

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkolosis Paru

2.1.1 Defenisi Tuberkolosis (Tb)

Tuberkulosis adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga sering dikenal dengan Basil Tahan Asam (BTA). Sebagian besar kuman Tb sering ditemukan menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan Tb paru, namun bakteri ini juga memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya (Tb ekstra paru) seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya (Kemenkes RI, 2020).

2.1.2 Gejala Tuberkolosis

Penyakit Tuberkolosis (Tb) tergantung pada lokasi lesi, sehingga dapat menunjukkan manifestasi klinis sebagai berikut:

1. Batuk \geq 2 minggu
2. Batuk berdahak
3. Batuk berdahak dapat bercampur darah
4. Dapat disertai nyeri dada
5. Sesak napas

Dengan gejala lain meliputi :

1. Malaise
2. Penurunan berat badan
3. Menurunnya nafsu makan
4. Menggigil
5. Demam
6. Berkeringat di malam hari (Kemenkes,RI 2020)

2.1.3 Insiden Tuberkolosis

Setelah inhalasi, nukleus percik renik terbawa menuju percabangan trakea-bronkial dan dideposit di dalam bronkiolus respiratorik atau alveolus, dimana nukleus percik renik tersebut akan dicerna oleh makrofag alveolus yang kemudian

akan memproduksi sebuah respon nonspesifik terhadap basilus. Infeksi bergantung pada kapasitas virulensi bakteri dan kemampuan bakterisid makrofag alveolus yang mencernanya. Apabila basilus dapat bertahan melewati mekanisme pertahanan awal ini, basilus dapat bermultiplikasi di dalam makrofag.

Tuberkel bakteri akan tumbuh perlahan dan membelah setiap 23- 32 jam sekali di dalam makrofag. *Mycobacterium* tidak memiliki endotoksin ataupun eksotoksin, sehingga tidak terjadi reaksi imun segera pada host yang terinfeksi. Bakteri kemudian akan terus tumbuh dalam 2-12 minggu dan jumlahnya akan mencapai 10³-10⁴, yang merupakan jumlah yang cukup untuk menimbulkan sebuah respon imun seluler yang dapat dideteksi dalam reaksi pada uji tuberkulin skin test. Bakteri kemudian akan merusak makrofag dan mengeluarkan produk berupa tuberkel basilus dan kemokin yang kemudian akan menstimulasi respon imun (Kemekes RI, 2020).

Sebelum imunitas seluler berkembang, tuberkel basili akan menyebar melalui sistem limfatik menuju nodus limfe hilus, masuk ke dalam aliran darah dan menyebar ke organ lain. Beberapa organ dan jaringan diketahui memiliki resistensi terhadap replikasi basili ini. Sumsum tulang, hepar dan limpa ditemukan hampir selalu mudah terinfeksi oleh *Mycobacteria*. Organisme akan dideposit di bagian atas (apeks) paru, ginjal, tulang, dan otak, di mana kondisi organ-organ tersebut sangat menunjang pertumbuhan bakteri *Mycobacteria*. Pada beberapa kasus, bakteri dapat berkembang dengan cepat sebelum terbentuknya respon imun seluler spesifik yang dapat membatasi multiplikasinya.

1. Tb primer

Infeksi primer terjadi pada paparan pertama terhadap tuberkel basili. Hal ini biasanya terjadi pada masa anak, oleh karenanya sering diartikan sebagai Tb anak. Namun, infeksi ini dapat terjadi pada usia berapapun pada individu yang belum pernah terpapar *Mycobacterium tuberculosis* sebelumnya. Percik renik yang mengandung basili yang terhirup dan menempati alveolus terminal pada paru, biasanya terletak di bagian bawah lobus superior atau bagian atas lobus inferior paru. Basili kemudian mengalami terfagosistosis oleh makrofag; produk mikobakterial mampu menghambat kemampuan bakterisid

yang dimiliki makrofag alveolus, sehingga bakteri dapat melakukan replikasi di dalam makrofag. Makrofag dan monosit lain bereaksi terhadap kemokin yang dihasilkan dan bermigrasi menuju fokus infeksi dan memproduksi respon imun. Area inflamasi ini kemudian disebut sebagai Ghon focus.

Basili dan antigen kemudian bermigrasi keluar dari Ghon focus melalui jalur limfatik menuju Limfe nodus hilus dan membentuk kompleks (Ghon) primer. Respon inflamasinya menghasilkan gambaran tipikal nekrosis kaseosa. Di dalam nodus limfe, limfosit T akan membentuk suatu respon imun spesifik dan mengaktifasi makrofag untuk menghambat pertumbuhan basili yang terfagositosis. Fokus primer ini mengandung 1,000–10,000 basili yang kemudian terus melakukan replikasi. Area inflamasi di dalam fokus primer akan digantikan dengan jaringan fibrotik dan kalsifikasi, yang didalamnya terdapat makrofag yang mengandung basili terisolasi yang akan mati jika sistem imun host adekuat. Beberapa basili tetap dorman di dalam fokus primer untuk beberapa bulan atau tahun, hal ini dikenal dengan “kuman laten”. Infeksi primer biasanya bersifat asimtomatik dan akan menunjukkan hasil tuberkulin positif dalam 4-6 minggu setelah infeksi. Dalam beberapa kasus, respon imun tidak cukup kuat untuk menghambat perkembangbiakan bakteri dan basili akan menyebar dari sistem limfatik ke aliran darah dan menyebar ke seluruh tubuh, menyebabkan penyakit Tb aktif dalam beberapa bulan. Tb primer progresif pada parenkim paru menyebabkan membesarnya fokus primer, sehingga dapat ditemukan banyak area menunjukkan gambaran nekrosis kaseosa dan dapat ditemukan kavitas, menghasilkan gambaran klinis yang serupa dengan Tb post primer.

2. Tb pasca primer

Tb pasca primer merupakan pola penyakit yang terjadi pada host yang sebelumnya pernah tersensitisasi bakteri Tb. Terjadi setelah periode laten yang memakan waktu bulanan hingga tahunan setelah infeksi primer. Hal ini dapat dikarenakan reaktivasi kuman laten atau karena reinfeksi.

Reaktivasi terjadi ketika basili dorman yang menetap di jaringan selama beberapa bulan atau beberapa tahun setelah infeksi primer, mulai kembali

bermultiplikasi. Hal ini mungkin merupakan respon dari melemahnya sistem imun host oleh karena infeksi HIV. Reinfeksi terjadi ketika seorang yang pernah mengalami infeksi primer terpapar kembali oleh kontak dengan orang yang terinfeksi penyakit Tb aktif. Dalam sebagian kecil kasus, hal ini merupakan bagian dari proses infeksi primer. Setelah terjadinya infeksi primer, perkembangan cepat menjadi penyakit intra-torakal lebih sering terjadi pada anak dibanding pada orang dewasa. Foto toraks mungkin dapat memperlihatkan gambaran limfadenopati intratorakal dan infiltrat pada lapang paru. Tb post-primer biasanya mempengaruhi parenkim paru namun dapat juga melibatkan organ tubuh lain. Karakteristik dari Tb post primer adalah ditemukannya kavitas pada lobus superior paru dan kerusakan paru yang luas. Pemeriksaan sputum biasanya menunjukkan hasil yang positif dan biasanya tidak ditemukan limfadenopati intratorakal (Kemenkes RI, 2020).

2.1.4 Klasifikasi Tuberkolosis

Penentuan klasifikasi penyakit dan tipe pasien tuberkulosis memerlukan suatu “definisi kasus” yang meliputi empat hal, yaitu:

1. Lokasi atau organ tubuh yang sakit: paru atau ekstra paru;
2. Bakteriologi (hasil pemeriksaan dahak secara mikroskopis): BTA positif atau BTA negatif;
3. Tingkat keparahan penyakit: ringan atau berat.
4. Riwayat pengobatan Tb sebelumnya: baru atau sudah pernah diobati

Manfaat dan tujuan menentukan klasifikasi dan tipe adalah:

1. Menentukan paduan pengobatan yang sesuai
2. Registrasi kasus secara benar
3. Menentukan prioritas pengobatan Tb BTA positif
4. Analisis kohort hasil pengobatan

Beberapa istilah dalam definisi kasus:

1. Kasus Tb : Pasien Tb yang telah dibuktikan secara mikroskopis atau didiagnosis oleh dokter.
2. Kasus Tb pasti (definitif) : pasien dengan biakan positif untuk *Mycobacterium tuberculosis* atau tidak ada fasilitas biakan, sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif.

Kesesuaian paduan dan dosis pengobatan dengan kategori diagnostik sangat untuk:

1. Menghindari terapi yang tidak adekuat (undertreatment) sehingga mencegah timbulnya resistensi
 2. Menghindari pengobatan yang tidak perlu (overtreatment) sehingga meningkatkan pemakaian sumber-daya lebih biaya efektif (cost-effective)
 3. Mengurangi efek samping
- A. Klasifikasi berdasarkan organ tubuh yang terkena:

1) Tuberkulosis paru

Adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan (parenkim) paru. tidak termasuk pleura (selaput paru) dan kelenjar pada hilus.

2) Tuberkulosis ekstra paru

Adalah tuberkulosis yang menyerang organ tubuh lain selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung (pericardium), kelenjar limfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin, dan lain-lain.

B. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan dahak mikroskopis, yaitu pada Tb Paru:

1) Tuberkulosis paru BTA positif

- a) Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif
- b) 1 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto toraks dada menunjukkan gambaran tuberculosis
- c) 1 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan biakan kuman Tb positif.
- d) 1 atau lebih spesimen dahak hasilnya positif setelah 3 spesimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya hasilnya BTA negatif dan tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT.

2) Tuberkulosis paru BTA negatif Kasus yang tidak memenuhi definisi pada paru BTA positif. Kriteria diagnostik TB paru BTA negatif harus meliputi:

- a) Minimal 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA negatif
- b) Foto toraks abnormal menunjukkan gambaran tuberkulosis
- c) Tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT.
- d) Ditentukan (dipertimbangkan) oleh dokter untuk diberi pengobatan.

C. Klasifikasi berdasarkan tingkat keparahan penyakit.

- 1) Tb paru BTA negatif foto toraks positif dibagi berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya, yaitu bentuk berat dan ringan. Bentuk berat bila gambaran foto toraks memperlihatkan gambaran kerusakan paru yang luas (misalnya proses “far advanced”), dan atau keadaan umum pasien buruk.
- 2) TB ekstra-paru dibagi berdasarkan pada tingkat keparahan penyakitnya, yaitu:
 - a) Tb ekstra paru ringan, misalnya: Tb kelenjar limfe, pleuritis eksudativa unilateral, tulang (kecuali tulang belakang), sendi, dan kelenjar adrenal.
 - b) Tb ekstra-paru berat, misalnya: meningitis, milier, perikarditis peritonitis, pleuritis eksudativa bilateral, Tb tulang belakang, Tb usus, Tb saluran kemih dan alat kelamin.

D. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya

Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya dibagi menjadi beberapa tipe pasien, yaitu

- 1) Kasus Baru
Adalah pasien yang belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (4 minggu).
- 2) Kasus Kambuh (Relaps)
Adalah pasien Tb yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan tuberkulosis dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, didiagnosis kembali dengan BTA positif (apusan atau kultur).
- 3) Kasus Putus Berobat (Default/Drop Out/DO)
Adalah pasien Tb yang telah berobat dan putus berobat 2 bulan atau lebih dengan BTA positif.

4) Kasus Gagal (Failure)

Adalah pasien yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali menjadi positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan.

5) Kasus Pindahan (Transfer In)

Adalah pasien yang dipindahkan dari UPK yang memiliki register Tb lain untuk melanjutkan pengobatannya.

6) Kasus lain

Adalah semua kasus yang tidak memenuhi ketentuan diatas. Dalam kelompok ini termasuk Kasus Kronik, yaitu pasien dengan hasil pemeriksaan masih BTA positif setelah selesai pengobatan ulangan (Depkes, 2007).

2.1.5 Diagnosis Tuberkulosis

Gejala utama pasien Tb paru adalah batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan. Gejala-gejala tersebut diatas dapat dijumpai pula pada penyakit paru selain Tb, seperti bronkiektasis, bronkitis kronis, asma, kanker paru, dan lain-lain (Depkes, 2007).

Mengingat prevalensi Tb paru di Indonesia saat ini masih tinggi, maka setiap orang yang datang ke UPK dengan gejala tersebut diatas, dianggap sebagai seorang tersangka (suspek) pasien Tb, dan perlu dilakukan pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung pada pasien remaja dan dewasa, serta skoring pada pasien anak (Depkes, 2007).

Pemeriksaan dahak berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan pengobatan dan menentukan potensi penularan. Pemeriksaan dahak untuk penegakan diagnosis pada semua suspek Tb dilakukan dengan mengumpulkan 3 spesimen dahak yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan yang berurutan berupa dahak Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS):

1. **S (sewaktu)** : Dahak dikumpulkan pada saat suspek Tb datang berkunjung pertama kali. Pada saat pulang, suspek membawa sebuah pot dahak untuk mengumpulkan dahak pagi pada hari kedua.

2. **P (Pagi)** : Dahak dikumpulkan di rumah pada pagi hari kedua, segera setelah bangun tidur. Pot dibawa dan diserahkan sendiri kepada petugas di UPK.
3. **S (sewaktu)** : Dahak dikumpulkan di UPK pada hari kedua, saat menyerahkan dahak pagi.

Diagnosis Tb Paru pada orang remaja dan dewasa ditegakkan dengan ditemukannya kuman Tb (BTA). Pada program Tb nasional, penemuan BTA melalui pemeriksaan dahak mikroskopis merupakan diagnosis utama. Pemeriksaan lain seperti foto toraks, biakan dan uji kepekaan dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis sepanjang sesuai dengan indikasinya. Tidak dibenarkan mendiagnosis Tb hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang khas pada Tb paru, sehingga sering terjadi overdiagnosis. Gambaran kelainan radiologik Paru tidak selalu menunjukkan aktifitas penyakit (Depkes, 2007).

Indikasi Pemeriksaan Foto Toraks

Pada sebagian besar Tb paru, diagnosis terutama ditegakkan dengan pemeriksaan dahak secara mikroskopis dan tidak memerlukan foto toraks. Namun pada kondisi tertentu pemeriksaan foto toraks perlu dilakukan sesuai dengan indikasi sebagai berikut:

1. Hanya 1 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif. Pada kasus ini pemeriksaan foto toraks dada diperlukan untuk mendukung diagnosis Tb paru BTA positif.
2. Ketiga spesimen dahak hasilnya tetap negatif setelah 3 spesimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya hasilnya BTA negatif dan tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT (non fluoroquinolon).
3. Pasien tersebut diduga mengalami komplikasi sesak nafas berat yang memerlukan penanganan khusus (seperti: pneumotorak, pleuritis eksudativa, efusi perikarditis atau efusi pleural) dan pasien yang mengalami hemoptisis berat (untuk menyingkirkan bronkiektasis atau aspergiloma).

Diagnosis TB Ekstra Paru

1. Gejala dan keluhan tergantung organ yang terkena, misalnya kaku kuduk pada Meningitis TB, nyeri dada pada TB pleura (Pleuritis), pembesaran kelenjar limfe superfisialis pada limfadenitis TB dan deformitas tulang belakang (gibbus) pada spondilitis TB dan lain-lainnya.

2. Diagnosis pasti sering sulit ditegakkan sedangkan diagnosis kerja dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis TB yang kuat (presumtif) dengan menyingkirkan kemungkinan penyakit lain. Ketepatan diagnosis bergantung pada metode pengambilan bahan pemeriksaan dan ketersediaan alat-alat diagnostik, misalnya uji mikrobiologi, patologi anatomi, serologi, foto toraks, dan lain-lain.

Uji Tuberkulin

Pada anak, uji tuberkulin merupakan pemeriksaan yang paling bermanfaat untuk menunjukkan sedang/pernah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan sering digunakan dalam "Screening TBC". Efektifitas dalam menemukan infeksi TBC dengan uji tuberkulin adalah lebih dari 90%. Penderita anak umur kurang dari 1 tahun yang menderita TBC aktif uji tuberkulin positif 100%, umur 1–2 tahun 92%, 2–4 tahun 78%, 4–6 tahun 75%, dan umur 6–12 tahun 51%. Dari persentase tersebut dapat dilihat bahwa semakin besar usia anak maka hasil uji tuberkulin semakin kurang spesifik (Depkes, 2007).

Ada beberapa cara melakukan uji tuberkulin, namun sampai sekarang cara mantoux lebih sering digunakan. Lokasi penyuntikan uji mantoux umumnya pada ½ bagian atas lengan bawah kiri bagian depan, disuntikkan intrakutan (ke dalam kulit). Penilaian uji tuberkulin dilakukan 48–72 jam setelah penyuntikan dan diukur diameter dari pembengkakan (indurasi) yang terjadi:

1. Pembengkakan (Indurasi) : 0–4mm, uji mantoux negatif..
Arti klinis : tidak ada infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.
2. Pembengkakan (Indurasi) : 5–9mm, uji mantoux meragukan.
Hal ini bisa karena kesalahan teknik, reaksi silang dengan *Mycobacterium atypikal* atau pasca vaksinasi BCG.
3. Pembengkakan (Indurasi) : ≥ 10 mm, uji mantoux positif.
Arti klinis : sedang atau pernah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*

2.1.6 Pengobatan Dengan Obat Anti Tuberkolosis (OAT)

1. Tujuan pengobatan Tb adalah :
 - a. Menyembuhkan, mempertahankan kualitas hidup dan produktivitas pasien

- b. Mencegah kematian akibat Tb aktif atau efek lanjutan
 - c. Mencegah kekambuhan Tb
 - d. Mengurangi penularan Tb kepada orang lain
 - e. Mencegah perkembangan dan penularan resisten obat
2. Prinsip Pengobatan Tb :

Obat anti-tuberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan Tb. Pengobatan Tb merupakan salah satu upaya paling efisien untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari bakteri penyebab Tb.

Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip:

- a. Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan OAT yang tepat mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi
 - b. Diberikan dalam dosis yang tepat
 - c. Ditelan secara teratur dan diawasi secara langsung oleh PMO (pengawas menelan obat) sampai selesai masa pengobatan.
 - d. Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang cukup terbagi dalam tahap awal serta tahap lanjutan untuk mencegah kekambuhan.
3. Tahapan pengobatan Tb terdiri dari 2 tahap, yaitu :

- a. Tahap awal

Pengobatan diberikan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap ini adalah dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pengobatan tahap awal pada semua pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan. Pada umumnya dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya penyulit, daya penularan sudah sangat menurun setelah pengobatan selama 2 minggu pertama.

- b. Tahap lanjutan

Pengobatan tahap lanjutan bertujuan membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, khususnya kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Durasi tahap

lanjutan selama 4 bulan. Pada fase lanjutan seharusnya obat diberikan setiap hari.

Tabel 2.1 Dosis rekomendasi OAT lini pertama untuk dewasa

	Dosis rekomendasi Harian		3 kali perminggu	
	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)
Isoniamid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Etambutol	15 (15-20)	-	30 (25-36)	-
Streptomisin	15 (12-18)	-	15 (12-18)	-

4. Paduan obat standar untuk pasien dengan kasus baru

Pasien dengan kasus baru diasumsikan peka terhadap OAT kecuali:

- a. Pasien tinggal di daerah dengan prevalensi tinggi resisten isoniazid atau
- b. Terdapat riwayat kontak dengan pasien Tb resistan obat. Pasien kasus baru seperti ini cenderung memiliki pola resistensi obat yang sama dengan kasus sumber. Pada kasus ini sebaiknya dilakukan uji kepekaan obat sejak awal pengobatan dan sementara menunggu hasil uji kepekaan obat maka paduan obat yang berdasarkan uji kepekaan obat kasus sumber sebaiknya dimulai.

Tabel 2.2 Paduan obat standar pasien Tb kasus baru (dengan asumsi atau diketahui peka OAT)

Fase Intensif	RHZE 2 bulan
Fase Lanjutan	RH 4 bulan

Pasien Tb paru sebaiknya mendapatkan paduan obat : 2RHZE/4HR, selama 6 bulan. Untuk Tb ekstra paru biasanya diperlukan durasi pengobatan yang lebih dari 6 bulan. Semua pemberi layanan harus memastikan pemantauan

pengobatan dan dukungan untuk semua pasien Tb agar dapat menjalankan pengobatan hingga selesai (Kemenkes RI, 2020).

2.1.7 Pencegahan Tuberkolosis

Membudayakan perilaku hidup bersih dan sehat

1. Membudayakan perilaku etika berbatuk
2. Melakukan pemeliharaan dan perbaikan kualitas perumahan dan lingkungannya sesuai dengan standar rumah sehat
3. Peningkatan daya tahan tubuh
4. Penanganan penyakit penyerta Tuberkolosis
5. Penerapan pencegahan dan pengendalian infeksi Tb di Fasilitas Pelayanan Kesehatan, dan di luar Fasilitas Pelayanan Kesehatan (kemenkes RI, 2016)

2.2 Ginjal

Ginjal adalah organ vital dalam tubuh yang berbentuk mirip dengan kacang dan terletak didalam perut bagian belakang. Sebagian dari ginjal berfungsi mengeluarkan sisa-sisa metabolisme tubuh (seperti kreatinin, ureum, asam urat) dan membuangnya bersamaan dengan urine. Ginjal berfungsi pula sebagai pengatur cairan yang terlarut seperti natrium, kalium, dan hidrogen. Ginjal terletak dirongga retroperitoneum pada dinding abdominal posterior dari sisi columna vertebra, ginjal kanan terletak dibawah hati dan ginjal kiri 12 mm lebih rendah. Ginjal dewasa berukuran panjang kurang lebih 11 sampai 12 cm, dengan lebar kurang lebih 6 cm dan beratnya kurang lebih 140 gram. Ginjal terbentuk oleh unit yang terkecil yaitu nephron yang berjumlah 1-1,2 juta buah pada setiap ginjalnya (Depkes RI, 2008).

2.2.1 Fungsi Ginjal

Secara umum ginjal merupakan organ yang bertanggung jawab terutama untuk ekskresi sisa-sisa metabolisme dari tubuh. Beberapa fungsi ginjal:

1. Pengaturan keseimbangan air dan elektrolit.
2. Ekskresi sisa metabolisme
3. Ekskresi zat-zat bioaktif yang mempengaruhi fungsi tubuh (Hormon dan zat asing Seperti obat-obatan).

4. Pengaturan tekanan darah.
5. Pengaturan produksi sel darah merah
6. Pengaturan produksi vitamin D.
7. Glukoneogenesis.

Dalam tubuh, ginjal berfungsi mengeluarkan sisa metabolisme tubuh dalam darah yang berasal dari aktifitas otot dan berasal dari makanan yang dimakan. Setelah tubuh menggunakan makanan untuk energi, sisa metabolisme dikirim melalui darah dan apabila ginjal tidak membuang sisa metabolisme tersebut maka akan menumpuk di ginjal dan mengganggu kesehatan tubuh. Ginjal juga berfungsi sebagai penjaga keseimbangan cairan tubuh, memproduksi hormon yang mengontrol tekanan darah dan sintesis sel darah merah (Eritropoetin) yang membantu pembuatan sel darah merah. Ginjal juga memproduksi vitamin D3 yang berguna untuk memelihara kesehatan tulang. Selain itu penyerapan kembali elektrolit tertentu juga dilakukan oleh bagian ginjal yang bernama tubulus. Unit nephron di mulai dari pembuluh darah kapiler yang bersifat sebagai saringan, disebut Glomerulus. Darah akan melewati glomerulus tersebut dan disaring sehingga terbentuk filtrate (urine yang masih encer) sekitar 180 liter/hari, kemudian dialirkan melalui saluran yang disebut tubulus. Cairan filtrate kemudian diproses di dalam tubulus hingga akhirnya keluar dari kedua ginjal menjadi urine sebanyak 1-2 liter/hari. Kemudian urine dialirkan melalui ureter ke dalam kandung kemih dan dikeluarkan melalui ureter (Depkes RI, 2008).

2.2.2 Penyakit Gagal Ginjal

Penyakit Gagal Ginjal adalah suatu penyakit dimana organ ginjal tidak dapat menjalani fungsinya secara normal atau mengalami penurunan hingga akhirnya tidak lagi mampu bekerja sama sekali dalam hal penyaringan pembuangan elektrolit tubuh, menjaga keseimbangan cairan dan zat kimia tubuh seperti sodium dan kalium didalam darah atau produksi urine. Penyakit gagal ginjal ini dapat menyerang siapa saja yang menderita penyakit serius atau terluka dimana hal itu berdampak langsung pada ginjal itu sendiri. Penyakit gagal ginjal lebih sering dialami mereka yang berusia dewasa, terlebih pada kaum lanjut usia.

Gagal ginjal sebagian besar dibagi dua yaitu:

1. Gagal ginjal akut

Gagal ginjal akut adalah suatu keadaan penurunan fungsi ginjal secara mendadak akibat kegagalan sirkulasi renal, serta gangguan fungsi tubulus dan glomerulus dengan manifestasi penurunan produksi urine dan terjadi azotemia (peningkatan kadar nitrogen dalam darah, peningkatan kreatinin serum, dan retensi produk metabolit yang harus diekskresikan oleh ginjal) (Arrif Muttaqi, dkk, 2011). Etiologi gagal ginjal akut dikelompokkan dengan tiga kategori :

- a. Penyebab prerenal (terjadi hipoperfusi ginjal) akibat kondisi yang menyebabkan berkurangnya aliran darah dan menurunnya filtrasi glomerulus. Keadaan penipisan volume (hipovolemia seperti luka bakar dan pendarahan atau kehilangan cairan melalui saluran pencernaan), dan terapi diuretik. biasanya ditandai dengan penurunan turgor kulit, mukosa membrane kering, penurunan berat badan, hipotensi, oliguria, atau anuria.
- b. Penyebab intrarenal kerusakan aktual jaringan ginjal akibat trauma jaringan glomerulus atau tubulus ginjal. Keadaan yang berhubungan dengan iskemia intrarenal, toksin proses imunologi, sistemik dan vascular. Pemakaian obat anti inflamasi nonsteroid, terutama pada pasien lansia karena mengganggu prostaglandin yang melindungi aliran darah renal. Cedera akibat terbakar dan benturan menyebabkan pembebasan hemoglobin dan mioglobin (protein yang dilepaskan dari otot ketika cedera sehingga terjadi toksik renal, iskemik, atau kedua-duanya). Cedera akibat benturan dan infeksi serta agen nefrotoksik menyebabkan nekrosis tubulus akut. Selain transfusi menyebabkan gagal intrarenal dimana hemoglobin dilepaskan melalui mekanisme hemolisis melewati membran glomerulus dan terkonsentrasi di tubulus ginjal. Hal ini biasanya ditandai dengan demam, kemerahan, pada kulit.
- c. Penyebab postrenal terjadi akibat sumbatan atau gangguan aliran urine melalui saluran kemih (sumbatan bagian distal ginjal). Tekanan di tubulus meningkatkan sehingga laju filtrasi glomerulus meningkat. Hal ini

biasanya ditandai dengan adanya kesulitan dalam mengosongkan kandung kemih dan perubahan aliran kemih (Nursalam, dkk, 2009).

2. Gagal ginjal kronik

Gagal ginjal kronik adalah kegagalan fungsi ginjal untuk mempertahankan metabolisme serta keseimbangan cairan dan elektrolit akibat destruksi struktur ginjal yang progresif dengan manifestasi penumpukan sisa metabolit (toksik uremik) di dalam darah (Arrif Muttaqin, dkk, 2011). Etiologi gagal ginjal kronik bisa disebabkan dari ginjal sendiri dan diluar ginjal:

- a. Penyakit dari ginjal
 - a) Penyakit pada saringan (glomerulus): glomerulonephritis.
 - b) Infeksi kuman: pyelonefritis, urteritis.
 - c) Batu ginjal: nefrolitiasis Kista di ginjal: polcystis kidney.
 - d) Trauma langsung pada ginjal.
 - e) Keganasan pada ginjal.
 - f) Sumbatan: batu, tumor, penyempitan/striktur.
- b. Penyakit umum diluar ginjal:
 - a) Penyakit sistemik: diabetes mellitus, hipertensi, kolesterol tinggi,
 - b) Dyslipidemia ,
 - c) Infeksi dibadan: Tb Paru, sifilis, malaria, hepatitis,
 - d) Preeklamsi
 - e) Obat-obatan,
 - f) Kehilangan banyak cairan yang mendadak (luka bakar).

2.3 Ureum Dan Kreatinin

2.3.1 Ureum

Ureum berasal dari penguraian protein, terutama yang berasal dari makanan yang banyak mengandung protein seperti tempe, kacang-kacangan, ikan dan sebagainya. Ureum merupakan hasil akhir dari metabolisme protein. Ureum dibentuk dalam hepar, di filtrasi di glomeruli dan di reabsorpsi di tubuli dalam jumlah yang bervariasi. Reabsorpsi ureum ini menjadi lebih besar dengan meningkatnya kadar ureum dalam urine dan sebaliknya reabsorpsi berkurang bila

urine makin cair. Karena itu penentuan kadar ureum dalam serum berperan sebagai indikator yang peka terhadap kelainan fungsi ginjal.

Kadar ureum darah yang normal adalah 20–40 mg setiap 100 ml darah, tetapi hal ini tergantung dari jumlah normal protein yang di makan dan fungsi hati dalam pembentukan ureum. Ureum berdifusi bebas masuk ke dalam cairan intra sel dan ekstrasel. Zat ini dipekatkan dalam urine untuk diekskresikan. Pada keseimbangan nitrogen yang stabil, sekitar 25 gram ureum diekskresikan setiap hari.

Kenaikan kadar ureum dalam serum dapat dijumpai pada penderita-penderita glomerulus nephritis akuta dan kronis, keracunan sublimat dan juga pada pembendungan saluran kencing oleh batu (Depkes RI, 2003).

2.3.2 Metabolisme Ureum

Ureum adalah produk limbah dari pemecahan protein dalam tubuh. Siklus urea (disebut juga siklus ornithine) adalah reaksi pengubahan ammonia (NH_3) menjadi urea ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$) (Weiner D, et. al. 2015 dalam Loho, dkk., 2016). Keseimbangan nitrogen dalam keadaan mantap akan diekskresikan ureum kira-kira 25 mg per hari.

Reaksi kimia ini sebagian besar terjadi di hati dan sedikit terjadi di ginjal. Hati menjadi pusat pengubahan ammonia menjadi urea terkait fungsi hati sebagai tempat menetralkan racun. Urea bersifat racun sehingga dapat membahayakan tubuh apabila menumpuk di dalam tubuh. Meningkatnya urea dalam darah dapat menandakan adanya masalah pada ginjal (RZ Fatma, 2019).

2.3.3 Tinjauan Klinis

Peningkatan ureum dalam darah disebut azotemina. Kondisi gagal ginjal yang ditandai dengan kadar ureum plasma sangat tinggi dikenal dengan istilah uremia. Keadaan ini dapat berbahaya dan memerlukan hemodialisa atau transplantasi ginjal. Peningkatan ureum dikelompokkan dalam tiga kelompok, yaitu pra-renal, renal, dan pasca-renal (Verdiansah, 2016).

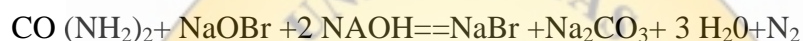
Uremia pra-renal berarti peningkatan BUN akibat mekanisme yang bekerja sebelum filtrasi darah oleh glomerulus. Mekanisme ini mencakup penurunan mencolok aliran darah ke ginjal seperti pada syok, dehidrasi, atau peningkatan katabolisme protein seperti perdarahan masih ke dalam saluran cerna disertai pencernaan hemoglobin dan penyerapannya sebagai protein dalam

makanan. Uremia pasca-renal terjadi apabila terdapat obstruksi saluran kemih bagian bawah di ureter, kandung kemih atau uretra yang mencegah ekskresi urine. Urea yang tertahan dapat berdifusi kembali ke dalam aliran darah (Sacher dan McPherson, 2012). Penurunan perbandingan ureum/kreatinin terjadi pada kondisi penurunan produksi ureum seperti asupan protein rendah, nekrosis tubuler, dan penyakit hati berat. Pada kehamilan juga terjadi penurunan kadar ureum karena adanya peningkatan sintesis protein (Verdiansah, 2016).

2.3.4 Metode Pemeriksaan Ureum

2.3.4.1 Metode Ambar Dan Hallon

Protein darah dihilangkan dengan Trichlor asam acetat. Filtrat di netralkan dan direaksikan dengan bromlin di dalam alat urometer menurut Ambard, karena bromlin di ureum terurai membentuk gas nitrogen.



2.3.4.2 Metode Berthelot

Oleh urase ureum diuraikan menjadi ammoniak dan CO_2

NH_2



NH_2

pH 6,5

Amoniak bereaksi dengan hypoclorit membentuk chloramin



Chloramin dengan phenol membentuk p-quinone ramin, p-quinone chloramin dengan kelebihan phenol membentuk ikatan indophenol yang berwarna kuning kemudian biru, dengan katalisator Natrium Nitroprusid.

2.3.4.3 Metode Nessler

Oleh urease ureum pada Ph 6,5 diuraikan menjadi Ammoniak dan CO_2 Ammoniak yang terbentuk direaksikan dengan pereaksi. Nessler membentuk warna coklat yang kemudian diukur dalam spektrofotometer pada 420 nm.

2.3.4.4 Metode Diacetyl Monoxim (DAM)

Ureum dalam suasana asam dan panas bereaksi dengan diacetyl yang berasal dari diacetyl monoxim membentuk warna cokelat. Hidroksilamin yang

berbentuk karena mengganggu dihilangkan dengan oksidasi. Amoniak dalam cara ini tidak bereaksi. Reaksi ini tidak spesifik dan reaksi positif diberikan juga citrullin, allantoin, methyl urea dan protein.

2.3.4.5 Metode Glutamate Dehydrogenase (GLDH)

Urea dengan adanya ureases, dihidrolisis untuk ion amoniom dan karbon dioksida, dengan adanya glutamate dehydrogenase (GLDH), ion ammonium yang terbentuk bereaksi dengan α -ketoglutarat dan NADH untuk membentuk glutamate dan NAD diukur pada 600 nm NADH oksidasi dalam satuan waktu sebanding dengan konsentrasi urea di sampel.

2.3.5 Kreatinin

Kreatinin adalah merupakan produk akhir metabolisme otot, berasal dari hasil penguraian kreatin fosfat otot. Jumlah kreatinin yang diproduksi sebanding dengan massa otot. Kreatinin difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresi dalam urine. Kreatinin serum dianggap lebih sensitif dan merupakan indikator khusus pada penyakit ginjal. Kadar kreatinin serum sebesar 2,5 mg/dl dapat menjadi indikasi kerusakan ginjal. Kreatinin serum sangat berguna untuk mengevaluasi fungsi ginjal (Kee Joyce Lefever, 2007).

2.3.6 Metabolisme Kreatinin

Kreatinin sebagai produk sampingan dari hasil pemecahan fosfokreatin (kreatin) rentar itu salah satunya mengindikasikan adanya gangguan fungsi ginjal. Jumlah kreatinin yang diproduksi sebanding dengan massa otot. Kreatinin difiltrasi oleh glomerulus dan dieksresikan dalam urine (Kee Joyce Lefever, 2007).

2.3.7 Tinjauan Klinis

Kreatinin dalam darah meningkat apabila fungsi renal berkurang, jika pengurangan fungsi ginjal terjadi lambat lambat dan disampingnya massa otot juga menyusut secara berangsur, maka ada kemungkinan kadar kreatinin dalam serum tetap sama, meskipun ekskresi per 24 jam kurang dari normal. Ini bisa didapat pada pasien berusia lanjut. Kadar BUN yang meningkat berdampingan dengan kadar kreatinin yang normal biasanya menjadi petunjuk ke arah sebab uremia non-renal. Ureum dalam darah lebih cepat mennggi dari kreatinin pada berkurangnya fungsi ginjal; pada dialisis kadar ureum lebih dulu turun dari

kreatinin. Jika kerusakan ginjal dan permanen, kadar ureum terus menerus meningkat, sedangkan kadar kreatinin cenderung mendatar. Kalau kreatinin dalam darah sangat meningkat, terjadi ekskresi melalui saluran cerna.

2.3.8 Metode Pemeriksaan Kreatinin

A. Metode Direct Chemical

1. Metode Alkaline Picrate

Asam pikrat di medium alkali bereaksi dengan kreatinin membentuk warna orange kompleks. Intensitas warna kompleks sebanding dengan konsentrasi dari kreatinin yang ada di serum.

Kreatinin + Alkaline Picrate → warna orange kompleks

2. Metode Dinitrobenzene

Non-enzimatik bertemu dengan system in dry chemistry digunakan mengikuti Kreatinin + 3,5 - dinitrobenzoic acid + pH alkaline → warna mawar ungu.

3. Metode Jaffe

Asam pikrat di alkaline medium bereaksi dengan kreatinin membentuk warna merah-jingga kompleks. Intensitas warna kompleks sebanding dengan konsentrasi dari kreatinin yang ada di sampel. Kreatinin + Picric acid + pH alkalin → 2, 4, 6 trinitrophenol (Janovski's complex) (di ukur pada 520 nm)

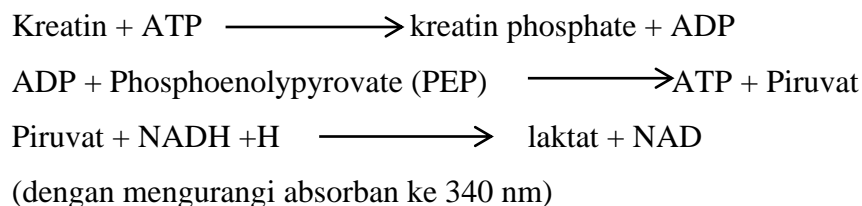
B. Metode Indirek Enzimatik (Metode End Point).

1. Metode Deaminase (satu enzim)

Enzim deaminase digunakan untuk mengkonversi kreatinin ke metilhidantoin dan ammonia Kreatinin deaminase metal hidantoin +NH₃ Ammonia di deteksi menggunakan GDH atau Berhelot reaction atau menggunakan N-metil hidantoin amino hidrolase In Dry Chemistry : Metode ini dapat digunakan di In Dry Chemistry- ammonia di produksi bereaksi dengan bromophenol blue.

2. Metode Kreatinase (multi-enzim)

Kreatinin yang sudah dikonversi ke laktat dengan system multi-enzim dan NADH di konversi ke NAD dan mengurangi absorban di ukur di panjang gelombang 340 nm.



2.4 Hubungan Antara Obat Dan Ginjal

Kemoterapi antituberkulosis:

1. Streptomisin

Streptomisin merupakan obat yang sangat toksik terutama vestibular, saraf pendengar, dan potensial nefrotoksik. Waktu paruh streptomisin memanjang pada gagal ginjal. pemakaian harus hati-hati dan diperlukan modifikasi takaran. Takaran terapeutik dan relatif aman apabila konsentrasinya dalam serum antara 8-25 Ug per ml. Petunjuk praktis untuk pemakaian takaran streptomisin pada pasien-pasien gagal ginjal seperti pada tabel berikut.

Tabel 2.3 Modifikasi Takaran Streptomisin

Penjernihan kreatinin (ml per menit)	Serum ureum (mg %)	Takaran (gr per hari)
>70	>35	1,0
30-50	50-100	0,5
10-20	>100	0,25

2. Isonicotinic acid hydrazide

Obat ini potensial sangat toksik dan dapat menyebabkan neuropati perifer, pellagra, psikosis, dan kerusakan sel-sel hepar. Pada pasien-pasien gagal ginjal, modifikasi takaran sangat diperlukan.

3. Para-amino-salicylic acid (PAS)

Obat ini sangat toksik dan menyebabkan muntah-muntah, diare, tinnitus, kerusakan sel sel hepar, psikosis, dan struma. Pemakaian obat ini harus dihindarkan pada pasien gagal ginjal

4. Rifampisin

Rifampisin relatif tidak toksik walaupun dapat menyebabkan kenaikan konsentrasi enzim transaminase untuk sementara. Bila penjernihan kreatinin berkisar antara 10-70 ml per menit, dapat diberikan takaran biasa misal antara 450-600 mg per hari per oral. Takaran rifampisin harus dikurangi menjadi 300-450 mg per hari bila penjernihan kreatinin kurang dari 10 ml per menit.

5. Etambutol

Etambutol sangat toksik, dapat menyebabkan neuritis optika disertai gangguan visus dan skomata sentralis. Bila faal ginjal masih normal, takaran etambutol kira-kira 25 mg per kg BB per hari dan diberikan sebagai takaran tunggal selama kurang lebih 2 bulan, kemudian takaran diturunkan menjadi 15 mg per kg BB per hari. Bila penjernihan kreatinin berkisar antara 10-70 ml per menit, harus dilakukan modifikasi takaran atau jarak pemberian diperpanjang sesuai dengan derajat penurunan faal ginjal. Bila penjernihan kreatinin kurang dari 10 ml per menit, sebaiknya etambutol tidak diberikan.

6. Pirazinamida

Pirazinamida dapat menyebabkan kerusakan sel-sel hepar (hepatotoksik), kelainan kulit, dan gout. Bila faal ginjal masih normal, diberikan dengan takaran biasa yaitu 30 mg per kg BB per hari, dibagi dalam 4 takaran. Bila penjernihan kreatinin kurang dari 10 ml per menit, takaran pirazinamid tetap tetapi jarak pemberian atau interval diperpanjang antara 2 dan 3 hari.

7. Etionamid.

Etionamid sangat toksik dan menyebabkan muntah, diare, neuropati perifer, kejang, dan kerusakan sel hepar. Takaran etionamid pada pasien dengan faal ginjal masih normal yaitu 0,5 gram dua kali per hari. Bila penjernihan kreatinin kurang dari 10 ml per menit, jarak pemberian etionamid diperpanjang antara 2 dan 3 hari (Enday Sukandar, 2006).

2.5 Kerangka Konsep

