

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

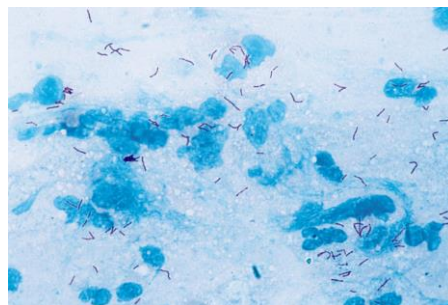
A. Tinjauan Teori

1. Tuberkulosis

Tuberkulosis merupakan penyakit yang masih menjadi perhatian dan permasalahan global serta merupakan penyebab kematian tertinggi setelah penyakit jantung iskemik dan penyakit serebrovaskuler. Tuberkulosis merupakan penyakit menular langsung. Terdapat beberapa bakteri yang berkaitan dengan penyebab tuberkulosis, namun *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri penyebab utama tuberkulosis pada manusia yang menular melalui udara. Sebagian besar bakteri sering menginfeksi organ paru dan dapat juga menginfeksi organ selain paru seperti kelenjar limfe, tulang dan organ ekstra paru lainnya (Kemenkes RI, 2020).

a. Morfologi

Mycobacterium tuberculosis bersifat aerob obligat yang berarti membutuhkan oksigen untuk pertumbuhannya, oleh sebab itu pada penderita tuberkulosis paru bakteri ini selalu ditemukan di area lobus paru-paru bagian atas karena dilewati udara dengan baik. *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk basil ramping lurus atau sedikit bengkok, tidak memiliki spora dan kapsul serta tidak bergerak. Memiliki panjang sekitar 1-4 μm dan lebar 0,3 x 0,56. Dengan pewarnaan Ziehl Neelsen bakteri akan tampak berwarna merah dengan latar belakang biru dikarenakan mempertahankan zat warna utama saat proses pemanasan dan saat diberikan peluntur organik, oleh karena itu dapat disebut juga sebagai bakteri tahan asam (BTA) (Irianti dkk, 2016).



Sumber : (Kemenkes RI, 2017)

Gambar 2.1 *Mycobacterium tuberculosis* Pada Pewarnaan Ziehl Neelsen

b. Cara Penularan

Sumber penularan tuberkulosis paru adalah penderita tuberkulosis paru yang telah dinyatakan positif setelah dilakukan pemeriksaan dahak SPS dengan menggunakan tes cepat molekuler atau mikroskopis BTA, pemeriksaan bronkoskopi lesi atau pengolahan jaringan kemudian saat batuk, bersin atau berbicara tidak memperhatikan pencegahan penularan, sehingga menyebarkan kuman dalam bentuk aerosol atau percik renik ke udara kemudian terhirup oleh orang yang sehat. Dalam sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3000 percik renik dan sekali bersin menghasilkan 1 juta percik renik. Umumnya penularan terjadi di ruangan yang minim cahaya dan ventilasi udara. Terdapat beberapa kelompok yang memiliki faktor resiko terpapar, seperti seberapa dekat dan waktu kontak dengan penderita, konsentrasi percikan dalam udara, balita, lansia dan petugas kesehatan, daya tahan tubuh yang rendah akibat infeksi HIV/AIDS atau penyakit lain, kebiasaan merokok, minum alkohol dan mengkonsumsi obat immunosupresan dalam jangka waktu lama serta berada di lingkungan dengan resiko terinfeksi seperti lembaga permasyarakatan.

c. Gejala

Gejala klinis tuberkulosis paru bermacam-macam, jika tergantung lesi akan menunjukkan gejala seperti batuk selama lebih dari 2 minggu, batuk berdahak, batuk berdahak bercampur darah, nyeri dada dan sesak nafas. Sedangkan gejala lain seperti nafsu makan dan berat badan menurun, malaise, menggigil, demam dan berkeringat di malam hari tanpa kegiatan fisik.

(Kemenkes RI, 2020)

2. Pengobatan Tuberkulosis

Pasien yang sudah dinyatakan positif tuberkulosis, harus melakukan pengobatan dengan obat anti tuberkulosis (OAT). Pengobatan bertujuan untuk menyembuhkan, mengurangi penularan terhadap orang lain serta mencegah resistensi obat dan kematian (Kemenkes RI, 2020).

a. Tahap Pemberian OAT

Pengobatan diberikan dalam bentuk paket Obat Anti Tuberkulosis Kombinasi Dosis Tetap (OAT-KDT) yang terdiri dari dua fase yaitu :

1) Fase Intensif

Pada fase intensif (awal) pasien TB paru mendapat obat dan harus dikonsumsi setiap hari selama 2 bulan serta perlu diawasi secara langsung untuk mencegah terjadinya resistensi obat. Jenis obat yang diberikan pada fase ini meliputi isoniazid, streptomisin, rifampisin, pirazinamid dan etambutol. Paduan pada fase ini bertujuan menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien serta mengurangi pengaruh dari kuman yang mungkin sudah resistan sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan.

2) Fase Lanjutan

Pada fase lanjutan pasien tuberkulosis mendapat jenis obat yang lebih sedikit, namun pengobatannya dalam jangka waktu yang lebih lama yaitu 4-6 bulan. Fase ini bertujuan membunuh sisa kuman (dorman) sehingga pasien dapat sembuh total dan mencegah kekambuhan. Jenis obat yang diberikan pada fase ini isoniazid dan rifampisin (Kemenkes RI, 2020).

Tabel 2.1 Dosis rekomendasi oat lini pertama untuk dewasa

| No | Obat | Dosis Rekomendasi | | | |
|----|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|
| | | Harian | | 3 Kali Per Minggu | |
| | | Dosis (mg/kg BB) | Maksimum (mg) | Dosis (mg/kg BB) | Maksimum (mg) |
| 1 | Isoniazid (H) | 5 (4-6) | 300 | 10 (8-12) | 900 |
| 2 | Rifampisin (R) | 10 (8-12) | 600 | 10 (8-12) | 600 |
| 3 | Pirazinamid (Z) | 25 (20-30) | - | 35 (30-40) | - |
| 4 | Etambutol (E) | 15 (15-20) | - | 30 (25-35) | - |
| 5 | Streptomisin (S) | 15 (12-18) | - | 15 (12-18) | - |

Sumber : (Kemenkes RI, 2016)

b. Jenis Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

1) Isoniazid (INH)

Mekanisme kerja isoniazid dengan mengganggu biosintesis asam mikolat atau mycolic acid, merupakan senyawa yang dibutuhkan untuk membangun dinding bakteri. Efek samping menimbulkan demam, kelainan kulit serta gejala gout.

2) Rifampisin (R)

Mekanisme kerja rifampisin aktif pada sel bakteri yang sedang berkembang, dengan mengganggu enzim spesifik bakteri serta sehingga menghambat pertumbuhan bakteri. Efek samping dari pemberian rifampisin jarang dijumpai, namun sering menimbulkan gangguan gastrointestinal sehingga pasien merasa mual dan muntah, ruam kulit, demam pada dosis kurang dari 4%.

3) Pirazinamid (P)

Mekanisme kerja belum diketahui, namun efektif melawan bakteri pada pH asam dengan mengubah pirazinamid ke bentuk aktif yaitu asam pirazinoat dengan bantuan enzim pyrazinamidase. Efek samping obat ini gangguan fungsi hati serta dapat menghambat ekskresi asam urat dari ginjal sehingga dapat menimbulkan hiperurisemia.

4) Etambutol (E)

Etambutol dapat menghambat pertumbuhan bakteri yang telah resisten terhadap isoniazid dan streptomisin. Efek samping obat ini gangguan penglihatan, buta warna, serta dapat menyebabkan gangguan ekskresi asam urat melalui ginjal sehingga kadar asam urat darah dapat meningkat.

5) Streptomisin (S)

Streptomisin dapat mencapai kavitas paru. Sebagian besar bakteri terjadi resisten terhadap streptomisin namun jika digunakan bersama obat anti tuberkulosis lain dapat menghambat resistensi. Efek samping obat ini dapat menimbulkan sakit kepala, serta dapat menimbulkan kerusakan ginjal yang sering terjadi pada pasien usia di atas 65 tahun (Gunawan dkk, 2016).

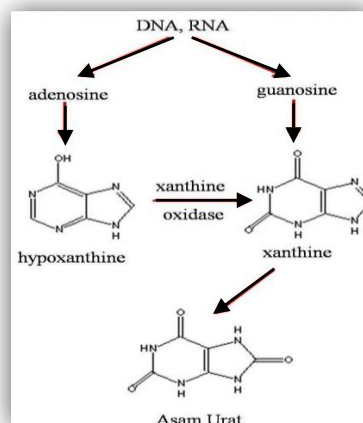
3. Asam Urat

Asam urat berasal dari sisa metabolisme purin yang merupakan salah satu komponen penyusun asam nukleat (DNA atau RNA) yang terdapat pada makhluk hidup. Asam urat di bentuk dalam hati dan keadaan normal, diekskresikan tubuh melalui ginjal kemudian dikeluarkan dalam bentuk tinja atau urin (Kemenkes RI, 2019). Kadar asam urat dalam tubuh setiap orang dapat berbeda-beda tergantung usia, jenis kelamin, hormon, pola makan, dan kondisi kesehatan. Nilai normal untuk pria 3,5-7 mg/dL dan perempuan 2,6-6,0 mg/dL (Madyaningrum, 2018).

a. Metabolisme Asam Urat

Proses pembentukan asam urat dipengaruhi oleh faktor eksogen dan endogen. Faktor eksogen berasal dari makanan mengandung purin. Purin ditemukan dalam asam nukleat berupa nukleoprotein, saat proses pencernaan asam nukleat dilepas dari nukleoprotein diubah menjadi mononukleotida oleh enzim di usus pencernaan, selanjutnya terhidrolisis menjadi nukleosida yang dapat diserap tubuh, sisa asam nukleat dipecah lagi menjadi purin dan pirimidin. Purin akan teroksidasi menjadi asam urat.

Sedangkan faktor endogen merupakan produksi purin secara alami dalam tubuh melalui proses metabolisme DNA atau RNA menjadi adenosine dan guanosin. Adenosin dan guanosin akan mengalami deaminase, guanosin dapat langsung menjadi xanthin. Sedangkan adenosin akan terhidrolisis dahulu menjadi hipoxanthin, kemudian dioksidasi oleh enzim xanthin oksidase menjadi xanthin. Kemudian xanthin oksidase mengubah xanthin menjadi asam urat. Enzim xanthine oxidase tersebar luas dengan konsentrasi tinggi berada di dalam sel endotel darah, usus halus, ginjal, serta hati. Satu unit xanthine oxidase dapat mengkonversi satu μmol substrat xanthine menjadi asam urat (Timotius dkk, 2018).



Sumber : (Timotius dkk, 2018)
Gambar 2.2 Metabolisme Asam Urat

Mamalia selain manusia memiliki enzim urat oksidase sehingga dapat menghasilkan produk akhir asam urat berupa allantoin yang mudah larut. Manusia tidak memiliki enzim urat oksidase sehingga organ ginjal berperan terhadap dari 70% ekskresi asam urat. Ginjal memfiltrasikan sekitar dua per tiga bagian asam urat melalui urin, sedangkan satu per tiga bagian melalui saluran pencernaan dikeluarkan dalam bentuk feses (Timotius dkk, 2018).

c. Masalah Klinis Asam Urat

Ada beberapa masalah klinis yang menyebabkan kadar asam urat dalam tubuh menjadi berbahaya. Keseimbangan antara usia, jenis kelamin, asupan makanan, produksi dan laju ekskresi dapat menyebabkan hiperurisemia dan gout. Hiperurisemia adalah peningkatan kadar asam urat dalam darah yang dapat menyebabkan arthritis gout.

1) Hiperurisemia

Berdasarkan penyebabnya, hiperurisemia dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori yaitu :

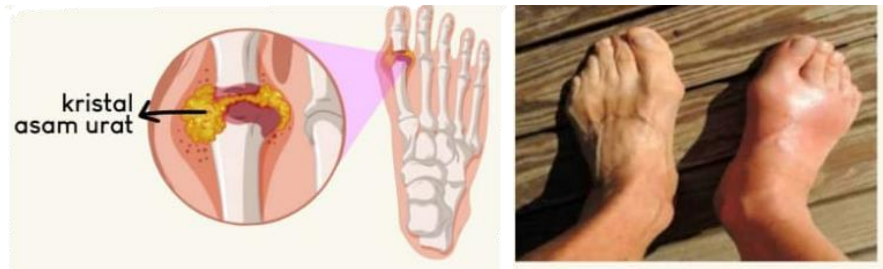
- a) Produksi asam urat berlebihan, terjadi karena mengkonsumsi purin berlebihan dan penurunan enzim yang terlibat dalam metabolisme asam urat. Peningkatan produksi urat juga dapat disebabkan obesitas, peningkatan nucleoprotein dalam kondisi hematologi (limfoma, leukemia, anemia hemolitik) dan gangguan genetik.
- b) Ekskresi asam urat menurun, disebabkan karena menurunnya fungsi ginjal, sehingga terjadi peningkatan kadar asam urat serum. Selain itu, penyebab

lain karena terjadi hambatan sekresi, peningkatan reabsorpsi disebabkan dehidrasi dan resistensi insulin (sindrom metabolik), konsumsi obat seperti thiazide diuretik, etambutol, pirazinamid dan niacin serta timbulnya gejala neuropati. Penggunaan obat probensid dipakai sebagai obat gout yang bekerja dengan menghambat aktivitas pada transporter urat, efeknya terjadi penurunan reabsorpsi sehingga semakin banyak urat dibuang berupa urin. Sedangkan obat pirazinamid, etambutol dan nikotinat meningkatkan aktivitas transporter urat sehingga meningkatkan reabsorpsi dan asam urat akan meningkat di dalam darah (Timotius, 2018).

2) Arthritis Gout (Gout)

Merupakan tipe peradangan sendi inflamatorik. Begitu hiperurisemia terjadi, maka kristal asam urat akan tersebar di berbagai bagian tubuh, termasuk pada sendi. Penumpukan kristal asam urat akan terdeteksi sebagai benda asing, sehingga memicu imunitas tubuh agar memusnahkannya yang berakibat timbul reaksi seperti nyeri. Meskipun kondisi hiperurisemia harus terjadi dahulu supaya dapat menyebabkan gout, akan tetapi tidak semua orang dengan hiperurisemia menderita gout, kebanyakan bahwa faktor genetik memegang peranan penting dalam terjadinya gout. Gout dibagi menjadi empat fase, yaitu :

- a) Tanpa gejala, pada fase ini kelebihan asam urat atau hiperurisemia tidak disertai gejala.
- b) Gout akut, gejalanya muncul tiba-tiba. Serangan susulan biasanya berlangsung lebih lama, pada beberapa penderita berlanjut menjadi arthritis gout yang kronis.
- c) Interkritikal, di fase ini penderita mengalami sakit berulang-ulang dalam waktu tidak menentu.
- d) Kronis, di fase ini kristal asam urat (tofi) akan menumpuk di berbagai bagian tubuh terutama pada sendi (Timotius, 2018).



Sumber : (Madyaningrum, 2020)

Gambar 2.3 Gout Pada Sendi Kaki

e. Metode Pemeriksaan

Hiperurisemia atau asam urat darah di atas kadar normal pada hasil laboratorium tidak selalu disertai gout. Pemeriksaan kadar asam urat di dalam darah dapat dilakukan dengan beberapa metode, yaitu :

1) Metode Uricase

Metode yang menggunakan fotometer dan memiliki prinsip kerja dengan melakukan penyerapan cahaya pada panjang gelombang tertentu oleh sampel yang diperiksa. Prinsip reaksi metode uricase yaitu, asam urat dioksidasi dengan bantuan enzim uricase menghasilkan allantoin dan hydrogen peroksida. Selain itu, enzim peroksida yang membantu H_2O_2 bereaksi dengan 4-aminoantipirin dan menghasilkan senyawa yang berwarna. Warna yang dihasilkan, intensitasnya sebanding dengan kadar asam urat dan diukur pada panjang gelombang 546 nm secara fotometri (Nugraha, 2018).

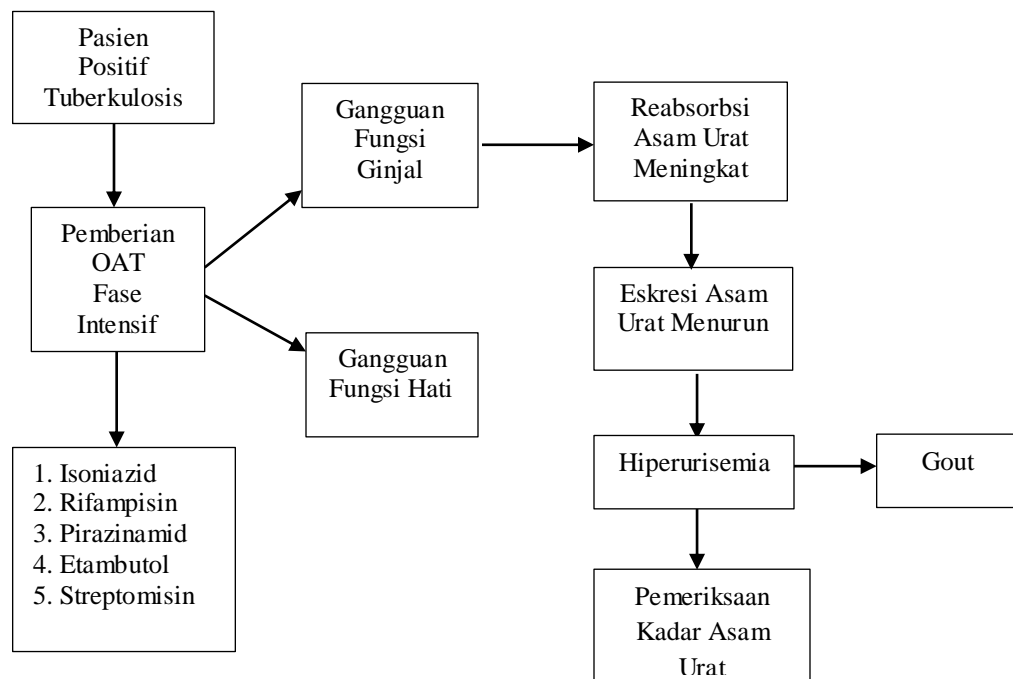
2) Metode Point of Care Testing (POCT)

Metode pemeriksaan laboratorium sederhana menggunakan sampel darah kapiler dan dapat dilakukan di luar laboratorium. Hasil pemeriksaan akan cepat karena tanpa harus membutuhkan persiapan dan transportasi spesimen. Nilai rujukan yang terdapat pada alat POCT yaitu 2-6 mg/dL pada wanita dan 3-7,2 mg/dL pada laki-laki (Akhzami, 2016).

4. Hubungan Asam Urat dengan OAT

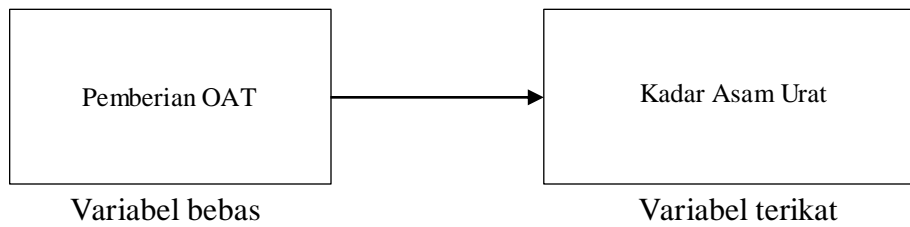
Pengobatan tuberkulosis menggunakan OAT kombinasi dosis tetap (KDT) dengan proses pengobatan waktu yang cukup lama, sehingga sering menimbulkan efek samping (Kemenkes RI, 2020). Salah satu efek samping akibat mengkonsumsi OAT fase intensif yaitu meningkatnya kadar asam urat yang disebabkan mekanisme kerja dari kombinasi OAT jenis pirazinamid dan etambutol (Nuraeni dkk, 2018). Pirazinamid memiliki metabolit asam pirazinoat dan etambutol memiliki 10% metabolit asam karboksilat (Gunawan dkk, 2016). Sehingga obat tersebut dapat menghambat transport urat dan menyebabkan hiperurisemia. Ginjal harus bekerja lebih ekstra sehingga fungsi ginjal dapat menurun, sisa metabolit yang seharusnya dikeluarkan bersama urin berakibat menumpuk dan kadarnya meningkat di dalam darah yang dapat menyebabkan arthritis gout atau gout. Meskipun kondisi hiperurisemia harus terjadi dahulu agar dapat menyebabkan gout, akan tetapi tidak semua orang dengan hiperurisemia menderita gout, kebanyakan faktor genetik memegang peranan penting penyebab terjadinya gout (Timotius, 2018).

B. Kerangka Teori



Sumber : (Kemenkes RI, 2020) dan (Timotius, 2018)

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

1. H_a : terdapat perbedaan kadar asam urat pasien TB paru sebelum dan sesudah pemberian OAT selama 4 minggu.
2. H_o : tidak terdapat perbedaan kadar asam urat pasien TB paru sebelum dan sesudah pemberian OAT selama 4 minggu.