

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis

1. Definisi tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit infeksi kronik menular yang disebabkan oleh bakteri berbentuk batang, *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk batang dan tahan asam sehingga sering dikenal dengan istilah Basil Tahan Asam (BTA). Sebagian besar *Mycobacterium tuberculosis* sering ditemukan menginfeksi paru – paru (TB paru), tetapi bakteri ini memiliki kemampuan untuk menginfeksi organ lain (TB ekstra paru) seperti tulang, kelenjar limfa, pleura dan organ lainnya. (Kemenkes.RI, 2019).

Mycobacterium tuberculosis adalah kuman aerob obligat yang berukuran 0,2-0,4 x 2-10 µm, bersifat non motil, tahan asam, Gram – positif, tidak memiliki endospora dan kapsul serta dapat tumbuh pada suhu 37⁰ C dengan waktu pertumbuhan 2 – 60 hari. Kelompok bakteri ini memiliki karakteristik unik yaitu dinding sel yang kaya akan lipid dan lapisan peptidoglikan yang tebal mengandung asam mikolat, arabinogalaktan, dan lipoarabinomanan yang tidak ditemukan pada bakteri lainnya (Astriany dkk., 2017).

2. Epidemiologi tuberkulosis

Menurut Laporan Tuberkulosis Global (World Health Organization, 2022), tuberkulosis termasuk satu dari 10 penyebab penyakit penyebab kematian di dunia selama tahun 2019. Secara geografis, pada data tahun 2021 sebagian besar kasus TB berada di wilayah Asia Tenggara (45%), Afrika (23%) dan Pasifik Barat (18%), dengan bagian yang lebih kecil di Mediterania Timur (8,1%),

Amerika (2,9%) dan Eropa (2,2%). Delapan negara yang menyumbang kasus terbanyak tuberkulosis yaitu India (28%), Indonesia (9,2%), Cina (7,4%) Filipina (7,0%), Pakistan (5,8%), Nigeria (4,4%), Bangladesh (3,6%) dan Republik Kongo (2,9%). Diperkirakan sebanyak 10,6 juta orang di dunia yang meninggal dikarenakan tuberkulosis pada tahun 2021. Tuberkulosis dapat menyerang siapa saja tanpa memandang umur dan jenis kelamin, dari seluruh kasus tuberkulosis selama tahun 2021. Kasus tuberkulosis menyerang sebanyak 56,5% pria dewasa, 32,5% wanita dewasa dan 11% menyerang anak – anak (<15 tahun) (World Health Organization, 2022).

Tuberkulosis menyerang sebagian orang dewasa pada usia produktif, tetapi tidak menutup kemungkinan risiko pada setiap kelompok umur. Tercatat lebih dari 80% kasus dan kematian yang tercatat di negara yang berpenghasilan rendah dan menengah. Penggunaan rokok tembakau dan alkohol dapat juga meningkatkan risiko penyakit tuberkulosis. Pada tahun 2021 tercatat sebanyak 0,74 juta kasus TB disebabkan oleh penggunaan alkohol dan 0,63 juta kasus disebabkan oleh merokok (World Health Organization, 2022). Beberapa faktor risiko lainnya yang dapat mempengaruhi kejadian tuberkulosis yaitu :

1. Jenis kelamin

Jenis kelamin seseorang merupakan faktor risiko penyakit tuberkulosis. Di Indonesia, jumlah kasus tuberkulosis pada laki-laki lebih tinggi dibanding dengan perempuan. Laki-laki lebih berisiko tinggi untuk menderita tuberkulosis daripada perempuan (Pangaribuan dkk., 2020). Kecenderungan penyakit tuberkulosis pada laki-laki dipengaruhi oleh gaya hidup, perbedaan sistem biologis, perbedaan peran gender dan perbedaan risiko terpapar (Azhar dan Perwitasari, 2013).

2. Umur

Umur dapat mempengaruhi risiko terjadinya tuberkulosis. Semakin tua umur maka risiko untuk terjangkit penyakit tuberkulosis semakin tinggi. Umur yang semakin menua maka daya tahan tubuh akan semakin menurun sehingga mudah terkena penyakit. Orang dengan umur ≥ 55 tahun mempunyai risiko 1,73 kali lebih besar dibandingkan dengan orang dengan kelompok umur 15 – 34 tahun (Pangaribuan dkk., 2020).

3. Pendidikan

Faktor pendidikan juga akan mempengaruhi risiko penyakit tuberkulosis. Orang dengan tingkat pendidikan <SMP mempunyai risiko hampir 1,5 kali untuk terjangkit tuberkulosis dibandingkan dengan orang dengan pendidikan >SMP. Tingkat pendidikan akan berpengaruh pada pengetahuan seseorang mengenai rumah yang memenuhi syarat kesehatan dan pengetahuan akan penyakit tuberkulosis (Pangaribuan dkk., 2020). Pendidikan merupakan dasar terbentuknya perilaku seseorang yang mempengaruhi status kesehatan. Seseorang yang memiliki tingkat pendidikan tinggi akan memiliki sikap dan pengetahuan yang baik mengenai kesehatan sehingga akan memengaruhi perilaku untuk hidup sehat (Azhar dan Perwitasari, 2013).

4. Daerah tempat tinggal

Jika ditinjau dari tempat tinggal, orang yang tinggal di daerah perkotaan memiliki 1,5 kali risiko untuk terjangkit penyakit tuberkulosis dibandingkan dengan orang yang tinggal di daerah pedesaan. Hal ini diakibatkan polusi dan pemukiman penduduk perkotaan yang sangat padat akan mempermudah seseorang untuk terjangkit tuberkulosis (Pangaribuan dkk., 2020).

5. Faktor lingkungan dan fisik rumah

Faktor lingkungan (kepadatan hunian, lantai rumah, ventilasi, dll) merupakan faktor risiko terhadap timbulnya tuberkulosis. Lingkungan fisik rumah memberi kontribusi pada derajat kesehatan penghuninya. Rumah yang sehat yakni rumah dengan tata udara yang baik, pencahayaan cukup, suhu dan kelembaban yang sesuai, jenis-lantai-umumnya dari bahan yang tidak kedap (Azhar dan Perwitasari, 2013). Upaya pengendalian lingkungan fisik yang baik adalah penyediaan air rumah tangga yang baik, pengaturan rumah sehat, pembasmian vektor penyakit, pengaturan pembuangan tinja, sampah dan air limbah, pengawasan polusi udara dan zat radiasi dari sisa gas radioaktif (Azhar dan Perwitasari, 2013)

6. Tinggal bersama penderita

Seseorang yang tinggal bersama penderita tuberkulosis akan berisiko tinggi dibandingkan orang yang tidak pernah tinggal dengan penderita tuberkulosis (Pangaribuan dkk., 2020). Penderita tuberkulosis dengan BTA positif dapat menularkan pada 10-15 orang lainnya sehingga kemungkinan kontak tertular tuberkulosis adalah 17% (Fitriani, 2013). Bakteri tuberkulosis menyebar melalui percikan yang dihasilkan oleh penderita ketika bersin, batuk ataupun meludah. Kuman dapat bertahan diudara beberapa jam dan bila terhirup akan masuk ke saluran pernafasan. Infeksi tuberkulosis diukur ketika seseorang menghirup udara yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis* (Azhar dan Perwitasari, 2013).

7. Perilaku

Adapun faktor perilaku seperti kebiasaan meludah sembarangan, tidak membuka kamar tidur setiap hari, tidak menjemur kasur setiap hari dan makan minum sepiring dengan penderita tuberkulosis (Azhar dan Perwitasari, 2013).

1. Patogenesis tuberkulosis

Mycobacterium tuberculosis diidentifikasi oleh Robert Koch sebagai agen penyebab penyakit tuberkulosis hampir 130 tahun yang lalu (Philips dan Ernst, 2012). Sebagai agen penyebab tuberkulosis, *Mycobacterium tuberculosis* menyebar melalui udara ketika penderita tuberkulosis menularkan bakteri tersebut melalui batuk, misalnya. Sebagai agen infeksius, *Mycobacterium tuberculosis* menginfeksi manusia terutama melalui selaput lendir saluran pernafasan (Syafa'ah dan Yudhawati, 2016). Pasien pengidap TB terutama dengan BTA positif dapat mudah menularkan penyakitnya ke lingkungan sekitar, diperkirakan 65% orang yang dekat dengan penderita akan tertular dari pasien dengan BTA positif. Daya tahan tubuh seseorang berpengaruh terhadap timbulnya penyakit ini, seiring bertambahnya usia dan penyakit penyerta bawaan menyebabkan melemahnya sistem imun akan menjadi ancaman bagi mereka yang terpapar atau kontak langsung dengan penderita tuberkulosis (Mertaniasih dkk., 2013).

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* masuk ke dalam saluran pernafasan melalui percikan aerosol (droplets) dan masuk ke distal alveolus dan diperkirakan pertama kali bertemu dan ditelan oleh makrofag alveolar (Philips dan Ernst, 2012). Saluran pernafasan merupakan pintu masuk utama bagi alergen, patogen dan berbagai partikel eksternal lainnya. Saluran nafas (*traktus respiratorius*) dimulai dari lubang hidung dan berlanjut hingga alveolus. Saluran pernafasan disusun oleh membran mukosa yang memiliki fungsi sebagai situs induksi, yakni tempat dimulainya respons imun mukosa yang akan memberikan pertahanan dari patogen (Syafa'ah dan Yudhawati, 2016).

Respon imun spesifik mukosa terhadap antigen dimulai oleh MALT (*Mucosal Associated Lymphoid Tissue*) yang berisi jaringan limfoid khusus yakni benda asing pada epitel permukaan diambil dan dibawa oleh sel *microfold* dan selanjutnya diteruskan oleh sel dendrit (DC) juga makrofag (Syafa'ah dan Yudhawati, 2016). Folikel MALT mengandung berbagai sel imunokompeten seperti sel B, sel T dan APC (*Antigen Presenting Cell*) yang diperlukan untuk inisiasi respons imun. Sel mukosa akan secara konstan membentuk barier fisik yang memiliki aktivitas anti mikroba untuk melakukan fungsi penghalangnya dan akan beradaptasi secara lokal dari antigen, mempertahankan homeostasis imun, dan memodulasi APC dan respons imun adaptif selama interaksi host dan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* berlangsung (Syafa'ah dan Yudhawati, 2016).

Jenis sel efektor imun utama saat infeksi tuberkulosis yaitu CD4+ dan CD8+ dari populasi sel T, serta makrofag alveolar dan sel dendrit. Sebagai patogen intraseluler, bakteri *Mycobacterium tuberculosis* berdiam di dalam vakuola makrofag inang. Sel T CD4+ terlibat dalam resistensi utama terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan memproduksi IFN- γ dan sitokin lain untuk mengaktifkan makrofag dalam pengendalian dan eliminasi *Mycobacterium tuberculosis*. Dalam kondisi normal, sel T CD4+ aktif 3-5 hari setelah infeksi awal, dan puncak aktivitas adalah 7-8 jam setelah infeksi. Selain sel T CD4+ dan sel T CD8+, subset sel T lainnya seperti sel T $\alpha\beta$ dan sel T $\gamma\delta$ juga ditemukan memainkan peran penting dalam imunitas mukosa terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Sel-sel T $\gamma\delta$ ini berlimpah pada permukaan mukosa dan epitel, misalnya; mereka mampu melisis makrofag yang terinfeksi dan menghentikan pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* (Syafa'ah dan Yudhawati, 2016).

Efisiensi makrofag untuk menghambat dan menghilangkan *Mycobacterium tuberculosis* intraseluler menentukan apakah pasien terinfeksi atau tidak. *Mycobacterium tuberculosis* dapat bertahan hidup dan tumbuh makrofag aktif atau dibunuh oleh sel inang melalui produksi intermediat nitrogen. *Mycobacterium tuberculosis* yang virulen dapat menghindari sistem kekebalan inang dan hidup serta bereplikasi dalam makrofag yang tidak aktif, sebagian dengan mengganggu perbaikan membran plasma makrofag (Syafa'ah dan Yudhawati, 2016). *Mycobacteria* yang bereplikasi dalam fagosit dilepaskan dari sel pertama menginfeksi rata-rata lebih dari dua sel yang sebelumnya tidak terinfeksi meningkatkan jumlah sel yang terinfeksi secara in vivo (Philips dan Ernst, 2012).

2. Gejala klinis tuberkulosis

Menurut (Kemenkes RI, 2019), gejala penyakit TB tergantung pada lokasi lesi. Gejala klinis tuberkulosis paru menunjukkan manifestasi klinis berikut :

- a. Batuk berdahak
- b. Batuk ≥ 2 minggu
- c. Batuk berdahak dapat disertai darah
- d. Nyeri dada
- e. Sesak nafas

Dengan gejala penyerta yakni :

- a. Malaise (perasaan kurang enak badan)
- b. Penurunan berat badan
- c. Nafsu makan menurun
- d. Demam
- e. Menggigil

- f. Berkeringat pada malam hari

3. **Klasifikasi dan tipe tuberkulosis**

Menurut Naga (2012), bentuk penyakit tuberkulosis dapat diklasifikasikan menjadi dua yakni tuberkulosis paru dan tuberkulosis ekstra paru.

- a. Tuberkulosis paru, merupakan bentuk penyakit TB yang sering dijumpai sekitar 80% dari penderita TB keseluruhan. Tuberkulosis paru dapat mudah tertular dari penderita jika kuman keluar dari penderita saat batuk, bersin, bernafas maupun berbicara. TB ini hanya menyerang jaringan paru – paru
- b. Tuberkulosis ekstra paru, merupakan bentuk infeksi bakteri tuberkulosis pada organ lain selain paru – paru seperti pleura, persendian, kelenjar limfa, saluran kencing dan susunan saraf pusat. TB dapat menyerang seluruh organ secara bertahap yang dapat menyebabkan kematian bagi penderitanya

Menurut (Kemenkes RI, 2019), klasifikasi TB dapat dikelompokkan menjadi beberapa kelompok yaitu :

- a. Berdasarkan lokasi anatomis
 - 1) TB paru, merupakan infeksi kuman tuberkulosis pada parenkim paru atau *trakeobronkial*
 - 2) TB ekstra paru, merupakan kasus tuberkulosis yang melibatkan organ lainnya di luar parenkim paru seperti kelenjar getah bening, pleura, abdomen, sendi, kulit, tulang, saluran *genitorurinaria* dan selaput otak
- b. Berdasarkan riwayat pengobatan
 - 1) Kasus baru, yakni pasien yang belum pernah mendapat OAT atau riwayat mendapat OAT <1 bulan

- 2) Kasus dengan riwayat pengobatan, merupakan pasien yang pernah mendapat OAT 1 bulan atau lebih
 - 3) Kasus kambuh, merupakan pasien yang pernah mendapat terapi OAT dan dinyatakan sembuh dan saat ditegakkan diagnosis kembali reaktivasi yang disebabkan reinfeksi
 - 4) Kasus pengobatan setelah gagal, merupakan pasien mendapatkan OAT dan dinyatakan gagal pada akhir pengobatan
 - 5) Kasus setelah *loss to follow up*, merupakan pasien yang pernah konsumsi OAT 1 bulan atau lebih dan tidak meneruskan selama 2 bulan berturut-turut
 - 6) Kasus lain-lain, merupakan pasien sebelumnya pernah mendapat OAT dan hasil akhir pengobatannya tidak diketahui
 - 7) Kasus dengan riwayat pengobatan tidak diketahui, merupakan pasien yang tidak diketahui riwayat pengobatan sebelumnya
- c. Berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat
- 1) Monoresisten, resistensi terhadap jenis OAT yang pertama
 - 2) Poliresisten, resistensi terhadap lebih dari satu jenis OAT pertama selain isoniazid (H) dan rifampisin (R) secara bersamaan
 - 3) Multidrug resistant (TB MDR), resisten pada isoniazid (H) dan rifampisin (R) secara bersamaan
 - 4) Extensive drug resistant (TB XDR), resisten pada salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan salah satu dari OAT jenis suntikan (kanamisin, kapreomisin dan amikasin)
 - 5) Rifampicin resistant (TB RR), resisten pada rifampisin dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi

- d. Berdasarkan status HIV
 - 1) Kasus TB dengan HIV positif, yakni kasus tuberkulosis yang didiagnosis secara bakteriologis atau klinis pada pasien dengan tes HIV positif
 - 2) Kasus TB dengan HIV negatif, yakni kasus tuberkulosis terkonfirmasi bakteriologis atau klinis pada pasien dengan tes HIV negatif
 - 3) Kasus TB dengan status HIV tidak diketahui, yakni kasus tuberkulosis terkonfirmasi bakteriologis atau klinis pada pasien yang tidak memiliki tes HIV dan tidak memiliki bukti register HIV

4. Pemeriksaan diagnostik tuberkulosis

Untuk mendeteksi adanya basil TB dalam tubuh pasien, ada beberapa pemeriksaan yang dapat digunakan yakni (Djojodibroto, 2014) :

- a. Pemeriksaan pulsan dahak untuk basil TB
- b. Pemeriksaan kultur basil TB
- c. BACTEC
- d. ELISA
- e. MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*)
- f. TSA (*Tuberculosteric Acid*)
- g. ADA (*Adenosine Deaminase*)
- h. PRC (*Polymerase Chain Reaction*)
- i. DNA finger printing, RFLP (*Restrictive Fragment Length Polymorphism*)
- j. AMTDT (*Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test*)
- k. *Mycobacterial Phage Typing*

B. Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Untuk menanggulangi dan mengendalikan penyebaran penyakit tuberkulosis, cara yang dapat dilakukan yaitu dengan menghilangkan dan mengurangi faktor risiko yang menyebabkan terjadinya penularan tuberkulosis. Pengobatan kasus tuberkulosis adalah strategi utama dalam pengendalian penyakit tuberkulosis yaitu dengan pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) (Tangkin dkk., 2016). Obat Anti Tuberkulosis (OAT) adalah komponen yang paling penting dalam proses pengobatan tuberkulosis. OAT merupakan obat yang diberikan kepada pasien tuberkulosis, yang dapat dibagi menjadi beberapa kelompok yang berbeda. Pemberian obat pada pasien tuberkulosis membutuhkan waktu yang lama yaitu sekitar 6 hingga 9 bulan (Fortuna dkk., 2022).

1. Tahap pengobatan anti tuberkulosis

Pengobatan tuberkulosis diberikan dalam 2 tahap yaitu tahap intensif selama 2 bulan pengobatan dan tahap lanjutan selama 4-6 bulan pengobatan (Made Irnawati dkk., 2016).

- a. Fase intensif, terdiri dari 4 jenis obat yang dikonsumsi yang diharapkan agar terjadi pengurangan jumlah bakteri tuberkulosis dan disertai perbaikan klinis pasien. Pasien yang berpotensi menularkan bakteri infeksi menjadi non infeksi (tidak menular) dalam waktu 2 minggu (PIONAS, 2022).
- b. Fase lanjutan, hanya memerlukan lebih sedikit obat tetapi jangka konsumsi obat memerlukan waktu yang lebih panjang. Tujuan pengobatan pada fase ini yaitu untuk membersihkan sisa-sisa kuman *persister* dan untuk mencegah kekambuhan (PIONAS, 2022).

Prinsip pengobatan tuberkulosis yang adekuat harus memenuhi prinsip yaitu (Kemenkes RI, 2019) :

- a. Pengobatan diberikan dalam campuran OAT yang tepat minimal 4 macam jenis obat guna mencegah terjadinya resistensi
- b. Pemberian dalam dosis yang tepat
- c. Dikonsumsi secara teratur dan diawasi secara langsung oleh PMO (Pengawas Menelan Obat) hingga selesai masa pengobatan
- d. Pengobatan dibagi menjadi tahap awal dan tahap lanjutan guna mencegah kekambuhan

Obat Anti Tuberkulosis yang digunakan oleh Program Nasional Penanggulangan TB di Indonesia dibagi menjadi 2 kategori yaitu (MENKES RI, 2009) :

- a. Kategori 1, OAT ini diberikan untuk pasien baru TB paru BTA positif, pasien TB paru BTA negatif foto toraks positif dan pasien TB ekstra paru. Paduan obat kategori 1 yaitu 2HRZE/4(HR)3 (H : Isoniazid , R : Rifampicin , Z : Pyrazinamide , E : Ethambutol). Pada fase intensif diberikan 4 jenis obat HRZE selama dua bulan dan pada fase lanjutan diberikan dua jenis obat HR selama empat bulan yang dikonsumsi tiga kali seminggu.
- b. Kategori 2, OAT ini diperuntukkan untuk pasien BTA positif yang telah diobati sebelumnya, pasien kambuh, pasien gagal pengobatan dan pasien dengan pengobatan setelah putus obat. Paduan jenis obat kategori 2 yaitu 2HRZES/(HRZE)/5(HR)3E3 (H : Isoniazid , R : Rifampicin , Z : Pyrazinamide , E : Ethambutol, S : Streptomycin). Pada fase intensif diberikan diberikan dalam jangka waktu tiga bulan terdiri dari 2 bulan

HRZES setiap hari dan dilanjutkan pada fase lanjutan selama jangka waktu 5 bulan obat HRE yang dikonsumsi tiga kali seminggu.

2. Jenis obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Tabel 1
Jenis Obat Anti Tuberkulosis

Jenis OAT	Sifat
Isoniazid (H)	Bakterisid
Rifampicin (R)	Bakterisid
Pyrazinamide (Z)	Bakterisid
Streptomycin (S)	Bakterisid
Ethambutol (E)	Bakteriostatik

Sumber : (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis, 2019)

a. Isoniazid (H)

Isoniazid (INH) adalah salah satu anti tuberkulosis yang penting. Isoniazid hanya aktif pada mikobakteria terutama pada *Mycobacterium tuberculosis*. Isoniazid memiliki sifat bakterisidal yang paling ampuh dibandingkan dengan OAT jenis lainnya. Isoniazid dapat diserap dengan baik melalui pemberian oral. Isoniazid akan dimetabolisme di hati dan disekresikan oleh ginjal dalam 24 jam pertama sebagai metabolit berbentuk asam asetilisoniazid dan asam isonikotinat. Dalam jumlah yang sedikit, isoniazid diekskresi melalui feses dan pada proses hemodialisis (Siregar, 2015)

b. Rifampicin (R)

Rifampicin merupakan antibiotik semi sintetik berupa serbuk hablur berwarna merah untuk menghambat aktivitas RNA polimerase. Rifampicin bersifat bakterisidal dan mempunyai spektrum aktivitas luas terhadap sebagian besar mikroorganisme khususnya *Mycobacterium tuberculosis*. Rifampicin dapat diserap

dengan baik saat dikonsumsi secara oral dan akan didistribusikan secara luas di jaringan dan cairan tubuh. Rifampicin dimetabolisme dalam liver dan dieliminasi dalam empedu dan urine. Mekanisme rifampicin adalah dengan menghambat kerja RNA polimerase yang bergantung pada DNA bakteri yang menyebabkan penekanan sintesis RNA dan kematian sel (Mahaswari dkk., 2022).

c. Pyrazinamide (Z)

Pyrazinamide adalah obat anti tuberkulosis primer yang bersifat bakteristatik dan bisa menjadi bakteriosidal. Pyrazinamide diberikan secara oral dan akan diserap baik oleh sistem pencernaan dan akan diserap dan tersebar ke seluruh jaringan tubuh. Jika dikonsumsi dengan dosis yang tinggi dapat menyebabkan kelainan hati (hepatotoksisitas) gangguan fungsi hati berupa peningkatan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) (Umawiranda dan Cahyaningrum, 2014). Sifat bakterisid pada pyrazinamide hanya aktif terhadap kuman intrasel yang aktif membelah dan *Mycobacterium tuberculosis* (PIONAS, 2022)

d. Streptomycin (S)

Streptomycin semakin jarang digunakan terkecuali pada kasus resistensi. Streptomycin bersifat bakterisid yang membunuh kuman yang sedang membelah. Obat ini diberikan dengan intramuskuler. Mekanisme kerja streptomycin dengan menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat RNA ribosom (Fellesya dkk., 2022).

e. Ethambutol (E)

Ethambutol adalah derivat etilendiamin yang merupakan obat lini pertama pengobatan tuberkulosis yang berfungsi spesifik pada *Mycobacterium tuberculosis*

dan tidak kepada mikroorganisme lainnya. Ethambutol memiliki sifat bakteriostatik yang menghibisi sintesis mikolat pada dinding sel *Mycobacterium tuberculosis*. Jenis obat ini diindikasikan pada semua bentuk penyakit tuberkulosis dengan kuman sensitif untuk pencegahan maupun pengobatan. Cara kerja ethambutol sebagai anti tuberkulosis yakni dengan menghambat enzim *arabinosyl transferase*, yang diperlukan dalam biosintesis asam mikolat dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* (Utary dkk., 2020).

3. Efek samping obat anti tuberkulosis (OAT)

Efek samping dari penggunaan OAT dibagi menjadi dua yaitu mayor dan minor. Jika pasien mengalami efek samping minor (ringan), maka pasien dapat melanjutkan pengobatan dan akan diberikan terapi simptomatis. Jika pasien mengalami efek samping mayor (berat), maka sebaiknya pemberian OAT dihentikan dan pasien segera dirujuk ke fasilitas kesehatan (Kemenkes RI, 2019).

Tabel 2
Efek Samping Mayor OAT

Efek Samping	Kemungkinan Penyebab	Penanganan
1	2	3
Pusing vertigo dan nystagmus	Streptomycin	Hentikan streptomycin
Ikterik tanpa penyakit hepar (hepatitis)	Streptomycin, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide	Hentikan OAT
Ruam kulit dengan atau tanpa gatal	Streptomycin isoniazid rifampisin pirazinamid	Hentikan OAT

1	2	3
Bingung (curigai gagal hati imbas obat bila terdapat ikterik)	Isoniazid, pirazinamid, rifampisin. Sebagian besar OAT	Hentikan OAT
Tuli	Streptomycin	Hentikan streptomycin
Gangguan penglihatan (singkirkan penyebab lainnya)	Etambutol	Hentikan etambutol
Oligouria	Streptomycin	Hentikan streptomycin
Syok, purpura, gagal ginjal akut (sangat jarang terjadi, akibat gangguan imunologi)	Rifampisin	Hentikan rifampisin

Sumber : (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis, 2019)

Tabel 3
Efek Samping Minor OAT

Efek Samping	Kemungkinan Penyebab	Penanganan
1	2	3
Nyeri sendi	Isoniazid	Aspirin atau parasetamol atau obat anti inflamasi non-steroid
Rasa mengantuk	Isoniazid	Obat diberikan sebelum tidur
Anoreksia, mual, nyeri perut	Pirazinamid, rifampisin, isoniazid	Berikan obat dengan bantuan makanan atau konsumsi OAT sebelum tidur. Sarankan menelan OAT secara perlahan dengan sedikit air. Bila muntah berkepanjangan gejala menetap atau memburuk dan terdapat perdarahan, segera rujuk ke dokter ahli

1	2	3
Rasa terbakar, kebas atau kesemutan di tangan dan kaki	Isoniazid	Piridoksin 50-75 mg/hari(13)
Sindrom flu (demam, menggigil, malaise, sakit kepala, nyeri tulang)	Pemberian rifampisin Intermiten	Ubah pemberian rifampisin intermiten menjadi setiap hari
Air kemih berwarna kemerahan	Rifampisin	Memberitahu pasien bahwa hal ini normal

Sumber : (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis, 2019)\

C. Protein Urine

1. Definisi protein urine

Protein urine atau proteinuria merupakan adanya protein dalam urine yang jumlahnya >150 mg/24 jam. Proteinuria dapat ditemukan pada urine fisiologis yang jumlahnya <200 mg/hari dan bersifat sementara dan proteinuria patologis yaitu apabila protein dalam urine >200 mg/hari pada beberapa kali pemeriksaan di waktu yang berbeda (Eliyani, 2022). Proteinuria biasanya dideteksi dengan uji dipstick dan dilaporkan sebagai negatif, sedikit sekali, 1+ (paling dekat ke 30 mg/dL), 2+ (paling dekat ke 100 mg/dL), 3+ (paling dekat ke 300 mg/dL), dan 4+ (lebih besar dari 2.000 mg/dL). Proteinuria diindikasikan kuat terjadinya kegagalan fungsi ginjal dalam menyaring urine karena glomerulus dan tubulus distal ginjal tidak berfungsi dengan baik (Budiman dkk., 2022).

2. Patofisiologi proteinuria

Proteinuria terjadi jika molekul protein melewati membran glomerulus yang dapat disebabkan karena peningkatan permeabilitas dinding kapiler glomerulus,

peningkatan tekanan intra glomerular atau peningkatan keduanya. Peningkatan proteinuria dapat terjadi pada keadaan berikut (Sinta, 2017) :

- a. Perubahan permeabilitas glomerulus yang mengikuti peningkatan filtrasi protein plasma normal terutama albumin.
- b. Adanya kelainan atau gagalnya tubulus dalam mengabsorpsi protein yang normal difiltrasi
- c. Filtrasi glomerulus dari sirkulasi normal, *Low Molecular Weight Protein (LMWP)* yang melebihi kapasitas reabsorpsi tubulus

3. Kondisi yang menyebabkan proteinuria

Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan peningkatan protein dalam urine yakni (Bahri, 2018) :

- a. Hiperglikemia
- b. Hipertensi yang tidak terkontrol
- c. Infeksi saluran kemih
- d. Gagal ginjal
- e. Demam pada penyakit akut
- f. Hematuria
- g. Olahraga yang keras dalam waktu 24 jam

4. Pemeriksaan proteinuria

- a. Metode carik celup (dipstick)

Pemeriksaan protein urine menggunakan metode carik celup adalah metode pemeriksaan yang mudah dan cepat, lebih praktis dan hasil lebih mudah dibaca dengan cara menginterpretasikan perubahan warna yang terjadi kemudian dicocokkan pada standar warna di kemasan dipstick. Carik celup digunakan

berdasarkan “kesalahan penetapan pH oleh adanya protein” dengan adanya indikator tertentu yang memperlihatkan perubahan warna yang menjadi ukuran semi kuantitatif. Carik celup biasanya hanya sensitif pada albumin, globulin-globulin tidak dapat dinyatakan (Gandasoebrata, 2013). Perkiraan konsentrasi protein urine berdasarkan carik celup : (Strasinger & Di Lorenzo, 2014)

Tabel 4
Perkiraan Konsentrasi Protein Urine Uji Carik Celup

Hasil	Konsentrasi Protein Urine
Negatif	< 6 mg/dL
Trace	6 - < 30 mg/dL
+1	30 – 100 mg/dL
+2	100 – 200 mg/dL
+3	200 – 400 mg/dL
+4	>400 mg/dL

b. Metode asam sulfosalicyl 20%

Prinsip dari metode ini adalah untuk menyatakan adanya protein dalam urine yang ditunjukkan timbulnya kekeruhan dengan cara menambahkan suatu asam pada urine akan lebih mendekati titik isoelektrik protein tersebut (Gandasoebrata, 2013). Metode asam sulfosalisilat tidak bersifat spesifik dan metode ini sangat peka adanya protein urine dalam konsentrasi 0,002%. Jika hasil negatif, maka tidak ada kemungkinan adanya protein dalam urine. Metode ini memiliki kekurangan yaitu memerlukan waktu yang lama pada proses pemeriksaannya (Gandasoebrata, 2013).

c. Metode asam asetat 6%

Metode asam asetat adalah presipitasi dasar untuk menentukan protein dengan kekeruhan dan koagulasi. Pemberian asam asetat dilakukan untuk mencapai atau mendekati titik isoelektrik protein, pemanasan selanjutnya untuk mengadakan denaturasi sehingga terjadi presipitasi. Proses presipitasi dibantu oleh adanya garam-garam yang telah ada dalam urine atau yang sengaja ditambahkan ke dalam urine. Pemeriksaan proteinuria dengan asam asetat 6% cukup peka, karena 0,004% protein dapat dinyatakan menggunakan metode ini. Tes ini lebih sensitif untuk memeriksa albumin, pepton dan protein Bence Jones (Gandasoebrata, 2013).

5. Jenis sampel urine

Menurut Manik, (2021), jenis sampel urine dapat dibedakan berdasarkan :

a. Waktu pengumpulan urine

1) Urine pagi

Sampel urine yang dikumpulkan pada pagi hari setelah bangun tidur dan sebelum pasien meminum apa pun. Urine pagi memiliki kepekatan yang tinggi sehingga baik untuk pemeriksaan rutin dan uji kehamilan dalam urine. Urine pagi merupakan spesimen yang ideal yang dapat memastikan deteksi kimia dan elemen bentukan yang kemungkinan tidak muncul dalam spesimen urine sewaktu.

2) Urine kumpulan (urine 12 jam/24 jam)

Urine kumpulan 12/24 jam adalah jenis spesimen urine yang dikumpulkan selama 12 jam atau 24 jam yang ditempatkan dalam satu wadah. Jenis spesimen ini digunakan untuk analisa kuantitatif zat dalam urine seperti ureum, natrium, kreatinin dan lainnya. Urine dikumpulkan dalam wadah bervolume $\pm 1,5$ liter dan biasanya diberi bahan pengawet, seperti toluena.

3) Urine PP (*post-prandial*)

Urine *post-prandial* diperoleh dari 1,5 jam – 2 jam setelah pasien makan. Spesimen urine ini digunakan untuk mengetahui kemampuan tubuh dalam memetabolis glukosa.

4) Urine sewaktu/urine acak (*random*)

Urine sewaktu merupakan urine yang dikeluarkan setiap saat (waktu pengumpulan tidak ditentukan). Jenis spesimen urine ini sudah memadai untuk pemeriksaan rutin yang pada umumnya dilakukan.

5) Urine puasa (*nuchter*)

Urine puasa ditampung setelah pasien berpuasa makan dan minum selama 10 jam – 12 jam. Spesimen urine ini umumnya dipakai untuk pemeriksaan penunjang diagnosis diabetes melitus (DM).

b. Teknik pengumpulan

1) Urine porsi tengah (*midstream*)

Urine porsi tengah merupakan urine yang ditampung saat urine yang pertama kali keluar dan dibiarkan mengalir ± 2 detik, lalu tanpa menghentikan aliran, urine selanjutnya ditampung hingga volume yang dibutuhkan tercukupi dan kemudian saat urine akan terasa habis maka penampungan dihentikan (sisa urine yang keluar terakhir dibiarkan terbang).

2) Urine 2 gelas

Prosedur pengambilan spesimen ini yakni pasien diminta untuk berkemih pada 2 wadah tanpa jeda. Pada wadah pertama, urine ditampung sebanyak ± 50 mL dan sisa urine ditampung pada wadah yang kedua.

3) Urine 3 gelas

Prosedur pengambilan spesimen urine 3 gelas hampir sama dengan prosedur urine 2 gelas, tetapi wadah yang digunakan ada tiga. Pada wadah pertama ditampung sebanyak ± 20 mL urine, lalu pada wadah kedua urine ditampung sampai urine terasa hampir habis dan sisa urine terakhir di tampung pada wadah yang ketiga.

4) Urine SPP (*supra-pubic puncture*)

Spesimen urine jenis ini didapatkan dengan cara melakukan *puncture* atau penusukan ke dalam kandung kemih yang lokasinya terletak di atas kemaluan (*supra-pubic area*).

c. Urine khusus

1) Urine kateterisasi

Ketika pasien sedang dalam keadaan khusus, diperlukan kateterisasi kandung kemih melalui uretra. Prosedur ini dapat mengakibatkan 1-2% risiko infeksi dan menimbulkan trauma pada uretra dan kandung kemih. Untuk menampung urine dari kateter, dilakukan desinfeksi pada bagian selang kateter menggunakan alkohol 70%. Aspirasikan urine sebanyak 10-12ml dan masukkan urine ke dalam wadah.

2) Urine 24 jam

Pada pengumpulan spesimen urine ini, pasien harus membuang urine pagi pertama dan semua urine pada periode selanjutnya ditampung dan dicatat tanggal dan waktu penampungan urine. Jika pasien ingin buang air besar, maka kandung kemih dikosongkan untuk menghindari kehilangan air seni dan kontaminasi feces

pada sampel urine. Tepat 24 jam setelah waktu yang tercatat, pengumpulan urine dihentikan.

3) *Urine midstream clean-catch*

Spesimen urine *midstream clean-catch* merupakan urine yang digunakan untuk pemeriksaan mikrobiologi. Spesimen ini adalah urine pada aliran tengah (*midstream*) yang dikumpulkan setelah membersihkan *meatus uretra eksternal*. Sebelum prosedur pengumpulan urine, pasien harus membersihkan daerah genital dengan air bersih. Tampung urine porsi tengah ke dalam wadah steril sebanyak 20 ml menurut volume yang direkomendasikan. Jika tidak memungkinkan memperoleh urine yang dikemihkan, aspirasi suprapubik merupakan cara penampungan yang paling baik.

6. Faktor – faktor yang mempengaruhi pemeriksaan urine

- a. Tahap pra analitik, tahap ini sangat menentukan kualitas sampel yang dihasilkan dan akan mempengaruhi proses kerja berikutnya. Tahap pra analitik meliputi :
 - 1) Pengambilan sampel, sampel urine yang ideal adalah urine pagi karena urine ini terkonsentrasi sehingga menjamin deteksi protein urine yang kemungkinan tidak ditemukan pada urine sewaktu
 - 2) Volume spesimen yang mencukupi sebanyak 5 ml dan jernih
 - 3) Penyimpanan spesimen dengan pendinginan sehingga tidak mengganggu pemeriksaan protein urine.
- b. Tahap analitik, merupakan tahap pengerjaan sampel hingga diperoleh hasil pemeriksaan. Tahap analitik menggunakan alat, metode, reagen dan pencampuran sampel

- c. Tahap pasca analitik, tahap akhir pemeriksaan yang dikeluarkan bahwa hasil pemeriksaan benar – benar valid. Pembacaan hasil secara teliti (Gandasoebrata, 2013).

D. Faktor – Faktor Yang Berhubungan Dengan Protein Urine Pada Penderita Tuberkulosis Paru

Proteinuria merupakan keadaan terdapat protein di dalam urine yang melebihi batas nilai normal (150 mg/24 jam). Adanya proteinuria menandakan bahwa adanya perburukan fungsi ginjal (Tangkin dkk., 2016). Adapun beberapa faktor yang dapat mempengaruhi protein urine pada penderita tuberkulosis yakni :

1. Umur

Umur adalah faktor penting dalam masalah kesehatan karena berkaitan dengan imunitas. Sedangkan daya tahan tubuh terhadap penyakit tuberkulosis ditentukan oleh kemampuan sistem imunitas seluler yang akan meningkatkan kerentanan terhadap penyakit tuberkulosis. Pada penelitian yang dilakukan oleh Chang et al., (2014) menyebutkan bahwa pasien tuberkulosis yang mengalami gangguan ginjal akibat mengonsumsi OAT secara terus menerus paling banyak pada usia 40 – 45 tahun dengan tingkat kesembuhan gangguan ginjal 83% – 96 %. Namun, pada usia >65 tahun, tingkat kesembuhan gangguan ginjal akibat konsumsi OAT sangat rendah dikarenakan pada usia yang sudah lanjut perbaikan sel – sel ginjal sulit dilakukan.

2. Lama pengobatan

Pengobatan pada pasien tuberkulosis dibagi menjadi 2 fase yaitu fase intensif dan fase lanjutan. Pada pengobatan fase intensif berlangsung selama 2-3 bulan

sedangkan pada fase lanjutan dibutuhkan waktu pengobatan 4-5 bulan. Berdasarkan penelitian Kohno et al., (2000) yang telah dilakukan sebelumnya, ditemukan kasus pada wanita 43 tahun dengan BTA negatif, tuberkulin positif dan pemeriksaan urinalisis tidak adanya abnormalitas. Setelah menjalani pengobatan OAT selama 1 bulan, didapatkan hasil kadar protein urine (+3). Hal ini sejalan dengan penelitian (Park et al., 2015) dengan ditemukan kasus pada seorang wanita berumur 68 tahun yang tidak memiliki riwayat penyakit lain selain hipertensi dan pemeriksaan urinalisis tidak mengungkapkan adanya temuan abnormal. Pasien terdiagnosis tuberkulosis pleura dan mendapatkan terapi obat anti tuberkulosis. Selama regimen pengobatan 4 minggu, didapatkan pemeriksaan kadar protein urine (+4). Hasil tersebut menunjukkan bahwa terjadinya kelainan fungsi ginjal setelah pasien mendapat terapi OAT

3. Kategori obat

Panduan OAT yang digunakan di Indonesia berdasar acuan yang ditetapkan oleh WHO dan *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) dibagi menjadi 2 kategori OAT, yaitu kategori 1 dan kategori 2 (Kemenkes RI, 2019). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Tangkin dkk., (2016) di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, dari 30 pasien tuberkulosis paru yang mendapat terapi OAT kategori 1 dan 2 yang menunjukkan hasil positif proteinuria sebanyak 8 orang (26,7%). Dari hasil tersebut, sebanyak 6 orang (25,0%) yang mendapat pengobatan OAT kategori 1 menunjukkan hasil proteinuria positif sedangkan pada pasien dengan pengobatan OAT kategori 2 sebanyak 2 orang (33,3%) yang menunjukkan hasil proteinuria positif.