

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis

1. Pengertian

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Ada beberapa spesies *Mycobacterium*, antara lain : *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. leprae* dan sebagainya yang dikenal dengan bakteri tahan asam (BTA). *Mycobacterium tuberculosis* menular dari orang terinfeksi ke orang lain melalui udara (*airbone transmisi*). Bakteri tuberkulosis dapat menyebar melalui udara ketika penderita tuberkulosis batuk, berbicara atau bernyanyi sehingga orang terdekat beresiko terinfeksi tuberkulosis.

Tuberkulosis merupakan salah satu dari 10 penyakit paling mematikan di dunia. Diperkirakan 10 juta orang akan menderita tuberkulosis di seluruh dunia pada tahun 2019. Angka kejadian tuberkulosis di Indonesia adalah 8,5 per 10 juta penduduk. Angka kejadian tuberkulosis di Indonesia berjumlah 850.000 jiwa yang menjadikannya negara terbesar kedua jumlah penderita tuberkulosis setelah India.

Tuberkulosis dapat dibagi menjadi dua kelompok : tuberkulosis paru dan tuberkulosis luar paru. Tuberkulosis paru lebih sering terjadi dibandingkan tuberkulosis pada organ lain karena infeksi *Mycobacterium tuberculosis* biasanya terjadi melalui pernafasan. Tuberkulosis ekstra paru merupakan jenis tuberkulosis yang menyerang

organ tubuh selain paru-paru seperti : pleura, kelenjar getah bening, sendi tulang belakang, saluran kemih, susunan saraf pusat dan perut. Tuberkulosis ekstra paru menyerang seluruh organ tubuh (multiorgan).

2. Etiologi

Mycobacterium tuberculosis adalah agen penyebab tuberkulosis paru yang berukuran sangat kecil, bersifat aerobik, dapat bertahan hidup pada dahak kering dan limbah lainnya serta sangat mudah menular sehingga menyulitkan pasien untuk berinteraksi dengan pasien tuberkulosis paru lainnya. Penyakit ini ditularkan melalui pernafasan, batuk, bersin dan berbicara (*droplet infection*). Oleh karena itu, jika ada salah satu anggota keluarga yang mengidap TB paru aktif maka seluruh keluarga termasuk orang terdekat rentan terkena TB paru. Kontak dengan anggota keluarga yang tinggal serumah selama lebih dari tiga bulan, terutama kontak berlebihan seperti berciuman, berpelukan dan berbicara langsung dapat beresiko tertular TB paru. Berdasarkan hasil penelitian, 63,8% orang yang terdiagnosis TB paru disebabkan oleh kontak serumah dengan anggota keluarga atau orang tua yang mengidap TB paru (Wikurendra, 2010).

Tuberkulosis ditularkan dari orang yang sakit ke orang lain melalui udara. Ketika penderita TB paru batuk, bersin atau meludah, bakteri TB menyebar melalui udara. Bakteri ini dapat terhirup oleh orang-orang di sekitar orang yang terkena sehingga menyebabkan infeksi. Seseorang beresiko tertular *Mycobacterium tuberculosis* 5

hingga 10 kali sepanjang hidupnya. Orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah mempunyai risiko lebih tinggi terkena tuberkulosis. Tuberkulosis laten adalah suatu kondisi dimana tidak muncul gejala apapun meskipun bakteri tuberkulosis sudah terinfeksi. Penderita tuberkulosis laten tidak menular, namun jika sistem kekebalan tubuh melemah seseorang dapat terserang tuberkulosis aktif (Nortajulu, dkk., 2022).

3. Gejala

Menurut Amir (2012), gejala sistemik TB paru adalah :

- a. Penderita TB paru akan mengalami demam meskipun tidak melakukan aktivitas fisik, demam berlangsung dari sore hingga malam hari dan disertai keringat dingin setelah itu gejalanya hilang. Setelah beberapa bulan, demam dan gejala mirip flu kembali muncul lalu demamnya tampak hilang (Sambera & Hamisah, 2019).
- b. Gejala lainnya adalah malaise, rasa lelah yang kronis dan terus menerus disertai rasa tidak enak badan, lemas, lesu, nyeri, kehilangan nafsu makan, penurunan berat badan, pusing dan kelelahan. Gejala sistemik tidak hanya terjadi pada penderita TB paru, namun juga pada TB yang menyerang organ lain (Sambera & Hamisah, 2019).

Bagi pengidap HIV, batuk bukanlah gejala khas tuberkulosis sehingga batuk tidak selalu berlangsung lebih dari dua minggu. Gejala

klinis tuberkulosis dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu gejala pernafasan dan gejala sistemik. Gejala pernafasan antara lain batuk yang berlangsung lebih dari 3 minggu, batuk darah, sesak nafas dan nyeri dada. Gejala tersebut sangat bervariasi dimulai dari tanpa gejala hingga gejala yang sangat parah, tergantung kerusakan pada paru-paru. Gejala sistemik meliputi demam tinggi, kelelahan, kehilangan nafsu makan, berkeringat di malam hari dan penurunan berat badan (Permata Sari, 2020).

4. Cara Penularan

M. tuberculosis termasuk dalam kelompok bakteri tahan asam (BTA). Sumber penularan TB paru adalah penderita BTA positif. Ketika penderita TB paru batuk atau bersin, bakteri akan menyebar di udara dalam bentuk *droplet*. Sekali batuk atau bersin saja akan menghasilkan kurang lebih 3.000 droplet lendir. Percikan dahak dapat terbawa udara dan masuk ke paru-paru orang yang dekat dengan penderita TB paru dan bersarang. Infeksi dapat terjadi dimana saja, bahkan di rumah yang bersih sekalipun.

TB aktif pada satu orang dapat menulari 5 hingga 15 orang yang melakukan kontak dekat dengan penderita TB paru. Sekitar 45% kematian terjadi ketika TB paru tidak diobati dengan baik. Di lingkungan yang gelap dan lembab, percikan dapat bertahan beberapa jam. Kondisi lingkungan tempat tinggal penderita TB paru menjadi salah satu faktor penyebarannya. Ventilasi dapat mengurangi jumlah

percikan dan sinar matahari langsung dapat membunuh kuman (Kemenkes RI, 2022).

5. **Diagnosis Tuberkulosis Paru**

Diagnosis TB paru dapat ditegakkan berdasarkan gejala yang muncul, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

a. Pemeriksaan Dahak Mikroskopik Langsung

Pasien penderita TB diperiksa sampel dahak SP (Sewaktu Pagi) lalu diwarnai dengan menggunakan metode Ziehl Neelsen dengan interpretasi hasil standar *International Union Association Lung Tuberculosis Disease* (IUALTD) lalu ditetapkan sebagai penderita TB apabila minimal satu dari pemeriksaan sampel dahak SP mendapatkan hasil BTA Positif.

b. Tes Cepat Molekuler (TCM)

TCM adalah suatu program TB dalam mempercepat diagnosa penderita TB resisten obat. Waktu yang dibutuhkan untuk mendapatkan hasil diagnosa pasien dengan metode ini hanya 2 jam. Keunggulan dari metode TCM adalah sifatnya yang sensitif dan spesifik sehingga dapat mengidentifikasi keberadaan *M. tuberculosis* dan resistensi terhadap rifampisin secara simultan. Pemeriksaan ini tidak dapat digunakan sebagai bahan pemeriksaan lanjutan karena hanya dapat digunakan untuk mendiagnosis TB dan resistensi terhadap rifampisin secara cepat dan akurat.

c. Pemeriksaan Biakan dan Uji Kepekaan

Pemeriksaan TB melalui kultur dan identifikasi *M. tuberculosis* dapat membantu memberikan diagnosis definitif yang lebih akurat dibandingkan dengan pengujian TB lain. Kelebihan metode ini adalah memiliki sensitifitas yang tinggi metode kultur dibandingkan pemeriksaan mikroskopis sputum. Penggunaan media kultur dapat meningkatkan sensitifitas dan spesifitas pengujian TB terutama pada infeksi tahap awal, kasus *extrapulmonary tuberculosis* (EPTB) atau TB ekstrapulmonar dan pada kasus kegagalan pengobatan.

d. Pemeriksaan Dahak Mikroskopis Langsung

Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara mengumpulkan 3 spesimen dahak pasien dalam waktu 2 hari secara berurutan yaitu Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS) :

- 1) Sewaktu (S) : dahak dikumpulkan pada saat pasien yang diduga menderita TB datang pertama kali ke fasilitas layanan kesehatan. Pada saat pasien pulang akan diberikan wadah atau pot dahak untuk dikumpulkan dahak pagi pada hari kedua
- 2) Pagi (P) : dahak ditampung pada pagi hari setelah pasien bangun tidur. Dahak tersebut dikumpulkan pada hari kedua dirumah.
- 3) Sewaktu (S) : dahak dikumpulkan pada hari kedua setelah penderita menyerahkan pot atau wadah berisi dahak pagi.

6. Pengobatan Tuberkulosis

Salah satu cara pengendalian TB di Indonesia adalah melalui pengobatan. Pengobatan TB dibagi menjadi dua tahap, yaitu tahap awal

(tahap intensif) dan tahap lanjutan. Fase intensif berlangsung selama dua bulan dan fase lanjutan berlangsung selama 4 hingga 6 bulan ke depan. Kementerian kesehatan Indonesia telah menetapkan target tingkat keberhasilan pengobatan sebesar 90%. Pada tahun 2020, tingkat keberhasilan pengobatan TB secara nasional mencapai 82,7 % dan tujuan keberhasilan pengobatan belum tercapai.

Tujuan pengobatan TB adalah menyembuhkan pasien, meningkatkan produktivitas dan kualitas hidup, mencegah kematian akibat TB, mencegah kekambuhan, mencegah penularan TB kepada orang lain dan mencegah resistensi obat TB. Obat Anti Tuberkulosis (OAT) merupakan bagian penting dalam pengobatan TB. Kombinasi obat yang digunakan terdiri dari obat utama dan obat tambahan. Obat utama yang digunakan adalah rifampisin, isoniazid, pirazinamid, streptomisin dan etambutol.

Prinsip yang harus terpenuhi dalam pengobatan TB sebagai berikut :

- a. Pengobatan diberikan dengan bentuk panduan OAT yang tepat mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi obat.
- b. Dosis pemberian OAT harus tepat
- c. OAT ditelan secara teratur oleh pasien yang diawasi secara langsung oleh Pengawas Menelan Obat (PMO) sampai pengobatan selesai.

- d. Pemberian pengobatan dalam waktu yang cukup, terdiri dari tahap awal dan tahap lanjutan untuk mencegah terjadinya kekambuhan.

Pengobatan TB memiliki 2 tahapan, yaitu tahap awal (intensif) dan tahap lanjutan

- a. Tahap awal : pengobatan pada tahap ini diberikan setiap hari. Pengobatan pada tahap ini bertujuan untuk mengurangi jumlah bakteri dalam tubuh pasien dan mengurangi dampak bakteri yang mungkin sudah resisten pada pasien sebelum pengobatan. Pada tahap awal, seluruh pasien baru akan dirawat selama 2 bulan. Jika pengobatan diberikan dalam jangka waktu 2 minggu dan dilakukan secara teratur tanpa komplikasi, maka tingkat infeksi akan menurun.
- b. Tahap lanjutan : tahap yang penting dalam membunuh sisa kuman yang masih ada dalam tubuh pasien khususnya kuman persister sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah kekambuhan.

7. Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Tuberkulosis merupakan penyakit menular kronis yang masih menjadi masalah global yang mendesak dan penyebab kematian kedua setelah Human Immunodeficiency Virus (HIV). Kepatuhan pasien terhadap pengobatan TB paru berarti dunia berada pada jalur yang tepat untuk mencapai target tujuan Millenium Development Goals (MDGs) yaitu membalikkan epidemi TB pada tahun 2015 dengan angka kematian turun sebesar 45% dan diperkirakan 22 juta jiwa akan

terselamatkan melalui pengobatan TB paru. Sejak tahun 1995, Indonesia berhasil menurunkan jumlah kasus TB melalui strategi Directly Observed Treatment Short Cases (DOTS) yang dicanangkan WHO (Seniantara, dkk., 2018).

Obat anti tuberkulosis (OAT) dapat menjadi racun bagi tubuh jika dikonsumsi dalam jangka waktu lama. Mengonsumsi obat dalam jangka waktu yang lama dapat mempengaruhi organ tubuh terutama ginjal sebagai alat pengolahan atau ekskresi sehingga dapat menyebabkan gagal ginjal. Obat dikeluarkan dari tubuh tidak berubah melalui proses ekskresi atau diubah menjadi metabolit. Ginjal merupakan organ terpenting untuk ekskresi obat dan metabolitnya. Hilangnya sisa toksisitas obat yang diminum dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan kelainan ginjal, terutama akibat fungsi ginjal yang terus menerus sehingga mengakibatkan gangguan fungsi ginjal.

Salah satu kunci keberhasilan pengobatan TB adalah kepatuhan pasien. Alasan ketidakpatuhan pasien TB terhadap pengobatan adalah penggunaan obat dalam jangka panjang, efek samping dan kurangnya kesadaran pasien TB terhadap penyakit. Pasien TB yang menjalani pengobatan harus diberitahu efek samping obat anti tuberkulosis (OAT). Tingkat keparahan efek samping yang dialami pasien TB dapat berdampak pada kepatuhan pengobatan dan berujung pada penghentian pengobatan. Efek samping yang umum dari obat anti tuberkulosis (OAT) antara lain kehilangan nafsu makan, mual, sakit perut, nyeri

sendi, kesemutan atau rasa terbakar di kaki dan urin berwarna merah. Efek samping yang lebih serius mulai dari gatal dan kemerahan pada kulit, gangguan pendengaran, gangguan keseimbangan, gangguan penglihatan, penyakit kuning yang tidak diketahui penyebabnya, kebingungan dan muntah, purpura dan syok (Seniantara, dkk., 2018).

Angka kesakitan dan kematian akibat TB merupakan masalah serius, terutama akibat efek samping obat anti tuberkulosis (OAT). Kebanyakan pasien TB menganggap efek samping OAT yang terjadi selama pengobatan tidak dapat ditoleransi. Hal ini dapat mempengaruhi keberhasilan terapi obat. Penghentian terapi obat karena terjadinya efek samping dapat menyebabkan resistensi bakteri, peningkatan penyakit dan beban pasien. Kebanyakan pasien TB dapat menyelesaikan pengobatan tanpa efek samping. Namun, efek samping mungkin terjadi pada sejumlah kecil pasien TB. Efek samping yang paling umum terlihat pada pasien TB adalah urin berwarna merah (Seniantara, dkk., 2018).

Efek samping urin berwarna merah akibat proses metabolisme obat rifampisin. Rifampisin memang tidak berbahaya bagi penderitanya, namun cukup menimbulkan kekhawatiran bagi penderitanya. Rifampisin adalah kompleks antibiotik makrosiklik yang menghambat sintesis asam ribonukleat secara luas terhadap bakteri patogen. Efek samping rifampisin termasuk gangguan pencernaan, sindrom influenza, penyakit pernapasan, kelemahan otot, periode

menstruasi tidak teratur dan urin berwarna merah. Rifampisin mengalami sirkulasi hepatohepatik setelah diserap dari saluran cerna dan diekskresikan kedalam empedu. Isoniazid menyebabkan efek samping mual ketika pasien TB berhenti minum obat. Mekanisme kerja isoniazid mempengaruhi proses biosintesis lipid, protein, asam nukleat dan glikolisis (Abdulkadir, dkk., 2022).

B. Ureum

1. Pengertian

Ureum merupakan produk akhir katabolisme protein dan asam amino, diproduksi di hati, didistribusikan dalam darah melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler kemudian disaring oleh glomeruli dan dikeluarkan sebagian bila ekskresi urin terganggu. Ureum merupakan senyawa non protein nitrogen (NPN) yang ditemukan dalam konsentrasi tinggi (45%) dalam darah. Pola makan protein dan kemampuan ginjal untuk mengeluarkan ureum menentukan jumlah ureum dalam darah. Ketika ginjal rusak, urea menumpuk di dalam darah. Pemeriksaan uretra merupakan tanda dehidrasi dan gagal ginjal.

Ureum adalah produk limbah yang dihasilkan ketika protein dalam tubuh dipecah. Siklus ureum atau siklus ornitin adalah reaksi yang mengubah ammonia (NH_3) menjadi urea ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$). Reaksi kimia ini terjadi terutama di hati dan sebagian di ginjal. Hati merupakan pusat pengubahan amonia menjadi ureum dan berfungsi sebagai tempat penetralan racun. Ureum bersifat racun dan dapat membahayakan tubuh

jika terakumulasi di dalam tubuh. Peningkatan kadar ureum dalam darah mungkin mengindikasikan masalah ginjal.

2. Metabolisme Ureum

Ureum adalah produk limbah metabolisme protein akibat pertukaran protein, pemecahan terus menerus dan resistensi semua protein seluler. Ureum sebagian besar dibentuk di hati melalui pemecahan protein (asam amino) dan merupakan produk ekskresi utama metabolisme protein. Ureum terbentuk dari pemecahan protein terutama yang berasal dari makanan. Pada orang sehat yang banyak mengonsumsi makanan yang mengandung protein, kadar ureum biasanya berada di atas normal (Baron, 2005).

Kadar ureum yang rendah tidak dianggap abnormal karena menunjukkan rendahnya kadar protein dalam makanan atau peningkatan volume plasma. Bahkan tanpa adanya penyakit ginjal, tingkat keburaman meningkat seiring bertambahnya usia. Ketika fungsi ginjal menurun, kadar ureum meningkat sehingga meracuni sel-sel tubuh. (Baron, 2005).

Kadar ureum yang tinggi adalah salah satu gambaran abnormal yang utama dan penyebabnya dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

- a. Penyakit ginjal yang disertai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus yang menyebabkan kadar ureum menjadi tinggi.
- b. Obstruksi saluran keluar urine, misalnya kelenjar prostat yang membesar mengakibatkan kadar ureum menjadi tinggi.

- c. Pemecahan protein darah yang berlebihan.

Pada leukemia, pelepasan protein leukosit menyokong pada kadar ureum yang tinggi.

- d. Peningkatan katabolisme protein jaringan disertai dengan keseimbangan nitrogen yang negatif yaitu terjadi demam, tirotoksikosis koma diabetika atau setelah trauma ataupun operasi besar (Baron, 2005).

Penurunan kadar ureum antara lain disebabkan oleh penurunan sintesis akibat resistensi air. Tingkat anabolisme protein yang tinggi biasanya terjadi selama pengobatan androgen intensif, seperti pada kanker payudara atau dalam kasus malnutrisi protein jangka panjang (Baron, 2005).

3. Hubungan Ureum dengan Tuberkulosis

Ureum adalah produk akhir metabolisme protein. Ureum merupakan senyawa yang menunjukkan fungsi ginjal normal. Tes uretra selalu dilakukan untuk menilai fungsi ginjal pada pasien yang diduga mengalami gangguan ginjal. Penurunan kadar ureum dalam urin menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (fungsi penyaringan ginjal). Penurunan laju filtrasi glomerulus menyebabkan peningkatan ureum darah. Kadar ureum yang tinggi dapat menyebabkan syok uremik yang dapat berujung pada kematian (Heriansyah, dkk., 2019).

Obat anti tuberkulosis bersifat toksik di dalam tubuh karena mempengaruhi organ seperti ginjal selama masa pemberiannya dan

dapat menyebabkan gagal ginjal jika organ tersebut digunakan untuk pembuangan limbah berupa zat dan ekskresi. Ketika fungsi ginjal menurun, laju filtrasi glomerulus (fungsi filtrasi ginjal) menurun sehingga mengurangi jumlah ureum yang harus disaring oleh ginjal dan dikeluarkan melalui urin sehingga menyebabkan peningkatan zat ini dalam darah. Tingginya kadar ureum dalam darah yang tidak dapat dikeluarkan karena penurunan fungsi ginjal dapat menjadi racun bagi tubuh karena ureum merupakan produk sisa metabolisme protein akibat pertukaran protein yaitu akibat pemecahan dan resistensi semua protein seluler secara terus menerus.

Penurunan fungsi ekskresi ginjal dapat mengakibatkan senyawa obat dikeluarkan dari ginjal tanpa dimetabolisme. Proses ekskresi obat dalam tubuh melibatkan tiga proses : filtrasi glomerulus, sekresi aktif di tubulus proksimal dan reabsorpsi pasif di sepanjang tubulus. Ketika filtrasi terjadi di tubulus ginjal, terjadi kegagalan ginjal dalam memproduksi ultrafiltrat yaitu protein selain plasma. Semua obat bebas keluar selama ultrafiltrasi, namun obat yang terikat pada protein tetap berada di dalam darah. Konsentrasi urea dapat meningkat jika ekskresi ureum yang tertahan dalam darah terganggu. Peningkatan kadar ureum disebabkan oleh pengobatan dengan obat tuberkulosis.

Peningkatan kadar ureum diatas batas normal dapat disebabkan oleh rifampisin yang merupakan antibiotik penyebab nefritis interstisial, yaitu peradangan sel ginjal yang bukan bagian dari unit pengumpul

cairan. OAT diminum dalam bentuk kombinasi dosis tetap yang terdiri dari isoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z) dan etambutol (E) yang diberikan secara teratur (2HRZE) setiap hari selama dua bulan selama fase intensif. Oleh karena itu, pengawasan langsung oleh pengawas minum obat (PMO) diperlukan untuk memastikan kepatuhan pasien.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian