

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis

1. Tuberkulosis

Menurut Kamus Kedokteran Dorland Edisi 31 (2010) tuberkulosis adalah setiap penyakit menular yang terjadi pada manusia dan hewan yang disebabkan oleh bakteri *Micobacterium*, yang ditandai dengan terbentuknya tuberkel dan nekrosis pada jaringan-jaringan. *M.tuberculosis* dan *M.Bovis* merupakan penyebab paling sering dari infeksi tuberkulosis. Tuberkulosis (TB) memiliki kecenderungan kronisitas yang besar yang dapat mengenai berbagai organ walaupun pada manusia organ yang paling sering terkena yaitu paru-paru. Tuberkulosis paru ini biasanya merupakan pintu gerbang masuknya infeksi untuk mencapai organ-organ tubuh lainnya (Dorland, 2010).

Prevalensi tuberkulosis yang terjadi di Indonesia menunjukkan angka yang tinggi yakni menempati urutan ke-3 tertinggi di dunia setelah Negara Cina dan India. Angka kejadian TB pada tahun 1998 di Cina, India, dan Indonesia berturut-turut diperkirakan mencapai 1.828.000, 1.414.000, dan 591.000 kasus (Amin *and* Bahar, 2009).

Berdasarkan data DEPKES RI (2009) Hasil Survey Prevalensi TB di Indonesia tahun 2004 menunjukkan bahwa angka prevalensi tuberkulosis batang tahan asam (TB BTA) positif secara nasional 110 per 100.000

penduduk. Secara Regional Insiden TB BTA positif di Indonesia dikelompokkan dalam 3 wilayah, yaitu:

- a. Wilayah Sumatera angka insiden TB adalah 160 per 100.000 penduduk.
- b. Wilayah Jawa angka insiden TB adalah 107 per 100.000 penduduk.
- c. Wilayah Indonesia Timur angka insiden TB adalah 210 per 100.000 penduduk.
- d. Khusus untuk Provinsi DIY dan Bali angka insiden TB adalah 64 per 100.000 penduduk.

2. Pengobatan Tuberkulosis

Pengobatan yang diberikan kepada pasien tuberkulosis diberikan dalam 2 tahap. Tahap pertama disebut tahap awal atau yang sering disebut dengan tahap intensif sedangkan tahap kedua disebut tahap lanjutan. Untuk pemberian terapi tahap awal pasien mendapatkan obat anti tuberkulosis setiap hari dan diperlukan pengawasan langsung untuk menghindari terjadinya resistensi obat anti tuberkulosis. Apabila pengobatan pada tahap intensif diberikan secara tepat, biasanya pasien menular menjadi tidak menular dalam waktu 2 minggu. Sebagian besar pasien tuberkulosis dengan Batang Tahan Asam (BTA) positif akan menjadi BTA negatif dalam kurun waktu 2 bulan. Sedangkan pada fase lanjutan pasien mendapatkan obat dengan jenis yang lebih sedikit, tetapi dalam waktu yang lebih lama. Fase lanjutan penting untuk

mematikan kuman yang menetap (*persisten*) sehingga bertujuan untuk mencegah terjadinya kekambuhan (Depkes RI 2009).

Dalam pengobatan tuberkulosis digunakan OAT dengan jenis, sifat dan dosis sebagaimana pada Tabel 1.

Tabel 1. Jenis, Sifat dan Dosis OAT

Jenis OAT	Sifat	Dosis yang direkomendasikan (mg/kg)	
		Harian	3x seminggu
Isoniazid (H)	Bakterisid	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicin (R)	Bakterisid	10 (8-12)	10 (8-12)
Pyrazinamid (Z)	Bakterisid	25 (20-30)	35 (30-40)
Streptomycin (S)	Bakterisid	15 (12-18)	
Ethambutol (E)	Bakteriostatik	15 (15-20)	30 (30-35)

(sumber: DEPKES RI 2009)

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 364/MENKES/SK/V/2009 paduan OAT yang digunakan di Indonesia yakni:

- WHO dan IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*) merekomendasikan paduan OAT standar, yaitu:

Tabel 2. Kategori OAT

Kategori 1	Kategori 2	Kategori 3
2HRZE/4H3R3	2HRZES/HRZE/5H3R3E3	2HRZ/4H3R3
2HRZE/4HR	2HRZES/HRZE/5HRE	2HRZ/4HR
2HRZE/6HE		2HRZ/6HE

(sumber: DEPKES RI 2009)

Kategori-1

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien baru:

Pasien baru TB paru BTA positif, pasien TB paru BTA negatif foto toraks positif, Pasien TB ekstra paru.

Dosis yang digunakan untuk paduan OAT KDT (Kombinasi Dosis Tetap) Kategori 1: sebagaimana dalam Tabel 3

Tabel 3. Dosis yang digunakan untuk paduan OAT KDT Kategori 1

Berat Badan	Tahap Intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap Lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu RH (150/150)
30 – 37 kg	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT
38 – 54 kg	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT
38 – 54 kg	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT
≥ 71 kg	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT

(sumber: DEPKES RI 2009)

Tabel 4. Dosis paduan OAT Kombipak Kategori 1

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Dosis per hari / kali				Jumlah hari/kali menelan obat
		Tablet Isoniasid @ 300 Mgr	Kaplet Rifampisin @ 450 Mgr	Tablet Pirazinamid @ 500 mgr	Tablet Etambutol @ 250 Mgr	
Intensif	2 Bulan	1	1	3	3	56
Lanjutan	4 Bulan	2	1	-	-	48

(sumber: DEPKES RI 2009)

Simamora¹, Vethreany., et al mengkaji pola penggunaan obat antituberkulosis (OAT) dan mengevaluasi kesesuaian penggunaan OAT berdasarkan Pedoman Penanggulangan Tuberkulosis tahun 2009 dari Depkes RI pada pasien tuberkulosis paru di Instalasi Rawat Inap BLU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou periode Januari – Desember 2010. Penelitian tersebut merupakan penelitian survei deskriptif dan pengumpulan data dilakukan secara retrospektif. Data yang diperoleh dianalisis dengan analisis deskriptif. Hasilnya menunjukkan pasien dengan kategori 1 tahap

intensif diberikan paduan HRZE atau 4FDC (Fixed Dose Combination) dan pasien tahap lanjutan diberikan paduan HR. Pasien kategori 2, pada tahap intensif 2 bulan diberikan paduan HRZES dan untuk pasien kategori 2 pada tahap intensif 1 bulan diberikan paduan HRZE. Sebanyak 97,7% pasien diresepkan OAT sediaan obat tunggal (generik) dan 2,3% pasien diresepkan OAT FDC. Berdasarkan kesesuaian pemilihan paduan OAT, pengobatan kategori 1 telah memenuhi kesesuaian 94,7% dan kategori 2 telah memenuhi kesesuaian 66,7% dengan standar Pedoman Penanggulangan Tuberkulosis dari Depkes RI tahun 2009 (Simamora1, 2010).

Dari hasil penelitian yang dilakukan Randy Adhi Nugroho yang berjudul Studi Kualitatif Faktor Yang Melatarbelakangi *Drop Out* Pengobatan Tuberkulosis Paru menunjukkan hasil pengobatan BTA positif di Balai Pengobatan Penyakit Paru-Paru Tegal tahun 2008-2010, menyatakan angka *drop out* belum mencapai target nasional (<10%), dalam penelitian tersebut adalah peneliti ingin mengetahui faktor yang melatarbelakangi *drop out* pengobatan tuberkulosis paru di BP4 Tegal. Penelitian dilakukan di balai pengobatan penyakit paru Tegal pada tahun 2011. Jenis penelitian adalah kualitatif, dengan narasumber penelitian adalah pasien yang *drop out* dari pengobatan tuberkulosis yang berjumlah 8 orang. Teknik pengambilan data dilakukan dengan wawancara mendalam menggunakan pedoman wawancara. Hasil penelitian disimpulkan faktor

yang melatarbelakangi *drop out* adalah lama pengobatan melewati tahap intensif sehingga gejala hilang dan pasien merasa sembuh, pembiayaan pengobatan tidak secara cuma-cuma, pasien tidak mengetahui tentang tahapan pengobatan, tidak adanya Pengawas Menelan Obat, adanya kesulitan transportasi menuju BP4, adanya efek samping obat, ketidaktahuan tentang komplikasi penyakit (Nugroho, 2011).

B. Jenis dan Efek samping Obat Anti Tuberkulosis

1. Streptomycin

Streptomycin merupakan antibiotik aminoglikosid pertama yang diisolasi, berasal dari *Streptomyces griseus* yang efektif terhadap berbagai macam basil aerob gram-negatif dan beberapa bakteri gram-positif, termasuk mycobacteria (Dorland, 2010).

Efek samping aminoglikosid yang paling sering adalah nefrotoksik, angka kejadian nefrotoksik bervariasi yaitu antara 5%-25%, angka kejadian nefrotoksik yang bervariasi tersebut dikarenakan tidak menggunakan kriteria definisi yang sama. Beberapa faktor risiko terjadinya nefrotoksik yang perlu diketahui sebelum memberikan aminoglikosid yaitu : usia tua, komorbid penyakit ginjal dan gangguan hati, penggunaan aminoglikosid multidosis atau menggunakan lebih dari 3 hari, penggunaan obat yang bersifat nefrotoksik secara bersamaan seperti vancomycin, manitol, amfoterisin B dan radiokontras untuk diagnostik atau penderita rawat ICU dengan hipotensi

akibat hipovolemik mempunyai risiko tinggi untuk terjadinya nefrotoksik. Renal tubular nekrosis yang mendasari nefrotoksik, umumnya bersifat ringan dan reversibel. Recovery atau penyembuhan akan terjadi secara spontan beberapa hari setelah penghentian obat, selama tidak didapatkan hipotensi yang berkepanjangan, dan tidak menggunakan obat nefrotoksik yang lain secara bersama-sama dan terjadi renal nekrosis kortek akibat penyakit yang lain (Pangalila, Frans., 2012).

Obat aminoglikosida mempunyai sifat bakteriosid untuk organisme yang peka dengan cara menghambat ireversibel sintesis protein. Namun mekanisme yang tepat aktivitas bakteriosid ini tidak jelas. Proses awal mekanisme kerja aminoglikosid yaitu penetrasi melalui selubung sel. Proses ini sebagian berupa transport aktif dan sebagian lagi berupa difusi pasif. Peristiwa terakhir ini akan ditingkatkan dengan adanya obat-obatan yang aktif terhadap dinding sel, seperti penisilin. Karena transport aktif merupakan proses yang bergantung pada oksigen, aminoglikosida relatif tidak efektif terhadap kuman anaerob. Setelah memasuki sel, aminoglikosid akan mengikat diri dengan reseptor pada subunit 30S ribosom bakteri yang beberapa diantaranya telah dimurnikan, merupakan protein di bawah kendali kromosom. Sintesis protein ribosom dihambat oleh aminoglikosid paling sedikit melalui 3 cara yakni dengan mengganggu “kompleks awal” pembentukan peptida; dengan menginduksi kesalahan membaca kode pada *mRNA template*, yang menyebabkan penggabungan asam amino yang salah ke dalam peptida; dan dengan

menyebabkan suatu pemecahan polisom menjadi monosom yang tak berfungsi (Katzung, bertram., 1998).

Kutipan dari buku Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi VI menjelaskan proses farmakokinetik dari aminoglikosid yakni obat aminoglikosid diabsorpsi sangat sedikit atau tidak sama sekali pada saluran pencernaan yang utuh tetapi mungkin diabsorpsi bila ada ulserasi. sehingga seluruh dosis per oral diekskresikan ke dalam feses. Setelah suntikan intramuskuler, aminoglikosida diabsorpsi dengan baik, memberikan konsentrasi puncak di dalam darah dalam 30-90 menit. Hanya 10% dari obat-obatan yang diabsorpsi terikat pada protein plasma. Kadang-kadang aminoglikosid diberikan secara intravena. Ekskresi aminoglikosid terutama dengan filtrasi glomerulus dan akan berkurang jika fungsi ginjal terganggu. Pada individu dengan gangguan fungsi ginjal, terdapat bahaya akumulasi obat dan efek toksik. Oleh karena itu, baik dosis obat yang dibuat konstan dan interval waktu pemberian obat diperpanjang, atau interval waktu pemberian obat tetap dan dosisnya dikurangi. Normogram dan rumus-rumus telah dibuat berhubungan dengan kadar kreatinin serum untuk menentukan seri pengobatan. Rumus paling sederhana untuk membagi dosis (yang dihitung berdasarkan fungsi dari ginjal yang normal) dengan nilai kreatinin serum (mg/dL). Jadi, pasien dengan berat badan 60 kg dan fungsi ginjal normal dapat menerima 300 mg/hari gentamisin yang diberikan 100 mg setiap 8 jam. Seorang pasien dengan berat badan 60 kg dengan kreatinin serum 3 mg/dL seharusnya menerima 100 mg/hari dengan

cara 33 mg setiap jam. Namun, terdapat cukup variasi kadar aminoglikosida dalam serum pada pasien yang berbeda dengan nilai kreatinin serum yang sama (Istiantoro, 2011).

Semua obat aminoglikosida dapat menyebabkan berbagai derajat ototoksisitas dan nefrotoksisitas. Nefrotoksisitas menyebabkan peningkatan kadar kreatinin serum. Selain itu nefrotoksisitas juga menyebabkan penurunan bersihan kreatinin (Katzung, bertram., 1998).

Aminoglikosid memiliki efek samping nefrotoksik. Dikutip dari buku Farmakologi dan Terapi Edisi V Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2011, Kerusakan taraf permulaan ditandai ekskresi enzim dari *brush border* tubulus renal (alanin-amino peptidase, fosfatase alkali dan β -D-glukosaminidase). Selanjutnya, setelah beberapa hari, terjadi defek kemampuan konsentrasi ginjal, proteinuria ringan dan terdapat hialin serta silinder granular, filtrasi glomerulus menurun setelahnya. Fase non oliguria diduga akibat pengaruh dari aminoglikosid pada bagian nefron distal. Nekrosis tubulus berat ditandai dengan kenaikan kreatinin, hipokalemia, hipokalsemia, dan hipofosfatemia kadang-kadang dapat terjadi. Gangguan fungsi ginjal hampir selalu bersifat reversibel karena sel tubulus proksimal mempunyai kapasitas regenerasi (Istiantoro, 2011).

Potensi nefrotoksik terkuat dari aminoglikosid yang terkuat dimiliki oleh neomisin, sedangkan yang terlemah ialah streptomycin. Kanamicin dan gentamisin berada diantara kedua obat tersebut (Istiantoro, 2011).

Efek samping dari streptomycin umumnya bisa diterima dengan baik, terkadang terjadi sakit kepala sebentar atau malaise. Streptomycin memiliki sifat neurotoksin pada nervus cranialis VIII, jika pemberian obat ini diberikan dalam dosis besar dan jangka lama. Seperti aminoglikosid yang lainnya, streptomycin juga memiliki sifat nefrotoksik. Ototoksisitas dan nefrotoksisitas ini sangat tinggi kejadiannya pada kelompok usia diatas 65 tahun (Istiantoro, 2011).

J, Coller., et al, dalam artikel yang berjudul *Two Cases of Ethambutol Nephrotoxicity* yang terdapat dalam British Medical Journal 6 November 1976 halaman 1105-1106 mendeskripsikan dua pasien yang diterapi dengan ethambutol memungkinkan telah menyebabkan kerusakan pada ginjal. 2 Kasus tersebut yakni :

Kasus pertama : seorang laki-laki 56 tahun dengan terapi tuberkulosis paru pada tahun 1963 dan telah lepas dari follow up (pantauan) pada tahun 1972, pada bulan Juli 1974 masuk ke rumah sakit kembali diinvestigasi adanya efusi pleura tetapi usaha untuk mengisolasi *M.tuberculosis* tidak berhasil. Konsentrasi ureum plasma 4-3 mmol/l (29 mg/100 ml). Pasien kembali pada bulan Maret 1975 dengan gejala demam, anoreksia, dispneu, sputum coklat, dan berat badan menurun. Berat badan pasien 54 kg dengan penurunan gerak dada dan tanda brokopneumonia sisi kiri. Dari kultur sputum didapatkan hasil positif tuberkulosis. Dengan cepat pasien diberikan terapi obat anti tuberkulosis dengan rifampicin 450 mg (9mg/kg) perhari, isoniazid 300 mg

(6mg/kg) perhari, dan ethambutol 1 g (20mg/kg) perhari. Tes urin normal pada mikroskopik dan steril pada kultur. Ureum plasma 5-6 mmol/l (34 mg/100 ml). Pasien tidak memiliki riwayat alergi. Pada April 1975, pasien mengeluhkan penurunan fungsi kaki kiri, pada elektromiografi dan tes konduksi saraf menunjukkan adanya denervasi dari saraf popliteal lateral kiri. Bulan berikutnya, ureum plasma telah meningkat hingga 38 mmol/l (229 mg/100 ml) dan kreatinin plasma 630 μ mol/l (7-1 mg/100 ml). Pemberian rifampisin dihentikan dengan segera dan asupan protein dibatasi. Ureum plasma menurun, tetapi konsentrasi kreatinin terus naik, mencapai puncaknya yaitu 730 μ mol/l (8-3 mg/100 ml). Kliren kreatinin tetap pada kadar 6 ml/min. Pada pemeriksaan histologi, menunjukkan beberapa fibrosis berkas glomerulus; dapat dipertimbangkan adanya bahaya tubulus dengan difus atrofi dan beberapa dilatasi; difus interstisial fibrosis dan infiltrasi dengan limfosit, sel plasma, dan beberapa eosinofil; beberapa fokal nefrokalsinosis; dan penebalan dinding hialin pada arteriola afferen glomerularis. Mikroskop elektron menunjukkan sel endotelial membesar dan berproliferasi. Bagian bawah membran glomerulus tampak normal. Pada mikroskop elektron dan mikroskop cahaya, tidak menunjukkan adanya material amiloid. Imunoflouresen menunjukkan tidak ada IgG, IgA, IgM, IgE, C3, ataupun fibrin. Setelah 30 hari pemberian rifampisin, isoniazid, dan ethambutol dihentikan, konsentrasi kreatinin plasma menurun dengan cepat, dan tinggal 150 μ mol/l (1-7 mg/100 ml) setelah 6 minggu; kliren kreatinin mencapai 15

ml/menit selama 6 minggu dan setelah 6 bulan (Desember 1975) Kliren kreatinin 40 ml/menit (Collier J., et al, 1976).

Kasus kedua : seorang laki-laki 60 tahun dengan keluhan batuk, anoreksia, dan dispneu pada bulan mei 1970. Foto rontgen dada menunjukkan titik-titik milier pada kedua paru dengan intiltrasi pada area tengah atas kiri. Kultur urin dan sputum menunjukkan adanya pertumbuhan *M.tuberculosis*, sensitif penuh dengan semua obat. Ureum plasma 6 mmol/l (36 mg/100 ml). Kemoterapi dimulai 5 hari setelah mendapatkan streptomycin 0,75 mg/hari dan isoniazid 500 mg/hari. Setelah 5 hari pasien timbul ruam dan streptomycin diganti dengan ethambutol 1-2 g/hari. Setelah 2 bulan, penggunaan ethambutol dikurangi menjadi 1 g/hari dan isonisazid menjadi 300 mg/hari. Pyridoxine 60 mg/hari diberikan untuk *burning paraesthesiae* kaki, dan furosemide 40 mg/hari juga diresepkan. Pasien kembali ke rumah sakit pada bulan Oktober 1970 dengan pandangan kabur dan kekambuhan dari *paraesthesiae*. Berat badannya 59 kg. Tekanan darah 150/80 mm Hg, ureum plasma 42 mmol/l (253 mg/100 ml), kreatinin plasma 520 μ mol/l (5-9 mg/100 ml) dengan kliren kreatinin tidak terkoreksi 8 ml/menit. Ethambutol dan isoniazid dihentikan dan asupan protein dibatasi. Pengobatan dilanjutkan dengan rifampisin 600 mg/hari dan ethionamide 250 mg 2x sehari. Urografi intravena (dosis standar) menunjukkan ekskresi kurang baik dengan kontur ginjal normal dan tidak ada bukti adanya obstruksi. Pada pemeriksaan histologi menunjukkan adanya sklerosis glomerulus dengan derajat sedang dari atrofi tubulus dan terjadi

infiltrat fibrosis interstisium dengan limfosit. Kreatinin plasma menurun pada awal November 1970, 3 minggu setelah penghentian ethambutol dan isoniazid, dan menurun 10 hari kemudian menjadi 400 $\mu\text{mol/l}$ (4-5 mg/100 ml). Kliren kreatinin naik menjadi 14 ml/menit (Collier J., et al, 1976).

Menguraikan kemungkinan toksisitas pada pengobatan khususnya tuberkulosis sulit. Hal tersebut disebabkan karena pengobatannya yang menggunakan *multiple drug treatment* (Collier J., et al, 1976).

2. Ethambutol

Hampir semua galur dari *Mycobacterium tuberculosis* dan *M.kansasii* sensitif terhadap pengobatan ethambutol. Ethambutol memiliki peran dalam penekanan pertumbuhan kuman tuberkulosis yang resisten terhadap isoniazid dan streptomycin. Kerja dari ethambutol yaitu dengan menghambat sintesis metabolit sel sehingga metabolisme terhambat dan sel mati (Istiantoro, 2011).

Farmakokinetik : Pemberian Ethambutol secara oral sekitar 75-80% akan diserap dari saluran cerna. Kadar puncak ethambutol dalam plasma dicapai dalam waktu 2-4 jam setelah pemberian. Dosis tunggal 15 mg/kgBB akan menghasilkan kadar plasma sekitar 5 $\mu\text{g/ml}$ pada 2-4 jam. Masa paruh eliminasi ethambutol 1-2 kali kadar dalam plasma (Istiantoro, 2011).

Efek samping ethambutol yang sering terjadi yaitu gangguan penglihatan seperti penurunan gangguan penglihatan, neuritis optik, dan mungkin rusaknya retina terjadi pada beberapa penderita yang menjalani terapi dengan

ethambutol 25 mg/kg selama beberapa bulan. Sebagian besar perubahan-perubahan tersebut akan membaik jika ethambutol dihentikan (Katzung, bertram., 1998).

3. Rifampisin

Rifampisin merupakan derivat semisintetik rifampisin B yang merupakan salah satu kelompok antibiotik makrositik yang disebut rifamisin (Istiantoro, 2011).

Farmakokinetik : Rifampisin jika diberikan secara oral menghasilkan kadar puncak dalam plasma setelah 2-4 jam; dosis tunggal 600 mg menghasilkan kadar sekitar 7 µg/ml. Setelah diserap dari saluran cerna rifampisin akan diekskresi melalui empedu dan kemudian mengalami sirkulasi enterohepatik. Masa paruh eliminasi dari rifampisin bervariasi yaitu antara 1,5 jam sampai 5 jam dan akan memanjang jika terjadi kelainan pada hepar. Pada pemberian berulang, masa paruh rifampisin akan memendek sampai kira-kira 40% dalam waktu 14 hari. Ekskresi melalui urin mencapai 30% dan setengahnya merupakan rifampisin yang utuh sehingga pasien dengan gangguan fungsi ginjal tidak memerlukan penyesuaian dosis (Istiantoro, 2011).

Efek samping rifampisin jarang timbul, dengan dosis biasa, kurang dari 40% pasien TB mengalami efek toksik. Efek samping rifampisin yang sering yaitu timbulnya ruam kulit, mual, muntah, dan demam. Pemberian rifampisin

pada dosis yang besar sering terjadi *flu like syndrome*, nefritis interstisial, nekrosis tubular akut dan trombositopenia (Istiantoro, 2011).

4. Pyrazinamid (PZA)

Pyrazinamid adalah obat yang relatif stabil, sedikit larut di dalam air, dan murah. Pyrazinamid tidak aktif pada pH netral, in vitro, namun pada pH 5,0 obat ini menghambat pertumbuhan basil tuberkel dan beberapa mikobakteria lain dengan konsentrasi 15 µg/ml. Konsentrasi ini dapat dicapai dengan pemberian dosis harian 1,5-2 gr (20-30 mg/kg). Dosis tersebut dapat diberikan 1 x sehari atau 2 x 0,75 g/hari. Untuk beberapa kasus, dosis diberikan 3 x 50-70 mg/kg/minggu (Katzung, bertram., 1998).

Efek samping pyrazinamid yang paling umum dan serius yaitu kelainan hati. Gejala pertama adalah peningkatan SGOT dan SGPT. Pyrazinamid tidak boleh diberikan pada pasien dengan kelainan fungsi ginjal dosis (Istiantoro, 2011).

Berdasarkan data Bangsal Paru RSUP. DR. M. Djamil Padang, obat anti tuberkulosis (rifampisin, isoniazid, pirazynamid, ethambutol) berpotensi hepatotoksik (Julita, Intan., 2012).

5. Isoniazid (INH)

Isoniazid merupakan asam isonikotinat hidrazid, secara in vitro menghambat kebanyakan tuberkel pada konsentrasi 0,2 µg/ml atau kurang dan

bersifat bakterisidal untuk basil tuberkel yang tumbuh aktif (Katzung, bertram., 1998).

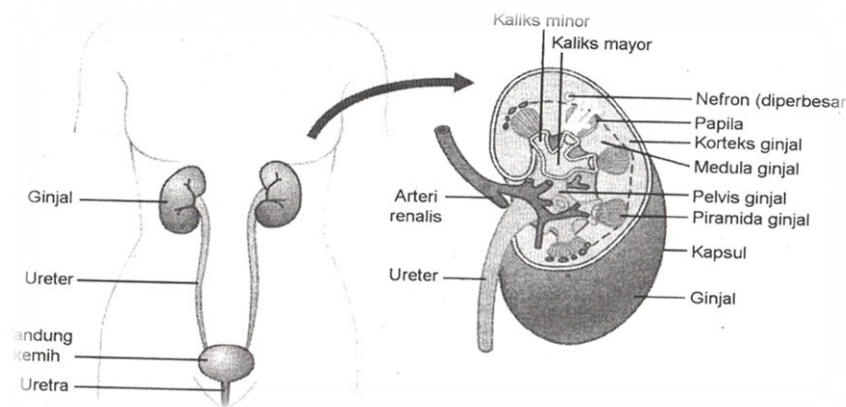
Farmakokinetik: Isoniazid segera diabsorpsi dari saluran pencernaan. Dosis pemberian INH biasa sebesar 5 mg/kg/hari akan menghasilkan konsentrasi puncak plasma 3-5 µg/ml dalam 1-2 jam. Isoniazid berdifusi segera ke dalam seluruh cairan tubuh dan jaringan. Isoniazid terutama disekresikan dalam urin. Pada gagal ginjal, dosis normal isoniazid dapat diberikan, namun pada pasien dengan insufisiensi hepatic berat, dosis isoniazid harus diturunkan (Katzung, bertram., 1998).

Efek samping INH yaitu terjadinya reaksi hipersensitivitas mengakibatkan demam, berbagai kelainan kulit berbentuk morbiliform, makulopapular, dan urtikaria. Efek samping lain yaitu adanya neuritis perifer yang paling banyak terjadi pada pemberian dosis INH 5 mg/kgBB/hari. Efek samping dari pemberian INH yaitu sebagai pencetus terjadinya kejang pada pasien dengan riwayat kejang. Mulut kering, rasa tertekan pada ulu hati, methemoglobinemia, tinitus, dan retensi urin juga merupakan efek samping dari pengobatan INH (Istiantoro, 2011).

C. Ginjal

1. Anatomi Fisiologis Ginjal

Manusia memiliki dua ginjal yang terletak pada dinding posterior abdomen, di luar rongga peritonium. Berat ginjal orang dewasa kira-kira 150 gram. Setiap ginjal bagian sisi medialnya merupakan daerah lekukan yang disebut *hilum*, yaitu tempat lewatnya arteri dan vena renalis, cairan limfatik, suplai saraf, dan ureter yang membawa urin akhir dari ginjal menuju kandung kemih, tempat disimpannya urin hingga dikeluarkan. Kedua ginjal manusia dilingkupi oleh *kapsul* fibrosa yang keras, yang berfungsi untuk melindungi struktur dalamnya yang rapuh (Guyton, 2008).



Gambar 1. Anatomi Ginjal

Apabila ginjal dibelah menjadi dua dari atas ke bawah, ada dua daerah utama yang dapat digambarkan, yaitu *korteks* di bagian luar dan *medula* di bagian dalam. Medula ginjal dibagi menjadi beberapa massa jaringan yang berbentuk kerucut yang disebut *piramida ginjal*. Dasar dari setiap piramida

dimulai pada perbatasan antara korteks dan medula serta berakhir di *papila*, bagian yang menonjol ke dalam ruangan *pelvis ginjal*, yaitu sambungan dari ujung ureter bagian atas yang berbentuk corong. Batas sebelah luar dari pelvis terbagi menjadi kantong-kantong dengan ujung yang terbuka yang disebut *kalises mayor*, yang kemudian meluas ke bawah dan terbagi menjadi *kalises minor*, yang berfungsi mengumpulkan urin dari tubulus setiap *papila*. Dinding dari kalises, pelvis, dan ureter terdiri atas elemen-elemen kontraktile yang mendorong urin menuju kandung kemih, yaitu tempat dimana urin disimpan sampai dikeluarkan melalui *miknutrisi* (Guyton, 2008).

2. Fungsi Ginjal

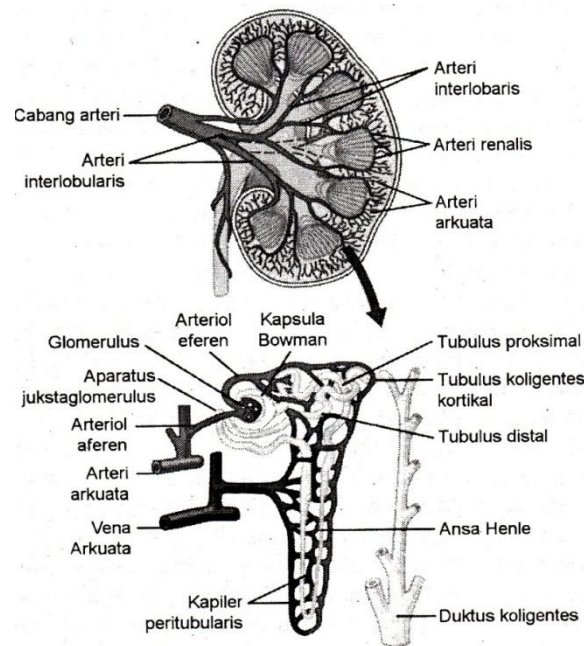
Berdasarkan Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Guyton & Hall edisi 11, fungsi ginjal antara lain:

- Sebagai produk ekskresi sisa metabolik dan bahan kimia asing.
- Pengaturan keseimbangan air dan elektrolit.
- Pengaturan konsentrasi elektrolit dan osmolalitas cairan tubuh.
- Pengaturan tekanan arteri.
- Pengaturan keseimbangan asam-basa.
- Sekresi, ekskresi, dan metabolisme hormon.
- Glukoneogenesis.

3. Nefron Sebagai Unit Fungsional Ginjal

Masing-masing ginjal manusia terdiri dari kurang lebih 1 juta *nefron* yang mampu membentuk urin. Ginjal tidak dapat membentuk nefron baru sehingga apabila terjadi trauma ginjal, penyakit ginjal, atau proses penuaan yang normal, akan terjadi penurunan dari jumlah nefron (Guyton, 2008).

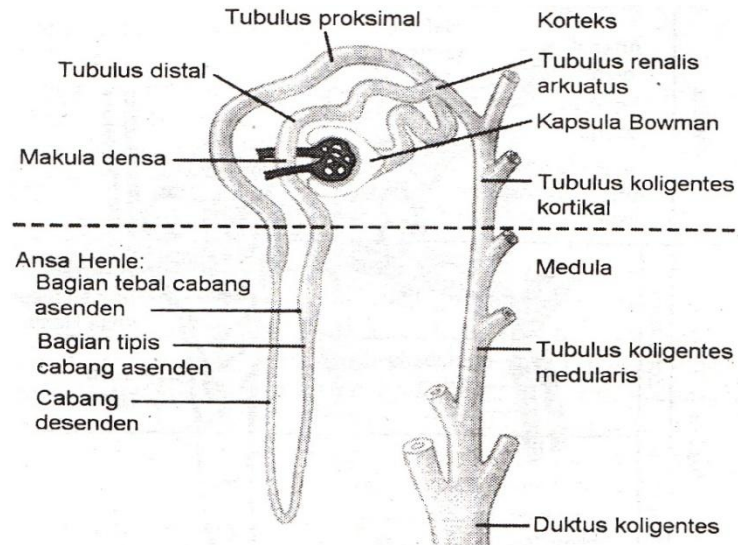
Masing-masing nefron terdiri atas *glomerulus* (sekumpulan kapiler glomerulus) yang dilalui oleh sejumlah besar cairan yang difiltrasi dari darah; dan *tubulus* yang panjang, yaitu tempat cairan hasil filtrasi akan diubah menjadi urin dalam perjalanannya menuju pelvis ginjal (Guyton, 2008).



Gambar 2. Nefron Ginjal

Glomerulus terdiri dari suatu jaringan yang bercabang dan beranastomosis yang bertekanan hidrostatis tinggi (kira-kira 60 mmHg) bila

dibandingkan dengan kapiler lainnya. Kapiler glomerulus dilapisi sel-sel epitel dan diselubungi oleh *kapsula Bowman*. Cairan yang difiltrasi dari kapiler glomerulus mengalir ke dalam kapsula bowman, selanjutnya masuk ke *tubulus proksimal*, yang terletak dalam koteks ginjal. Dari tubulus proksimal masuk ke *ansa henle* yang kemudian masuk ke medula renal. Ansa henle terdiri dari cabang *desenden* dan *asenden*. Di tengah perjalanan kembalinya cabang asenden dari lengkung tersebut ke korteks, dinding menjadi jauh lebih tebal, sehingga disebut *bagian tebal cabang asenden*. Pada bagian ujung carang asenden terdapat bagian yang pendek, yang disebut *makula densa*. Makula densa berperan dalam mengatur fungsi nefron. Setelah makula densa, cairan masuk ke *tubulus distal*. Tubulus distal kemudian dilanjutkan ke *tubulus renalis arkuantus* dan *tubulus koligentes kortikal*, yang menuju ke *duktus koligentes kortikal*. Duktus koligentes bergabung membentuk duktus yang lebih besar secara progresif dan akhirnya mengalir menuju pelvis renal melalui ujung *papila renal*. Masing-masing ginjal memiliki kira-kira 250 duktus koligentes yang sangat besar, yang tiap-tiap duktus mengumpulkan urin kira-kira 4000 nefron (Guyton, 2008).



Gambar 3. Glomerulus

D. Hubungan Obat Anti Tuberkulosis dengan Proteinuria

Streptomycin merupakan Obat Anti TB golongan aminoglilosid pertama yang memiliki efek samping nefrotoksik, angka kejadian nefrotoksik aminoglikosid bervariasi yaitu antara 5%-25%, angka kejadian nefrotoksik yang bervariasi tersebut dikarenakan tidak menggunakan kriteria definisi yang sama (Pangalila, Frans., 2012).

Dorland menyebutkan sifat dari nefrotoksik. Sifat nefrotoksik atau *nephrotoxic* tersebut yaitu terdapatnya destruksi terhadap sel-sel pada ginjal (Dorland, 2010).

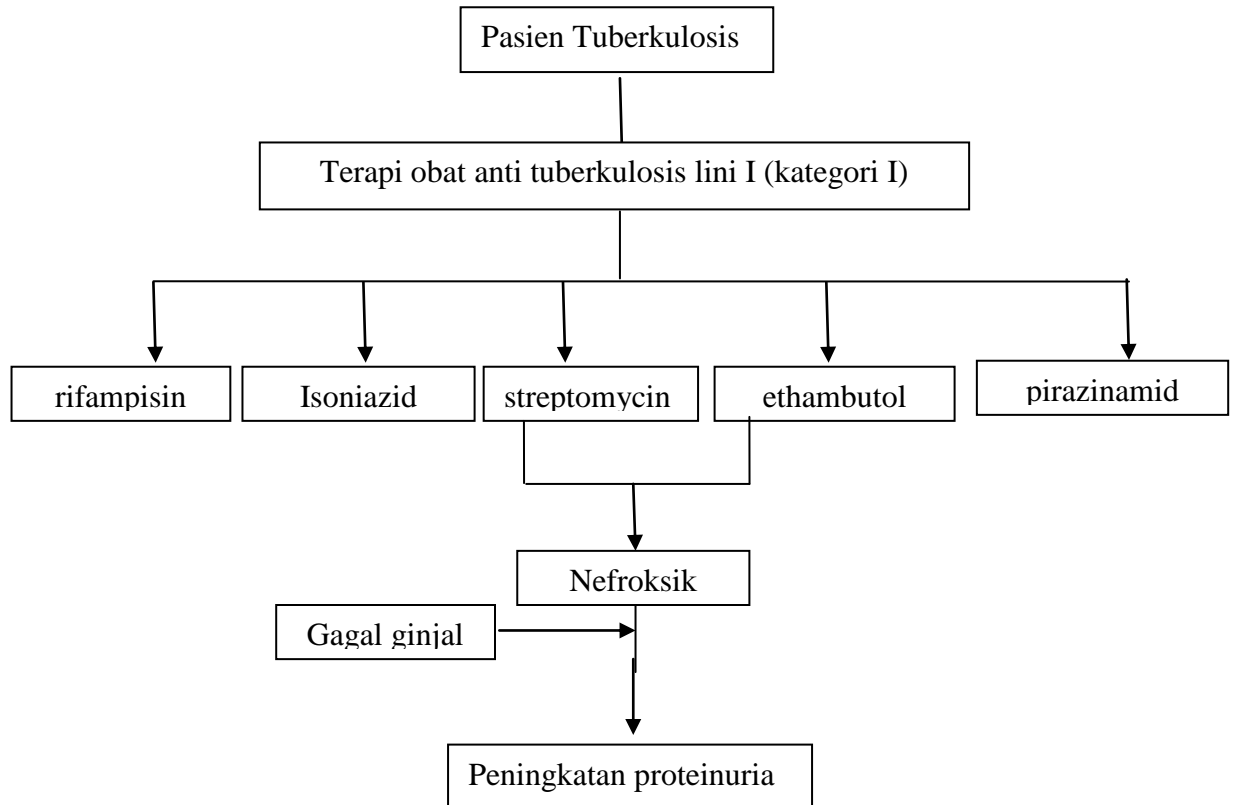
Proteinuria adalah adanya protein di dalam urin manusia yang melebihi nilai normalnya yaitu lebih dari 150 mg/24 jam atau pada anak-anak lebih dari 140 mg/ m² . Dalam keadaan normal, protein di dalam urin sampai sejumlah

tertentu masih dianggap fungsional. Ada kepustakaan yang menuliskan bahwa protein urin masih dianggap fisiologis jika jumlahnya kurang dari 150 mg/hari pada dewasa (pada anak-anak 140 mg/m²). Tetapi ada juga yang menuliskan, jumlahnya tidak lebih 200 mg/hari (Bawazier, 2009).

E. Resume

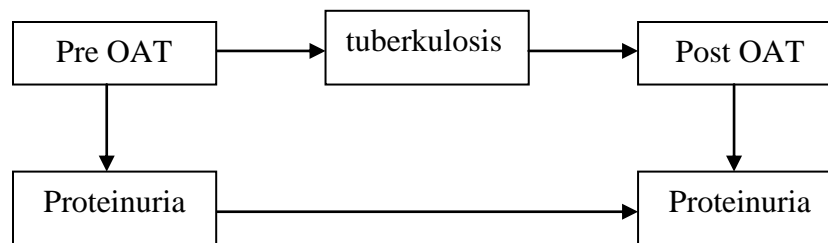
Pasien TB diberi OAT lini 1, dalam jangka waktu tertentu. Sekitar 2 bulan setelah pasien TB diberi OAT lini 1, kemudian pasien dilakukan uji fungsi ginjal dengan mengukur kadar protein apakah konsentrasinya meningkat atau tidak. Nefrotoksik akibat OAT menyebabkan proteinuria meningkat.

F. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

G. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

H. Hipotesis

H_0 : Tidak terdapat perbedaan proteinuria sebelum dan sesudah pemberian OAT pada pasien tuberkulosis.

H_1 : Terdapat perbedaan proteinuria sebelum dan sesudah pemberian OAT pada pasien tuberkulosis.