteloid, histiosit, dan sel datia Langhans, sel limfoid, dan jaringan fibrosa. Lesi ini disebut sebagai lesi granulomatososa dan pada Tb disebut tuberkel (Djojodibroto, 2009).

Fokus inisial atau fokus primer yang meradang bersama kelenjar limfa yang meradang disebut kompleks primer. Selanjutnya, fokus primer yang mengalami klasifikasi bersama pembesaran nodus limfa disebut kompleks Ghon. Selain pada tuberkulosis, proses terjadinya granuloma juga dapat ditemukan pada penyakit sarkoidosis. Namun pada sarkoidosis, granuloma tidak mengalami kaseasi dan tidak disebut juga tuberkel. Pada orang yang berhasil mengatasi fokus infeksi primer dan tidak sakit, ternyata tidak semua basil tuberkulosis tersingkir dari tubuh atau tidak dapat dibunuh. Basil tuberkulosis ini dapat berada di dalam tubuh dalam waktu yang lama bahkan sampai puluhan tahun dalam keadaan dorman. Hanya 10% orang yang terinfeksi basil TB yang memberikan gejala (Djojodibroto, 2009).

Terdapat kemungkinan bahwa pada awal stadium infeksi primer, ada beberapa basil TB yang menyebar melalui aliran darah ke tempat lain di luar lesi inisial. Basil TB yang keluar dari lesi inisial akan terdampar pada suatu tempat dan akan berkembang biak di tempat yang baru tersebut (*secondary settlement*). *Secondary settlement* dapat terjadi di apeks paru, ginjal, ujung tulang panjang, dan otak. Akan tetapi, *secondary settlement* yang paling sering adalah di apeks paru. Walaupun terdapat basil TB yang menyebar, jika daya tahan tubuh prima, individu ini tidak menderita tuberkulosis. Pada beberapa penderita tuberkulosis yang sangat lemah daya tahan tubuhnya, *secondary settlement* dapat terjadi diseluruh tubuh dan menderita tuberkulosis miliar (Djojodibroto, 2009).

Patogenesis seperti yang disebutkan di atas hanya berlaku pada individu yang belum pernah kemasukan basil TB sehingga istilah infeksi primer, lesi inisial, fokus inisial, dan kompleks primer hanya akan digunakan jika sedang membahas tentang perjalanan proses penyakit paru pada individu yang belum pernah mengenal basil TB atau belum punya imunitas terhadap basil TB (Djojodibroto, 2009).

## 2) Tuberkulosis Pasca Primer (Infeksi Sekunder)

Individu yang pernah mengalami infeksi primer biasanya mempunyai mekanisme daya kekebalan tubuh terhadap basil TB, hal ini dapat terlihat pada tuberkulin yang menimbulkan hasil reaksi positif. Jika orang sehat yang pernah mengalami infeksi primer mengalami penurunan daya tahan tubuh, ada kemungkinan terjadi reaktivasi basil TB yang sebelumnya berada dalam keadaan dorman. Reaktivasi biasanya terjadi beberapa tahun setelah infeksi primer. Penurunan daya tahan tubuh dapat disebabkan oleh bertambahnya umur (proses menua), alkoholisme, defisiensi nutrisi, sakit berat, diabetes melitus dan HIV/AIDS (Djojodibroto, 2009).

### 3. Pengobatan TB

#### a. Tujuan pengobatan TB adalah:

- 1) Menyembuhkan pasien dan memperbaiki produktivitas serta kualitas hidup
- 2) Mencegah terjadinya kematian oleh karena TB atau dampak buruk selanjutnya
- 3) Mencegah terjadinya kekambuhan TB
- 4) Menurunkan risiko penularan TB
- 5) Mencegah terjadinya dan penularan TB resisten obat  
(Kemenkes RI, 2016).

#### b. Prinsip Pengobatan TB

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB. Pengobatan TB merupakan salah satu upaya paling efisien untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari kuman TB. Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip (Kemenkes RI, 2016):

- 1) Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan OAT yang tepat mengandung minimal 4 obat untuk mencegah terjadinya resistensi
- 2) Diberikan dalam dosis yang tepat
- 3) Ditelan secara teratur dan diawasi secara langsung oleh PMO (Pengawas Menelan Obat) sampai selesai pengobatan
- 4) Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang cukup, terbagi dalam dua tahap yaitu tahap awal serta tahap lanjutan untuk mencegah kekambuhan

#### c. Tahapan pengobatan TB

Pengobatan TB harus selalu meliputi pengobatan tahap awal dan tahap lanjutan yaitu (Kemenkes RI, 2016):

##### 1) Tahap awal

Pengobatan diberikan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap ini adalah dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pengobatan tahap awal pada semua

pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan. Pada umumnya dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya penyulit, daya penularan sudah sangat menurun setelah pengobatan selama 2 minggu pertama.

## 2) Tahap Lanjutan

Pengobatan tahap lanjutan merupakan tahap yang penting untuk membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh khususnya kuman persister sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan.

## d. Panduan OAT

Panduan OAT yang digunakan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia adalah:

### 1) Kategori-1 : 2 (HRZE)/4(HR)3

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien baru:

- a) Pasien TB paru terkonfirmasi bakteriologis
- b) Pasien TB paru terdiagnosis klinis
- c) Pasien TB ekstra paru (Kemenkes RI, 2016)

### 2) Kategori-2 : 2 (HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien BTA positif yang pernah diobati sebelumnya (pengobatan ulang)

- a) Pasien kambuh
- b) Pasien gagal pada pengobatan dengan bantuan OAT kategori 1 sebelumnya
- c) Pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (*lost to follow-up*) (Kemenkes RI, 2016)

## 4. Ginjal

Manusia memiliki dua ginjal yang terletak pada dinding posterior abdomen, di luar rongga peritoneum. Berat ginjal pada orang dewasa kira-kira 150 gram dan kira-kira seukuran kepalan tangan. Setiap ginjal bagian sisi medialnya merupakan daerah lekukan yang disebut *hilum*, yaitu tempat lewatnya arteri dan vena renalis, cairan limfatik, suplai saraf, dan ureter yang membawa urin akhir dari ginjal menuju kandung kemih, tempat disimpannya urin hingga dikeluarkan. Kedua ginjal manusia dilingkupi oleh kapsul fibrosa

yang keras yang berfungsi untuk melindungi struktur dalamnya yang rapuh (Guyton, 2011).

#### a. Fungsi Ginjal

Ginjal merupakan salah satu organ yang mempunyai fungsi vital bagi kehidupan manusia karena selain mempertahankan keseimbangan cairan sebagai fungsi utama, ginjal juga mempunyai fungsi-fungsi yang memengaruhi fungsi organ tubuh yang lain. Penyakit yang disebabkan oleh gangguan fungsi ginjal yang paling serius ditemukan adalah gagal ginjal. Penjelasan secara umum fungsi ginjal adalah sebagai berikut:

##### 1) Mengatur volume cairan dalam tubuh

Kelebihan cairan akan direspons oleh ginjal dengan meningkatkan laju filtrasi glomerulus atau *Glomerulo Filtrasi Rate* sehingga cairan yang masuk ke tubulus proksimal lebih banyak. Karena jumlah cairan tubuh dianggap lebih maka ADH yang dihasilkan oleh kelenjar hipofise posterior sedikit diproduksi sehingga permeabilitas tubulus proksimal dan distal menurun dan hampir tidak ada cairan yang direabsorpsi. Keadaan ini membuat pengeluaran cairan lewat urine atau produksi urine meningkat sehingga cairan tubuh menjadi seimbang. Urine pada keadaan kelebihan cairan biasanya bertekstur encer dalam jumlah yang besar. Kondisi kekurangan cairan direspons sebaliknya, yaitu merangsang kelenjar hipotalamus untuk meningkatkan produksi ADH dari kelenjar hipofise posterior. Peningkatan ADH menyebabkan peningkatan permeabilitas dan reabsorpsi cairan di tubulus untuk dikembalikan ke sel-sel tubuh dan vaskuler supaya sel-sel tubuh tidak semakin kekurangan cairan. Kondisi ini menyebabkan urine yang diekskresikan berkurang dan konsentrasi urine yang keluar lebih pekat sehingga susunan dan volume cairan tubuh dapat dipertahankan dan relatif normal.

##### 2) Mengatur keseimbangan osmotik dan mempertahankan keseimbangan ion plasma

Tekanan osmotik memengaruhi perpindahan cairan dan elektrolit. Bila terjadi pemasukan yang berlebihan maka ginjal akan berusaha

mengeluarkan elektrolit lebih banyak dan menahan di dalam cairan bila jumlah sedikit. Pada penyakit pendarahan, diare, dan muntah, ginjal akan meningkatkan ekskresi ion-ion yang penting, misalnya Na, KCL, Ca, dan fosfat.

3) Mengatur keseimbangan asam basa cairan tubuh

Campuran makanan (*mixed diet*) menghasilkan urine yang bersifat agak asam. Namun, apabila banyak makan sayur-sayuran maka urine akan bersifat basa. pH yang kurang dari 6 disebabkan oleh hasil akhir metabolisme protein. pH urine bervariasi antara 4,8-8,2. Ginjal juga mengekskresi urine sesuai dengan perubahan pH darah.

4) Ekskresi sisa-sisa hasil metabolisme

Ureum, asam urat, kreatinin, zat-zat toksik, obat-obatan, hasil metabolisme hemoglobin dan bahan kimia asing (pestisida) akan dikeluarkan oleh ginjal bersama urine (Diyono, 2019).

## 5. Ureum

Nitrogen non protein meliputi ureum, asam urat, kreatinin, dan sejumlah senyawa kurang penting. Pada umumnya ini adalah sisa metabolisme protein dan harus dikeluarkan dari tubuh untuk memastikan tetap berlangsungnya metabolisme protein dalam sel. Konsentrasi zat-zat ini, khususnya ureum, dapat meningkat sampai 10 kali normal selama 1 sampai 2 minggu setelah gagal ginjal total. Pada gagal ginjal kronis, peningkatan konsentrasi kira-kira sebanding dengan jumlah penurunan nefron fungsional. Oleh karena itu, pengukuran konsentrasi zat-zat tersebut, khususnya ureum kreatinin, merupakan cara yang penting untuk menilai tingkat gagal ginjal (Guyton dan Hall, 2014).

Ureum merupakan produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah kemudian difiltrasi oleh glomerulus. Pengukuran ureum serum dapat dipergunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan nitrogen, menilai progresivitas penyakit ginjal, dan menilai hasil hemodialisis (Verdiansah, 2016).

Nilai normal konsentrasi ureum adalah 20-40 mg/dl. Ureum merupakan produk nitrogen terbesar dalam tubuh yang dikeluarkan melalui ginjal yang berasal dari diet dan protein endogen yang telah difiltrasi oleh glomerulus dan sebagian direabsorpsi oleh tubulus. Ureum akan lebih banyak lagi direabsorpsi pada keadaan urine lambat atau terganggu (dehidrasi) (Sudoyo, 2007).

Peningkatan ureum dalam darah disebut azotemia. Kondisi gagal ginjal yang ditandai dengan kadar ureum plasma sangat tinggi dikenal dengan istilah uremia (Verdiansah, 2016). Peningkatan kadar ureum dapat terjadi prerenal, renal, dan postrenal. Penyebab prerenal dapat karena penurunan perfusi ginjal (gagal jantung kongestif, syok, pendarahan, dehidrasi), peningkatan katabolisme protein atau diet tinggi protein. Peningkatan renal karena penyakit ginjal seperti gagal ginjal, nefritis glomerular, dan tubular nekrosis. Peningkatan kadar ureum postrenal dapat karena obstruksi saluran kemih misalnya oleh urolitiasis (Setiati dkk, 2014).

## 6. Kreatinin

Kreatinin merupakan hasil pemecahan kreatin fosfat otot, diproduksi oleh tubuh secara konstan tergantung massa otot. Kadar kreatinin berhubungan dengan massa otot, menggambarkan perubahan kreatinin dan fungsi ginjal. Kadar kreatinin relatif stabil karena tidak dipengaruhi oleh protein dari diet. Ekskresi kreatinin dalam urin dapat diukur dengan menggunakan bahan urin yang dikumpulkan selama 24 jam.

*The National Kidney Disease Education Program* merekomendasikan penggunaan serum kreatinin untuk mengukur kemampuan filtrasi glomerulus yang digunakan untuk memantau perjalanan penyakit ginjal. Diagnosa gagal ginjal dapat ditegakkan saat nilai kreatinin serum meningkat di atas nilai rujukan normal (Verdiansah, 2016).

Pengukuran Konsentrasi kreatinin dalam darah (serum) digunakan untuk mengukur fungsi ginjal, tingkat kerusakan ginjal, dan memantau penyakit ginjal. Pada orang sehat, produksi kreatinin dalam darah dan ekskresinya melalui ginjal berlangsung secara parallel dan relatif konstan.

Perubahan fungsi ginjal akan menghambat ekspresi kreatinin sehingga kadarnya meningkat pada kerusakan ginjal (Nugraha, 2018).

Nilai rujukan untuk kreatinin adalah 0,6-1,3 mg/dl untuk laki-laki dan 0,5-1,0 mg/dl untuk perempuan. Pembentukan kreatinin harian umumnya tetap, dengan pengecualian pada cedera fisik berat atau penyakit degeneratif yang menyebabkan kerusakan masif pada otot (Sacher, 2002).

#### **7. Hubungan Obat Anti Tuberkulosis dengan Kadar Ureum dan Kreatinin**

Salah satu efek samping yang bisa terjadi dari penggunaan OAT yaitu efek nefrotoksik. Nefrotoksik atau *nephrotoxic* merupakan sifat toksik atau destruktif terhadap sel-sel pada ginjal. Obat anti tuberkulosis (OAT) yang memiliki sifat nefrotoksik diantaranya adalah rifampisin dan streptomisin (Setiabudy, 2007). Rifampisin merupakan obat anti tuberkulosis yang mempunyai efek nefrotoksik dengan insiden nefrotoksik bervariasi antara 1,8% sampai 16% dari kasus gangguan ginjal akut (GGA), reaksi awal nefrotoksik dapat ditemukan dalam waktu 13 hari setelah pengobatan. Rifampisin akan membentuk kompleks antibodi di pembuluh darah ginjal yang dapat menyebabkan endoteliosis glomerular. Penumpukan kompleks antibodi di pembuluh darah akan berdampak pada penyempitan pembuluh darah dan iskemia tubulus sehingga menyebabkan nekrosis tubulus dan penurunan fungsi ginjal (Singh; Ganguli; Prakash, 2003).

Streptomisin merupakan golongan aminoglikosida yang penggunaannya sangat luas terutama untuk pengobatan infeksi gram negatif, namun penggunaannya dibatasi karena sifat nefrotoksitasnya. Angka kejadian nefrotoksik pada kegagalan fungsi ginjal akibat pemakaian aminoglikosida bisa mencapai 50%, reaksi nefrotoksik dapat ditemukan dalam waktu 14 hari setelah pengobatan. Mekanisme nefrotoksik terjadi ketika aminoglikosida masuk ke dalam korteks ginjal dan tubulus proksimal, melalui proses endositosis, aminoglikosida berikatan dengan lisosom dan membentuk *myeloid bodies/secondary lysosome*. Kemudian membran lisosom pecah dan melepaskan asam hidrolases yang mengakibatkan kematian sel sehingga menyebabkan penurunan fungsi dari ginjal (Singh; Ganguli; Prakash, 2003).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ahmed dkk (2012) tentang *Evaluation Of The Effect Of Antituberculous Drugs On The Liver And Renal Functions' Tests In A Sudanese Cohort* didapatkan hasil *p-value* kadar ureum menunjukkan 0,001 ( $<0,05$ ). Sedangkan hasil *p-value* kadar kreatinin menunjukkan 0,002 ( $<0,05$ ). Pada penelitian tersebut menunjukkan pemberian OAT dapat meningkatkan konsentrasi ureum dan kreatinin plasma secara signifikan.

Kreatinin merupakan senyawa anhidrida siklik yang merupakan produk akhir dari penguraian fosfo kreatin. Senyawa ini disekresikan melalui urin, yang mana pengukuran laju ekskresinya dipakai sebagai indikator terhadap fungsi ginjal. Fungsi dari ginjal dapat diketahui dengan mengukur kadar kreatinin yang ada dalam darah. Semakin tinggi kadar kreatinin yang ada di dalam darah maka menunjukkan menurunnya fungsi dari ginjal. Salah satu fungsi ginjal sebagai organ ekskresi yaitu mengekskresikan produk akhir nitrogen dari metabolisme protein, produk tersebut terutama ureum (urea), asam urat, dan kreatinin. Pasien yang memiliki penyakit ginjal laju filtrasi glomerulusnya sangat menurun, dalam konsentrasi ureum plasmanya sangat meningkat (Pratiwi, 2019).

Penelitian yang dilakukan Febrian Muhammad (2017) tentang *Perbedaan Kadar Ureum dan Kreatinin Sebelum, Dua Bulan, Dan Enam Bulan Sesudah Pemberian OAT KDT Pada Pasien Tuberkulosis Paru Di RSUD Budhi Asih Tahun 2017*, hasil penelitian menunjukan bahwa terdapat perbedaan kadar ureum dan kreatinin pada bulan 0-2 dan 2-6 dengan *p-value* 0,000 ( $<0,05$ ) untuk ureum, *p-value* untuk kreatinin adalah 0,000 ( $<0,05$ ) pada bulan 0-2 dan 0,018 ( $<0,05$ ) pada bulan 2-6.

## **B. Hipotesis Penelitian**

$H_0$  : Tidak ada hubungan pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) dengan kadar ureum dan kreatinin pada penderita TB paru secara studi pustaka.

$H_i$  : Ada hubungan pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) dengan kadar ureum dan kreatinin pada penderita TB paru secara studi pustaka.

**C. Variabel Penelitian**

Variabel Bebas

Obat Anti Tuberkulosis

Variabel Terikat

Kadar Ureum dan Kreatinin

