

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tuberkulosis Paru (TB Paru)**

Tuberkulosis paru merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Penularan penyakit ini terjadi melalui penderita TBC paru TBA positif batuk atau bersin dan tanpa disengaja si penderita menyebarkan kuman ke udara dalam percikan dahak. Seorang penderita tuberkulosis BTA positif dapat menginfeksi 10-15 orang disekitarnya. (Kristini dkk. 2020)

Tuberkulosis yang masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang menjadi tantangan global. Secara global kasus baru tuberkulosis sebesar 6,4 juta setara dengan 64% dari insiden tuberkulosis (10 juta). Tuberkulosis tetap menjadi 10 penyebab kematian tertinggi di dunia dan secara global diperkirakan 1,3 juta pasien. (WHO, Global Tuberculosis Report, 2018)

Bakteri ini memiliki sifat khusus yaitu tahan terhadap asam pada pewarnaan yang dikenal juga sebagai basil tahan asam (BTA). Di dalam jaringan tubuh kuman ini dormant atau dapat tertidur lama selama beberapa tahun. Robert Koch pada tanggal 24 Maret 1882 pertama kali menemukan bakteri ini. (Suprpto, 2018)

Pada saat ini, pengendalian TB didasarkan pada tiga strategi yaitu: penemuan kasus, pengobatan penyakit dan juga vaksinasi dengan Bacille Calmette Guerin (BCG). Beberapa hal diatas belakangan ini dapat memberikan dampak minimal terhadap kejadian TB dan juga pemberian vaksin BCG memiliki sedikit efek dalam pencegahan kasus TB dewasa. (Pratiwi dkk. 2017)

Penyakit TB Paru ini dapat disembuhkan dengan melakukan pengobatan selama 6 bulan maupun sampai 1 tahun. Apabila si penderita menghentikan pengobatan maka kuman TB tersebut akan mulai berkembang biak lagi. Hal ini juga berarti si penderita harus mengulangi pengobatan intensif selama 2 bulan pertama. Pengobatan yang tidak teratur dan juga kombinasi yang tidak lengkap dapat menyebabkan kekebalan ganda kuman TB terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT). (Andri dkk. 2020)

### 2.1.1 Etiologi

Bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* ini termasuk ke dalam famili *Mycobacteriaceae* yang berbahaya bagi manusia. Yang memiliki dinding sel lipid yang tahan terhadap asam, dapat memerlukan waktu mitosis selama 12-24 jam. Bakteri ini juga rentan terhadap matahari dan juga sinar ultraviolet sehingga dapat mengalami kematian dengan cepat saat berada dibawah matahari. Rentan terhadap panas basah sehingga dalam waktu 2 menit akan mengalami kematian ketika berada di lingkungan air yang bersuhu 1000<sup>0</sup> C dan juga akan mati jika terkena alkohol 70% maupun lisol 50%. (Sigalingging dkk. 2019)

Sifat aerobik yang dimiliki oleh mikroorganisme ini membutuhkan oksigen dalam melakukan metabolisme. Oleh karena itu, bakteri ini lebih menyukai jaringan yang kaya akan oksigen. Tekanan bagian apikal paru-paru yang lebih tinggi daripada jaringan lainnya yang menjadi tempat untuk mendukung pertumbuhan bakteri *M. tuberculosis*. (Mar'iyah dkk. 2021)

Droplet bakteri yang menguap diudara dan dibantu dengan pergerakan aliran angin dapat menyebabkan bakteri *M.tuberculosis* yang terkandung di dalam droplet ikut terbang melayang mengikuti aliran udara. Jika orang sehat menghirup bakteri tersebut maka akan berpotensi terinfeksi bakteri penyebab tuberkulosis. (Evin dkk. 2017)

### 2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Bellytra Talarima dkk. (2021) menunjukkan bahwa prevalensi penderita TB menurut jenis kelamin lebih banyak ditemukan pada laki-laki yaitu 118 orang (56,7%), tingginya penderita TB pada laki-laki dapat dipengaruhi oleh kebiasaan seperti merokok dan mengkonsumsi alkohol. Merokok dapat mengganggu aktivitas sebagian mekanisme pertahanan respirasi, merokok dapat merangsang pembentukan mukus (lendir) dan dapat menurunkan pergerakan silia (organel sel sebagai alat bantu pergerakan). Dengan demikian, terjadinya penimbunan mukosa(lendir) dapat meningkatkan risiko pertumbuhan bakteri termasuk *mycobacterium tuberculosis* dan menimbulkan infeksi.

Indonesia menempati posisi kedua TB tertinggi dengan jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 (data per 17 Mei 2018). Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus baru TBC tahun 2017 pada laki-laki 1,4 kali lebih besar dibandingkan pada perempuan. Hal ini dikarenakan laki-laki lebih sering terpapar dengan resiko TB dan tidak kepatuhan dalam meminum obat (KEMENKES, 2018)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Bellytra Talarima dkk. tahun 2021 menunjukkan penderita TB dari segi klasifikasi lebih banyak ditemukan pada TB Paru yaitu, 178 orang (85,8%). TB Paru lebih banyak ditemukan karena berkaitan dengan sifat dari kuman tersebut yaitu bersifat aerob dimana kuman tersebut lebih menyukai jaringan yang kaya akan oksigen.

Pada tahun 2021, Sumatera Utara menempati urutan ke-6 sebagai provinsi dengan kasus TB terbesar setelah Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, DKI Jakarta, Banten. Sumatera Utara menyumbang 22.169 kasus TB dari jumlah keseluruhan kasus TB di Indonesia. Data yang diperoleh dari Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Utara, penemuan kasus TB BTA positif tertinggi di Sumatera Utara tahun 2020 yaitu kota Medan, Deli Serdang dan Simalungun. Sedangkan penemuan kasus TB tahun 2021 di Kota Medan baru mencapai 10% (lebih kurang 1.000 kasus) dari target 18.000 kasus. (DINKES SU, 2021)

### **2.1.3 Klasifikasi**

Klasifikasi penyakit Tuberkulosis memerlukan suatu definisi khusus yang meliputi 4 hal yaitu: (Suprpto, 2018)

a. Berdasarkan organ yang terkena

#### **1. Tuberkulosis Paru**

Tb paru adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan (parenkim) paru, tetapi tidak termasuk pleura dan kelenjar pada hilus.

#### **2. Tuberkulosis Ekstra Paru**

Tb yang menyerang organ lain selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung, kelenjar limfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing maupun alat kelamin.

b. Berdasarkan hasil pemeriksaan dahak mikroskopis

1. Tuberkulosis paru BTA Positif

- a) Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA Positif
- b) Satu spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan fototoraks dada menunjukkan gambar tuberkulosis
- c) Satu specimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan biakan kuman TB positif
- d) Satu atau lebih specimen dahak hasilnya positif setelah tiga specimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya hasilnya BTA negative dan tidak ada perbiakan setelah pemberian antibiotika OAT

2. Tuberkulosis BTA negatif

Tb yang tidak memenuhi definisi pada Tb paru dan BTA Positif. BTA negative memiliki kriteria diagnostik yaitu :

- a) Paling tidak ada tiga specimen dahak yang hasil BTA nya negative
- b) Fototoraks abnormal menunjukkan gambaran tuberkulosis
- c) Tidak adanya perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT
- d) Dokter memberikan pertimbangan untuk pengobatan

c. Berdasarkan tingkat keparahan penyakit

- a. TB paru BTA negative, fototoraks positif dan dibagi berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya, yaitu bentuk berat dan ringan atau keadaan umum pasien yang buruk
- b. TB ekstra paru
  - TB ekstra paru berat, misalnya meningitis, pediatrics, pleuritis oksudative bilateral, TB tulang belakang, TB usus, TB alat saluran kemih dan alat kelamin
  - TB ekstra paru ringan, misalnya kelenjar limfe, pleuritis oksudative unilateral, tulang sendi dan kelenjar adrenal

d. Berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya

- Kasus baru

Pasien yang sudah pernah konsumsi OAT ataupun yang belum pernah konsumsi OAT.

- Kasus kambuh

Pasien TB yang sudah pernah mendapat pengobatan tuberkulosis dan telah dinyatakan sembuh tetapi didiagnosis kembali dengan BTA positif

- Kasus setelah putus berobat (default).

Pasien yang telah berobat tetapi putus berobat 2 bulan atau lebih dengan BTA positif.

- Kasus setelah gagal (failure)

Pasien dengan hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif ataupun kembali menjadi positif pada bulan kelima atau lebih dalam pengobatannya

- Kasus pindahan (transfer in)

Pasien TB yang dipindahkan ke UPK yang telah memiliki register TB lain untuk melanjutkan pengobatannya

- Kasus lain

Semua kasus TB yang tidak memenuhi tindakan diatas, yang termasuk ke dalam kasus kronik, yaitu pasien dengan hasil pemeriksaan masih BTA positif setelah selesai pengobatan ulang

#### **2.1.4 Cara penularan**

Penularan TB paru juga berhubungan dengan kondisi rumah yang padat dan tentunya terdapat penderita TBC Paru BTA Positif. Karena salah satu cara penularan TB adalah dengan adanya penderita TB BTA yang positif yang berpenghuni dalam rumah tersebut. Walaupun suatu rumah memiliki penghuni yang sangat padat tetapi di dalamnya tidak terdapat penderita TB BTA positif, tidak berisiko terkena TB Paru. (Kristini dkk. 2020)

Sumber penularan penderita TB BTA Positif lainnya adalah melalui batuk atau bersin. Penderita dapat menyebarkan kuman dalam bentuk droplet (percikan dahak), droplet yang mengandung kuman tersebut akan bertahan di udara pada suhu kamar dalam beberapa jam tergantung ada tidaknya sinar ultraviolet,

ventilasi yang buruk dan juga kelembapan. Kuman dapat bertahan hingga berbulan-bulan jika dalam keadaan yang lembap dan gelap. Seseorang dapat terinfeksi jika menghirup droplet ke dalam saluran pernapasan, kemudian kuman menyebar dari paru-paru ke bagian tubuh lainnya, melalui sistem peredaran darah, sistem saluran limfe dan juga saluran nafas. Daya penularan seorang penderita dapat ditentukan dari banyaknya kuman yang dikeluarkan dari parunya, semakin tinggi derajat positif hasil pemeriksaan dahak maka akan semakin tinggi penularan penderita pada orang lain. Tetapi jika hasil pemeriksaan dahak negative atau tidak terlihat kuman maka dianggap tidak menular. (Suprpto, 2018)

Pasien TB BTA positif ketika bersin ataupun batuk dapat menghasilkan kurang lebih 3000 percikan dahak, percikan dahak jika pada waktu yang lama di dalam suatu ruangan akan memudahkan terjadinya penularan penyakit TB, jumlah dari percikan dahak dapat dikurangi dengan adanya ventilasi atau aliran udara yang cukup yang menyebabkan kuman *Mycobacterium tuberculosis* akan mati jika terpapar sinar matahari secara langsung. (Agustina dkk. 2017)

#### **2.1.5 Gejala klinis dan masa inkubasi**

Gejala klinis pada TB Paru terdiri dari gejala respiratorik yang berupa batuk lebih dari dua minggu, batuk yang disertai dengan darah, nyeri pada dada dan sesak nafas. Sedangkan gejala sistematik berupa demam, keringat di malam hari, malaise, anoreksia dan juga penurunan berat badan (Eka Fitria dkk. 2017)

Gejala utama yang sering terjadi pada Tuberkulosis Paru adalah batuk berdahak terus menerus selama 3 minggu atau lebih. Selain itu juga ada gejala lainnya seperti batuk berdarah (dahak campur darah), sesak nafas, nyeri di dada, badan menjadi lemas, sering merasa letih, nafsu makan yang berkurang, berat badan yang menurun, badan rasanya kurang enak (malaise), sering berkeringat di malam hari walaupun tidak melakukan aktivitas fisik, dan demam meriang yang terjadi lebih dari sebulan (Rahmaniati dkk. 2018)

### 2.1.6 Patogenesis

Secara umum riwayat penyakit ini terdiri dari tahap prepatogenesis yaitu tahap dimana TB Paru terjadi saat individu berinteraksi dengan penderita TB paru positif yang sangat menular. Ketika penderita TB Paru positif menyebarkan dahak yang mengandung kuman BTA ke udara, maka individu tersebut dapat menghirup kuman BTA hingga ke paru-paru. Dan yang ke dua adalah tahap patogenesis yaitu dibagi menjadi empat tahap. (Surjati, 2020):

1. Tahap inkubasi

Masa inkubasi Paru TB adalah 4-12 minggu. Pada tahap ini terjadinya reaksi daya tahan tubuh untuk menghentikan perkembangan kuman BTA. Jika daya tahan tubuh tidak dapat menghentikan perkembangan kuman, maka dalam beberapa bulan akan menjadi penderita TB Paru dan mulai terlihat gejala.

2. Tahap penyakit dini

Tahap ini dimulai pada saat penderita mengalami gejala awal penyakit, biasanya yang dipengaruhi oleh adanya penurunan daya tahan tubuh sehingga pada tahap ini terjadi kerusakan paru secara luas

3. Tahap penyakit lanjut

Pada tahap ini, penderita TB Paru dapat mengalami komplikasi seperti perdarahan saluran nafas bawah yang juga menyebabkan kematian, kolaps dari lobus akibat retraksi bronkial, pelebaran bronkus dan pembentukan jaringan ikat, adanya udara di dalam rongga pleura dapat menyebabkan penyebaran infeksi pada organ lain seperti otak, tulang, persendian dan juga ginjal.

4. Tahap akhir penyakit

Pada tahap ini, penderita TB Paru dapat sembuh ataupun bisa jadi meninggal. Penderita TB Paru baru dapat sembuh jika penyakit yang dialami tidak sampai pada tahap penyakit lanjut ataupun terjadinya komplikasi. Penderita juga dapat sembuh jika dilakukan pengobatan TB Paru yang sesuai. Kematian juga dapat terjadi apabila terdapat komplikasi atau si penderita tidak melakukan pengobatan yang telah dianjurkan.

### **2.1.7 Pencegahan**

Penyakit TB merupakan penyakit yang dapat dicegah dan disembuhkan. Perilaku pencegahan penularan TB sangat penting untuk dilakukan agar dapat memutus rantai transmisi penularan, hal ini juga menjadi salah satu tujuan utama penanganan TB selain dari mencegah kekambuhan dan pengobatan pada penderita (Ramadhan dkk. 2021)

Adapun juga cara yang dapat dilakukan untuk mencegah TB Paru yaitu dengan cara hidup sehat (makan makanan yang bergizi, istirahat yang cukup, olahraga yang teratur, hindari rokok, alkohol dan hindari stress). Jika batuk, sebaiknya mulut ditutup, tidak meludah sembarangan dan lingkungan yang sehat dan bersih. Kita dapat mencegah penularan TB di lingkungan rumah dengan cara tidak berhadapan ketika berbicara, bila batuk mulut ditutup dan juga tidak membuang dahak atau ludah di sembarangan tempat. Jika perlu peralatan makan harus disendirikan, serta ventilasi dan pencahayaan yang cukup terpapar sinar matahari. (Sari dkk. 2020)

Faktor umur yang produktif pada penderita TB juga dapat mempengaruhi kemampuan dalam meningkatkan dan menerima pengetahuan karena semakin cukup umur maka tingkat dari pengetahuan dan pola pikir individu tersebut akan lebih matang dalam berpikir dan dapat mencari informasi tentang penyakit TB tersebut. Semakin banyak informasi yang diterima maka semakin banyak pula pengetahuan yang didapatkan tentang kesehatan, seperti informasi tentang penyakit TB yang merupakan penyakit yang menular dan sangat beresiko untuk tertular ke anggota keluarga yang tinggal serumah dengan penderita TB, sehingga dapat berupaya melakukan pencegahan TB ke anggota keluarga lainnya. (Sari dkk. 2020)

### **2.1.8 Diagnosa**

Diagnosis TB dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinisnya, yaitu pemeriksaan fisik, pemeriksaan bakteriologi, dan pemeriksaan radiologi. (Dwipayana Putra, 2022)

#### 1. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik kelainan yang didapat tergantung dari luas kelainan struktur paru. Kelainan pada umumnya terletak di daerah lobus superior, terutama di daerah apeks dan segmen posterior juga daerah apeks lobus inferior. Pada pemeriksaan fisik ini juga dapat ditemukan suara nafas bronkial, amforik, suara nafas yang melemah, ronki basah, adanya tanda-tanda penarikan paru, diafragma dan juga mediastinum.

#### 2. Pemeriksaan bakteriologi

Pemeriksaan bakteriologi merupakan pemeriksaan dahak yang dibagi menjadi pemeriksaan dahak mikroskopis langsung dengan pengumpulan dahak sewaktu pagi sewaktu (SPS) dan juga pemeriksaan biakan. Berdasarkan pemeriksaan dahak mikroskopis langsung pasien ditetapkan sebagai pasien TB apabila minimal 1(satu) dari pemeriksaan contoh uji SPS hasilnya BTA positif sedangkan pemeriksaan biakan ditujukan untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* pada pasien tertentu seperti pasien Tb ekstraparu, Tb anak, dan pasien Tb dengan hasil dahak mikroskopis langsung BTA negative.

#### 3. Pemeriksaan radiologi

Pada pemeriksaan radiologi, dicurigai sebagai lesi TB aktif apabila terdapat bayangan berawan atau nodular di segmen apical dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah, terdapat kaviti, dikelilingi oleh bayangan opak berawan, bayangan bercak milier, efusi pleura unilateral (umumnya) atau bilateral (jarang).

Pasien TB yang terdiagnosis secara klinis adalah pasien yang tidak memenuhi kriteria terdiagnosis secara bakteriologis tetapi didiagnosis sebagai pasien TB aktif oleh dokter dan diputuskan untuk diberikan pengobatan TB

#### 4. Uji Tuberkulin

Uji Tuberkulin merupakan penunjang yang juga biasa dilakukan di puskesmas atau fasilitas kesehatan seperti klinik. Tes ini juga dikenal dengan tes Mantoux adalah 0,1 ml PPD (Purified Protein Derivative) yang mengandung 5 unit tuberculin yang akan diinjeksikan secara intradermal atau intrakutan, biasanya pada lengan bawah dan akan dilakukan penilaian ukuran daerah indurasi

setelah 48-72 jam. Pada tes ini, jika pasien positif akan tampak edema lokal atau infiltrat maksimal 48-72 jam setelah suntikan. Secara umum, indurasi >10 mm yang dinyatakan sebagai positif, hasil positif inilah yang sebagian besar disebabkan oleh infeksi TB secara alamiah. Indurasi dengan diameter 0-4 mm dinyatakan negatif dan jika dengan diameter 5-9 mm dinyatakan positif meragukan (Nuriyanto, 2018)

### **2.1.9 Pengobatan**

Pengobatan TB Paru dapat dibedakan menjadi 2 terapi pengobatan yaitu kategori 1 dan kategori 2. Pasien yang mendapat terapi pengobatan kategori 1 adalah pasien TB Paru atau ekstra paru pada pasien baru yang didiagnosis TB BTA positif atau TB BTA negatif dengan foto thorax positif TB. Sedangkan pasien yang mendapat terapi pengobatan kategori 2 adalah pasien pada kasus kambuh (relaps), putus obat (default), dan pasien gagal (failure). Pasien dengan pengobatan kategori 1 lebih dominan, seperti penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menyebutkan bahwa mayoritas pasien terapi pengobatan kategori 1 sebanyak 44 orang (96,65%) sedangkan kategori 2 sebanyak 2 orang (4,34%) (Milantika dkk. 2022)

Terapi kategori 1 dan 2 terdiri dari tahap intensif dan tahap lanjutan. Kategori 1 di tahap intensif diberikan kombinasi RHZE (rifampisin, isoniazid, pirazinamid dan etambutol) setiap hari selama 56 hari, sedangkan untuk tahap lanjutan diberikan RH (rifampisin, isoniazid) 3 kali seminggu selama 4 bulan. Pada kategori 2 di tahap intensif diberikan RHZES (rifampisin, isoniazid, pirazinamid, etambutol, injeksi streptomisin). Streptomisin selama 56 hari lalu dilanjutkan dengan pemberian RHZE selama 28 hari. Tahap lanjutan diberikan RHE (rifampisin, isoniazid, etambutol) ditambah E (etambutol) selama 20 minggu (4 bulan). (Milantika dkk. 2022)

#### **1. Rifampisin (R)**

##### **a. Identitas**

Sediaan dasar yang ada adalah tablet dan kapsul 300mg, 450mg dan 600mg (Setiawan dkk. 2012)

#### b. Dosis

Dosis obat tuberkulosis dapat dihitung berdasarkan berat badan pasien. Dosis yang tidak sesuai biasanya terjadi Karena kesalahan perhitungan dengan beraat badan pasien atau juga petugas kesehatan tidak menyesuaikan dengan berat badan pasien.

Dosis yang terlalu besar dapat menyebabkan efek toksik dan juga dosis yang kurang dari dosis normal dapat menyebabkan kurangnya efektivitas terapi sehingga pasien lama sembuh. Ketepatan dosis pada pasien sangat berperan penting karena dapat menghasilkan efek terapi yang lebih efektif dan potensi kesembuhan pasien yang lebih besar. (Ismaya dkk. 2021)

Dosis rekomendasi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) ini pertama untuk dewasa harian yaitu Isoniazid 5 (4-6) mg/kgBB, rifampisin 10 (8-12) mg/kgBB, pirazinamid 25 (20-30) mg/kgBB, etambutol 15 (15-20) mg/kgBB, dan streptomisin 15 (12-18) mg/kgBB, sedangkan dosis 3 kali perminggu Isoniazid 10 (8-12) mg/kgBB, rifampisin 10 (8-12) mg/kgBB, pirazinamid 35 (30-40) mg/kgBB, etambutol 30 (25-35) mg/kgBB, dan streptomisin 15 (12-18) mg/kgBB. Dosis rekomendasi pengobatan tuberkulosis pada anak adalah isoniazid (H) 10 mg/kgBB (7-15 mg/kgBB) dengan dosis maksimal 300 mg/hari, rifampisin (R) 15 mg/kgBB (10-20 mg/kgBB) dengan dosis yang maksimal 600 mg/hari, pirazinamid (Z) 35 mg/kgBB (30-40 mg/kgBB), dan etambutol (E) 20 mg/kgBB (15-25 mg/kgBB). (Meliasari, 2021)

#### c. Kerja obat

Target rifampisin pada *M.tuberculosis* adalah b subunit dari RNA polymerase, dimana ia mengikat dan menghambat pemanjangan utusan RNA.

Karakteristik penting dari rifampisin adalah bahwa rifampisin bekerja terhadap bakteri yang tumbuh aktif maupun tidak aktif. RNA polymerase tersusun atas 4 subunit berbeda ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\beta'$  dan  $\sigma$ ) dan dikode oleh gen *rpoA*, *rpoB*, *rpoC* dan *rpoD*. Kebanyakan isolat klinis resisten rifampisin mengalami mutasi. Pada gen *rpoB* sehingga terjadi penurunan afinitas terhadap obat sehingga resistensi berkembang. (Rahmayani Siregar, 2019)

d. Efek samping

Warna merah pada urin juga merupakan salah satu efek samping dari penggunaan rifampisin. Rifampisin dihasilkan dari suatu jamur *Streptomyces mediterranei* yang berwarna merah bata. Efek samping mual juga merupakan efek samping ringan yang sering terjadi pada penggunaan OAT yaitu rifampisin, isoniazid dan pirazinamid.

Efek samping warna merah pada urin tidak membahayakan pasien, karena efek samping tersebut dapat hilang jika pasien tidak menggunakan OAT rifampisin lagi. (Sequeira Fraga dkk. 2021)

e. Cara mengonsumsi

Pada tahap intensif, Rifampisin diberikan setiap hari selama 2 bulan (2 HRZE) sebanyak 450mg (1 kaplet). Pada tahap lanjutan diberikan 3 kali dalam seminggu selama 4 bulan (4 H3R3) sebanyak 450mg (1 kaplet). (KEMENKES RI, 2014)

2. Isoniazid (H)

a. Identitas

Sediaan dasarnya adalah tablet dengan nama generik Isoniazid 100mg dan 300mg/tablet. Nama lain Isoniazida: Asam Nicotinathidrazida; Isonikotinihidrazida;INH. (Setiawan dkk. 2012)

b. Dosis

Dosis isoniazid untuk pasien Tb dewasa dengan waktu konsumsi setiap hari yaitu 5(4-6) mg/kg BB dengan maksimal 300mg. Untuk jangka waktu konsumsi seminggu 3 kali dengan 10( 8-12) mg/kg BB dengan maksimal 600mg. Dosis untuk pasien Tb anak 10(7-15) mg/kgBB dengan maksimal 300mg. (KEMENKES,2014)

c. Kerja obat

Isoniazid hanya dapat aktif terhadap basil replikasi yang aktif secara metabolik.

Resistensi terhadap INH yang disebabkan oleh adanya mutasi pada sejumlah gen, yaitu katG, inh, kasA, dan NDH gen. katG yang berperan dalam

mengkode enzim katalase-peroksidase yang dibutuhkan untuk mengaktivasi Isoniazid (INH) yang masuk ke dalam tubuh sebagai pro-drug. Dalam mekanisme kerjanya menghambat sintesis mycolic acid, INH yang teraktivasi menghambat enzim NADH-dependent enoyl-ACP reductase yang dikode oleh gen *inhA*. (Rahmayani Siregar, 2019)

d. Efek samping

Reaksi gatal-gatal dan juga kesemutan disebabkan oleh Isoniazid.

(Akhmadi Abbas, 2017)

Kesemutan disebabkan oleh Isoniazid dimana penatalaksanaannya diberikan aspirin jika terjadi nyeri sendi dan vitamin B6 (Piridoxin) 100mg per hari jika kesemutan. (Rosamarlina dkk. 2017)

e. Cara mengonsumsi

Pada tahap intensif, Isoniazid diberikan setiap hari selama 2 bulan (2HRZE) sebanyak 300mg (1tablet). Pada tahap lanjutan diberikan 3 kali dalam seminggu selama 4 bulan (4 H3R3) sebanyak 600mg (2 tablet). (KEMENKES RI, 2014)

3. Pirazinamid (Z)

a. Identitas

Sediaan dasar Pirazinamid adalah Tablet 500mg / tablet (Dwipayana Putra dkk. 2012)

b. Dosis

Dosis pirazinamid untuk pasien Tb dewasa dengan waktu konsumsi setiap hari yaitu 25 (20-30) mg/kgBB dan untuk jangka waktu konsumsi seminggu 3 kali 35 (30-40) mg/kgBB. Dosis untuk pasien Tb anak adalah 35(30-40) mg/kg.

(KEMENKES, 2014)

c. Kerja obat

Pirazinamid memiliki aktivitas sterilisasi pada awal terapi yang mampu membunuh bakteri persisten dan mempersingkat masa terapi dari 9 bulan menjadi 6 bulan.

Pirazinamid adalah analog struktural nikotinamid dan pro-obat yang perlu diubah menjadi bentuk aktif yaitu asam pyrazionik, oleh enzim pyrazinamidase/nicotinamidase (PZase). Resistensi terhadap pyrazionik terjadi karena adanya mutasi gen *pncA*. Mekanisme resistensi pirazinamid berkaitan dengan hilangnya aktivitas pirazinamidase sehingga tidak banyak pirazinamid yang diubah menjadi asam pirazonat. (Rahmayani Siregar, 2019)

d. Efek samping

Besarnya efek nyeri sendi yang disebabkan oleh Pirazinamid ketika terjadi reaksi alergi, maka dapat meningkatkan kadar histamin dan konsentrasi asam dalam tubuh, sehingga menjadi faktor utama munculnya peradangan/nyeri pada otot dan sendi penderita Tuberkulosis. (Abbas,2017)

e. Cara mengonsumsi

Pada tahap intensif, Pirazinamid diberikan setiap hari selama 2 bulan (2 HRZE) sebanyak 1500mg (3 kaplet). (KEMENKES, 2014)

4. Etambutol (E)

a. Identitas

Sediaan dasar Etambutol adalah dengan nama generik Etambutol HCl 250mg, 500mg/ tablet. (Dwipayana Putra dkk. 2012)

b. Dosis

Dosis etambutol pada pasien Tb dewasa dengan waktu konsumsi setiap hari yaitu 15(15-20) mg/kg BB dan dengan jangka waktu seminggu 3 kali yaitu 35(25-35) mg/kgBB.Dosis untuk pasien Tb anak yaitu 20(15-20) mg/kg. (KEMENKES RI, 2014)

c. Kerja obat

Etambutol bersifat bakteriostatik terhadap multiplikasi basil yang mengganggu biosintesis arabinogalactan di dinding sel. Pada *M. tuberculosis*, gen *embCAB*, berperan sebagai operon, kode untuk transferase arabinosyl, yang terlibat dalam sintesis arabinogalactan, untuk menghasilkan akumulasi intermediate d-arabinofuranosyl-p-decaprenol. (Rahmayani Siregar, 2019)

d. Efek samping

Etambutol jarang menimbulkan efek samping. Dosis harian sebesar 15mg/kgBB dapat menimbulkan efek toksik yang minimal. Efek samping dari etambutol yaitu dapat menyebabkan gangguan penglihatan berupa berkurangnya ketajaman penglihatan, buta warna untuk warna merah dan hijau dan juga penyempitan lapangan pandang. (Rosamarlina dkk. 2017)

e. Cara mengonsumsi

Pada tahap intensif, Etambutol diberikan setiap hari selama 2 bulan (2 HRZE) sebanyak 750mg (3 kaplet). (KEMENKES, 2014)

5. Streptomisin (S)

a. Identitas

Sediaan dasar serbuk Streptomisin sulfat untuk injeksi 1,5 gram/ vial berupa serbuk untuk injeksi yang disediakan bersama dengan Aqua Pro Injeksi dan S spuit. (Dwipayana Putra dkk. 2012)

b. Dosis

Dosis streptomisin pada pasien Tb dewasa dengan waktu konsumsi setiap hari yaitu 15(12-18) mg/kgBB dan dengan jangka waktu seminggu 3 kali yaitu 15(12-18) mg/kgBB dengan maksimal 100mg. (KEMENKES, 2014)

c. Kerja obat

Streptomisin adalah aminocyclitol glikosida yang aktif melawan basil yang tumbuh aktif dan cara kerjanya adalah dengan menghambat inisiasi sintesis protein. Streptomisin bekerja pada tingkat subunit 30S dari ribosom pada protein ribosom S12 dan 16S rRNA yang dikodekan oleh gen rpsL dan rrs. (Rahmayani Siregar, 2019)

d. Efek samping

Efek pusing atau gangguan keseimbangan dapat disebabkan oleh Streptomisin. (Abbas, 2017)

Streptomisin setelah diserap dari tempat suntikan, hampir semuanya berada dalam plasma. Hanya sedikit sekali yang masuk ke dalam eritrosit. Streptomisin kemudian menyebar ke seluruh cairan ekstrasel. Streptomisin

dieksresi melalui filtrasi glomerulus. Masa paruh obat ini pada orang dewasa normal antara 2-3jam, dan juga dapat sangat memanjang pada penderita gagal ginjal. (Rosamarlina dkk. 2017)

e. Cara mengonsumsi

Streptomisin bersifat bakterisid. Dosis yang harian yang biasa dianjurkan adalah 15mg/kgBB sedangkan untuk pengobatan intermiten yaitu 3 kali seminggu dengan dosis yang sama. Penderita yang berumur hingga 60 tahun dosisnya 0,75 gr/hari, sedangkan untuk berumur 60 tahun atau lebih diberikan 0,50 gr/hari. (KEMENKES, 2014)

#### **2.1.10 Hubungan antara OAT dengan asam urat**

Jumlah asam yang terdapat di dalam tubuh dapat meningkat jika mengonsumsi suatu asam ataupun suatu bahan yang diubah menjadi asam, dan juga dapat mengurangi ekskresi asam urat melalui ginjal. Pengobatan OAT terdiri dari fase intensif yaitu pengobatan OAT 4 kombinasi Dosis Tetap (KDT) selama 2 bulan dikonsumsi setiap hari dengan pengawasan, yang terdiri dari Paket OAT yaitu Rifampisin (R), Isoniazid (H), Pirazinamid (Z). Sedangkan hingga fase lanjutan cukup lama pengobatan di atas 6 bulan. Obat juga dapat menjadi zat toksik di dalam tubuh, akibat dari lamanya mengonsumsi obat akan sangat berpengaruh terhadap organ tubuh lainnya misalnya organ ginjal, peningkatan kadar asam urat dalam darah (hiperurisemia) disebabkan oleh peningkatan produksi (overproduction) dan penurunan pengeluaran (underexcretion) asam urat melalui ginjal. (Djasang dkk. 2019)

Peningkatan kadar asam urat dalam darah juga erat kaitannya dengan kondisi ginjal penderita Tb paru. Gangguan fungsi ginjal lebih tinggi pada kombinasi dibanding dengan pemberian Pirazinamid atau Ethambutol saja, Pirazinamid dan Ethambutol ini yang memfasilitasi pertukaran ion di tubulus ginjal yang dapat menyebabkan reabsorpsi berlebihan asam urat. Karena jumlah asam urat dalam tubuh dapat meningkat jika mengonsumsi suatu asam atau bahan yang dapat diubah menjadi asam. Dan dapat menimbulkan hiperurisemia jika kedua obat digunakan bersamaan efek yang ditimbulkan akan lebih besar. Gangguan fungsi ginjal juga akan menyebabkan penurunan laju filtrasi

glomerulus (fungsi penyaringan ginjal) sehingga ureum, dan juga asam urat yang seharusnya disaring oleh ginjal untuk kemudian dibuang melalui air seni menurun, akibatnya memungkinkan zat-zat tersebut akan dapat meningkat di dalam darah. (Djasang dkk. 2019)

Terjadinya peningkatan asam urat akibat penumpukan purin pada area sendi. Tingginya kadar asam urat yang di picu penumpukan purin dalam darah akan membuat terbentuknya Kristal yang menumpuk para persendian. Jumlah asam dalam tubuh dapat meningkat jika mengonsumsi suatu asam atau suatu bahan yang diubah menjadi asam dan juga dapat mengurangi ekskresi asam urat melalui ginjal. (Djasang dkk. 2019)

Pengobatan Tuberkulosis yang menggunakan prinsip Multidrug dengan waktu pengobatan yang lama sering menimbulkan berbagai efek samping. Salah satu efeknya adalah peningkatan kadar asam urat. Sebenarnya asam urat juga merupakan zat yang wajar di dalam tubuh namun menjadi tidak wajar jika melebihi batas normal. Asam urat yang berlebihan juga tidak akan tertampung dan juga termetabolisme seluruhnya oleh tubuh, maka akan terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah yang disebut sebagai hiperurisemia. Gangguan asam urat dapat ditandai dengan suatu serangan yang tiba-tiba di daerah persendian, nyeri yang timbul pada umumnya secara tiba-tiba. Hiperurisemia adalah keadaan konsentrasi asam urat yang lebih dari 7mg/dl pada laki-laki dan lebih dari 6mg/dl pada perempuan. (Nafila dkk. 2017)

## **2.2 Asam urat (AU)**

Asam urat merupakan hasil metabolisme normal dari pencernaan protein terutama dari daging, hati, ginjal dan juga beberapa jenis sayuran yang berasal dari kacang-kacangan dan juga dari penguraian senyawa purin yang seharusnya dibuang melalui feses, ginjal maupun keringat. (Sustrani dkk. 2008)

Asam urat merupakan hasil metabolisme di dalam tubuh yang mana kadarnya tidak boleh berlebihan, setiap orang pasti memiliki asam urat di dalam tubuhnya karena setiap metabolisme yang normal akan dihasilkan asam urat sedangkan pemicunya sendiri yaitu dari faktor makanan dan senyawa lainnya yang mengandung purin. (Nurhayati, 2018)

Asam urat juga disebut dengan artritis gout yang termasuk suatu penyakit degeneratif yang dapat menyerang persendian dan juga paling sering di jumpai di masyarakat terutama dialami oleh lanjut usia (lansia). Namun tak jarang juga penyakit ini ditemukan pada golongan pra lansia. Asam urat juga merupakan hasil metabolisme akhir dari purin yaitu salah satu komponen asam nukleat yang terdapat dalam inti sel tubuh. (Simamora dkk. 2019)

Peningkatan kadar asam urat juga dapat mengakibatkan gangguan pada tubuh manusia seperti linu-linu di daerah persendiaan dan sering disertai timbulnya rasa nyeri yang teramat sangat bagi penderitanya. Penyakit ini juga sering disebut penyakit gout atau asam urat. (Simamora dkk. 2019)

Penyakit asam urat merupakan penyakit yang diakibatkan karena penimbunan kristal monosodium urat di dalam tubuh. Asam urat juga merupakan hasil metabolisme akhir dari purin yaitu salah satu komponen asam nukleat yang terdapat dalam inti sel tubuh. (Jaliana dkk. 2018)

### **2.2.1 Klasifikasi dan penyebab**

#### **1. Asam Urat Primer**

Adanya riwayat gout dalam keluarga dapat menjadi faktor risiko gout. Asam urat yang disebabkan oleh genetik disebut juga asam urat primer. Asam urat ini terjadi akibat ketiadaan enzim hiposantin-guanin fosforibosil transferase yang dapat menyebabkan bertambahnya sintesa purin. (Jaliana dkk. 2018)

Adanya riwayat asam urat dalam keluarga serta faktor keturunan dapat menjadi penyebab yang penting pada penyakit asam urat. Hal inilah yang menunjukkan bahwa orang dengan riwayat genetik/keturunan yang mempunyai asam urat mempunyai risiko 1-2 kali lipat dibanding pada penderita yang tidak memiliki riwayat genetik/keturunan. (Jaliana dkk. 2018)

Asam urat primer disebabkan oleh metabolisme tubuh, tetapi juga secara umum belum diketahui pasti. Penyebab asam urat primer yaitu dengan adanya faktor genetik, sehingga terganggunya metabolisme pengeluaran asam urat oleh ginjal. Kemudian mengeluarkan zat-zat yang tidak diperlukan oleh tubuh sehingga purin tidak menumpuk yang menyebabkan terjadinya asam urat. (Simamora dkk. 2019)

## **2. Asam Urat Sekunder**

Faktor sekunder juga dapat disebabkan oleh dual hal, yaitu produksi asam urat yang terlalu berlebihan dan juga penurunan ekskresi asam urat. Faktor sekunder dapat berkembang dengan penyakit lain (obesitas, diabetes mellitus, hipertensi, polistemia, leukemia, mieloma, anemia sel sabit dan juga penyakit ginjal. (Simamora dkk. 2019)

Asam urat sekunder penyebabnya juga bisa karena konsumsi jeroan, seafood, durian, kacang, dan juga makanan yang berlemak. Jumlah purin dalam tubuh meningkat karena tidak bisa dikeluarkan oleh ginjal, beberapa faktor yang menjadi pencetus asam urat sekunder karena adanya penyakit tertentu. Purin di dalam tubuh akan menjadi meningkat karena sering mengonsumsi alkohol berlebihan, menggunakan obat-obat kanker, vitamin B12. Adanya kegemukan, penyakit kulit, kadar trigliserida yang tinggi dan juga penyakit diabetes yang tidak terkontrol. (Simamora. 2019)

### **2.2.2 Gejala Klinis**

#### **a. Tanpa gejala**

Pada tahap ini terjadi kelebihan asam urat tetapi tidak menimbulkan gejala klinik. Penderita Hiperurisemia ini harus di upayakan untuk menurunkan kelebihan urat tersebut dengan cara mengubah pola makan atau gaya hidup. (Dianati, 2015)

#### **b. Gout akut**

Pada tahap ini gejalanya dapat muncul tiba-tiba dan biasanya akan menyerang satu atau beberapa persendian. Sakit yang dirasakan penderita sering mulai terjadi di malam hari, dan akan terasa berdenyut-denyut atau nyeri sepeerti ditusuk jarum. Pada persendian yang terserang akan terlihat meradang, merah, terasa panas dan juga bengkak. Rasa sakit pada persendian mungkin akan berkurang dalam beberapa hari, tetapi bisa muncul kembali pada interval yang tidak menentu. Serangan susulan biasanya berlangsung lama, pada beberapa penderita bisa berlanjut menjadi arthritis gout yang kronis tetapi bisa juga tidak akan mengalaminya lagi. (Dianati, 2015)

c. Interkritikal

Di tahap ini, penderita akan mengalami serangan asam urat yang berulang-ulang dengan waktu yang tidak menentu. (Dianati, 2015)

d. Kronis

Di tahap ini, masa Kristal asam urat (tofi) akan menumpuk di berbagai wilayah jaringan lunak tubuh si penderitanya. Penumpukan asam urat tersebut yang dapat berakibat pada peradangan sendi bisa juga cidera ringan seperti memakai sepatu yang tidak sesuai ukuran kaki, banyak mengkonsumsi makanan yang mengandung senyawa purin (jeroan), konsumsi alkohol, stress, infeksi ataupun efek samping dari penggunaan obat-obat tertentu. (Dianati, 2015)

### 2.2.3 Diagnosa

Hiperurisemia dapat didiagnosa dengan 3 cara yaitu :

- a. Penggunaan obat
- b. Kadar asam urat dalam serum yang mengalami peningkatan
- c. Pemeriksaan dengan ditemukan nya kristal asam urat dalam cairan synovial dan juga ditemukannya fusi urat dalam endapan tofi. (Harlina dkk. 2020)

Diagnosis medis untuk asam urat antara lain:

1. Pemeriksaan Laboratorium

Seseorang akan dikatakan menderita asam urat jika pemeriksaan laboratoriumnya menunjukkan kadar asam urat dalam darah  $> 7$  mg/dl untuk pria dan  $>6$  mg/dl untuk wanita. Selain itu, kadar asam urat dalam urine lebih dari 750-1000 mg/24 jam dengan diet biasa.

Biasanya juga akan dilakukan pemeriksaan gula darah, ureum, dan kreatinin disertai pemeriksaan profil lemak darah untuk menguatkan diagnosis. (Aqila Smart, 2010)

2. Pemeriksaan cairan sendi

Pemeriksaan cairan sendi dilakukan dibawah mikroskop dengan tujuan untuk melihat Kristal urat atau monosodium urat (Kristal MSU) dalam cairan sendi. Dan juga untuk melihat perbedaan jenis arthritis yang terjadi, perlu dilakukan kultur cairan sendi. (Aqila Smart, 2010)

### 3. Pemeriksaan radiologis

Pemeriksaan radiologis dilakukan untuk melihat proses yang terjadi dalam sendi dan tulang. Pemeriksaan ini juga digunakan untuk melihat proses pengapuran di dalam tofus. (Aqila Smart, 2010)

#### **2.2.4 Pengobatan**

Pengobatan asam urat secara medis biasanya memanfaatkan berbagai macam bahan obat yang telah diolah secara kimia, secara medis obat-obatan yang digunakan untuk mengatasi keluhan asam urat antara lain seperti Kolkisin, Indometasin, golongan Kortikosteroid seperti Prednison, Dexametason, dan Hydrocortison dan juga golongan pengobatan gout kronik seperti Allopurinol. (Aqila Smart, 2010)

#### **2.2.5 Pencegahan**

Salah satu upaya untuk mengurangi risiko penyakit gout arthritis adalah dengan mengurangi konsumsi makanan yang mengandung nukleotida purin tinggi dengan menggantinya dengan makanan yang rendah purin atau dengan terapi diet asam urat yang baik dan benar serta olahraga seperti senam dan sebagainya. Aktivitas yang dilakukan berkaitan juga dengan kadar asam urat dalam darah, aktivitas olahraga seperti senam dapat menurunkan eksresi asam urat dan meningkatkan produksi asam laktat dalam tubuh. (Prastyawati dkk. 2021)

#### **2.2.6 Metode pemeriksaan**

##### a. Metode POCT (Point Of Care Testing)

Metode ini memiliki manfaat yaitu ukurannya yang lebih kecil sehingga tidak memerlukan ruangan khusus dan fleksibel sehingga tidak membutuhkan transportasi spesimen. Metode ini dapat dilakukan di rumah sakit, dan juga di tempat misalnya melakukannya secara langsung dengan pasien, di masyarakat maupun lingkungan sekitar. Pasien juga dapat mengecek sendiri memakai POCT guna mengetahui jumlah kandungan asam urat serta proses pemantauannya. POCT juga dapat dipengaruhi oleh penggunaan sampel sedikit, sulit untuk mengetahui kualitas sampel yang berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan. (Ayu Pramita dkk. 2021)

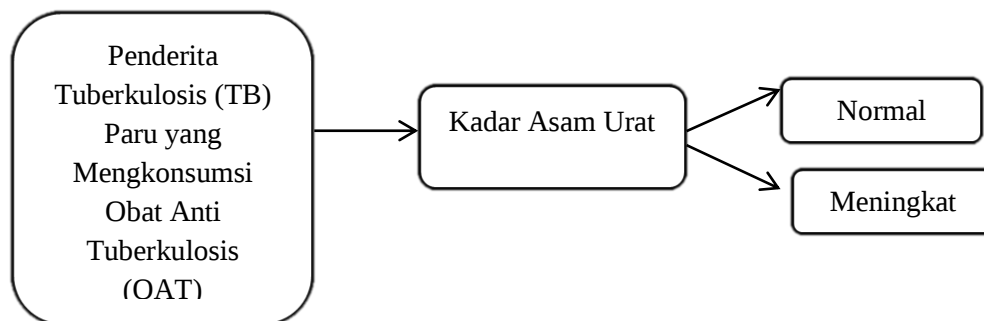
b. Metode Enzimatik Kolorimetri

Metode ini juga menggunakan fotometer untuk mengukur kadar asam urat. Fotometer terdapat di laboratorium dimana saja pada hasil yang akurat, jumlah kandungan yang tinggi maupun rendah dari asam urat dapat terdeteksi. Keunggulan dari metode ini berupa spesifik, tingkat akurasi yang tinggi, bebas dari gangguan, serta presisi yang tinggi dan dapat dipengaruhi oleh (pH, suhu, konsentrasi enzim, volume sampel, kadar hematokrit). (Ayu Pramita dkk. 2021)

c. Metode Uricase-PA

Asam urat dioksida menjadi allantoin oleh uricase. Hasil reaksi hidrogen peroksida dengan 4-aminoantipirin dan 2, 4, 6,-tribromo-3-hidroksibenzoic acid(TBHBA) menjadi Quinonemine. Dicampur, inkubasi selama 20 menit pada suhu 20-25<sup>0</sup> C 10 menit pada suhu 37<sup>0</sup> C. Membaca pada fotometer absorbansi sampel, blanko dan standart reagen pada panjang gelombang 546 nm. Pilih menu untuk melakukan pemeriksaan kadar asam urat kemudian akan keluar hasil. Sebelum melakukan pemeriksaan, terlebih dahulu lakukan pemantapan mutu internal dengan menggunakan serum control Analisis data dilakukan dengan analisis deskriptif. Analisis deskriptif disajikan dalam bentuk table untuk mengetahui kadar asam urat pada sampel serum dan plasma EDTA dan grafik untuk mengetahui yang lebih tinggi. (Martsiningsih dkk. 2016)

### 2.3 Kerangka konsep



## **2.4 Definisi operasional**

1. Tuberkulosis paru adalah pasien yang telah didiagnosa positif TB dan telah mengkonsumsi obat anti tuberkulosis.
2. Penderita Tb paru akan mengkonsumsi kombinasi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) seperti Isoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E), dan Streptomisin (S).
3. Asam urat juga disebut dengan artritis gout yang termasuk suatu penyakit degeneratif yang dapat menyerang persendian dan juga merupakan hasil metabolisme akhir dari purin yaitu salah satu komponen asam nukleat yang terdapat dalam inti sel tubuh.
4. Nilai normal  
Laki-laki : 3,5 – 7,2 mg/dl  
Perempuan : 2,6 – 6,0 mg/dl