

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1. Pengertian Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini terutama menyerang paru-paru, yang disebut dengan TB paru. Namun *Mycobacterium tuberculosis* juga dapat menginfeksi organ lain seperti saluran cerna, sistem limfatik, sistem saraf pusat, sistem muskuloskeletal, organ reproduksi, dan kulit, suatu kondisi yang dikenal dengan istilah TB luar paru (Adigun & Singh, 2023).

TBC menyebar melalui penularan melalui udara ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin. Gejala umum TBC antara lain batuk darah, demam, berkeringat di malam hari, penurunan berat badan, dan kelelahan (WHO, 2020).

2.1.2. Etiologi

Beberapa spesies *Mycobacterium* lainnya, antara lain *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti*, dan *M. canetti*, juga mampu menyebabkan tuberkulosis aktif (Kementerian Kesehatan, 2020). Penyakit ini menyebar ketika penderita TBC batuk atau bersin, mengeluarkan percikan liur yang mengandung bakteri TBC yang dapat terhirup oleh orang lain. Meskipun TBC menular seperti flu, penyakit ini tidak mudah ditularkan. Kontak dekat yang berkepanjangan biasanya berlangsung beberapa jam, diperlukan untuk penularan. Misalnya, infeksi tuberkulosis umumnya terjadi pada anggota keluarga yang tinggal serumah. Kemungkinan tertular TBC hanya dengan duduk di samping orang yang terinfeksi di ruang publik atau di kereta api sangatlah rendah. Selain itu, tidak semua penderita tuberkulosis dapat menularkan penyakit tersebut. Anak-anak penderita TBC atau penderita TBC ekstra paru (TB yang terjadi di luar paru) tidak menyebarkan infeksi (Wahdi & Puspitosari, 2021).

Mycobacterium tuberculosis memiliki beberapa ciri khas dibandingkan bakteri lain, terutama adanya berbagai lipid pada dinding selnya. Kandungan lipid yang tinggi pada dinding sel bakteri diyakini berkontribusi terhadap resistensi terhadap berbagai antibiotik, kesulitan dalam pewarnaan Gram, dan kemampuan bertahan dalam kondisi ekstrim (Gannika, 2016; Adigun & Singh, 2023).

2.1.3. Patogenitas

Ketika penderita TBC bersin atau batuk, ia melepaskan bakteri ke udara dalam bentuk droplet (percikan dahak). Bakteri ini masuk ke saluran pernafasan dan mencapai alveoli, tempat mereka menumpuk dan berkembang biak. Selain itu, bakteri dapat menyebar melalui sistem limfatik dan aliran darah ke bagian tubuh lain, seperti ginjal, tulang, korteks serebral, dan berbagai area paru-paru (Wahdi & Puspitosari, 2021).

Di dalam makrofag, *Mycobacterium tuberculosis* dapat mencegah fusi fagosom dan lisosom, sehingga bakteri dapat bertahan hidup dan berkembang biak sementara makrofag dihancurkan. Akibatnya, TNF- α diproduksi, memicu respons hipersensitivitas tipe tertunda yang mengarah pada penghancuran makrofag beserta bakteri di dalamnya. Proses ini mengakibatkan terbentuknya nekrosis kaseosa sentral yang dikelilingi oleh makrofag aktif, sel T, dan sel imun lainnya (Kenedyanti & Sulistyorini, 2017; Astari, 2019).

2.1.4. Tanda dan Gejala Tuberkulosis

Beberapa tanda dan gejala penyakit TBC (Wahdi & Puspitosari, 2021):

1. Gejala timbul secara bertahap.
2. Demam yang awalnya ringan dan semakin memburuk, disertai rasa lelah, kehilangan nafsu makan, penurunan berat badan, keringat malam, nyeri dada, dan batuk terus-menerus.
3. Awalnya batuk kering yang dapat berkembang menjadi batuk produktif dengan sputum mukopurulen dan kemungkinan hemoptisis.

2.1.5. Pengobatan Tuberkulosis

Pengobatan tuberkulosis paru melibatkan penggunaan obat anti tuberkulosis (OAT). Pengobatan TBC paru fase intensif berlangsung selama dua bulan. Perawatan ini tidak hanya ditujukan untuk menyembuhkan pasien tetapi juga untuk mencegah kekambuhan, menghentikan penularan, dan mengurangi risiko resistensi bakteri terhadap OAT (Tanof et al., 2022).

Pengobatan tuberkulosis dengan obat anti tuberkulosis (OAT) primer, antara lain isoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin, dan pirazinamid, seringkali dapat menimbulkan efek samping jangka panjang, salah satunya adalah peningkatan kadar asam urat dalam tubuh. Pirazinamid dan etambutol berkontribusi terhadap peningkatan kadar asam urat karena asam pirazinoat, suatu metabolit pirazinamid, dan etambutol menghambat ekskresi asam urat dengan mengurangi transpor urat di tubulus proksimal ginjal (Suari, 2024).

1. Isoniazid

Isoniazid (INH) adalah obat lini pertama utama untuk mengobati infeksi tuberkulosis aktif dan laten karena sifat bakterisida dan profil keamanannya yang tinggi (Yandhi & Ahmad, 2024).

2. Rifampisin

Rifampisin bekerja dengan cara menargetkan sel bakteri yang sedang tumbuh aktif, mengganggu enzim spesifik bakteri, sehingga menghambat pertumbuhan bakteri (Aditya, 2024).

3. Streptomisin

Streptomisin adalah antibiotik aminoglikosida yang berasal dari *Streptomyces griseus*. Awalnya digunakan sebagai pengobatan tuberkulosis sebelum dikembangkan obat yang lebih efektif (Nagarajan, D, 2024).

4. Etambutol

Etambutol merupakan obat bakteriostatik yang bekerja dengan cara menghambat sintesis dinding sel dan umum digunakan dalam pengobatan dan penatalaksanaan tuberkulosis (TB) (Lee et al., 2024).

5. Pyrazinamide

Pyrazinamide merupakan obat anti tuberkulosis lini kedua dengan struktur menyerupai nikotinamida. Ini menunjukkan aktivitas antibakteri yang kuat, terutama di lingkungan dengan pH rendah (Zhou et al., 2024).

2.1.6. Efek Samping

Salah satu efek samping konsumsi obat anti tuberkulosis (OAT) adalah peningkatan kadar asam urat, terutama akibat efek gabungan pirazinamid dan etambutol. Peningkatan kadar asam urat yang signifikan selama pengobatan OAT terutama terlihat pada minggu keempat dan cenderung bertahan hingga minggu kedelapan. Pirazinamid dan etambutol mengubah pertukaran ion di tubulus ginjal sehingga menyebabkan reabsorpsi asam urat berlebihan dan mengakibatkan hiperurisemia (Aditya, 2024).

Peningkatan asam urat dapat menyebabkan pembentukan kristal urat pada persendian sehingga menimbulkan nyeri, bengkak, dan peradangan. Dalam kasus yang parah, hiperurisemia kronis dapat menyebabkan pembentukan batu ginjal dan gangguan fungsi ginjal. Untuk mengurangi efek ini, dianjurkan untuk memantau kadar asam urat secara teratur selama pengobatan tuberkulosis. Pasien sering kali disarankan untuk tetap terhidrasi dengan baik, menjaga pola makan seimbang dengan rendah makanan kaya purin, dan, jika perlu, menerima obat seperti allopurinol atau febuxostat untuk mengatur kadar asam urat. Penatalaksanaan yang tepat dapat membantu mencegah komplikasi dan memastikan efektivitas terapi tuberkulosis (Salomo, 2022).

2.2. Asam Urat

Asam urat merupakan produk akhir katabolisme purin, suatu proses yang difasilitasi oleh enzim guanase dan xanthine oxidase. Setelah terbentuk, asam urat diangkut melalui aliran darah ke ginjal, lalu dikeluarkan melalui urin. Purin adalah senyawa alami yang ditemukan di semua organisme hidup. Saat kita mengonsumsi makanan, senyawa purin diserap ke dalam tubuh dan selanjutnya dimetabolisme (Fitriani et al., 2021).

Menurut Kementerian Kesehatan RI (2022), asam urat merupakan penyakit peradangan sendi yang disebabkan oleh penumpukan kristal asam urat pada sendi. Kondisi ini umumnya menyerang persendian seperti jari kaki, pergelangan kaki, lutut, dan terutama jempol kaki. Asam urat juga sering disebut dengan hiperurisemia. Asam urat merupakan produk samping metabolisme dari pemecahan purin dalam tubuh, dimana metabolisme purin terjadi secara alami. Dalam kondisi normal, asam urat larut dalam darah dan dikeluarkan melalui ginjal. Namun, ketika kadar asam urat melebihi ambang batas normal, plasma darah menjadi sangat jenuh sehingga menyebabkan terbentuknya kristal pada persendian—suatu kondisi yang disebut hiperurisemia atau asam urat (Dungga, 2022).

Asam urat yang dikenal juga dengan istilah hiperurisemia merupakan kelainan metabolisme purin yang ditandai dengan peningkatan kadar asam urat serum, melebihi 6 mg/dL pada wanita dan 7 mg/dL pada pria (Sunarti & Bella, 2020).

2.2.1. Etiologi

Asam urat merupakan kelainan metabolisme yang disebabkan oleh kristalisasi monosodium urat pada jaringan tubuh sehingga menyebabkan hiperurisemia. Pemicu utama asam urat adalah peningkatan kadar asam urat dalam darah. Kondisi ini biasanya menyerang persendian seperti lutut, jempol kaki, dan tumit. Gejala mungkin termasuk pembengkakan, rasa hangat, kemerahan, nyeri sendi, sakit kepala, rasa tidak nyaman, dan kehilangan nafsu makan. Serangan asam urat sering terjadi secara tiba-tiba pada malam hari, karena asam urat cenderung mengkristal pada suhu yang lebih dingin (Zulkifli et al., 2023).

Peningkatan kadar asam urat darah berkontribusi pada pembentukan kristal urat di persendian, memicu respons peradangan dan nyeri hebat. Mengonsumsi makanan kaya purin dapat meningkatkan kadar asam urat dalam darah secara signifikan, berkisar antara 0,5 hingga 0,75 g/mL. Selain faktor makanan, faktor risiko asam urat lainnya antara lain kecenderungan genetik, obesitas, konsumsi alkohol berlebihan, dehidrasi, disfungsi ginjal, dan penggunaan obat-obatan tertentu seperti diuretik (Syahadat & Vera, 2020).

2.2.2. Patofisiologi

Kristal asam urat yang merupakan salah satu komponen asam nukleat yang terdapat pada inti sel tubuh terbentuk sebagai hasil metabolisme purin (Istianah et al., 2022). Senyawa purin merupakan basa organik yang berperan dalam pembentukan asam nukleat dan juga berperan sebagai komponen asam amino (Hidayati, 2022).

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin yang diawali dengan hidrolisis nukleotida oleh enzim nukleotidase sehingga menghasilkan adenosin dan guanosin. Senyawa ini kemudian mengalami hidrolisis lebih lanjut membentuk adenin dan guanin. Adenin selanjutnya diubah menjadi hipoksantin, sedangkan guanin diubah menjadi xantin. Terakhir, xantin dioksidasi menghasilkan asam urat sebagai produk akhir metabolisme (Dukuh et al., 2023).

Salah satu faktor eksternal utama yang berkontribusi terhadap peningkatan kadar asam urat dalam darah adalah pola makan, khususnya konsumsi makanan dan minuman kaya purin. Ketika produksi asam urat melebihi kapasitas ekskresi tubuh, kristal urat menumpuk di persendian dan ginjal, sehingga menyebabkan peradangan, nyeri, dan potensi komplikasi ginjal (Istianah et al., 2022).

2.2.3. Gejala Asam Urat

Gejala asam urat dapat bertahan dalam jangka waktu yang relatif singkat namun dapat muncul kembali jika tidak ditangani dengan baik. Beberapa faktor dapat berkontribusi terhadap timbulnya asam urat, antara lain konsumsi berlebihan minuman manis, alkohol, obat-obatan tertentu, dan riwayat penyakit dalam keluarga (Widiyanto dkk., 2022).

Selain faktor-faktor tersebut, obesitas, gaya hidup yang tidak banyak bergerak, dehidrasi, dan pola makan tinggi purin (seperti daging merah, makanan laut, dan jeroan) dapat semakin meningkatkan risiko asam urat. Individu dengan gangguan metabolisme, seperti diabetes dan hipertensi, juga lebih rentan terkena asam urat (Widiyanto dkk., 2022).

Menurut Savitri (2017), gejala asam urat dapat dikategorikan menjadi tiga tahap, yaitu gejala tahap awal, gejala tahap menengah, dan gejala tahap akut.

1. Gejala tahap awal

Pada tahap ini, gejala yang muncul seringkali tidak kentara dan tidak langsung dikenali sebagai indikator asam urat. Akibatnya, banyak orang tidak menyadari kondisi mereka hingga mereka tiba-tiba mengalami serangan asam urat akut, sehingga pengobatan menjadi lebih rumit dan mahal. Selama fase ini, pasien mungkin mengalami nyeri sendi yang berlangsung selama beberapa hari sebelum mereda dengan sendirinya. Namun, jika tidak diobati, penyakit ini dapat menjadi lebih sering dan parah, berpotensi menyebabkan kerusakan sendi kronis dan komplikasi seperti pembentukan tophi dan disfungsi ginjal.

2. Gejala tahap menengah

Setelah melalui masa remisi nyeri sendi, yang biasanya berlangsung antara 2 hingga 10 tahun setelah gejala awal, pasien biasanya mulai mengalami peradangan yang lebih parah. Pada tahap ini, serangan asam urat menjadi lebih sering, berlangsung lebih lama, dan melibatkan banyak sendi. Gejala stadium menengah seringkali ditandai dengan pembengkakan yang cukup parah, terutama di bagian kaki, terkadang mencapai ukuran yang membuat penderitanya kesulitan memakai sepatu. Ketika kondisinya memburuk, mobilitas mungkin menjadi terbatas, dan risiko terjadinya asam urat kronis dengan komplikasi seperti kelainan bentuk sendi dan pembentukan tofi meningkat. Perawatan medis yang tepat dan perubahan gaya hidup sangat penting untuk mengatasi gejala dan mencegah perkembangan penyakit lebih lanjut.

3. Gejala tahap akut

Setelah melewati fase gangguan, biasanya sekitar 10 tahun setelah timbulnya penyakit, pasien sering kali mengalami benjolan di area sendi yang meradang. Benjolan yang disebut tophi ini memiliki tekstur seperti kapur dan tersusun dari kristal monosodium urat. Akumulasi tofi dapat menyebabkan komplikasi parah, termasuk kelainan bentuk sendi, erosi tulang, dan keterbatasan gerak. Jika tidak diobati, tophi dapat menyebabkan nyeri kronis, ulserasi kulit, dan bahkan infeksi.

Dalam kasus lanjut, operasi pengangkatan mungkin diperlukan untuk mengembalikan fungsi sendi. Perawatan medis yang tepat, serta perubahan gaya hidup seperti pola makan rendah purin dan hidrasi yang cukup, sangat penting dalam mencegah pembentukan tophi dan menangani asam urat secara efektif.

2.2.4. Penyebab Yang Dapat Meningkatkan Asam Urat

Menurut (Aditya,2024) terdapat penyebab yang mempengaruhi tinginya asam urat yaitu:

1. Obat-obatan

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan narkoba dalam jangka panjang dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal, yang dapat dinilai melalui tes kadar asam urat darah. Peningkatan kadar asam urat dapat dipicu dengan pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) antara lain Pyrazinamide, Levofloxacin/Moxifloxacin, Ethambutol, Rifampicin, dan Bedaquiline. Selain itu, penggunaan diuretik dan obat lain yang meningkatkan kadar asam urat serum selanjutnya dapat menyebabkan kondisi ini.

2. Jenis kelamin

Gender berperan dalam mempengaruhi kadar asam urat. Penelitian yang dilakukan oleh Nuraeni dkk. (n.d.) menunjukkan bahwa pria cenderung memiliki kadar asam urat serum yang lebih tinggi dibandingkan wanita, sehingga mereka lebih rentan terkena artritis gout. Namun pada wanita, kadar asam urat bisa meningkat saat menopause akibat penurunan produksi estrogen. Estrogen berperan penting dalam memfasilitasi ekskresi asam urat melalui urin. Karena pria tidak memproduksi estrogen, mereka tidak memiliki mekanisme perlindungan ini, yang berkontribusi terhadap risiko lebih tinggi terkena hiperurisemia.

3. Umur

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa usia berpengaruh terhadap peningkatan kadar asam urat. Penelitian yang dilakukan oleh Nuraeni dkk. (n.d.) menunjukkan bahwa individu yang berusia di bawah 40 tahun lebih banyak terkena dampaknya di usia dewasa. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh semakin tingginya tingkat aktivitas pada kelompok usia produktif sehingga meningkatkan

paparan mereka terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Selain itu, perubahan metabolisme dan faktor gaya hidup, seperti pola makan dan aktivitas fisik, juga dapat berkontribusi terhadap variasi kadar asam urat pada berbagai kelompok umur.

4. Alkohol

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa konsumsi alkohol dapat berdampak negatif pada fungsi ginjal, yang dapat dinilai dengan mengukur kadar asam urat dalam darah. Alkohol mengganggu metabolisme asam urat dengan meningkatkan produksinya dan mengurangi ekskresinya melalui ginjal, sehingga menyebabkan peningkatan kadar asam urat. Penggunaan alkohol dalam waktu lama dapat menyebabkan hiperurisemia, meningkatkan risiko asam urat dan komplikasi terkait ginjal lainnya.

5. Pola makan

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kadar asam urat seseorang, antara lain genetik, gaya hidup, dan aktivitas fisik. Pola makan tinggi lemak, karbohidrat, dan protein, serta kebiasaan seperti minum kopi tanpa asupan air yang cukup, dapat berkontribusi terhadap peningkatan kadar asam urat. Hidrasi yang buruk mengurangi kemampuan tubuh untuk mengeluarkan asam urat secara efisien, meningkatkan risiko hiperurisemia dan kondisi terkait seperti asam urat. Selain itu, gaya hidup yang tidak banyak bergerak dan ketidakseimbangan metabolisme dapat semakin memperburuk penumpukan asam urat dalam tubuh.

2.2.5. Nilai Normal

Kadar Asam Urat Normal

Menurut Amin dkk. (2021), kisaran normal kadar asam urat dikategorikan sebagai berikut:

- Wanita:
Rendah: <2,4 mg/dL
Normal: 2,4–5,7 mg/dL
Tinggi: > 5,7 mg/dL

- Pria:
Rendah: <3,4 mg/dL
Normal: 3,4–7,0 mg/dL
Tinggi: > 7,0 mg/dL

Nilai-nilai ini menjadi acuan untuk menilai kadar asam urat dalam tubuh, membantu menentukan potensi risiko hiperurisemia atau asam urat.

2.2.6. Metode Pemeriksaan Asam Urat

1. Metode uricase

Metode uricase adalah suatu teknik yang memanfaatkan fotometer untuk mengukur kadar asam urat dalam suatu sampel (serum atau plasma) dengan cara menyerap cahaya pada panjang gelombang tertentu. Metode ini banyak digunakan karena spesifisitas dan akurasinya yang tinggi dalam penentuan kadar asam urat dalam pemeriksaan laboratorium klinis, berikut adalah Prinsip Metode Uricase:

Asam urat mengalami oksidasi dengan bantuan enzim urikase sehingga menghasilkan allantoin dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Dengan adanya enzim peroksidase, H_2O_2 bereaksi dengan 4-Aminoantipyrine membentuk senyawaberwarna. Intensitas warna ini berbanding lurus dengan konsentrasi asam urat dan diukur secara fotometrik pada panjang gelombang 546 nm (Akhzami, 2022).

2. Metode Point Of Care Testing (POCT)

Metode ini merupakan tes laboratorium sederhana yang hanya memerlukan sedikit sampel darah kapiler. Hal ini dapat dilakukan di luar laboratorium, memberikan hasil yang cepat tanpa memerlukan transportasi spesimen atau persiapan ekstensif. Pengujian di Tempat Perawatan (POCT) memungkinkan pengujian langsung dilakukan di dekat pasien, karena menggunakan reagen yang telah disiapkan sebelumnya. Salah satu pemeriksaan yang dapat dilakukan dengan menggunakan POCT adalah pengukuran kadar asam urat (Akhzami, 2022).

Pemeriksaan POCT umumnya memanfaatkan teknologi biosensor yang menghasilkan muatan listrik dari interaksi kimia antara asam urat dan strip elektroda. Perubahan potensial listrik yang disebabkan oleh reaksi ini diukur dan diubah menjadi nilai numerik berdasarkan jumlah elektroda yang dihasilkan. Nilai-nilai ini

dianggap setara dengan kadar asam urat yang diukur. Kisaran acuan asam urat menggunakan alat POCT adalah 2–6 mg/dL pada wanita dan 3–7,2 mg/dL pada pria (Akhzami, 2022).

2.3. Hubungan Antara OAT dengan Asam Urat

Salah satu keluhan paling umum pada pasien yang menjalani terapi pirazinamid adalah arthralgia, yang berhubungan dengan peningkatan kadar asam urat. Pirazinamid berperan dalam memperlancar pertukaran ion di tubulus ginjal sehingga menyebabkan reabsorpsi asam urat berlebihan. Proses ini pada akhirnya menyebabkan hiperurisemia, yang dapat menyebabkan nyeri dan ketidaknyamanan sendi.

Hiperurisemia terjadi karena sekitar 70% urat dikeluarkan melalui ginjal. Namun pada pasien tuberkulosis (TB) yang menjalani terapi pirazinamid dan etambutol, ekskresi urat melalui ginjal terganggu sehingga menyebabkan penurunan eliminasi asam urat. Penurunan ekskresi ini terutama disebabkan oleh asam pirazinoat, metabolit utama pirazinamid, yang menghambat sekresi asam urat di tubulus ginjal, yang pada akhirnya mengakibatkan peningkatan kadar asam urat dalam darah.