

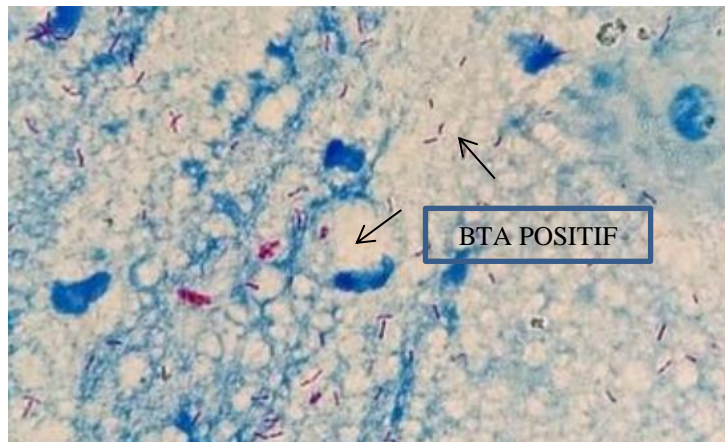
## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tinjauan Teori

#### 1. Tuberkulosis

Tuberkulosis merupakan salah satu infeksi menular yang hingga kini masih menjadi beban serius bagi kesehatan masyarakat global. Penyakit ini disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Diperkirakan sekitar dua miliar orang di seluruh dunia telah terinfeksi, dan lebih dari dua juta jiwa meninggal setiap tahunnya akibat penyakit ini. Laporan dari *World Health Organization* (2020) menunjukkan bahwa situasi global terkait tuberkulosis semakin mengkhawatirkan, yang ditandai dengan meningkatnya jumlah kasus baru dan tingginya angka kegagalan penyembuhan.

##### a. Morfologi



Sumber : Ihsan, 2023

Gambar 2.1 Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

Penyakit tuberkulosis paru disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang memiliki bentuk batang dengan ukuran panjang sekitar 1–4  $\mu\text{m}$  dan lebar 0,3–0,6  $\mu\text{m}$ . Bakteri ini tergolong sebagai organisme aerob, sehingga membutuhkan oksigen untuk mempertahankan kelangsungan hidupnya (Widyanto & Tribowo, 2013).

Mikroorganisme ini rentan terhadap paparan sinar ultraviolet, sehingga penularan tuberkulosis lebih sering terjadi pada malam hari. Penularan

terjadi ketika bakteri terlepas melalui batuk atau percikan ludah, membentuk droplet yang tersebar di udara. Jika droplet tersebut terhirup oleh individu yang sehat, maka orang tersebut memiliki risiko untuk tertular *Mycobacterium tuberculosis* (Mar'iyah & Zulkarnain, 2021).

b. Patofisiologi

Setelah *Mycobacterium tuberculosis* terhirup, bakteri tersebut akan masuk ke saluran pernapasan melalui sistem mukosiliar, kemudian mencapai alveoli paru-paru. Di area ini, bakteri mulai berkembang dan membentuk lesi primer yang dikenal sebagai Focus Ghon, yang selanjutnya dapat menyebar ke kelenjar limfe hilus melalui jalur limfatik.

Biasanya, bakteri masuk ke alveolus dalam jumlah kecil (sekitar satu hingga tiga basil per unit) karena partikel yang lebih besar cenderung tertahan di rongga hidung dan tidak menyebabkan infeksi. Ketika basil mencapai alveolus, baik di bagian atas maupun bawah lobus paru, tubuh akan merespons dengan reaksi inflamasi. Sel-sel imun seperti leukosit polimorfonuklear akan bermigrasi ke lokasi tersebut untuk memfagosit basil, meskipun mereka belum mampu menghancurkannya sepenuhnya.

Dalam waktu satu hari, leukosit ini akan digantikan oleh makrofag. Alveolus yang terinfeksi bisa mengalami konsolidasi, yang menyebabkan gejala seperti pneumonia akut. Proses ini bisa sembuh dengan sendirinya tanpa merusak jaringan tubuh, meskipun bakteri tetap bisa berkembang di dalam sel. Makrofag yang berkembang akan mengalami perubahan menjadi sel tuberkel epiteloid yang dikelilingi oleh limfosit dalam kurun waktu 10 hingga 20 hari (Dewi *et al.*, 2020).

c. Penularan Tuberkulosis

Bagaimana penularan Tuberkulosis dapat terjadi yaitu :

1. Sumber penularan, Sumber utama penularan TB adalah individu yang terinfeksi TBC dan BTA (Basil Tahan Asam) positif. Ketika orang-orang ini batuk atau bersin, mereka melepaskan tetesan yang mengandung bakteri TB ke udara, yang kemudian dapat dihirup oleh orang lain di dekatnya.

2. Faktor lingkungan, Beberapa faktor lingkungan berkontribusi terhadap penyebaran TB. Ventilasi yang buruk di rumah, kelembaban tinggi, dan sinar matahari yang tidak memadai dapat menciptakan kondisi yang memfasilitasi pertumbuhan dan penularan bakteri TB. Misalnya, rumah yang tidak memiliki sirkulasi udara yang tepat lebih cenderung menampung bakteri.
3. Faktor perilaku, Perilaku tertentu pasien TB dapat memperburuk risiko penularan. Misalnya, pasien yang meludah di tempat umum atau tidak menutup mulut saat batuk dapat dengan mudah menyebarkan bakteri ke orang lain. Ini menyoroti pentingnya mendidik pasien tentang praktik yang aman untuk meminimalkan risiko penularan.
4. Kerentanan kontak dekat, Individu yang tinggal dalam jarak dekat dengan pasien TB, seperti anggota keluarga, berada pada risiko yang jauh lebih tinggi tertular penyakit. Kontak yang berkepanjangan dan ruang hidup bersama meningkatkan kemungkinan menghirup tetesan infeksi.
5. Kesadaran dan tindakan masyarakat, perlunya keterlibatan masyarakat dalam pencegahan TB. Melibatkan para pemimpin lokal dan petugas kesehatan dalam kampanye kesadaran dapat membantu mengurangi penyebaran TB dengan mempromosikan praktik yang aman dan meningkatkan kondisi kehidupan. (Suharyo, 2013)
2. Usia, merupakan salah satu faktor penting yang memengaruhi risiko penularan tuberkulosis. Kategori usia produktif mencakup rentang 18 hingga 60 tahun, sedangkan usia nonproduktif mencakup usia >60 tahun (Kemenkes RI, 2024). Pada kelompok usia produktif, yaitu 18 hingga 60 tahun, memiliki aktivitas sosial dan mobilitas yang tinggi, sehingga berpotensi lebih besar untuk terpapar dan menularkan infeksi TB. Sementara itu, kelompok usia nonproduktif, >60 tahun, memiliki risiko yang berbeda. Lansia cenderung memiliki sistem imun yang lebih lemah, sehingga lebih rentan mengalami progresi dari infeksi laten menjadi TB aktif apabila terpapar.

d. Gejala Tuberkulosis

Gejala yang ditimbulkan mengacu pada tanda dan sensasi yang timbul sebagai akibat dari kondisi atau rangsangan tertentu. Dalam konteks tuberkulosis (TB) dan efeknya pada paru-paru, gejala-gejala ini dapat meliputi:

1. Batuk, batuk persisten yang dapat memburuk dari waktu ke waktu, sering dikaitkan dengan infeksi di paru-paru.
2. Nyeri dada, Ketidaknyamanan atau nyeri di daerah dada, yang bisa tajam atau tumpul, dan dapat meningkat dengan batuk atau pernapasan.
3. Penurunan berat badan, Kehilangan berat badan yang tidak disengaja, yang dapat menjadi indikator signifikan dampak penyakit pada kesehatan secara keseluruhan.
4. Kelelahan, Perasaan umum kelelahan atau kekurangan energi, yang dapat mempengaruhi aktivitas sehari-hari dan kualitas hidup.
5. Keringat malam, Episode keringat berlebih di malam hari, yang dapat mengganggu tidur dan mengindikasikan infeksi yang mendasarinya.
6. Demam, Kenaikan suhu tubuh, sering disertai dengan menggigil, yang merupakan respons umum terhadap infeksi. (Nortajulu, 2022)

e. Pengobatan Tuberkulosis

a) Tujuan Pengobatan TB

1. Mengupayakan kesembuhan pasien, sekaligus menjaga kualitas hidup dan kemampuan beraktivitas secara optimal.
2. Mencegah terjadinya kematian akibat infeksi TB aktif maupun dampak komplikatif lainnya.
3. Menurunkan kemungkinan terjadinya kekambuhan setelah pasien menyelesaikan pengobatan
4. Menghambat penyebaran bakteri TB dari pasien ke individu lain disekitarnya.
5. Mencegah munculnya bakteri yang resisten obat serta penyebaran di lingkungan masyarakat.

b) Prinsip pengobatan TB :

Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip:

- 1) Obat anti tuberkulosis (OAT) yang diberikan harus sesuai dengan pedoman yang tepat, mengandung minimal empat jenis obat untuk mencegah resistensi.
- 2) Obat harus diberikan dalam dosis yang sesuai.
- 3) Obat harus dikonsumsi secara rutin dan diawasi langsung oleh Pengawas Menelan Obat (PMO) hingga pengobatan selesai.
- 4) Pengobatan dijalankan dalam durasi yang memadai, mencakup fase intensif dan fase lanjutan, guna memastikan eliminasi bakteri secara tuntas dan mencegah terjadinya kekambuhan.

c) Tahap Pengobatan

Pada fase intensif pengobatan, pasien menerima kombinasi dari empat jenis obat, yaitu Rifampisin (R), Isoniazid (H), Pirazinamid (Z), dan Etambutol (E), yang dikonsumsi setiap hari selama dua bulan. Setelah fase ini selesai, terapi dilanjutkan ke fase lanjutan, di mana hanya dua jenis obat yang digunakan, yaitu Isoniazid (H) dan Rifampisin (R), selama empat bulan. Selama fase lanjutan, pengobatan dilakukan setiap hari dan mengikuti pedoman yang telah ditetapkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) (Isbaniah. dkk, 2021).

Pengobatan TB terdiri dari 2 tahap yaitu :

1. Fase intensif

Pada tahap ini, terapi diberikan setiap hari dengan tujuan utama menurunkan jumlah bakteri secara efektif dalam tubuh pasien, sekaligus mencegah efek yang ditimbulkan oleh bakteri yang kemungkinan telah mengalami resistensi sebelum pengobatan dimulai. Fase intensif ini dijalankan selama dua bulan dan ditujukan bagi seluruh pasien baru. Apabila pengobatan dilaksanakan secara konsisten dan tidak disertai komplikasi, risiko penularan penyakit biasanya menurun secara signifikan setelah dua minggu pertama pengobatan.

## 2. Fase lanjutan

Fase lanjutan dalam terapi tuberkulosis berfokus pada penghilangan bakteri yang masih tersisa di dalam tubuh, terutama yang bersifat persisten, guna memastikan kesembuhan pasien secara menyeluruh serta mencegah terjadinya kekambuhan. Tahapan pengobatan ini berlangsung selama empat bulan, dan selama periode tersebut, obat harus dikonsumsi setiap hari secara teratur (Kemenkes RI, 2020).

### d) Jenis Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

#### 1. Isoniazid (INH)

Mekanisme kerja isoniazid adalah dengan menghambat biosintesis asam mikolat, yaitu komponen esensial dalam pembentukan dinding sel *Mycobacterium tuberculosis*. Efek samping yang dapat ditimbulkan meliputi demam, gangguan pada kulit, serta gejala yang berkaitan dengan gout.

#### 2. Rifampisin (R)

Rifampisin bekerja dengan menghambat enzim spesifik dalam sel bakteri yang sedang aktif berkembang, sehingga mengganggu proses pertumbuhannya. Penggunaan rifampisin sering disertai dengan efek samping seperti gangguan saluran pencernaan misalnya mual dan muntah serta dapat menimbulkan ruam kulit, demam, dan gangguan fungsi ginjal apabila dikonsumsi dalam jangka panjang atau pada tahap pengobatan lanjutan.

#### 3. Pirazinamid (P)

Meskipun mekanisme kerja obat ini belum sepenuhnya dipahami, penelitian menunjukkan bahwa obat ini efektif melawan bakteri dalam lingkungan dengan pH asam. Efektivitas tersebut terjadi karena pirazinamid dikonversi menjadi bentuk aktifnya, yaitu asam pirazinoat, melalui bantuan enzim pirazinamidase. Beberapa efek samping yang mungkin timbul antara lain gangguan fungsi hati dan hambatan ekskresi asam urat oleh ginjal, yang berpotensi menyebabkan kondisi hiperurisemia.

#### 4. Etambutol (E)

Etambutol memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan bakteri yang sudah kebal terhadap isoniazid dan streptomisin. Penggunaan obat ini dapat menimbulkan beberapa efek samping, seperti gangguan pada penglihatan, kesulitan membedakan warna, serta gangguan pada fungsi ginjal dalam membuang asam urat, yang dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam darah.

#### 5. Streptomisin (S)

Streptomisin mampu mencapai rongga paru-paru. Meskipun sebagian besar bakteri telah menunjukkan resistensi terhadap obat ini, penggunaan streptomisin bersama dengan obat anti-tuberkulosis lainnya dapat membantu mencegah perkembangan resistensi lebih lanjut. Efek samping yang mungkin timbul dari penggunaan streptomisin antara lain sakit kepala dan kerusakan ginjal, terutama pada pasien yang berusia di atas 65 tahun (Gunawan, dkk. 2016).

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)
Isoniazid	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 (25-35)	-
Streptomisin	15 (12-18)	-	15 (12-18)	-

Sumber : Kemenkes RI, 2020

## 2. Asam Urat

### a. Definisi Asam Urat

Asam urat adalah produk akhir dari proses metabolisme purin, yang merupakan komponen utama dalam struktur asam nukleat (DNA dan RNA) yang ditemukan pada semua organisme hidup. Proses pembentukan asam urat terjadi di hati, dan dalam keadaan normal, zat ini akan dikeluarkan dari tubuh melalui ginjal dalam bentuk urin atau melalui tinja. (Kemenkes RI, 2019). Kadar asam urat dalam tubuh seseorang dapat bervariasi,

dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, hormon, pola makan, serta kondisi kesehatan secara umum. Rentang kadar normal asam urat untuk pria adalah 3,5–7 mg/dL, sedangkan untuk wanita adalah 2,6–6,0 mg/dL (Hayati, 2022).

b. Pembentukan Asam Urat

Purin yang berasal dari pemecahan asam nukleat (DNA dan RNA) akan menghasilkan dua jenis nukleosida utama, yaitu *adenosin* dan *guanosin*. Adenosin mengalami proses deaminasi oleh enzim *adenosin deaminase* menjadi *inosin*, kemudian dihidrolisis oleh enzim *nukleosidase* menjadi *hipoksantin* yang selanjutnya diubah menjadi *xantin*, dan kemudian dikonversi menjadi asam urat melalui enzim *xantin oksidase*. Sementara itu, guanosin akan dipecah menjadi *guanin*, yang kemudian mengalami deaminasi oleh enzim *guanin deaminase* menjadi *xantin*, dan selanjutnya diubah menjadi asam urat oleh enzim yang sama, yaitu *xantin oksidase*. (Timotius *et al.*, 2019)

c. Hiperurisemia

Hiperurisemia merupakan kondisi di mana kadar asam urat dalam serum meningkat melebihi batas normal. Berdasarkan berbagai studi epidemiologi, hiperurisemia didefinisikan sebagai kadar asam urat yang melebihi 7,0 mg/dL pada pria dan 6,0 mg/dL pada wanita dewasa. Kondisi ini dapat menimbulkan berbagai manifestasi klinis, seperti artritis gout, nefropati urat, serta batu ginjal. Selain itu, hiperurisemia juga berhubungan dengan komorbiditas seperti penyakit ginjal kronik, gangguan kardiovaskula dan diabetes melitus.

Secara patofisiologis, hiperurisemia dapat disebabkan oleh peningkatan produksi asam urat (*overproduction*) akibat konsumsi makanan tinggi purin, atau penurunan ekskresi melalui urin (*underexcretion*) akibat gangguan metabolisme atau pemecahan asam nukleat yang berlebihan (Anggraini, 2022).



#### d. Klasifikasi Asam Urat

Tubuh mengandung asam urat karena berbagai mekanisme fisiologis dan patologis. Secara garis besar, peningkatan kadar asam urat dalam tubuh diklasifikasikan menjadi hiperurisemia primer dan hiperurisemia sekunder.

##### 1. Hiperurisemia primer

Hiperurisemia primer terjadi akibat gangguan metabolisme purin yang dipengaruhi oleh faktor genetik dan hormonal, sehingga menyebabkan produksi asam urat yang berlebihan atau penurunan kemampuan tubuh dalam mengekskresikannya (Amrullah dkk, 2023).

##### 2. Hiperurisemia sekunder

Hiperurisemia sekunder disebabkan oleh faktor eksternal, seperti pola makan tinggi purin, yang meningkatkan produksi asam urat dalam tubuh. Kondisi ini juga dapat terjadi sebagai akibat dari penyakit tertentu atau efek samping obat-obatan, sehingga kadar asam urat meningkat secara tidak langsung (Amrullah dkk, 2023)

#### 3. Hubungan Asam Urat dan Tuberkulosis Paru

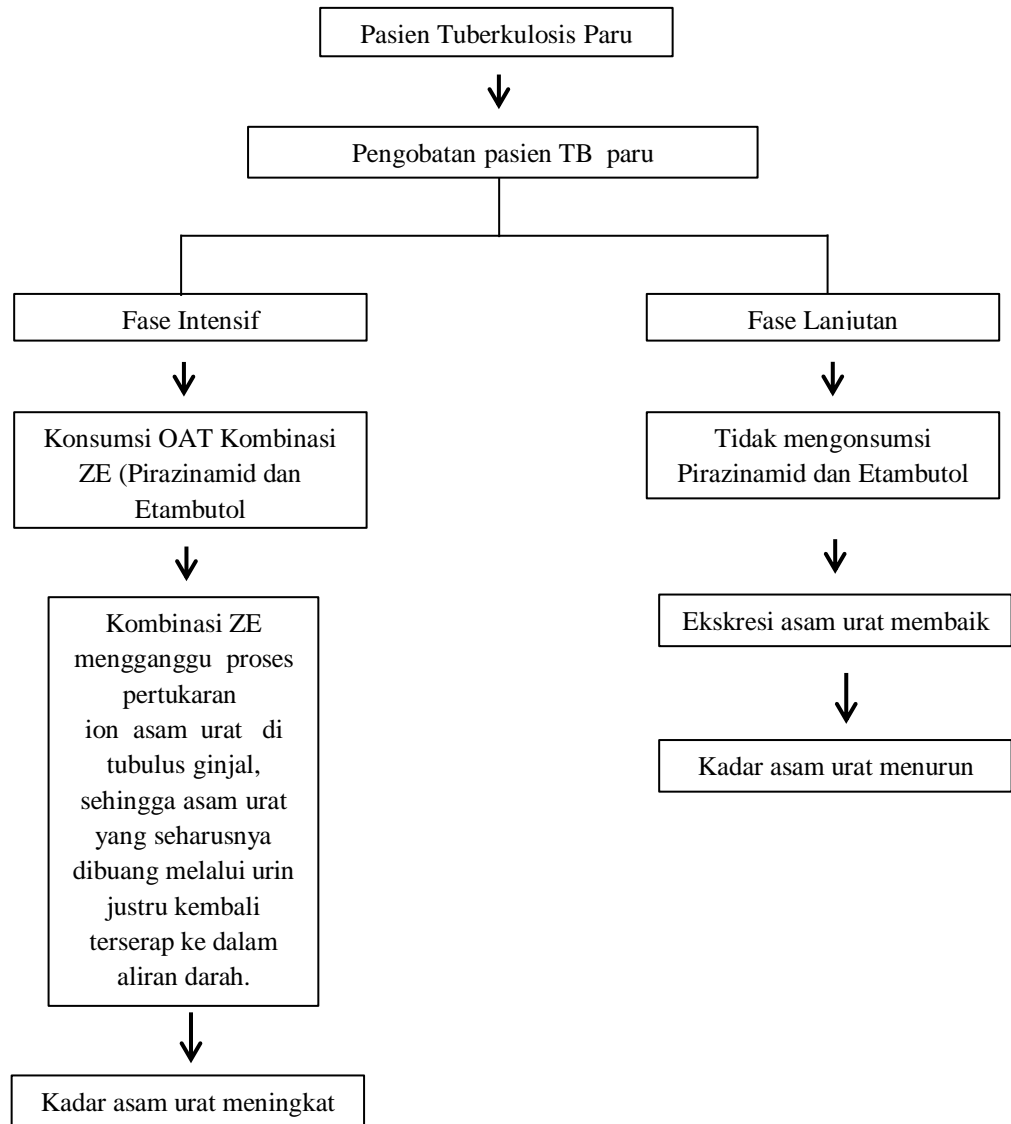
Pengobatan tuberkulosis paru terdiri atas dua fase, yaitu fase intensif dan fase lanjutan. Pada fase intensif, pasien akan menerima kombinasi empat jenis obat anti tuberkulosis (OAT), yaitu rifampisin (R), isoniazid (H), pirazinamid (Z), dan etambutol (E). Di antara obat-obatan ini, pirazinamid dan etambutol diketahui dapat memengaruhi metabolisme asam urat dengan cara meningkatkan reabsorpsi asam urat di tubulus ginjal, sehingga menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam darah atau hiperurisemia (Djasang, 2019).

Reabsorpsi berlebihan tersebut terjadi karena kedua obat tersebut memengaruhi mekanisme pertukaran ion di ginjal, sehingga asam urat yang seharusnya dikeluarkan melalui urin justru kembali diserap ke dalam sirkulasi darah. Proses ini dapat menyebabkan penumpukan asam urat, yang pada sebagian pasien memicu keluhan seperti nyeri sendi atau gejala artritis. Penggunaan kombinasi pirazinamid dan etambutol bahkan dilaporkan dapat meningkatkan risiko hiperurisemia secara signifikan (Yudhaswara dkk, 2023).

Pirazinamid di dalam tubuh akan dimetabolisme menjadi senyawa aktif asam pirazinoat, sedangkan sebagian metabolisme etambutol menghasilkan asam karboksilat. Kedua metabolit ini berperan dalam menghambat ekskresi asam urat melalui ginjal, sehingga asam urat tertahan di dalam tubuh. Gangguan ini menyebabkan peningkatan kadar asam urat yang dapat berlangsung selama fase intensif pengobatan (Djasang, 2019).

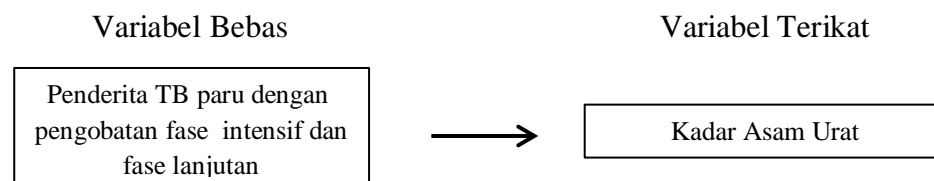
Berbeda dengan fase intensif, pada fase lanjutan, regimen OAT biasanya hanya terdiri dari rifampisin dan isoniazid, tanpa penggunaan pirazinamid. Hal ini menyebabkan penurunan efek terhadap kadar asam urat, karena tidak ada lagi senyawa yang secara langsung menghambat ekskresi urat. Penghentian pirazinamid diyakini sebagai salah satu faktor utama yang menyebabkan penurunan kadar asam urat pada fase ini. (Yudhaswara dkk, 2023).

## B. Kerangka Teori



Sumber : Yudhaswara dkk, 2023

## C. Kerangka Konsep



**D. Hipotesis**

Hipotesis Ho : Tidak ada perbedaan kadar asam urat pada akhir fase intensif dan awal fase lanjutan pasien tuberculosis paru yang mengonsumsi OAT

Hipotesa Ha : Ada perbedaan kadar asam urat pada akhir fase intensif dan awal fase lanjutan pasien tuberculosis paru yang mengonsumsi OAT