

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Tuberkulosis (TB)

a. Pengertian

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh *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, 2019).

b. Penularan Tuberkulosis

Penyakit Tuberkulosis biasanya menular dari manusia ke manusia lain lewat udara melalui percik renik atau *droplet nucleus* yang keluar ketika seorang yang terinfeksi TB paru batuk , bersin, atau bicara. Percik renik juga dikelurakan pasien saat pasien TB melalui prosedur pemeriksaan yang menghasilkan produk aerosol seperti saat dilakukannya induksi sputum, bronkoskopi dan juga manipulasi lesi atau pengolahan jaringan di laboratorium.

Percik renik merupakan partikel kecil berdiameter 1-5 μm dapat menampung 1-5 basili, dan bersifat sangat infeksius dan dapat bertahan diudara sampai 4 jam. Karena ukurannya yang sangat kecil , percik renik ini memiliki kemampuan mencapai ruang alveolar dalam paru, dimana kemudian melakukan replikasi.

c. Patogenesis

Setelah inhalasi, nukleus percik renik terbawa menuju percabangan trakea-bronkial dan dideposit di dalam bronkiolus respiratorik atau alveolus, di mana 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 10^3 - 10^4 , 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.

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 *Mycobacterium*. Organisme akan dideposit di bagian atas (apeks) paru, ginjal, tulang, dan otak, di mana kondisi organ-organ tersebut sangat menunjang pertumbuhan bakteri *Mycobacterium*. Pada beberapa kasus, bakteri dapat berkembang dengan cepat sebelum terbentuknya respon imun seluler spesifik yang dapat membatasi multiplikasinya (Kemenkes RI, 2019).

d. klasifikasi TB

klasifikasi TB berdasarkan lokasi anatomis dibedakan menjadi dua yaitu

1) TB paru

Adalah kasus TB yang melibatkan parenkim paru atau trakeabronkial.

TB milier diklasifikasikan sebagaiai TB paru karena terdapat lesi di paru.

Pasien yang mengalami TB paru dan ekstra paru harus diklasifikasikan sebagai kasus TB paru. Tanda dan gejala pada penderita TB paru yaitu batuk berdahak selama dua minggu atau lebih, batuk darah, nyeri dada Ketika bernafas atau batuk, penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas,

demam, berkeringat dimalam hari tanpa sebab yang jelas, meriang (panas dingin) dan kehilangan selera makan .

2) TB ekstra paru

Adalah kasus TB yang melibatkan organ di luar parenkim paru seperti pleura, kelenjar getah bening, abdomen, saluran genitourinaria, kulit, sendi dan tulang, selaput otak. Kasus TB ekstra paru dapat ditegakkan secara klinis atau histologis setelah diupayakan semaksimal mungkin dengan konfirmasi bakteriologis. Tanda dan gejala TB ekstra paru berbeda beda tergantung organ yang terinfeksi, namun secara umum bisa berupa demam, penurunan berat badan, berkeringat di malam hari, nyeri di daerah yang terinfeksi, pembengkakan kelenjar getah bening.

(Kemenkes RI, 2019).

e. Faktor Resiko

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan resiko tuberkulosis yaitu ;

- 1) Kontak langsung dengan penderita TB
- 2) Faktor usia, orang lanjut usia dan anak-anak memiliki resiko lebih tinggi terkena TB karena kekebalan tubuh yang kurang.
- 3) Sistem kekebalan tubuh yang lemah dapat menjadi penyebab mudahnya terkena TB, contohnya penderita HIV/AIDS, diabetes mellitus dan gangguan ginjal parah.
- 4) Orang yang tinggal di lingkungan yang kumuh dan padat penduduknya.
- 5) Petugas medis yang sering merawat penderita TB.
- 6) Orang yang memiliki kekurangan gizi.
- 7) Pengguna NAPZA (Kemenkes RI, 2019)

f. Diagnosis Tuberkulosis

Pemeriksaan yang dilakukan untuk menunjang diagnosis Tuberkulosis yaitu yaitu sebagai berikut:

- 1) Pemeriksaan bakteriologis dengan menggunakan sputum
 - a) Pemeriksaan dahak mikroskopis langsung dengan mengumpulkan 2 contoh uji dahak yang dikumpulkan berupa dahak sewaktu-pagi.
 - b) Pemeriksaan tes cepat molekuler (TCM), dengan metode Xpert/Rif.
 - c) Pemeriksaan biakan (kultur).

- 2) Mantoux Tuberculin Skin Test
- 3) Radiografi/Rontgen Dada
- 4) Ct Scan
- 5) Bronkoskopi
- 6) Pemeriksaan uji kepekaan obat (Kemenkes RI, 2019)

Untuk diagnosis TB ekstra paru didasarkan pada hal-hal berikut ini:

- 1) Gejala dan keluhan tergantung pada organ yang terkena, misalnya kaku kuduk pada meningitis TB, nyeri dada pada TB pleura (*pleuritis*), pembesaran kelenjar limfe superfisialis pada limfadenitis TB serta deformitas tulang belakang (*gibbus*) padaspondiliatis TB dan lain lainnya.
- 2) Diagnosis pasti pada pasien TB ekstra paru ditegakkan dengan pemeriksaan klinis, bakteriologis dan atau histoptologis dari contoh uji yang diambil dari organ tubuh yang terkena
- 3) Pemeriksaan mikroskopis dahak wajib dilakukan untuk memastikan kemungkinan TB paru.
- 7) Pemeriksaan TCM pada beberapa kasus curiga TB ekstra paru dilakukan dengan contoh uji cairan serebrospinal pada kecurigaan TB meningitis, contoh uji kelenjar getah bening melalui pemeriksaan biopsi aspirasi jarum halus/BAJAH pada pasien dengan kecurigaan TB kelenjar dan contoh uji jaringan pasien dengan kecurigaan TB jaringan lainnya.(Kemenkes RI, 2019)

g. Pengobatan Tuberkulosis

Tujuan pengobatan TB adalah :

- a. Menyembuhkan, mempertahankan kualitas hidup dan produktifitas
- b. Mencegah kematian akibat TB aktif atau efek lanjutan
- c. Mencegah kekambuhan TB
- d. Mengurangi penularan kepada orang lain
- e. Mencegah perkembangan dan penularan resisten obat

Obat anti-tuberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB. Pengobatan 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 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.

Tahapan pengobatan TB terdiri dari 2 tahap, yaitu :

- a. Tahap awal (fase intensif)

Pengobatan diberikan setiap hari. Panduan pengobatan tahap ini dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman dalam tubuh pasien dan meminimalisir resiko penularan. Pengobatan tahap awal atau fase intensif pada semua pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan. Pada fase intensif diberikan kombinasi 4 obat berupa Rifampisin (R), isoniazid (H), pirazinamid (Z) dan etambutol (E).

- b. Tahap lanjutan (fase lanjutan)

Pengobatan tahap lanjutan bertujuan membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, durasi tahap lanjutan selama 4-6 bulan, obat yang diberikan rifampisin (R) dan Isoniazid (H)

Secara umum untuk pengobatan TB pada ekstra paru lebih dari 6 bulan, pada beberapa kasus bahkan sampai 18 bulan. Pada prinsipnya fase intensif pada TB ekstra paru sama dengan TB paru yaitu 2 bulan, sedangkan untuk fase lanjutan dapat diperpanjang (Kemenkes RI., 2019).

h. Kombinasi Obat Anti Tuberkulosis

1) Rifampisin (R)

Bersifat bakterisidal terutama terhadap basil yang sedang aktif bertumbuh serta basil dalam fase stasioner. Rifampisin menghambat transkripsi gen pada *M.tuberculosis* dengan memblok kerja *DNA-dependent RNA polymerase*, mencegah sintesis mRNA dan protein, dan menyebabkan kematian sel.

2) Isoniazid (INH)

Mekanisme kerja isoniazid dengan menghambat sintesis asam mikolat dinding sel bakteri, menyebabkan kerusakan DNA, dan kemudian, kematian

3) Pirazinamid (Z/PZA)

Pirazinamid bersifat bakterisidal dan memiliki potensi sterilisasi kuat, terutama di medium asam pada makrofag dan lokasi inflamasi akut.

4) Etambutol (E/EMB)

Etambutol bekerja pada basil TB intraseluler dan ekstraseluler, terutama pada basil rapid-growing. Etambutol mengganggu biosintesis arabinogalaktan, polisakarida utama pada dinding sel mycobacteria dengan menghambat enzim arabinosiltransferase yang memediasi proses polimerisasi arabinosa menjadi arabinogalaktan. Obat ini berkhasiat tuberkulostatik (isbaniah et al,2021)

i. Efek samping Obat

Sebagian besar pasien TB dapat menyelesaikan pengobatan tanpa efek samping. Namun sebagian kecil dapat mengalami efek samping sehingga pemantauan kemungkinan terjadinya efek samping sangat penting dilakukan selama pengobatan.

Efek samping pengobatan TB dapat terjadi ringan atau berat. Jika efek samping ringan dan dapat diatasi dengan obat simtomatis, maka pemberian OAT dapat dilanjutkan.

a. Rifampisin

Sindrom flu berupa demam, menggigil dan nyeri tulang, sinrdom dyspepsia berupa sakit perut , mual, penurunan nafsu makan, muntah, diare. Efek samping berat tapi jarang terjadi ,hepatitis imbas obat dan ikterik, purpura, anemia hemolitik akut, syok dan gagal ginjal. Rifampisin dapat menyebabkan warna kemerahan pada air seni, keringat, air mata, dan air liur. Warna merah tersebut terjadi karena proses metabolisme obat dan tidak berbahaya

b. Isoniazid

Efek berupa tanda tanda gangguan pada syaraf tepi berupa kesemutan ,rasa terbakar di kaki tangan dan nyeri otot. Efek samping berat dapat

berupa hepatitis imbas obat yang dapat timbul pada kurang lebih 0,5% pasien.

c. Pirazinamid

Penggunaan pirazinamid memiliki efek samping seperti luka liver, artalgia, anoreksia, mual muntah, dysuria, malaise, demam, dan anemia sideroblastik dan dikontraindikasikan pada pasien dengan kerusakan hati parah atau gout akut. Selain itu, PZA mampu meningkatkan kadar serum urat yang mengakibatkan arthralgia nongoutt. Di sisi lain, ketika obat ini dikombinasikan dengan INH atau IRF dapat ber dampak hepatotoksisitas

d. Etambutol

Pasien terkadang dapat mengalami hepatotoksisitas dan neuropati optik akibat penggunaan obat ini. Efek samping berbahaya yang paling sering terjadi dari Etambutol ialah neuropati optik. Adapun karakteristik yang terdapat pada neouropatis optis atau retrobulbar neuritis yakni penurunan ketajaman penglihatan, scotoma, kebutaan warna dan/atau kerusakan penglihatan Selain itu, hepatotoksisitas juga telah dipelajari. Adapun metode terapi dapat diterapkan untuk menilai fungsi hati secara baseline dan periodik. Efek samping lain dari EMB ialah pruritus, nyeri sendi, gastrointestinal upset, nyeri perut, malaise, sakit kepala, pusing, kebingungan, disorientasi dan halusinasi juga mungkin terjadi. (Irianti, 2016)

j. Pencegahan penularan TB Paru

Tutup mulut saat bersin, batuk dan tertawa atau kenakan tisu untuk menutupi mulut, buanglah segera setelah digunakan.

- 1) Tidak membuang dahak atau meludah sembarangan, buang dahak pada wadah tertutup yang diberi lisol.
- 2) Meningkatkan asupan nutrisi, terutama tinggi kalori dan tinggi protein.
- 3) Pencegahan infeksi yaitu dengan selalu mencuci tangan dan pastikan rumah memiliki sirkulasi udara yang baik, misalnya dengan sering membuka pintu dan jendela agar udara segar serta sinar matahari dapat masuk.
- 4) Vaksin BCG untuk bayi sebelum usia 2 bulan.

- 5) Bagi petugas kesehatan dengan memberikan penyuluhan tentang penyakit TB antara lain meliputi gejala, bahaya, dan akibat yang ditimbulkan dari TB Paru (Kemenkes RI., 2019).

3. Asam Urat

a. Definisi Asam Urat

Asam urat merupakan hasil akhir katabolisme purin dalam tubuh yang dipengaruhi oleh enzim guanase dan xanthine oksidase. Purin, yang terdapat dalam banyak makanan yang kita konsumsi, merupakan senyawa organik yang menyusun asam nukleat (DNA dan RNA). Apabila purin ini tidak dimanfaatkan kembali, maka akan diubah menjadi asam urat. Menurut WHO Kadar asam urat normal untuk laki-laki dewasa 3,5 – 7 mg/dL dan untuk Perempuan dewasa 2,6 – 6 mg/dL. Secara umum, peningkatan asam urat dalam tubuh sering kali disebabkan oleh konsumsi makanan tinggi purin berlebihan, serta gangguan pada proses ekskresi asam urat oleh ginjal. Peningkatan asam urat dapat terjadi ketika tubuh tidak dapat mengendalikan kadar purin yang berlebihan. Selain faktor konsumsi makanan, faktor usia, jenis kelamin, obesitas, stress, konsumsi alkohol, genetik dan obat-obatan tertentu (diuretika, obat sitotoksik, pirazinamid, levodopa, obat kanker) juga diyakini berperan dalam meningkatkan kejadian asam urat. (Ragab et al., 2017; Timotius, 2018).

b. Metabolisme Asam Urat

Metabolisme purin dimulai dengan pembentukan *inosin monofosfat (IMP)*, yang berfungsi sebagai senyawa dasar. *IMP* selanjutnya diubah menjadi *adenosin monofosfat (AMP)* atau *guanosin monofosfat (GMP)*, yang masing-masing merupakan komponen dari adenosin dan guanosin, bagian integral dari DNA dan RNA. *AMP* dan *GMP* kemudian mengalami konversi lebih lanjut menjadi *hipoksantin* dan *guanina*. *Hipoksantin* diubah menjadi *xantin* oleh enzim *xantin oksidase*, yang kemudian mengubah *xantin* menjadi asam urat. Proses ini menggambarkan jalur akhir dalam metabolisme purin yang menghasilkan asam urat sebagai produk akhir (Timotius, 2018).

c. Ekskresi Asam Urat

Setelah terbentuk, asam urat akan memasuki aliran darah dan dibawa ke berbagai bagian tubuh terutama ginjal untuk dikeluarkan dari tubuh, terutama melalui urin. Ginjal berperan besar dalam proses ekskresi asam urat, meskipun sebagian kecil juga dapat dikeluarkan melalui tinja. Sebagian besar asam urat yang terproduksi akan dibuang dari tubuh melalui filtrasi glomerulus di ginjal. Namun, dalam beberapa kasus, pengeluaran asam urat tidak seimbang dengan produksinya, yang dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam darah, atau yang dikenal dengan hiperurisemia.

d. Masalah Klinis Asam Urat

Ada beberapa masalah klinis yang menyebabkan kadar asam urat dalam tubuh menjadi berbahaya.

1) Hiperurisemia

Berdasarkan penyebabnya, hiperurisemia dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori yaitu :

- a) Produksi asam urat berlebihan, terjadi karena mengkonsumsi purin berlebih 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. (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., peradangan dan pembengkakan,

kemerahan, nyeri yang meningkat dimalam hari dan keterbatasan gerak. 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 artritis 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).

e. Metode pemeriksaan

Pemeriksaan kadar asam urat dalam darah dapat dilakukan dengan beberapa metode, yaitu :

1) Metode Uricase

Prinsip reaksi metode uricase yaitu, asam urat dioksidasi dengan bantuan enzim uricase menghasilkan allantoin dan hydrogen peroksida. *Enzim peroksida* membantu H_2O_2 bereaksi dengan *4-aminoantipirin* dan *2,4-6 tribromo-3-asam hidroksi benzoate* (TBHBA) menjadi *quinonemine* dan diukur menggunakan spektrofotometer

2) Metode Point of Care Testing (POCT)

Metode pemeriksaan laboratorium sederhana menggunakan sampel darah kapiler dan dapat dilakukan di luar laboratorium. Hasil pemeriksaan lebih cepat karena tanpa membutuhkan persiapan spesimen.

4. Hubungan pengobatan TB dengan kejadian asam urat

Pengobatan menggunakan Obat Anti-Tuberkulosis (OAT) yang terdiri dari beberapa jenis obat, seperti Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid, dan Ethambutol. Fase Pengobatan Intensif TB: Pada fase intensif, pasien

mengonsumsi kombinasi OAT selama 2 bulan dengan tujuan untuk membunuh bakteri penyebab TB secara cepat dan menurunkan beban infeksi (Kemenkes, 2023).

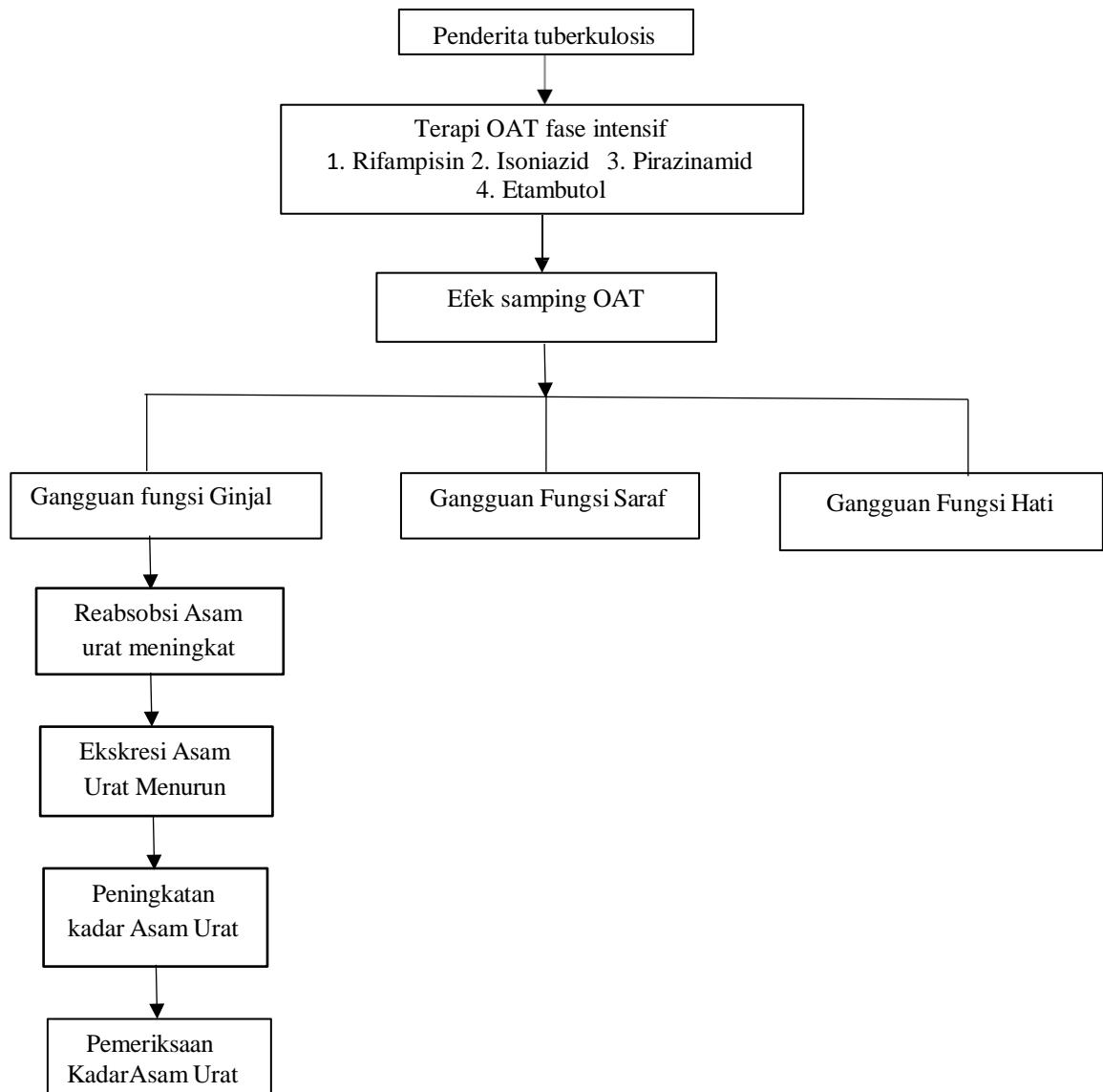
Terapi ini efektif dalam membunuh bakteri penyebab tuberkulosis, penggunaan jangka panjangnya dapat menimbulkan berbagai efek samping yang memengaruhi organ penting dalam tubuh, termasuk ginjal, sistem saraf, dan hati.

Efek samping yang dapat muncul akibat terapi OAT adalah gangguan fungsi ginjal yang berkaitan dengan peningkatan kadar asam urat. Obat pirazinamid diubah menjadi *asam pirazinoat* oleh *deaminase* hati yang selanjutnya dihidroksilasi menjadi *asam 5-hidroksi pirazinoat* oleh *xantin oksidase*. Asam pirazinoat dianggap sebagai metabolisme aktif pada manusia. Urat, produk akhir metabolisme purin diekskresikan melalui filtrasi glomerulus dan reabsorpsi berikutnya di tubulus proksimal. Konsentrasi asam urat serum sangat bergantung pada laju klirens asam urat ginjal yang bergantung pada sekresi asam urat tubulus distal yang hampir seluruhnya dihambat oleh asam pirazinoat. Asam pirazinoat juga dapat meningkatkan reabsorpsi proksimal asam urat yang disaring. Akibatnya, konsentrasi asam urat dalam serum meningkat yang menyebabkan pengendapan kristal monosodium urat di persendian (Tripathi, 2021).

Mengingat pengaruh OAT terhadap metabolisme purin dan fungsi ginjal, pemantauan kadar asam urat sangat penting selama fase intensif pengobatan TB. Pemantauan ini membantu dalam mendeteksi hiperurisemia sejak dini dan mencegah komplikasi lebih lanjut, seperti gout atau kerusakan ginjal

B. Kerangka Teori

Kerangka teori dalam penelitian ini adalah sebagai berikut

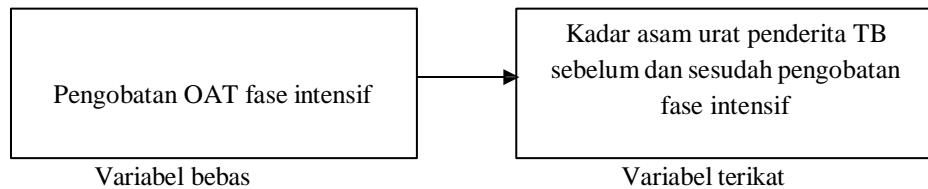


Gambar 2.1

Sumber : (Timothius, 2018), (Kemenkes RI 2019), (Isbaniah,et al, 2021) dan (Tripathi, 2021)

C. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini sebagai berikut



Gambar 2.2
Kerangka Konsep

D. Hipotesis

H_0 : Tidak terdapat perbedaan kadar asam urat pada penderita tuberkulosis sebelum dan sesudah pengobatan fase intensif

H_1 : Terdapat perbedaan kadar asam urat pada penderita tuberkulosis sebelum dan sesudah pengobatan fase intensif