

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

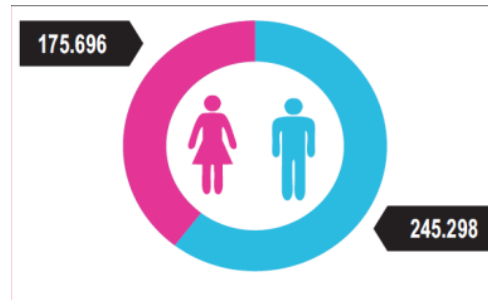
#### **2.1 Penyakit Tuberkulosis**

##### **2.1.1 Pengertian Tuberkulosis**

Tuberkulosis adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Kemenkes, 2018). Kuman ini dapat menyerang berbagai organ, terutama paru-paru. Penyakit ini bila tidak segera diobati atau pengobatannya tidak tuntas maka dapat menyebabkan komplikasi berbahaya hingga kematian. Tuberkulosis diperkirakan sudah ada didunia sejak 5000 tahun sebelum masehi, namun kemajuan dalam penemuan dan pengendalian penyakit tuberkulosis paru terjadi dalam 2 abad terakhir (Depkes, 2015).

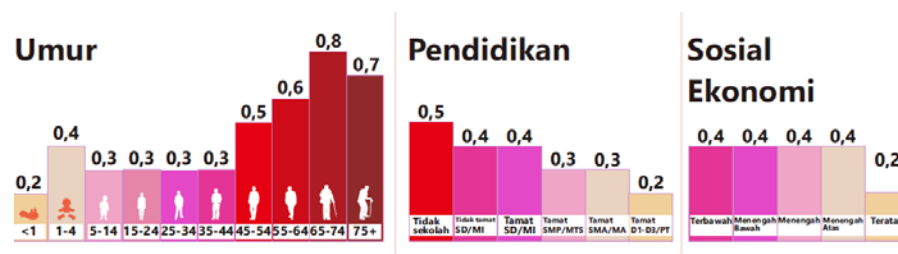
##### **1.1.2 Prevalensi**

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2018 melaporkan bahwa jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 (data per 17 Mei 2018). Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus baru TBC tahun 2017 pada laki-laki 1,4kali lebih besar dibandingkan pada perempuan. Bahkan berdasarkan Survei Prevalensi Tuberkulosis, prevalensi pada laki-laki 3 kali lebih tinggi dibandingkan pada perempuan. Begitu juga yang terjadi di negara-negara lain. Hal ini terjadi kemungkinan karena laki-laki lebih terpapar pada fakto risiko TBC misalnya merokok dan kurangnya ketidapatuhan minum obat. Survei ini menemukan bahwa dari seluruh partisipan laki-laki yang merokok sebanyak 68,5% dan hanya 3,7% partisipan perempuan yang merokok (Kemenkes, 2018)



**Gambar 2.1: Jumlah kasus baru tbc di indonesia berdasarkan jenis kelamin tahun 2017 (Kemenkes, 2018)**

Berdasarkan Survei Prevalensi Tuberkulosis tahun 2013-2014, prevalensi TBC dengan konfirmasi bakteriologis di Indonesia sebesar 759 per 100.000 penduduk berumur 15 tahun ke atas dan prevalensi TBC BTA positif sebesar 257 per 100.000 penduduk berumur 15 tahun ke atas. Berdasarkan survey Riskesdas 2013, semakin bertambah usia, prevalensinya semakin tinggi. Kemungkinan terjadi re-aktivasi TBC dan durasi paparan TBC lebih lama dibandingkan kelompok umur di bawahnya. Sebaliknya, semakin tinggi kuintil indeks kepemilikan (yang menggambarkan kemampuan sosial ekonomi) semakin rendah prevalensi TBC seperti yang diperlihatkan pada gambar berikut ini.



**Gambar 2.2 : Prevalensi TBC menurut karakteristik umur, pendidikan, dan sosial ekonomi (Kemenkes, 2018)**

### 2.1.3 Cara Penularan *Tuberculosis*

Sumber penularan penyakit ini melalui percikan ludah atau droplet saat penderita *tuberculosis* batuk (WHO, 2004). Bersin melepaskan jutaan droplet

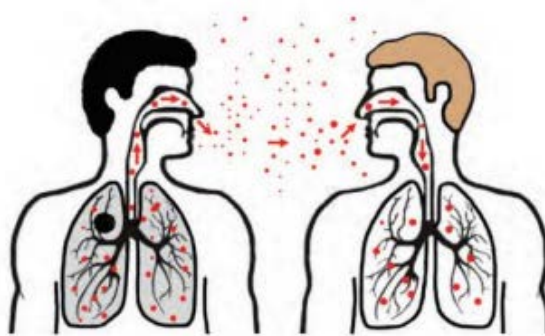
mucus. Partikel bakteri dan virus dari penyakit saluran nafas dapat dibawa dalam mucus ini dan berpindah ke udara. Seseorang yang tidak dicurigai dapat menghirup droplet ini dan menjadi sakit. Oleh karena itu, sangat penting untuk menutup mulut dan hidung ketika bersin (Velayati, 2016). Partikel kecil ini dapat bertahan di udara selama beberapa jam dan tidak dapat dilihat oleh mata karena memiliki diameter sebesar 1-5  $\mu\text{m}$  (CDC, 2013). Kuman yang sangat kecil itu mengering dengan cepat dan bertebangan di udara menjadi kuman *tuberculosis*. Sehingga secara cepat atau lambat kuman ini dapat terhirup oleh orang lain (Danasantoso, 2014).

Penularan TB terjadi ketika seseorang menghirup *droplet nuclei*. *Droplet nuclei* akan melewati mulut/saluran hidung, saluran pernafasan atas, bronkus kemudian menuju alveolus (CDC, 2013). Setelah *tubercle bacillus* sampai di jaringan paru-paru, mereka akan mulai memperbanyak diri. Lambat laun, mereka akan menyebar ke kelenjar limfe. Proses ini disebut sebagai primary TB infection. Ketika seseorang dikatakan penderita primary TB infection, *tubercle bacillus* berada di tubuh orang tersebut. Seseorang dengan primary TB infection tidak dapat menyebarkan penyakit ke orang lain dan juga tidak menunjukkan gejala penyakit (WHO, 2004).

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi transmisi ini diantaranya yaitu jumlah basil dan virulensinya. Makin banyak basil dalam dahak seorang penderita, maka makin besar bahaya penularannya. Penderita dengan dahak positif yaitu terdapat kuman BTA dalam dahak 5000 kuman per ml jika diperiksa 300 Lapang Pandang, sementara dengan teknik biakan yang baik hasil positif dapat terjadi walau kuman hidup berkisar antara 10-100 kuman per ml (Kemenkes,

2012). Bakteri yang terkumpul dalam paru-paru dapat menyebar melalui pembuluh darah atau kelenjar getah bening, oleh sebab itu bakteri dapat menyerang keseluruhan organ tubuh seperti: paru-paru, ginjal, otak, saluran pencernaan, kelenjar getah benih, meskipun organ tubuh yang paling sering terkena adalah paru-paru (Hernika, 2010).

Cahaya matahari dan ventilasi juga merupakan faktor dalam penularan karena basil TB tidak tahan cahaya matahari, namun penularan dibawah terik matahari sangat kecil. Sedangkan ventilasi yang baik, dengan adanya pertukaran udara dari dalam rumah dengan udara segar dari luar, dapat mengurangi bahaya penularan bagi penghuni-penghuni lain yang serumah. Dengan demikian, penularan yang terbesar terdapat di perumahan-perumahan yang berpenghuni padat dengan ventilasi yang jelek serta cahaya matahari kurang/tidak dapat masuk (Danasantoso, 2014).



**Gambar 2.3 : Penularan *Tuberculosis* (CDC, 2013)**

#### **2.1.4 Patogenesis**

Setelah infeksi pertama, sel pertahanan tubuh orang sehat (makrofag) akan bergerak menuju tempat infeksi dan memakan *bacilli* (Irianti, 2016). Paru merupakan *port d'entr e* lebih dari 98% kasus infeksi TB. Karena ukurannya

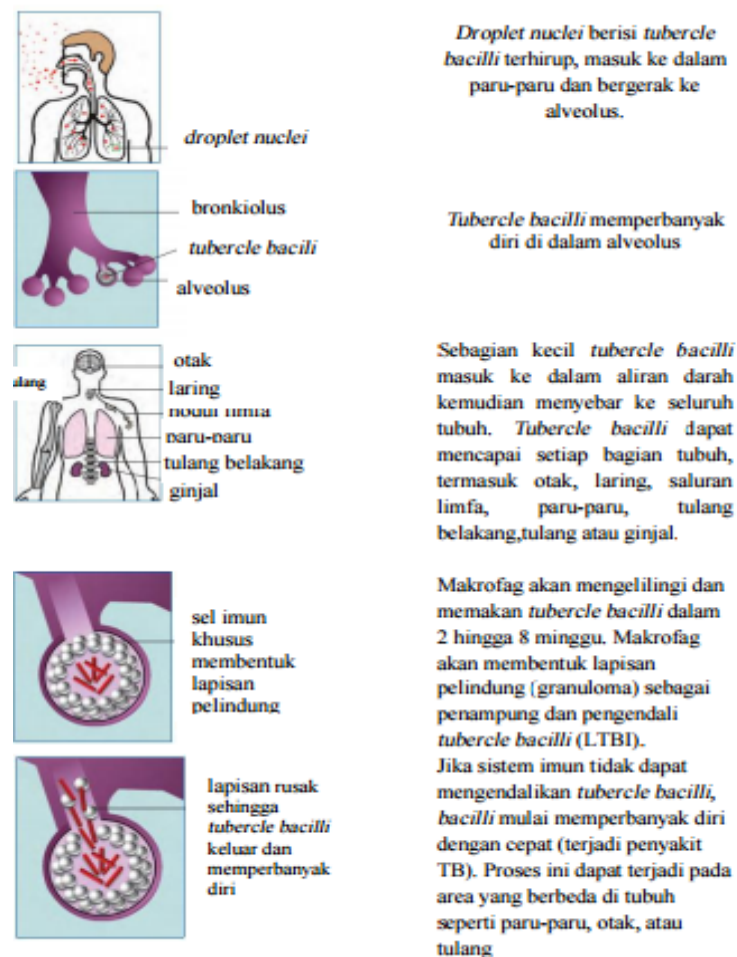
yang sangat kecil, kuman TB dalam percik renik (*droplet nuclei*) yang terhirup dapat mencapai alveolus (Danasantoso, 2014).

Bila orang tersebut mengalami infeksi oleh *tubercle bacilli*, makrofag alveolus akan menfagosit *tubercle bacilli* dan biasanya sanggup menghancurkan sebagian besar kuman TB. Akan tetapi, pada sebagian kecil kasus, makrofag tidak mampu menghancurkan kuman TB dan kuman akan bereplikasi dalam makrofag (Danasantoso, 2014). Struktur dinding sel *tubercle bacilli* sehingga bakteri ini dapat bertahan meskipun makrofag memakannya. Setelah makrofag memakan *tubercle bacilli*, *bacilli* kemudian menginfeksi makrofag. Kuman TB hidup di dalam makrofag hidup yang tumbuh seperti biasa (Irianti, 2016). Dengan demikian, *tubercle bacilli* dapat berkembang biak secara leluasa dalam 2 minggu pertama di alveolus paru, dengan kecepatan 1 basil menjadi 2 basil dalam 20 jam, sehingga dengan infeksi 1 basil dalam 20 jam dapat berkembang menjadi 100.000 (Holm, 1970) dalam (Danasantoso, 2014).

Setelah makrofag ditaklukkan oleh *tubercle bacilli*, sistem imun tubuh mencoba strategi pertahanan lain. Sejumlah sel pertahanan sampai di kelenjar limfa dan mengelilingi area infeksi. Sel-sel ini membentuk gumpalan sel keras dengan sebutan *tubercle*. Sel ini membantu untuk membunuh *bacilli* melalui pembentukan dinding pencegah penyebaran infeksi lebih lanjut. Pada beberapa kasus, sel pertahanan dapat merusak semua *tubercle bacilli* secara permanen. Pada beberapa kasus, sel pertahanan tidak mampu untuk merusak semua *tubercle bacilli*. *Tubercle bacilli* yang bertahan masuk ke dalam status dormant dan dapat bertahan lama. Sepanjang waktu ini, bakteri tertidur dan pasien tidak

menunjukkan gejala dan tidak dapat menularkannya ke orang lain. Kondisi tersebut dikenal dengan TB laten (Irianti, 2016)

Bakteri dormant dapat bangun kembali dan merusak dinding sel pertahanan dalam suatu proses. Proses tersebut dikenal sebagai *Secondary TB infection*. Secondary TB infection dapat terjadi ketika sistem imun tubuh menjadi lemah dan tidak mampu melawan bakteri, atau ketika bakteri mulai untuk memperbanyak diri dan melimpah. Secondary TB infection biasanya terjadi dalam 5 tahun dari primary infection. Secondary TB infection sering dianggap sebagai onset penyakit TB aktif ( kondisi ketika bakteri mulai memenangkan perlawanan terhadap sistem pertahanan tubuh dan mulai menyebabkan gejala) (WHO, 2004).



**Gambar 2.4 : Patogenesis penyakit tuberkulosis (CDC, 2013)**

### 2.1.5 Gejala Penyakit *Tuberculosis*

Gejala utama pasien TBC paru yaitu batuk berdahak selama 2 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam haritanpa kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan. Pada pasien dengan HIV positif, batuk sering kali bukan merupakan gejala TBC yang khas, sehingga gejala batuk tidak harus selalu selama 2 minggu atau lebih(Kemenkes, 2018).



**Gambar 2.5 : Gejala *Tuberculosis* (Kemenkes, 2018)**

### 2.1.6 Diagnosa Tuberkulosis

Apabila dicurigai seseorang tertular penyakit TBC dengan gejala yang telah dijelaskan diatas, maka beberapa hal yang perlu dilakukan untuk menegakkan diagnosis adalah: (Depkes, 2007)

- a. Anamnesa baik terhadap pasien maupun keluarganya

- b. Pemeriksaan fisik
- c. Pemeriksaan laboratorium (darah, dahak, cairan otak)
- d. Pemeriksaan patologi anatomi (PA)
- e. Rontgen dada (thorax photo), Uji tuberkulin.

Diagnosis TB Paru pada orang remaja dan dewasa ditegakkan dengan ditemukannya kuman TB (BTA). Pada program TB nasional, penemuan BTA melalui pemeriksaan dahak mikroskopis merupakan diagnosis utama (Depkes, 2007).

Pemeriksaan dahak untuk penegakan diagnosis pada semua suspek TB dilakukan dengan mengumpulkan 3 spesimen dahak yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan yang berurutan berupa dahak Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS). Pengambilan tiga (3) spesimen dahak masih diutamakan dibandingkan dengan dua (2) buah saja, mengingat masih belum didapatkan fungsi sistem terbaik dan jaminan mutu di luar pemeriksaan laboratorik tersebut (Depkes, 2011).

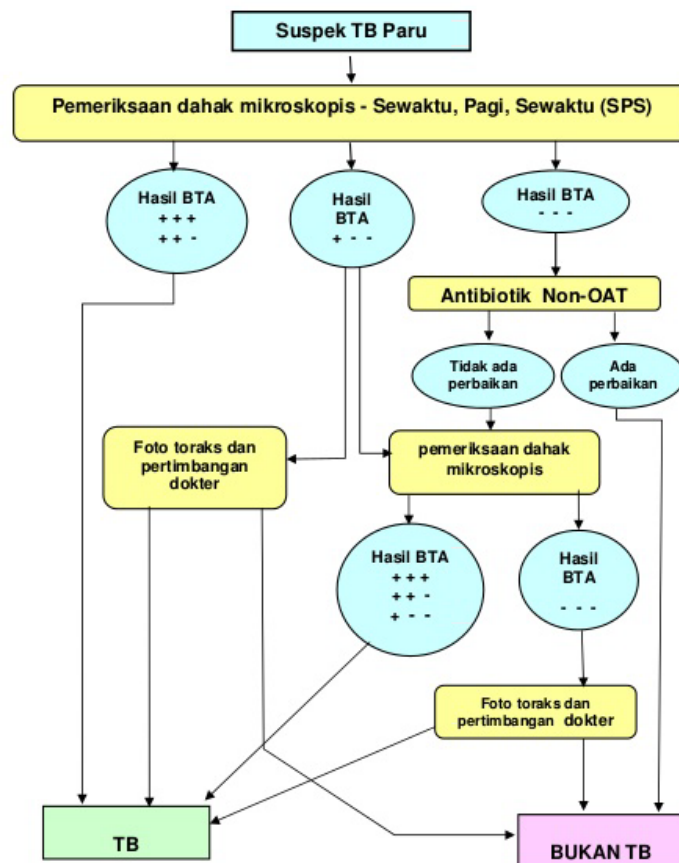
Namun, terdapat beberapa kebijakan dan pernyataan dari badan Internasional mengenai jumlah spesimen dahak yang diperlukan untuk penetapan diagnosis TB paru (Larissa, et al., 2015). Tahun 2007, WHO menyarankan pengurangan jumlah spesimen dahak yang diperiksa dari tiga menjadi dua kali. Tahun 2009, International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) menetapkan bahwa pasien dengan dugaan TB paru sekurang-kurangnya memeriksakan dua kali dahak untuk pemeriksaan mikroskopis yang salah satunya adalah yang diambil pagi (ISTC, 2009).

Hal tersebut dibuktikan dalam penelitian Larissa tahun 2015 bahwa hasil pemeriksaan dahak BTA dua kali sesuai dengan yang ke-3, sehingga dua kali



pemeriksaan saja dianggap sudah cukup, bila salah satunya yang pagi dapat digunakan untuk penetapan diagnosis TB paru (Larissa, et al., 2015).

Untuk menentukan adanya BTA dalam sputum diperlukan cara pengambilan specimen (sputum) dengan baik dan benar. Pewarnaan Zehl-Nelzen merupakan salah satu metode untuk mendeteksi BTA secara mikroskopis. Untuk peningkatan efektifitas penemuan BTA maka perlu ditambahkan dekontaminan sebelum proses pewarnaan Zehl-Nelsen. Dekontaminansputum dengan zat tertentu berfungsi untuk membunuh kontaminasi bakteri selain TB, sedangkan BTA terkonsentrasi dalam sedimen sputum sehingga meningkatkan penemuan bakteri BTA (Hernika, 2010),



**Gambar 2.6 : Bagan Diagnosa Tuberculosis**  
(Depkes, 2011)

### 2.1.6 Klasifikasi Penyakit TB

Penentuan klasifikasi penyakit dan tipe pasien Tuberkulosis memerlukan suatu “definisi kasus” yang meliputi empat hal , yaitu: (Depkes, 2011)

- 1) Lokasi atau organ tubuh yang sakit: paru atau ekstra paru;
- 2) Bakteriologi (hasil pemeriksaan dahak secara mikroskopis): BTA positif atau BTA negatif;
- 3) Riwayat pengobatan TB sebelumnya, pasien baru atau sudah pernah diobati
- 4) Status HIV pasien.

Tingkat keparahan penyakit: ringan atau berat. Saat ini sudah tidak dimasukkan dalam penentuan definisi kasus

#### **Klasifikasi Berdasarkan Organ Tubuh Yang Terkena:**

TB umumnya mengenai organ paru-paru. Namun, kuman TB dapat menyebar melalui aliran darah atau getah bening daat menyebabkan terjadinya TB diluar paru (TB Ekstra Pau) (Trihartati, 2016).

- 1) Tuberkulosis paru adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan (parenkim) paru. tidak termasuk pleura (selaput paru) dan kelenjar pada hilus. Bila seorang pasien TB ekstra paru juga mempunyai TB paru, maka untuk kepentingan pencatatan, pasien tersebut harus dicatat sebagai pasien TB paru.
- 2) Tuberkulosis ekstra paru adalah Tuberkulosis yang menyerang organ tubuh lain selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung (pericardium), kelenjar limfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin, dan lain-lain. Bila seorang pasien dengan

TB ekstra paru pada beberapa organ, maka dicatat sebagai TB ekstra paru pada organ yang penyakitnya paling berat.(Depkes, 2011).

**Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan dahak mikroskopis, yaitu pada TB Paru:(Depkes, 2011)**

1. Tuberkulosis Paru BTA Positif
  - a. Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif.
  - b. 1 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto toraks dada menunjukkan gambaran Tuberkulosis.
  - c. 1 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan biakan kuman TB positif.
  - d. 1 atau lebih spesimen dahak hasilnya positif setelah 3 spesimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya hasilnya BTA negatif dan tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT.
2. Tuberkulosis Paru BTA Negatif

Kasus yang tidak memenuhi definisi pada TB paru BTA positif.

Kriteriadiagnostik TB paru BTA negatif harus meliputi:

- a. Minimal 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA negatif
- b. Foto toraks abnormal menunjukkan gambaran Tuberkulosis
- c. Tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT.
- d. Ditentukan (dipertimbangkan) oleh dokter untuk diberi pengobatan.

**Klasifikasi Berdasarkan Riwayat Pengobatan Sebelumnya**

Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya dibagi menjadi beberapa tipe pasien, yaitu: (Depkes, 2011)

1. Kasus Baru adalah pasien yang belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (4 minggu). Pemeriksaan bisa BTA bisa positif atau negatif.
2. Kasus Kambuh (Relaps) adalah pasien Tuberkulosis yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan Tuberkulosis dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, didiagnosis kembali dengan BTA positif (apusan atau kultur).
3. Kasus Putus Berobat (Default/Drop Out/DO) adalah pasien TB yang telah berobat dan putus berobat 2 bulan atau lebih dengan BTA positif.
4. Kasus Gagal (Failure) adalah pasien yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali menjadi positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan.
5. Kasus Pindahan (Transfer In) adalah pasien yang dipindahkan dari UPK yang memiliki register TB lain untuk melanjutkan pengobatannya.

Tuberkulosis paru BTA negatif dan Tuberkulosis ekstra paru, dapat juga mengalami kambuh, gagal, *default* maupun menjadi kasus kronik. Meskipun sangat jarang, harus dibuktikan secara patologik, bakteriologik (biakan), radiologik, dan pertimbangan medis spesialisik. TB paru BTA negatif dan TB ekstra paru, dapat juga mengalami kambuh, gagal, default maupun menjadi kasus kronik. Meskipun sangat jarang, harus dibuktikan secara patologik, bakteriologik (biakan), radiologik, dan pertimbangan medis spesialisik (Depkes, 2011).

### **1.1.7 Pengobatan**

Pada dasarnya tidak sulit untuk mengobati penderita *tuberculosis*, asal yang bersangkutan patuh dan minum obat sampai tuntas. Pengobatan ini bertujuan

untuk menyembuhkan pasien, mencegah kekambuhan, memutus rantai penularan, mencegah terjadinya resistensi Obat Anti Tuberculosis (OAT). Selain itu perbaikan keadaan fisik penderita dengan memberikan istirahat disertai pemberian makanan yang bergizi sangat penting (Depkes, 2007).

Program pemerintah tentang Penanggulangan Penyakit Tuberculosis (P2TB) Nasional telah menerapkan strategi *Directly Observed Treatment Shortcourse* (DOTS), dengan menggunakan paduan Obat Anti Tuberculosis (OAT) jangka pendek. Jenis OAT terdiri dari Isoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E), dan Streptomisin (Depkes, 2007).

Hampir semua OAT aman untuk kehamilan, kecuali streptomisin. Streptomisin tidak dapat dipakai pada kehamilan karena bersifat permanent ototoxic dan dapat menembus barrier placentae. Keadaan ini dapat mengakibatkan terjadinya gangguan pendengaran dan keseimbangan yang menetap pada bayi yang akan dilahirkan. Perlu dijelaskan kepada ibu hamil bahwa keberhasilan pengobatannya sangat penting artinya supaya proses kelahiran dapat berjalan lancar dan bayi yang akan dilahirkan terhindar dari kemungkinan tertular TB (Kemenkes, 2009).

Pengobatan diberikan dalam 2 tahap yaitu tahap intensif dan lanjutan. Pada tahap intensif (awal) penderita mendapat obat setiap hari dan perlu diawasi secara langsung untuk mencegah resistensi. Hal ini dilakukan selama 6 bulan tanpa terputus bila penderita berhenti ditengah pengobatan maka pengobatan harus diulang lagi dari awal, untuk itu maka dikenal istilah pengawas minum obat yaitu adanya orang lain yang dikenal baik oleh penderita maupun petugas kesehatan (biasanya keluarga pasien) yang bertugas untuk mengawasi dan memastikan penderita

meminum obatnya secara teratur setiap hari. Apabila tahap intensif tersebut dilakukan secara tepat, maka biasanya penderita yang menular menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu, sebagian besar penderita positif TB menjadi negatif (konversi) dalam 2 bulan. Pada tahapan lanjutan, penderita mendapatkan jenis obat lebih sedikit, namun dalam jangka waktu lebih lama. Tahap ini penting karena pada tahap lanjutan ini akan membunuh kuman pesister sehingga mencegah terjadinya kekambuhan (Depkes, 2007).

Tanpa pengobatan setelah lima tahun, 50% dari penderita TBC akan meninggal, 25% akan sembuh sendiri dengan daya tahan tubuh tinggi dan 25% sebagai kasus kronik yang tetap menular (Depkes, 2002).

### **1.1.8 Pencegahan**

Ada beberapa cara pencegahan penyakit *Tuberculosis* berikut ini: (KemenKes, 2017)

1. Jangan pergi kerja atau sekolah atau tidur di kamar dengan orang lain selama beberapa minggu pertama pengobatan untuk TB aktif
2. Kuman TB menyebar lebih mudah dalam ruangan tertutup kecil di mana udara tidak bergerak. Jika ventilasi ruangan masih kurang, buka jendela dan gunakan kipas untuk meniup udara dalam ruangan ke luar.
3. Gunakan masker untuk menutup mulut kapan saja ini merupakan langkah pencegahan TB secara efektif. Jangan lupa untuk membuang masker secara teratur.
4. Meludah hendaknya pada tempat tertentu yang sudah diberikan desinfektan (air sabun).
5. Imunisasi BCG diberikan pada bayi berumur 3-14 bulan

6. Hindari udara dingin.
7. Usahakan sinar matahari dan udara segar masuk secukupnya ke dalam tempat tidur.
8. Menjemur kasur, bantal, dan tempat tidur terutama pagi hari.
9. Semua barang yang digunakan penderita harus terpisah begitu juga mencucinya dan tidak boleh digunakan oleh orang lain.
10. Makanan harus tinggi karbohidrat dan tinggi protein.



**Gambar 2.7 : Leaflet Cara Pencegahan Tuberculosis (DepKes, 2018)**

## 2.2 *Mycobacterium tuberculosis*

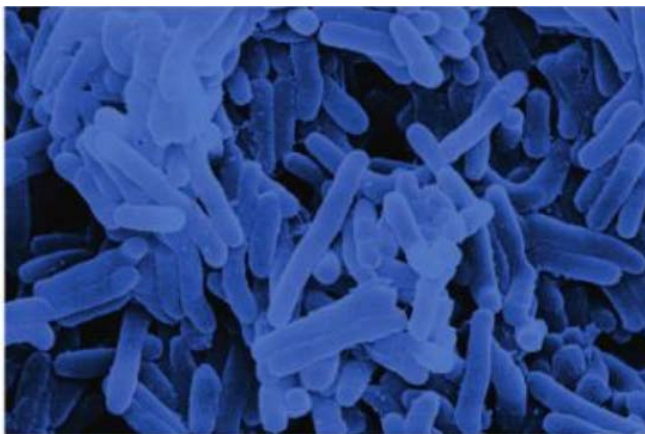
*Mycobacterium tuberculosis* sebagai penyebab TB, berbentuk batang dan mempunyai sifat tahan terhadap penghilangan warna dengan asam dan alkohol sehingga disebut BTA. Bakteri ini pertama kali ditemukan oleh Robert Koch pada tahun 1882. Kemudian hasil penemuan ini diumumkan di Berlin pada tanggal 24 Maret 1882, sehingga tanggal 24 Maret dijadikan sebagai peringatan hari TBC (Notoadmojo, 2007).

### 2.2.1 Klasifikasi

Klasifikasi *Mycobacterium tuberculosis* adalah kuman yang termasuk kelas *Schizomycetes*, ordo *Actinomycetales*, family *Mycobacteriaceae*, genus *Mycobacterium*, Spesies *Mycobacterium tuberculosis* (Lestari, et al., 2017).

### 2.2.2 Morfologi

Mikobakteria merupakan kuman yang berbentuk batang lurus atau agak bengkok, memiliki ukuran panjang 1-4 mikron, lebar antara 0,3-0,6 mikron, obligat, tidak membentuk spora, tidak motil, tidak berkapsul (Erma, 2005). Kuman ini sulit sekali diwarnai, tetapi sekali terwarnai maka ia akan menahan zat warna itu dengan baik sekali dan tidak dapat lagi dilunturkan walaupun dengan asam dan alkohol. Oleh karena itu Mikobakteria disebut sebagai Basil Tahan Asam (BTA) (Jawets, et al., 2012).

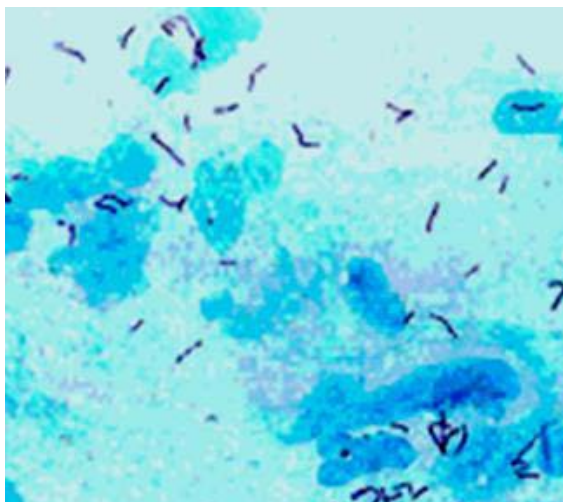


**Gambar 2.8 : Transmission Electron Microscopy (TEM) dari *M. tuberculosis*. Spesies ini pertama kali dilihat oleh Koch pada tahun 1882. *M. tuberculosis* berbentuk batang dengan panjang 1-4  $\mu\text{m}$  dan lebar 0,3-0,56  $\mu\text{m}$  (Velayati, 2016)**

Sel bakteri kaya akan asam amino dan mengandung muatan negatif seperti fosfat, sifat ini yang bereaksi dengan zat warna yang bermuatan positif. Pewarna asam tidak mewarnai sel bakteri oleh karenanya digunakan untuk mewarnai latar belakang sebagai pewarna kontras. Pewarna basa mewarnai sel bakteri secara



merata, kecuali sitoplasma RNA dirusak terlebih dahulu. Bakteri tahan asam adalah mereka yang mengikat *carbolfuchsin* (*fuchsin* basa larut dalam campuran air-alkohol-fenol) meskipun didekolorisasi dengan asam klorida dalam alkohol. Bakteri tahan asam akan tampak merah, yang lainnya sesuai warna kontras (Syahrini, 2010).



**Gambar 2.9 : Penampakan Mycobacterium tuberculosis menggunakan pewarnaan Ziehl-Nelsen (Hasanuddin, 2017)**

### 2.2.3 Komponen *Mycobacterium tuberculosis*

Mikobakteria memiliki struktur dinding sel dengan kandungan asam mikolat rapat. Akibat struktur tersebut, *M. tuberculosis* memiliki perlindungan efisien dan kapasitas luar biasa untuk menahan berbagai tekanan dari luar (Irianti, 2016). Dinding sel mikobakteri mengandung zat lilin yang terdiri atas asam mikolat dan glikopeptida. Keduanya dihubungkan ke suatu *arabinogalactan*, sejenis polisakarida yang terdiri dari arabinosa dan galaktosa. Asam mikolat mikobakteri berantai panjang, unsure lain yaitu *lipoarabinomannan* (LAM) yang diduga berfungsi untuk mempertahankan diri dalam sel mononuclear (Syahrini, 2010).

Komponen pada dinding sel *M. tuberculosis* terdiri dari :

1. Asam mikolat

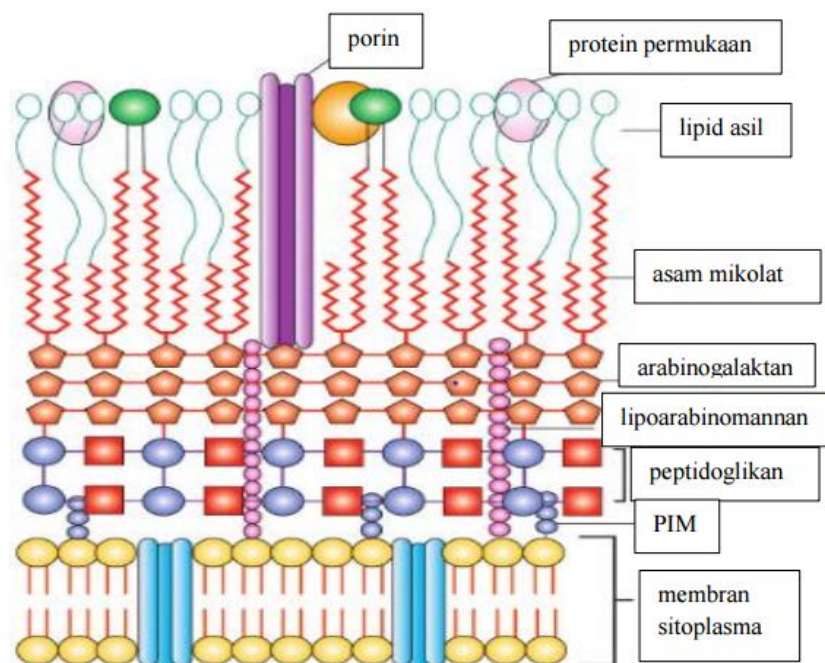
Asam mikolat adalah penentu utama permeabilitas dinding sel mikobakteria karena sifat hidrofobiknya yang kuat. Asam mikolat membentuk lapisan lipid di sekeliling organisme. Lapisan ini mempengaruhi sifat permeabilitas permukaan sel. Asam mikolat dianggap sebagai faktor penting yang bertanggungjawab terhadap keganasan *M. tuberculosis* karena komponen ini melindungi bakteri dari serangan protein kationik, lisozim dan radikal oksigen di dalam granul fagositik. Komponen ini juga melindungi mikobakteria ekstraseluler dari serangan di serum (Alderwick, 2007)

## 2. Cord factor

Cord factor (trehalose 6-6'-dimikolat, TDM) adalah suatu glikolipid yang memiliki 2 aktivitas. Pada bakteri, TDM bersifat non toksik dan berfungsi sebagai pelindung dari makrofag. Pada permukaan lipid, TDM menjadi antigenik dan sangat toksik terhadap sel mamalia. Cord factor menjadi komponen paling berlimpah pada strain *M. tuberculosis* yang ganas (Hunter, 2006).

## 3. Wax-D

Wax-D merupakan suatu glikolipid dan peptidoglikolipid yang diekstraksi dari fraksi wax *M. tuberculosis*. Wax D memiliki karakteristik adjuvant, yaitu suatu substansi yang memperkuat respon imun tubuh. Oleh karena itu, Wax-D dapat digunakan untuk menggantikan mikobakteria dalam persiapan adjuvant dalam rangka peningkatan respon imun seluler dan humoral terhadap antigen. Wax-D menjadi komponen utama Freund's complete adjuvant (CFA), suatu emulsi air dalam minyak. CFA tersusun atas minyak mineral berbobot ringan dan mikobakteria yang telah mati dan dikeringkan. Emulsi ini digunakan sebagai immunogen (Julius, 2010).



**Gambar 2.10 : Komponen dinding sel mikrobakteria**  
(Velayati, 2016)

#### 2.2.4 Daya Tahan *Mycobacterium tuberculosis*

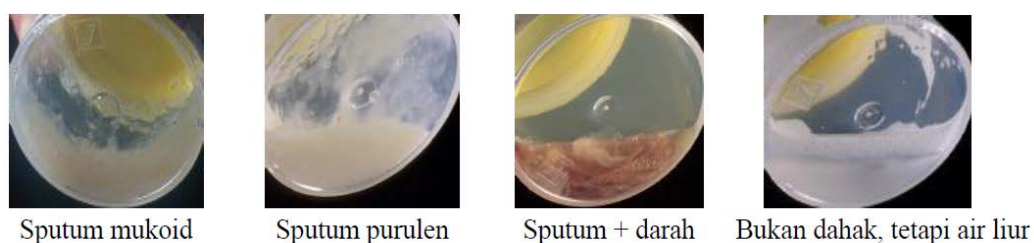
Daya tahan *Mycobacterium tuberculosis* lebih besar dari pada bakteri lainnya. Karena memiliki sifat hidrofobiknya, kuman tersebut lebih tahan terhadap zat kimia, keadaan kering dan dingin, permukaan sel permukaan yang tahan terhadap pencucian warna dengan asam dan alkohol. Asam dan basa memungkinkan kelangsungan hidup beberapa basil tuberkulosis dan digunakan untuk membantu menghilangkan kontaminan (Jawets, et al., 2012).

### 2.3 Tinjauan Umum tentang Sputum

Sputum adalah lendir dan materi lainnya yang dibawa paru, bronkus, dan trakea yang mungkin dibatukkan dan ditelan (Fikriyah, 2016). Kata “sputum” diambil dari kata “meludah” diebut juga *espectoratorian* atau dahak (DepKes, 2013). Dahak atau sputum terdiri dari hasil sekresi saluran pernafasan bawah bersama dengan sekret nasofaring dan orofaring yang berisis debris dan mikroorganisme (Qualidigm, 2014).

Sputum diproduksi oleh trakeobronkial yang normal memproduksi mukus setiap hari sebagai bagian dari mekanisme pembersihan normal (*Normal Cleaning Mechanism*) (Knowles, et al., 2002) Jumlah dari produksi mukus pada level tertentu dicabang-cabang bronkus tergantung pada jumlah sel penghasil mukus yang berkaitan dengan total permukaan saluran pernafasan, sehingga lebih banyak yang dihasilkan di saluran perifer seperti alveolus, bronkiolus, dan cabang-cabang bronkus dari pada di saluran udara sentral seperti caina, dan trakea (Fikriyah, 2016).

Dalam situasi normal jumlah total lendir mencapai 10-20 mL/detik (Knowles, et al., 2002). Orang dewasa normal bisa memproduksi mukus sejumlah 100 mL dalam saluran nafas setiap hari (Spahija, et al., 1996). Sputum yang dikeluarkan dapat dievaluasi sumber, warna, volume dan konsistennya karena kondisi sputum biasanya memperlihatkan secara spesifik proses kejadian patologik pada pembentukan sputum itu sendiri (Price, 2006). Sputum yang mengandung kuman BTA adalah yang berasal dari lesi paru terbuka, sehingga sputum tersebut dapat berupa mukopurulen atau purulen (Erma, 2005).



**Gambar2.11 : Macam-Macam Sputum  
(Hasanuddin, 2017)**

### 2.3.1 Bakteri Selain *Mycobacterium tuberculosis* pada Sputum

Bakteri aerob yang terdapat pada saluran pernafasan melalui sputum yaitu *Bacillus subtilis*, *Citrobacterfreundii*, *Diplococcus gram negative*, *Klebsiela pneumonia*, *Lactobacillus spp*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus spp*. (Tompodung, 2014). Bakteri patogen yang paling sering terdeteksi pada kultur sputum yaitu 3 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, and spesies *Klebsiella* (Ibrahim M, 2013).

### 2.3.2 Pengambilan Spesimen Sputum

Dahak atau sputum adalah bahan yang infeksius, pada saat berdahak aerosol/percikan dapat menulari orang yang ada di sekitarnya, karena itu tempat berdahak harus berada di tempat yang jauh dari kerumunan orang, misalnya di depan ruang pendaftaran, ruang pemeriksaan, ruang obat dll. Harus diperhatikan pula arah angin pada saat berdahak. Pasien diberitahu bahwa contoh uji dahak sangat bernilai untuk menentukan status penyakitnya, karena itu anjuran pemeriksaan SPS untuk pasien barudan SP untuk pasien dalam pemantauan pengobatan harus dipenuhi. S (Sewaktu, pertama) ialah dahak dikumpulkan saat datang pada kunjungan pertama ke laboratorium fasyankes. P (Pagi) adalah dahak dikumpulkan pagi segera setelah bangun tidur pada hari ke-2, dibawa langsung oleh pasien ke laboratorium fasyankes. Sedangkan S (Sewaktu, kedua) merupakan Dahak dikumpulkan di laboratorium fasyankes pada hari ke-2 saat menyerahkan dahak pagi (Kemenkes, 2012)

Dahak yang baik adalah yang berasal dari saluran nafas bagian bawah, berupa lendir yang berwarna kuning kehijauan (mukopurulen). Pasien berdahak dalam keadaan perut kosong, sebelum makan/minum dan membersihkan

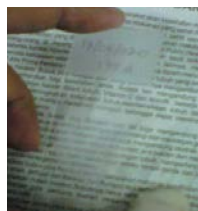
ronggamulut terlebih dahulu dengan berkumur air bersih. Bila ada kesulitan berdahak pasien harus diberi obat ekspektoran yang dapat merangsang pengeluaran dahak dan diminum pada malam sebelum mengeluarkan dahak. Olahraga ringan sebelum berdahak juga dapat merangsang dahak keluar. Dahak adalah bahan infeksius sehingga pasien harus berhati-hati saat berdahak dan mencuci tangan (Kemenkes, 2012).

#### **2.4 Tinjauan Umum Pembuatan Preparat**

Sediaan apusan terdiri dari ukuran, kerataan, kekebalan, dan kebersihan sediaan apus. Ukuran sediaan apusan adalah 2x3 dan diratakan dengan gerakan spiral kecil-kecil karena dengan ukuran tersebut dapat dibaca 150 lapang pandang sepanjang garis tengah dan kiri ke kanan. Kerataan sediaan apus dilihat dari dahak yang tersebar secara merata, tidak terlihat daerah yang kosong pada kaca objek.

Sediaan yang telah dikeringkan maka sediaan difiksasi dengan melewati di atas api sebanyak 2-3x selama 1-2 detik, tujuan fiksasi ini untuk melekatkan bakteri pada kaca objek dan mematikan bakteri (Kemenkes, 2012).

Untuk menilai ketebalan sediaan sebelum dilakukan pewarnaan dapat dilakukan dengan meletakkan sediaan yg kering 4-5 cm di atas kertas koran. Sediaan yang baik apabila kita masih dapat melihat tulisan secara samar (Kemenkes, 2012).



**Gambar 2.12 : Contoh sediaan yang baik**  
**Sumber : (Kemenkes, 2012)**

## 2.5 Tinjauan Pewarnaan dengan Ziehl Neelsen

Pemeriksaan mikroskopis TB dengan metode pewarnaan *Ziehl-Neelsen* tetap menjadi alat diagnostik utama TB di Indonesia (KemenKes, 2011). Pewarnaan mula-mula dikembangkan oleh Paul Erlich pada tahun 1882 sebagai zat warna utama menggunakan *anilin oil metil violet*, peluntumnya asam klorida (HCl) dan zat warna lawannya *bismarc brown Y*. Erlich menemukan bahwa bakteri tuberkel (*Mycobacterium tuberculosis*) sesudah diwarnai dengan pewarna anilin dan kemudian ditangani dengan asam, tidak kehilangan warnanya. Metode ini dikembangkan oleh Ziehl (1882) mengganti anilin dengan fenol, dan Neelsen (1883) menggunakan karbol fukhsin sebagai anilin dan asam sulfat (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) sebagai pengganti asam klorida (HCl). Perkembangan selanjutnya, sebagai peluntur zat warna utama adalah asam alkohol dan sebagai zat warna lawan adalah metilen biru. Metode pewarnaan ini disebut *Ziehl Neelsen*, sesuai dengan nama peneliti yang mengembangkannya (Syahrini, 2010).

Komposisi dari pewarna Ziehl Neelsen terdiri dari: (Syahrini, 2010)

### 1. Karbol fukhsin

Karbol fukhsin adalah campuran antara fenol (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH) dan fukhsin basa (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>.HCl) larut dalam campuran air-alkohol-fenol, umumnya digunakan dalam prosedur pewarnaan mikobakteri yang memiliki kandungan asam mikolat yang cukup tinggi pada dinding selnya (Syahrini, 2010).

Sifat-sifat dari karbol fukhsin adalah :

- a. Mudah menembus lapisan lemak
- b. Mewarnai bagian inti dan sel bakteri

c. Mempunyai afinitas yang tinggi terhadap sel bakteri yang mengandung asam mikolat

2. Asam Alkohol 3%

Asam alkohol yang digunakan disini adalah campuran antara HCl pekat dan etanol 96%, 3 ml HCl pekat dilarutkan dengan etanol 96% sebanyak 97 ml. Larutan ini digunakan sebagai dekolonisasi pada pewarnaan *Ziehl Neelsen*(Syahrani, 2010).

3. Metilen biru

Zat warna yang biasanya digunakan sebagai indikator, pada bidang ilmu biologi metilen biru ( $C_{16}H_{18}N_3O_2$ ) digunakan sebagai pewarna dalam pewarnaan. Larutan metilen biru dapat digunakan untuk mewarnai RNA atau DNA. Metilen biru bersifat sedikit beracun dan tidak merusak rantai asam nukleotida pada proses pewarnaan. Metilen biru yang digunakan pada pewarnaan *Ziehl Neelsen* adalah Metilen biru 0,3% yang dibuat dengan melarutkan 0,3 gram serbuk metilen biru dengan aquades sebanyak 100 mililiter(Syahrani, 2010).

Prosedur pewarnaan tahan asam yang paling tua, pewarnaan *Ziehl Neelsen* mensyaratkan bahwa pewarna karbol fukhsin dipanasi sampai beruap selama proses pewarnaan. Zat dekolonisasi adalah campuran asam hidroklorida pekat dan alkohol 96% dan zat warna tandingannya adalah metilen biru. Pewarnaan ini tergolong pewarnaan differensial karena dapat membedakan bakteri yang tahan asam dan yang tidak tahan asam. Sediaan apus bakteri yang sudah difiksasi dipanasi dengan karbol fukhsin, didekolonisasi dengan HCl-alkohol 3%, mikobakteri dan nokardium tidak akan melepas warnanya sesudah diperlakukan dengan asam. Hal tersebut disebabkan karena kadar asam-asam mikolat pada



dinding sel sangat tinggi yang membuat sel mikobakteri nampak seperti lilin dan bersifat hidrofob (Syahrini, 2010).

Pewarnaan metode Ziehl Neelsen mempunyai prinsip dasar yaitu proses penyerapan zat warna dilakukan dengan bantuan pemanasan, untuk memudahkan penyerapan warna karbol fukhsin dengan melunakkan lemak atau lilin BTA, sehingga karbol fukhsin terikat erat pada dinding sel BTA. Karbol fukhsin yang berwarna merah akan lebih mudah larut dalam fenol dibanding dalam air atau alkohol asam, dan fenol lebih mudah larut dalam lemak atau lilin dari pada dalam air. Mudah dimengerti bahwa bakteri-bakteri tahan asam yang banyak mengandung lemak atau lilin dalam keadaan panas sangat mudah menyerap *basic fuchsin* dan fenol, tapi sangat tahan karena memang sifatnya yang sangat tahan terhadap pencuci asam (Syahrini, 2010).

Apabila bakteri diwarnai dengan karbol fukhsin sambil dipanaskan 90°C selama 4 menit maka lapisan lilinnya akan menjadi lunak dan zat warna dapat menembus masuk kedalam sel. Setelah dingin zat warna tersebut akan terikat erat oleh dinding sel, dan tidak luntur pada pencucian dengan alkohol asam, bakteri tersebut bersifat tahan asam. Pada pemberian zat warna lawan (metilen biru) bakteri ini tetap berwarna merah dengan latar belakang biru atau hijau. Sebaliknya bakteri yang tidak tahan asam zat warna utamanya akan luntur pada waktu pencucian dengan alkohol asam, sehingga zat warna lawan dapat memberi warna pada sel (Syahrini, 2010).

## **2.6 Pemeriksaan Mikroskopis Dahak**

Pemeriksaan mikroskopis sediaan dahak merupakan salah satu cara yang paling efisien untuk menegakkan diagnosis TB, menentukan tingkat penularan,

memantau kemajuan pengobatan dan menentukan terjadinya kegagalan pada akhir pengobatan. Dalam program penanggulangan TB, diagnosis telah ditegakkan melalui pemeriksaan dahak secara mikroskopis. Diagnosis pasti TB melalui pemeriksaan kultur atau biakan dahak. Namun, pemeriksaan kultur memerlukan waktu lebih lama (paling cepat sekitar 6 minggu) dan mahal. Pemeriksaan 3 spesimen (SPS) dahak secara mikroskopis nilainya identik dengan pemeriksaan dahak secara kultur atau biakan. Pemeriksaan dahak secara mikroskopis merupakan pemeriksaan yang paling efisien, mudah dan murah, dan hampir semua unit laboratorium dapat melaksanakan. Pemeriksaan dahak secara mikroskopis bersifat spesifik dan cukup sensitive (Kemenkes, 2012).

*Mycobacterium tuberculosis* sebagai penyebab TB, berbentuk batang dan mempunyai sifat tahan terhadap penghilangan warna dengan asam dan alkohol sehingga disebut BTA. Kuman baru dapat dilihat dibawah mikroskop bila jumlahnya paling sedikit 5.000 kuman dalam satu mill-liter dahak. Dahak yang baik untuk diperiksa adalah dahak kental dan purulen (*mucopurulent*) berwarna hijau kekuning-kuningan, dengan volume 3 - 5 ml tiap pengambilan (Depkes, 2002).

Pemeriksaan dahak secara mikroskopis direk merupakan metode pemeriksaan yang paling sederhana, cepat dan murah. Tetapi kelemahannya sulit untuk mendapatkan dahak yang baik dan dalam jumlah yang cukup untuk pemeriksaan (Depkes, 2005).

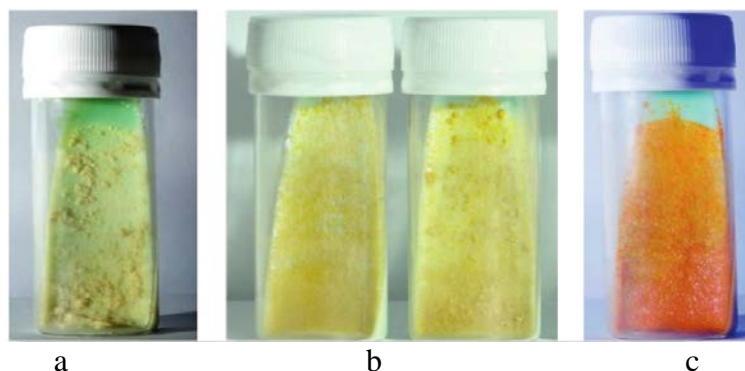
Salah satu faktor kesalahan dalam pemeriksaan BTA yaitu pada sputum terkontaminasi bakteri/fungi selain *mycobacterium tuberculosis* sehingga

menyebabkan kesalahan pembacaan hasil jumlah BTA secara mikroskopis, maka perlu diberi penambahan larutan dekontaminan (Merryani, 1999).

## 2.7 Pemeriksaan Kultur

Diagnosis TB melalui pemeriksaan kultur atau biakan dahak merupakan metode baku emas (gold standard). Namun, pemeriksaan kultur memerlukan waktu lebih lama (paling cepat sekitar 6 minggu) dan mahal (Depkes, 2011).

Secara umum, warna dan morfologi mikobakteria yang tumbuh di media kultur padat menjadi penanda utama *Mycobacterium tuberculosis*. Kebanyakan spesies berwarna keputihan atau koloni berwarna putih (gambar 13.a), namun khususnya pada spesies yang memiliki pertumbuhan cepat mereka berwarna kuning terang (gambar 13.b) atau spesies oranye karena kandungan pigmen karotenoid (gambar 13.c). Jenis warna dan kemampuan strain dalam memproduksi warna tersebut di kegelapan (spesies *scotochromogenic*) atau sebagai respon terhadap cahaya (spesies *photochromogenic*) digunakan sebagai metode untuk klasifikasi mikobakteria yang berpotensi patogenik (Juhlin, 1967).



**Gambar 2.13: Berbagai warna spesies mikobakteria pada media kultur padat a). Koloni kasar *Mycobacterium tuberculosis* setelah inokulasi 2 hingga 3 minggu pada media Lowenstein-Jensen medium akan memiliki warna krem, b). Koloni strain *photochromogenic* ketika kontak dengan cahaya menjadi kuning terang, c). Koloni strain *scotochromogenic* akan berwarna kuning gelap hingga oranye terang ketika tumbuh dalam media padat dengan atau tanpa cahaya (Velayati dan Parissa, 2016).**

Morfologi koloni mikobakteria pada media kultur padat merupakan karakter stabil dari strain, walaupun variasi sering muncul akibat adanya mutasi spontan (Fregnan dan Smith, 1962; Vestal dan Kubica, 1966). Tipe dasar dari koloni ada 8, yaitu “kasar” dan “rata”



**Gambar 2.14 : Koloni *M. Tuberculosis* pada media Lowenstein-Jensen (Velayati dan Parissa, 2016)**

*M. tuberculosis* tumbuh lambat dengan kecepatan pembelahan 12 hingga 24 jam dan waktu kultur hingga 21 hari pada media pertumbuhan (gambar 2.14). Isolasi pada medium Lowenstein-Jensen atau Middlebrook *culture medium* membutuhkan waktu 3 hingga 6 minggu (Todar, 2008). Penyebab lambatnya pertumbuhan *M. tuberculosis* belum diketahui. Namun, terbatasnya penyerapan nutrisi akibat dinding sel yang *impermeable* dan lambatnya sintesis RNA diajukan sebagai penyebab lambatnya pertumbuhan MTB (Harshey dan Ramakrishnan, 1977).

## **2.8 Dekontaminasi**

Dekontaminasi adalah upaya menghilangkan kotoran atau mikroorganisme patogen dari suatu benda sehingga aman untuk pengelolaan selanjutnya (Depkes, 2010). WHO *Biosafety Manual* edisi III tahun 2004 mendefinisikan tentang

dekontaminasi yaitu setiap proses untuk menghilangkan dan/atau membunuh mikroorganisme..

Pembunuh kontaminan atau dekontaminan merupakan bahan kimia yang bersifat basa atau asam kuat, sehingga tidak hanya toksik terhadap kontaminan, tetapi juga toksik terhadap *Mycobacteria* nya (Sutarma, 2012).

Mekanisme kerja larutan basa dan larutan asam dapat menghancurkan dinding sel dan membran sel serta koagulasi protein (Cappucino, et al., 2013). Larutan basa dapat digunakan sebagai dekontaminan, tetapi dengan penggunaan yang sedikit (Jawets, et al., 2012).

## 2.9 NaOH

NaOH ini merupakan zat kimia yang bersifat basa kuat. Dalam perdagangan lebih dikenal dengan nama kaustik soda yang berupa padatan (kripik/kristal) berwarna putih. Selain dikenal dengan nama caustic soda, NaOH dikenal juga sebagai soda api, natronloog, kostik putih, ataupun sodium hidrat. Adapun sifat-sifat dari NaOH ini antara lain :

1. Merupakan kristal putih yang mudah mencair atau luntur, dan dapat menyerap air dan karbon dioksida ( $\text{CO}_2$ ) dari udara, larut dalam air, alcohol dan gliserol.
2. Bersifat korosif untuk jaringan mata, kulit, dan selaput pernafasan. Oleh karena itu uap kostik soda yang diijinkan pada di udara hanya sebanyak 2 mg tiap meter kubik udara.
3. Pada suhu yang tinggi akan menguap, dan pada suhu yang sangat tinggi terpisah menjadi logam Na, zat pembakar dan zat cair.

4. Titik didihnya 318°C, berat jenisnya 2,13 , titik bekunya 5°C - 11°C, titik lelehnya 97,8 °C.

5. Tekanan uapnya 1 mm Hg, pH larutan basa kuat. (Widihastuti, 2005).

Dalam segi kesehatan, NaOH digunakan sebagai dekontaminan dalam pemeriksaan BTA. Natrium hidroksida merupakan salah satu dekontaminan yang umum digunakan pada sputum. Karena toksisitasnya yang potensial maka NaOH dengan konsentrasi yang lemah digunakan sebagai dekontaminasi yang efektif terhadap spesimen sehingga membantu perolehan kembali dari basil tahan asam yang optimal (Vandepitte, et al., 2003).

NaOH akan mencairkan sputum yang mukoid dan menghancurkan organisme kontaminan. Karena NaOH juga bersifat toksik terhadap mikobakteria, maka basil tuberkulosis tidak boleh terpapar lebih dari 30 menit termasuk waktu sentrifugasi karena akan membunuh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* itu sendiri (Vandepitte, et al., 2003).

## 2.10 KOH

Senyawa lain yang memiliki sifat sama dengan natrium hidroksida adalah kalium hidroksida. Kalium hidroksida dengan rumus molekul KOH merupakan senyawa alkali kuat dan memiliki tingkat kelarutan lebih tinggi dari pada NaOH (Handarini, 2014).

Kalium hidroksida berbentuk kristal, butir, serpih, padat, batang yang berwarna putih sampai kuning dan tidak berbau. Senyawa kimia ini memiliki sifat pH 13,5 (larutan 0,1 M); Berat molekul 56,11; Titik didih 2408 °F (1320 °C); Titik lebur 680 °F (360 °C); Kerapatan relatif 2,04; Tekanan uap 1 mmHg @ 714

°C; Mudah larut dalam air dingin, air panas, tidak larut dalam dietil eter (Sikernas, 2012).

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Hadarini dkk. Pada tahun 2014 menunjukkan hasil bahwa kalium hidroksida dapat digunakan sebagai deproteinase sampel sputum, sehingga dapat memperjelas hasil pita DNA *mycobacterium tuberculosis* dan tidak terlihat adanya smear. Kalium hidroksida akan menetralkan sampel sputum yang bersifat asam dan dapat membantu mempresipitasi protein serta memberikan berbagai kontaminasi yang mengganggu (Carisson, et al., 1974).