

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

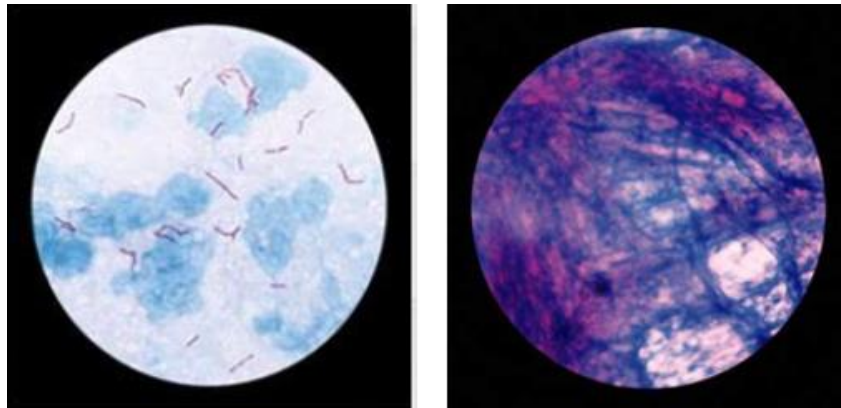
1. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis (MTB) merupakan mikobakteri penyebab utama tuberculosis pada manusia. Terdapat beberapa spesies *Mycobacterium*, antara lain: *M.tuberculosis*, *M.africanum*, *M. bovis*, *M. leprae*. Bakteri ini dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA). Kelompok *Mycobacterium* selain *M.tuberculosis* yang dapat menimbulkan gangguan pada saluran nafas dikenal sebagai *Mycobacterium Other Than Tuberculosis (MOTT)* yang terkadang bisa mengganggu penegakan diagnosis dan pengobatan TB (Kemenkes RI, 2020).

Tuberculosis adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga sering dikenal dengan Basil Tahan Asam (BTA). Sebagian besar kuman TB sering ditemukan menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB paru, namun bakteri ini juga memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya (Kemenkes RI, 2019).

Mycobacterium tuberculosis berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung, tidak berspora dan tidak berkapsul. Bakteri ini berukuran lebar 0,3 – 0,6 μm dan panjang 1 – 4 μm . Dinding *M. tuberculosis* sangat kompleks, terdiri dari lapisan lemak cukup tinggi (60%) (Isbaniyah dkk, 2021).

Pewarnaan metode Ziehl-Neelsen stain terhadap *Mycobacterium tuberculosis* akan menunjukkan bakteri berwarna merah dengan latar belakang jernih dan bakteri lainnya berwarna biru.



Sumber : Kemenkes RI, 2012

Gambar 2.1 Bakteri Tuberculosis dalam pewarnaan ziehl-neelsen yang baik dan tidak baik

Klasifikasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah sebagai berikut:

Kingdom : Bacteria

Phylum : Actinobacteria

Ordo : Actinomycetales

Subordo : Corynebacterineae

Family : Mycobacteriaceae

Genus : Mycobacterium

Spesies : *Mycobacterium tuberculosis* (Wardani, 2021).

2. Tuberculosis Paru

Tuberculosis (TB) paru merupakan infeksi kronis yang disebabkan oleh *M.tuberculosis*, kuman aerob yang sering menginfeksi jaringan yang memiliki kandungan oksigen tinggi. *M.tuberculosis* merupakan batang tahan asam gram positif, serta dapat diidentifikasi dengan pewarnaan asam yang secara mikroskopis disebut Basil Tahan Asam (BTA). Dinding sel *M. tuberculosis* kaya lipid dan lapisan tebal peptidoglikan yang mengandung asam mikolik yang menyebabkan pertumbuhan *M. tuberculosis* menjadi lambat (Tabrani, 2017).

a. Patogenesis dan Penularan TB

Sumber penularan TB adalah pasien TB, terutama pasien yang mengandung kuman TB dalam dahaknya. Pada waktu batuk atau bersin,

pasien menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk percikan dahak (Droplet Nuclei/percik renik). Infeksi akan terjadi apabila seseorang menghirup udara yang mengandung percikan dahak yang infeksius. Sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3000 percikan dahak yang mengandung kuman sampai dengan 3500 *M. tuberculosis*, apabila bersin dapat mengeluarkan sebanyak 4500-1.000.000 *M. Tuberculosis* (Kemenkes RI, 2020).

Reaksi daya tahan tubuh akan terjadi setelah 6-14 minggu setelah infeksi. Lesi umumnya sembuh total namun dapat saja kuman tetap hidup dalam lesi tersebut (dorman). Suatu saat dapat aktif kembali tergantung daya tahan tubuh manusia. Penyebaran melalui aliran darah atau getah bening dapat terjadi sebelum penyembuhan lesi (Kemenkes RI, 2020).

Hal lain yang mempermudah penularan TB yaitu: Hunian padat, misalnya di penjara dan tempat-tempat pengungsian, Situasi sosial ekonomi yang tidak menguntungkan, misalnya kemiskinan, dan pelayanan kesehatan yang buruk, Lingkungan kerja, misalnya laboratorium klinik, rumah sakit (Kemenkes RI, 2020).

b. Gejala-gejala Klinis

Gejala klinis tuberculosis dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu gejala utama dan gejala tambahan :

1) Gejala utama

Batuk berdahak ≥ 2 minggu, batuk dapat bercampur darah, nyeri pada dada, nafas menjadi sesak.

2) Gejala tambahan

Badan lemas, penurunan nafsu makan, berat badan yang menurun, malaise, menggigil, demam, berkeringat di malam hari tanpa kegiatan fisik (Kemenkes, 2019).

c. Klasifikasi TB

Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomi dari penyakit :

a) Tuberculosis paru :

Tuberculosis paru adalah TB yang berlokasi pada parenkim (jaringan) paru. Milier TB dianggap sebagai TB paru karena adanya lesi pada

jaringan paru. Pasien yang menderita TB paru dan sekaligus juga menderita TB ekstra paru, diklasifikasikan sebagai pasien TB paru.

b) Tuberculosis ekstra paru:

Tuberculosis ekstra paru merupakan TB yang terjadi pada organ selain paru, misalnya pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kencing, kulit, sendi, selaput otak dan tulang. Linfadenitis TB di rongga dada (hilus dan atau mediastinum) atau efusi pleura tanpa terdapat gambaran radiologis yang mendukung TB pada paru, dinyatakan sebagai TB ekstra paru. Diagnosis TB ekstra paru dapat ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis. Diagnosa TB ekstra paru harus diupayakan secara bakteriologis dengan ditemukannya *mycobacterium tuberculosis* (Kemenkes RI, 2019).

3. Diagnosis Tuberculosis

a. Diagnosis TB paru

Semua suspek TB diperiksa 3 spesimen dahak dalam waktu 2 hari, yaitu sewaktu-pagi-sewaktu (SPS). Diagnosis TB Paru pada orang dewasa ditegakkan dengan ditemukannya kuman TB. Pada program TB nasional, penemuan BTA melalui pemeriksaan dahak mikroskopis merupakan diagnosis utama. Pemeriksaan lain seperti foto toraks, biakan dan uji kepekaan dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis sepanjang sesuai dengan indikasinya. Tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang khas pada TB paru, sehingga sering terjadi overdiagnosis (Kemenkes RI, 2019).

b. Diagnosis TB ekstra paru

Gejala dan keluhan tergantung organ yang terkena, misalnya kaku kuduk pada meningitis TB, nyeri dada pada TB pleura (Pleuritis), pembesaran kelenjar limfe superfisialis pada limfadenitis TB dan deformitas tulang belakang (gibbus) pada spondilitis TB dan lain-lainnya. Diagnosis pasti ditegakkan dengan pemeriksaan klinis, bakteriologis dan atau histopatologi yang diambil dari jaringan tubuh yang terkena (Kemenkes RI, 2019).

Diagnosis tuberculosis dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan bakteriologis, radiologis, dan pemeriksaan penunjang lainnya. Pelaporan hasil pemeriksaan mikroskopis dengan mengacu pada skala *International Union Against Tuberculosis and Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)*:

Tabel 2.1 *Grading BTA Pemeriksaan Mikroskopis berdasarkan IUATLD*

BTA Mikroskopis	Pelaporan
Tidak ditemukan BTA pada 100 lapangan pandang	0/negatif
Ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang (tuliskan jumlah BTA yang ditemukan)	Terdapat BTA (Scanty)
Ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang	1+
Ditemukan 1-10 BTA setiap 1 lapang pandang (periksa minimal 50 lapang pandang)	2+
Ditemukan ≥ 10 BTA dalam 1 lapang pandang (periksa minimal 20 lapang pandang)	3+

Sumber : Isbaniah dkk, 2021.

4. Pemeriksaan Laboratorium

a. Pemeriksaan Mikroskopis

Pemeriksaan dahak dilakukan selain berfungsi untuk penegakan diagnosis maupun, pemeriksaan ini juga bertujuan untuk menentukan potensi penularan dan menilai keberhasilan pengobatan.

b. Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) TB

Pemeriksaan tes cepat molekuler dengan metode Xpert MTB/RIF. TCM merupakan sarana untuk penegakan diagnosis, namun tidak dapat dimanfaatkan untuk evaluasi hasil pengobatan.

c. Pemeriksaan Biakan

Pemeriksaan biakan dapat dilakukan dengan media padat (*Lowenstein-Jensen*) dan media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis*.

d. Pemeriksaan penunjang lainnya

Pemeriksaan laboratorium diperlukan contoh uji dahak yang berkualitas. Pada faskes yang tidak memiliki akses langsung terhadap pemeriksaan TCM, biakan, dan uji kepekaan, diperlukan system transportasi contoh uji.

- 1) Pemeriksaan foto toraks
- 2) Pemeriksaan hispatologi pada kasus yang dicurigai TB ekstra paru (Kemenkes RI, 2020).

5. Pengobatan TB

a. Tujuan pengobatan TB adalah :

- 1) Menyembuhkan pasien, mempertahankan produktivitas serta kualitas hidup.
- 2) Mencegah kematian akibat TB aktif atau efek lanjutannya.
- 3) Mencegah kekambuhan TB.
- 4) Mengurangi risiko penularan TB kepada orang lain.
- 5) Mencegah terjadinya perkembangan dan penularan resistan obat (Kemenkes RI, 2019).

b. Prinsip pengobatan Tuberculosis meliputi :

- 1) Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan obat yang meliputi minimal 4 (empat) macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi terhadap OAT.
- 2) OAT diberikan dalam dosis yang tepat.
- 3) OAT ditelan secara teratur dan diawasi oleh pengawas menelan obat (PMO) hingga masa pengobatan selesai.
- 4) OAT harus diberikan dalam jangka waktu yang cukup, meliputi tahap awal/ fase intensif dan tahap lanjutan. Pada umumnya lama pengobatan TB paru tanpa komplikasi dan komorbid adalah 6 bulan. Pada TB ekstraparu dan TB dengan komorbid, pengobatan dapat membutuhkan waktu lebih dari 6 bulan (Kemenkes RI, 2019).

c. Tahapan pengobatan Tuberculosis

Pengobatan Tuberculosis terdiri dari 2 tahap, yaitu :

1) Tahap Awal/fase intensif,

Pada tahap awal penderita diberikan obat 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 resistan 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 (Kemenkes RI, 2019).

2) Tahap Lanjutan

Pada tahap lanjutan penderita mendapat jenis obat lebih sedikit, dan dalam jangka waktu yang lebih lama. Pengobatan tahap lanjutan bertujuan untuk membunuh sisa kuman TB yang tidak mati pada tahap awal sehingga dapat mencegah kekambuhan. Durasi tahap lanjutan berkisar antara 4 – 6 bulan (Kemenkes RI, 2019).

d. Panduan Obat Anti Tuberculosis

OAT yang digunakan terdiri dari isoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z), etambutol (E), dan streptomisin (S). Panduan OAT yang digunakan yaitu :

1) Kategori 1 : 2(HRZE)/4(HR)³ atau 2(HRZE)/4(HR).

Panduan OAT ini diberikan untuk pasien baru :

- a) Pasien TB paru terkonfirmasi TB paru.
- b) Pasien TB paru terdiagnosis klinis.
- c) Pasien TB ekstra paru.

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

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

- a) Pasien kambuh.
- b) Pasien gagal pengobatan dengan bantuan OAT kategori 1 sebelumnya.
- c) Pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (lost to follow-up) (Kemenkes RI, 2014).

6. Kadar Ureum dan Asam Urat

a. Ureum

1) Pengertian Ureum

Ureum adalah produk akhir dari metabolisme protein di dalam tubuh yang diproduksi oleh hati dan dikeluarkan lewat urin.

Pada gangguan ekskresi ginjal, pengeluaran ureum ke dalam urin terhambat sehingga kadar ureum akan meningkat di dalam darah. Di Laboratorium Klinik pada umumnya pemeriksaan kadar ureum memperkirakan beratnya kelainan fungsi ginjal (Fahmi, 2021).

Berasal dari asam amino yang telah diindih amonianya di dalam hati dan mencapai ginjal, dan diekskresikan rata-rata 30 gram sehari. Kadar ureum darah yang normal adalah 30 mg setiap 100 ccm darah, tetapi hal ini tergantung dari jumlah normal protein yang dimakan dan fungsi hati dalam pembentukan ureum (Andriyani dkk, 2015).

Pengukuran ureum serum dapat dipergunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan nitrogen, menilai progresivitas penyakit ginjal, dan menilai hasil hemodialisis. Metode penetapan ureum adalah dengan mengukur nitrogen. Di Amerika Serikat hasil penetapan ureum disebut sebagai nitrogen ureum dalam darah (blood urea nitrogen, BUN). Blood urea nitrogen (BUN) adalah pemeriksaan medis yang mengukur jumlah nitrogen urea yang ditemukan dalam darah. Hati menghasilkan urea dalam siklus urea sebagai produk limbah dari pencernaan protein. Darah manusia dewasa normal harus mengandung 6 hingga 20 mg/dL (2,1 hingga 7,1 mmol/L) nitrogen urea. Laboratorium individu akan memiliki rentang referensi yang berbeda karena pengujian yang digunakan dapat bervariasi antar laboratorium (Fahmi, 2021).

a. Asam Urat

1) Pengertian Asam Urat

Asam Urat adalah terjemahan dari kata *uric acid*. Asam urat merupakan zat berupa kristal putih sebagai hasil akhir atau sisa dari metabolisme protein dan penguraian senyawa purin dalam tubuh. Senyawa asam urat sukar larut di dalam air. Normalnya, asam urat itu akan larut

kembali di dalam darah dan disaring oleh ginjal, lalu dikeluarkan melalui urin. Selain itu, asam urat juga melalui feses dan keringat, namun jumlahnya tidak sebanyak yang keluar melalui urine atau air seni. Fungsi utama ginjal adalah membuang asam urat yang berlebih tersebut. Namun, jika terdapat gangguan ginjal atau fungsi ginjal tidak berjalan dengan baik, akan mengakibatkan asam urat terlalu banyak (hiperurisemia) sehingga tidak bisa larut kembali dalam darah (Mia, 2012).

Penyakit asam urat adalah penyakit akibat kelebihan asam urat dalam darah yang kemudian menumpuk dan tertimbun dalam bentuk kristal-kristal pada persendian (Mia, 2012).

2) Hiperuresemia

Peningkatan kadar asam urat dalam urin dan serum (hiperurisemia) bergantung pada fungsi ginjal, laju metabolisme purin, dan asupan diet dari makanan yang mengandung purin. Jumlah asam urat yang berlebihan di ekskresikan melalui urin. Masalah yang paling banyak terjadi berkaitan dengan hiperuresemia adalah gout. Kadar asam urat sering berubah dari hari kehari sehingga pemeriksaan kadar asam urat dapat diulang kembali setelah beberapa hari atau beberapa minggu (Kee, 2014).

Gout adalah masalah yang umum terjadi, berkaitan dengan kadar asam urat serum yang tinggi. Peningkatan kadar asam urat serum dapat menyebabkan terbentuknya deposit urat pada jaringan dan dalam cairan sinovial sendi. Kadar pH urine harus tetap dipertahankan basa untuk mencegah pembentukan batu asam urat di ginjal. Penurunan haluaran urine (<600 ml/24 jam) yang disertai dengan peningkatan kadar asam urat serum, dapat mengindikasikan penyakit ginjal. Melakukan pemeriksaan kadar kreatinin dan urea serum jika kadar asam urat serum meningkat dan haluaran urine menurun. Jika kadar urea, kreatinin, dan asam urat serum meningkat dan haluaran urine menurun, harus dicurigai terjadinya disfungsi ginjal. Keadaan ini juga dapat disebabkan oleh masalah klinis lainnya (Kee, 2014).

Asam urat dapat tertimbun di mana saja, baik sendi maupun jaringan sekitarnya. bahkan di ginjal, saluran kencing, jantung, telinga (berupa

benjolan putih), dan kelopak mata. Jika timbunan tersebut terjadi, akan mengakibatkan radang (gout) dan nyeri yang akut (Mia, 2012).

7. Efek Lamanya Mengonsumsi Obat Anti Tuberculosis Terhadap Kadar Ureum dan Asam Urat

a. Ureum

Urea meningkat dapat diakibatkan dari Pengobatan Obat Anti Tuberculosis. Konsumsi OAT Kombinasi Dosis Tetap yang terdiri dari isoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), dan Etambutol (E) diberikan setiap hari secara rutin selama 2 bulan (2HRZE) pada fase intensif. Lamanya pengobatan OAT memberikan efek samping, diantaranya efek minor yaitu gatal-gatal, kemerahan di kulit, urin kemerahan, rasa panas di kaki, nyeri sendi sampai efek mayor yaitu gagal ginjal.

Nefritis adalah peradangan pada ginjal yang terjadi karena infeksi bakteri penyakit pada nefron. Bakteri ini masuk melalui saluran pernafasan kemudian dibawah oleh darah ke ginjal. Karena infeksi ini nefron mengalami peradangan sehingga protein dan sel-sel darah yang masuk bersama urine primer tidak dapat disaring dan keluar bersama urine. Selain itu, nefritis dapat menyebabkan uremia. Berkurangnya kemampuan fungsi ekskresi pada ginjal ini yang menyebabkan senyawa-senyawa obat yang tidak termetabolisme akan dikeluarkan melalui ginjal dimana proses ekskresi obat dalam tubuh melibatkan tiga proses yaitu filtrasi glomerulus, Sekresi aktif di tubulus proksimal, Reabsorpsi pasif di sepanjang tubulus. Ketika di filtrasi glomerulus terjadi disfungsi pada ginjal dalam menghasilkan ultrafiltrat yaitu plasma minus protein, semua obat bebas akan keluar dalam ultrafiltrasi sedangkan yang terikat protein tetap tinggal dalam darah (Djasang, S. (2019).

b. Asam Urat

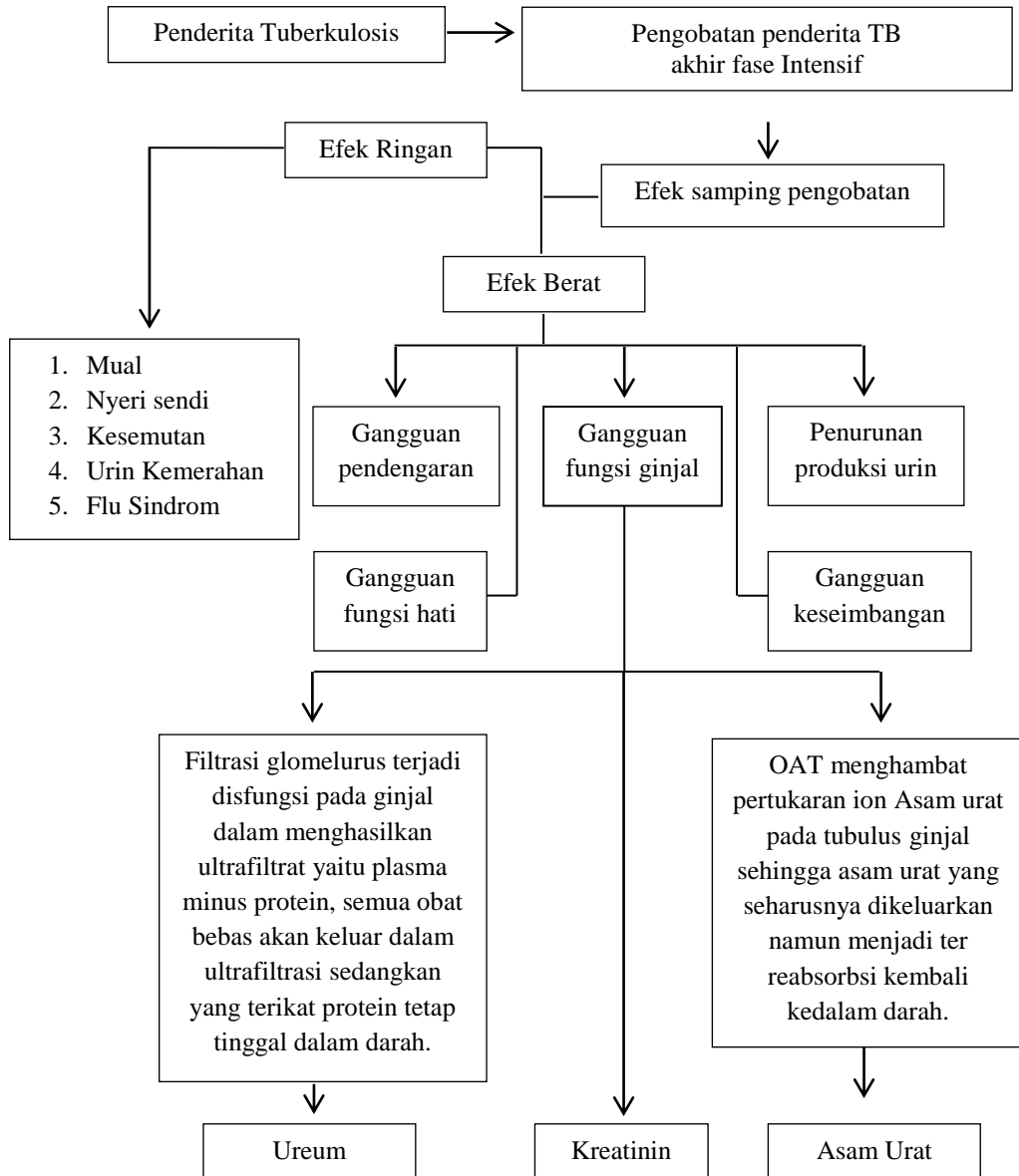
Obat anti tuberculosis (OAT) yang digunakan yakni Pirazinamid dan Etambutol akan menghambat pertukaran ion Asam urat pada tubulus ginjal sehingga asam urat yang seharusnya dikeluarkan namun menjadi ter reabsorpsi kembali kedalam darah. Pengkombinasian OAT Pirazinamid

dan Etambutol ini dapat meningkatkan reabsorpsi asam urat hingga 2x lipat.

Pirazinamid dan Ethambutol merupakan kombinasi ZE yang bersifat tuberkulostatik. Dimana obat pirazinamid memiliki metabolit (asam pirazinoat), dan Ethambutol memiliki 10% sisa metabolisme diantaranya asam karboksilat dan dapat menyebabkan hiperurisemia. Jumlah asam dalam tubuh dapat meningkat jika mengkonsumsi suatu asam atau suatu bahan yang diubah menjadi asam, dan dapat mengurangi ekskresi asam urat melalui ginjal Berdasarkan kerja obat Pirazinamid dan Etambutol memfasilitasi pertukaran ion di tubulus ginjal menyebabkan reabsorpsi berlebihan asam urat sehingga terjadi adanya gangguan pada metabolisme tubuh yang biasanya normal menjadi sangat terganggu. Inilah yang akan membuat kadar asam urat menjadi terus mengalami penumpukan dan akan sangat sulit dikurangi. Jika sudah seperti itu tanda-tanda asam urat seperti nyeri pada sendi, peradangan hingga bengkak pada area sendipun akan segera muncul dan menimbulkan hiperurisemia.

Peningkatan bermakna kadar asam urat serum pada pengobatan dengan OAT terutama terlihat selama 2 bulan pada fase intensif. Pemberian OAT 4 KDT, terdapat peningkatan bermakna kadar asam urat serum pada fase intensif, terutama pada minggu ke-4 dan relatif menetap pada minggu ke-8 pengobatan OAT – KDT. Pirazinamid dan Etambutol memfasilitasi pertukaran ion di tubulus ginjal menyebabkan reabsorpsi berlebihan asam urat sehingga menimbulkan hiperurisemia (Djasang, S. (2019).

B. Kerangka Teori



Sumber : Kee (2014); Kemenkes (2014)

C. Kerangka Konsep

Variabel Independen

Penderita TB dengan pengobatan fase intensif

Variabel Dependen

1. Kadar ureum
2. Kadar asam urat

D. Hipotesis Penelitian

Hipotesa : Terdapat perbedaan kadar ureum dan asam urat pada pasien tuberculosis paru sebelum dan sesudah pemberian obat anti tuberculosis (OAT) akhir fase intensif.