

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1 Definisi dan Epidemiologi

Tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis* kompleks yang secara khas ditandai oleh pembentukan granuloma dan menimbulkan nekrosis jaringan (Widowati, 2012).

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi paling umum di dunia, dengan perkiraan sepertiga populasi terinfeksi dan 2,5 juta orang meninggal setiap tahun. *Mycobacterium tuberculosis* menginfeksi 8,7 juta kasus baru pada tahun 2000 dengan angka insidensi global yang meningkat sebanyak 0,4% per tahun (Mandal dkk., 2008).

Indonesia menempati urutan ke-3 di dunia untuk jumlah kasus TB terbesar setelah India dan Cina. Setiap tahun terdapat 250.000 kasus baru TB dan sekitar 140.000 kematian akibat TB. Di Indonesia tuberkulosis adalah pembunuh nomor satu diantara penyakit menular dan penyebab kematian nomor 3 setelah penyakit jantung dan pernapasan akut pada seluruh kalangan usia (Harrison, 2013).

2.1.2 Klasifikasi

a. Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomi dari penyakit :

1. Tuberkulosis paru yaitu TB yang terjadi pada parenkim (jaringan) paru.

2. Tuberkulosis ekstra paru yaitu TB yang terjadi pada organ selain paru, misalnya: pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kencing, kulit, sendi, selaput otak dan tulang.

b. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya :

1. Pasien baru TB, adalah pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah pernah menelan OAT namun kurang dari 1 bulan ($<$ dari 28 dosis) Tuberkulosis ekstra paru yaitu TB yang terjadi pada organ selain paru, misalnya: pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kencing, kulit, selaput otak dan tulang.
2. Pasien yang pernah diobati TB, adalah pasien yang sebelumnya pernah menelan OAT selama 1 bulan atau lebih (\geq dari 28 dosis).
3. Pasien yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak diketahui.

c. Klasifikasi berdasarkan hasil uji kepekaan obat :

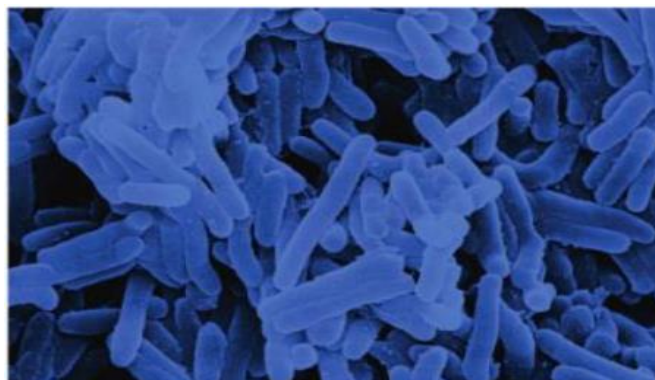
1. Mono resistan (TB MR): resistan terhadap salah satu jenis OAT lini pertama saja
2. Poli resistan (TB PR): resistan terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan
3. Multi drug resistan (TB MDR): resistan terhadap Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan
4. Extensive drug resistan (TB XDR): adalah TB MDR yang sekaligus juga resistan terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan minimal salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan (Kanamisin, Kapreomisin dan Amikasin)

5. Resistan Rifampisin (TB RR): resisten terhadap Rifampisin dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi menggunakan metode genotip (tes cepat) atau metode fenotip (konvensional) (Kemenkes RI, 2014).

2.1.3 Etiologi dan Patogenesis

Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri dari kompleks *Mycobacterium tuberculosis*, kebanyakan *M.tuberculosis*, tetapi juga *M.canetti*, *M.microti*, *M.africanum*, dan *M.bovis*. *Mycobacteria* adalah non-motil, tidak membentuk spora, aerobik, bakteri berbentuk batang dengan panjang 2-4 μm dan memiliki dinding sel kaya lipid yang unik yang memberikan sifat 'tahan asam' dengan mana mereka dikenal basil tahan asam (BTA) (Heemskerk, 2015).

M. tuberculosis tidak mengandung fosfolipid pada membran luar. Dinding sel *M. tuberculosis* mengandung glikolipid dalam jumlah besar, khususnya asam mikolat, peptidoglikan, LAM (lipoarabinomannan), fosfatidil inositol mannosida (PIM), phthiocerol dimycocerate, *cord factor*, sulfolipids dan wax-D. Komponen unik ini mengganggu jalur pertahanan hospes dan menentukan pertahanan bakteri di dalam fagosom (Irianti dkk, 2016).



Gambar 2.1. *M. tuberculosis* bentuk batang dengan panjang 1-4 μm dan lebar 0,3-0,56 μm (Irianti dkk, 2016).

Menurut Aswitalia 2015, Tuberkulosis (TB) ditularkan dari satu orang ke orang lain melalui udara. Infeksi dapat terjadi setelah orang yang tidak terinfeksi menghirup droplet pernafasan yang mengandung *M. tuberculosis*, paling sering terjadi saat pasien dengan TB paru batuk. Beberapa faktor yang menentukan probabilitas transmisi tuberkulosis adalah :

- a. Sumber penularan Penderita dengan TB paru BTA positif atau adanya kavitas pada pemeriksaan radiografi dada lebih berisiko besar menularkan kuman TB.
- b. Kerentanan host .
- c. Lamanya pajanan/kontak dengan pasien TB.
- d. Lingkungan dimana paparan terjadidimana lingkungan yang padat, ruangan dengan ventilasi buruk menyebabkan resiko penularan TB.

Sebagian orang yang terinfeksi MTB tidak selalu menjadi suatu penyakit. Setelah MTB terhirup, seseorang dapat memberikan respon tubuh yang berbeda antara lain : tidak terinfeksi, terinfeksi namun respon tubuh berhasil melawan dan membunuh infeksi, terinfeksi namun tidak menimbulkan sakit, terinfeksi dan menimbulkan sakit (Heemskerk, 2015).

Setelah infeksi pertama, sel pertahanan tubuh orang sehat (makrofag) akan bergerak menuju tempat infeksi dan memakan *bacilli*. Namun, *tubercle bacilli* sangatlah kuat karena struktur dinding selnya. Perlindungan ini membuat *tubercle bacilli* dapat bertahan meskipun makrofag memakannya. Setelah makrofag memakan *tubercle bacilli*, *bacilli* kemudian menginfeksi makrofag. *Bacilli* hidup di dalam makrofag hidup yang tumbuh seperti biasa.

Setelah makrofag ditaklukkan oleh *tubercle bacilli*, system imun tubuh mencoba strategi pertahanan lain. Sejumlah sel pertahanan sampai di kelenjar limfa dan mengelilingi area infeksi. 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 (Irianti dkk, 2016).

Pada beberapa kasus, sel pertahanan tidak mampu untuk merusak semua *tubercle bacilli* sehingga terjadi infeksi dalam tubuh. Menurut Lestari Ningrum 2017, patogenesis TB dibagi menjadi dua yaitu :

a. Tuberkulosis Primer

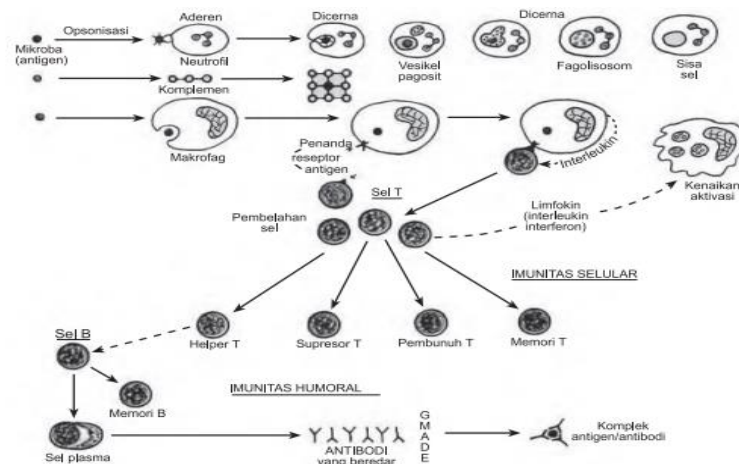
Bakteri MTB akan masuk melalui inhalasi. Apabila orang yang sehat terhirup partikel infeksi, maka partikel ini akan masuk melalui hidung lalu menuju ke paru. Di dalam paru, bakteri ini akan difagosit oleh makrofag dan diangkut ke kelenjar limfe regional. Bakteri MTB ini juga dapat mencapai aliran darah dan terjadi diseminata yang luas. Kebanyakan lesi ini dapat menyembuh sendiri namun juga dapat meninggalkan lesi yang dapat reaktivasi kembali.

b. Tuberkulosis Sekunder

Kuman yang *dormant* (tidur) pada tuberkulosis primer akan muncul kembali bertahun – tahun kemudian sebagai tuberkulosis sekunder. Reaktivasi tuberkulosis terjadi karena berbagai faktor seperti imunitas menurun pada malnutrisi, diabetes, penyakit keganasan, konsumsi alkohol dan gagal ginjal.

2.1.4 Respon Imun

Sistem imun merupakan kumpulan mekanisme dalam suatu makhluk hidup yang melindunginya terhadap infeksi dengan mengidentifikasi dan membunuh substansi patogen. Sebagai suatu organ kompleks yang disusun oleh sel-sel spesifik, sistem imun juga merupakan suatu sistem sirkulasi yang terpisah dari pembuluh darah yang kesemuanya bekerja sama untuk menghilangkan infeksi dari tubuh. Pada dasarnya sistem imun dapat dibedakan menjadi respon imun alami (*innate*/non spesifik), misal fagositosis, dan respon imun adaptif (*didapat*/ spesifik) (Sudiono, 2014).



Gambar 2.2 Respon imun selular dan humoral (Sudiono, 2014).

a. Sistem imun alami (*innate* / non spesifik)

Respon imunitas non spesifik untuk bakteri intraseluler terutama terdiri dari fagositosis dan *Nature Killed Cell* (NK). Sel NK dapat membunuh sel pejamu yang mengekspresikan molekul MHC-I abnormal. Selain itu sel NK memproduksi $IFN-\gamma$ dan $TNF-\alpha$ yang merupakan sitokin proinflamasi paten dan merangsang pematangan sel dendritik yang merupakan koordinator imunitas. $IFN-\gamma$ juga merupakan mediator untuk aktivasi makrofag dan penting pada regulasi perkembangan Th. Makrofag

mengekspresikan reseptor pada permukaan sel seperti *Toll-like receptor* (TLR) yang dapat mendeteksi struktur pola molekuler terkait patogen (PAMP). Sinyal TLR mengaktifkan respon untuk memproduksi IFN- γ (sitokin proinflamasi) seperti TNF, IL-1B, IL-12 dan nitrat oksida yang toksik terhadap beberapa bakteri (Heemskerk, 2015).

Manifestasi lain dari respons imun nonspesifik adalah reaksi *inflamasi*. Reaksi ini terjadi akibat dilepaskannya mediator-mediator tertentu oleh beberapa jenis sel, misalnya *histamine* yang dilepaskan oleh basofil dan mastosit, *Vasoactive amine* yang dilepaskan oleh trombosit, serta *anafilatoksin* yang berasal dari komponen komplemen, sebagai reaksi umpan balik dari mastosit dan basofil. Mediator-mediator ini akan merangsang Bergeraknya sel-sel polimorfonuklear (PMN) menuju lokasi masuknya antigen serta meningkatkan permeabilitas dinding vaskuler yang mengakibatkan eksudasi protein plasma dan cairan (Suardana, 2017).

Neutrofil memiliki butir-butir azurofilik primer (lisosom) yang mengandung hidrolase asam, mieloperoksidase dan neutromidase (lizosim) dan butir-butir sekunder yang mengandung laktoferin dan lizosim. Isi granul menghancurkan bahan asing melalui enzim tersebut sehingga dapat mencerna komponen membran sel bakteri (Baratawidjaja, 2009).

b. Sistem imun didapat (*adaptive* / spesifik)

Komponen sel utama pada sistem imun adaptif yaitu jenis leukosit khusus yang disebut limfosit. Sistem imun ini terdiri atas sistem humoral dan sistem seluler. Pada imunitas humoral, sel B melepas antibodi untuk menyingkirkan mikroba ekstraseluler. Sedangkan pada imun seluler, sel T

mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba atau mengaktifkan sel CTC yang menghancurkan sel terinfeksi.

Sel B berasal dari sel asal multipoten di sumsum tulang. Pada manusia diferensiasi juga terjadi di sumsum tulang. yang dirangsang oleh benda asing akan berproliferasi, berdiferensiasi dan berkembang menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi. Fungsi utama antibodi adalah pertahanan terhadap infeksi ekstraseluler, virus dan bakteri serta menetralkan toksinnya.

Sel T juga berasal dari sel asal yang sama dengan sel B. Pada orang dewasa sel T dibentuk dalam sumsum tulang belakang, tetapi proliferasi dan diferensiasi terjadi di dalam kelenjar timus. Berbeda dengan sel B, sel T terdiri atas beberapa subset sel dengan fungsi yang berlainan yaitu sel CD4+ (Th1 dan Th2), CD8+ atau CTL atau Tc dan Ts atau sel Tr atau Th3. Fungsi utama sistem imun spesifik seluler adalah pertahanan terhadap bakteri yang hidup intraseluler, virus, jamur, parasit dan keganasan. Sel CD4+ mengaktifkan sel Th1 yang selanjutnya mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba. Sel CD8+ memusnahkan sel terinfeksi (Baratawidjaja, 2009).

c. Tuberculoma

Ciri khas infeksi mikobakteri adalah tuberkuloma atau granuloma. Granuloma merupakan mekanisme pertahanan utama dengan cara membatasi replikasi bakteri pada fokus infeksi. Granuloma terutama terdiri atas makrofag dan sel-T. Selama interaksi antara anti gen spesifik dengan sel fagosit yang terinfeksi pada berbagai organ, sel-T spesifik memproduksi

IFN- γ dan mengaktifkan fungsi anti mikroba makrofag. Dalam granuloma terjadi enkapsulasi yang di picu oleh fibrosis dan kalsifikasi serta terjadi nekrosis yang menurunkan pasokan nutrien dan oksigen, sehingga terjadi kematian bakteri (Basir, 2012).

2.1.5 Gejala dan Diagnosis

Menurut Ayusawati 2013, sebagian besar penderita penyakit TB pada saat pertama kali terinfeksi, gejalanya sangat ringan. Kadang – kadang mereka tidak menyadari bahwa mereka menderita penyakit TB. Gejala – gejala penyakit TB yang aktif antara lain :

- a. Batuk dengan dahak yang kental dan kekuningan, kadang disertai bercak darah.
- b. Rasa lelah dan turunnya berat badan.
- c. Keringat dingin pada malam hari dan demam.
- d. Detak jantung menjadi lebih cepat dari biasanya.
- e. Adanya pembengkakan kelenjar getah bening.

Pada banyak individu yang terinfeksi tuberkulosis adalah asimtomatis. Pada individu lainnya, gejala berkembang secara bertahap sehingga gejala tersebut tidak dikenali sampai penyakit telah masuk tahap lanjut. Gejala dapat timbul pada individu yang mengalami immunosupresif dalam beberapa minggu setelah terpajan oleh basil (Asih, 2003).

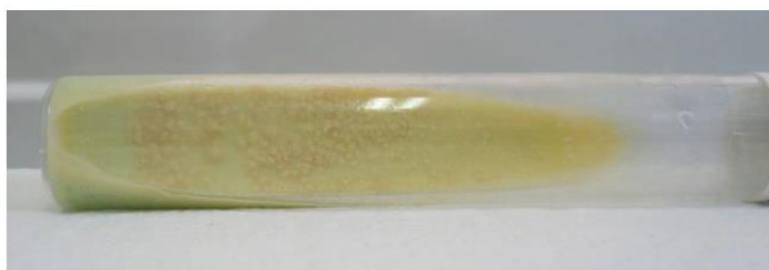
Diagnosis pasti TB ditegakkan dengan ditemukannya *M. Tuberculosis* pada pemeriksaan sputum, bilas lambung, cairan serebrospinal (CSS), cairan pleura atau biopsi jaringan (Rahajoe dkk, 2008). *M.tuberculosis* diklasifikasikan sebagai bakteri *acid-fast*. Jika pewarnaan Gram dilakukan pada *M. tuberculosis*,

warna gram positif yang muncul sangatlah lemah atau tidak berwarna sama sekali. Namun ketika terwarnai, sebagai bakteri *acid fast* maka *M. tuberculosis* akan mempertahankan pewarna saat dipanaskan dan diberi komponen asam organik. Pada penggunaan metode ZiehlNeelsen *stain* terhadap *M. tuberculosis*, bakteri ini akan menunjukkan warna merah muda (Irianti dkk, 2016).



Gambar 2.3. *Mycobacterium tuberculosis* Pewarnaan Ziehl-Nelson (Irianti dkk, 2016).

Metode kultur adalah standar emas untuk diagnosis TB dan juga memfasilitasi DST. Kultur mikobakteri adalah satu-satunya metode yang dapat diterima yang tersedia untuk tindak lanjut pasien dan untuk mengkonfirmasi penyembuhan dengan menggunakan media LJ (Heemskerk, 2015).



Gambar 2.4. Koloni *M.tuberculosis* pada media LJ (Heemskerk, 2015)

Pada foto toraks rutin mungkin telah ditemukan tanda – tanda awal TB walaupun secara klinis belum ada gejala (Misnadiarly, 2006). Pemeriksaan laboratorium lain juga membantu dalam memperkuat diagnosis yaitu pemeriksaan

darah diantaranya adalah pemeriksaan jumlah leukosit dan laju endap darah (LED). Meningkatkan jumlah leukosit dan LED dapat menunjukkan proses tuberkulosis yang sedang aktif (Bestari, 2014).

Menurut Hasnawati 2018 dalam penelitiannya “Pengaruh Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Nilai Laju Endap Darah Penderita Tuberkulosis Paru di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar” menunjukkan bahwa terjadi peningkatan nilai LED berdasarkan derajat positif hasil BTA-nya.

Menurut Maharani A. anggun 2018, dalam penelitiannya “Profil Leukosit Pasien Tuberkulosis (TB) Paru di Rumah Sakit Paru Respira Yogyakarta” peningkatan leukosit, neutrofil dan monosit serta penurunan limfosit banyak dijumpai pada pasien TB paru di RS Paru Respira Yogyakarta.

2.1.6 Pengobatan

Pengobatan TB bertujuan untuk menyembuhkan pasien dan memperbaiki produktivitas serta kualitas hidup, mencegah terjadinya kematian oleh karena TB atau dampak buruk selanjutnya, mencegah terjadinya kekambuhan TB, menurunkan penularan TB, mencegah terjadinya dan penularan TB resisten obat (Kemenkes RI, 2014).

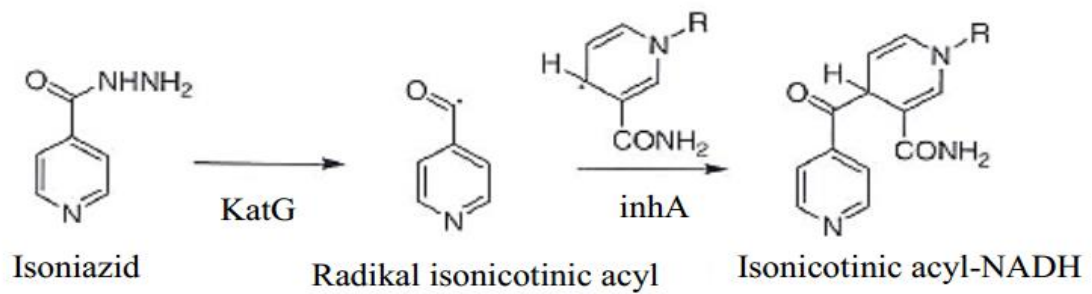
Pengobatan tuberkulosis terdiri dari dua fase, yaitu fase intensif (2-3 bulan) dan fase lanjutan (4-7 bulan). Obat utama (lini 1) yang diberikan dalam pengobatan tuberkulosis paru adalah isoniazid (H), Rifampisin (R), pirazinamid (Z), etambutol (E) atau Streptomisin (S). Sedangkan obat tambahan (lini 2) yang diberikan antara lain kuinolon, kanamicin, dan amikasin (Pramastuti, 2011).

2.2 Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB, karena pengobatan TB merupakan salah-satu upaya paling efisien untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari kuman TB. Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang dipakai dalam pengobatan TB adalah antibiotik dan anti infeksi sintetis untuk membunuh kuman *Mycobacterium*. Aktifitas obat TB didasarkan atas tiga mekanisme, yaitu aktifitas membunuh bakteri, aktifitas sterilisasi, dan mencegah resistensi. Obat yang umum dipakai adalah Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol atau Streptomisin (Rezki, 2017).

2.2.1 Isoniazid (H)

Secara *in vitro*, isoniazid menghambat sebagian besar basil tuberkel pada konsentrasi 0,2 mg/mL atau kurang dan merupakan bakterisid untuk basil tuberkel yang berkembang secara aktif. Isoniazid mampu menembus ke dalam sel – sel fagosit, dengan demikian begitu aktif melawan organisme – organisme yang berada ekstrasel maupun intrasel. Isoniazid menghambat sintesis dari *mycolic acid*, yang merupakan komponen penting dari dinding sel mikobakteri. Bentuk isoniazid merupakan suatu *prodrug* yang diaktifkan oleh KatG (*Katalase-peroxidase* mikrobakteri). Bentuk yang diaktifkan menghasilkan efek mematikan dengan membentuk sebuah kompleks kovalen dengan sebuah protein pembawa (AcpM) dan KasA, suatu pembawa *beta-ketoacyl protein synthetase*, yang menyakatkan sintesis *mycolic acid* (Katzung, 2004).

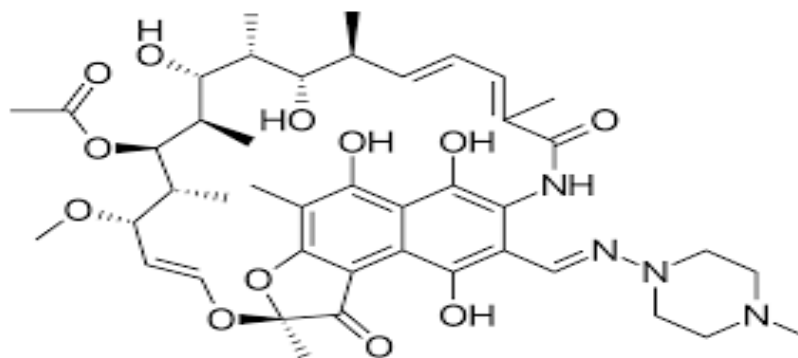


Gambar 2.5. Struktur kimia Isoniazid
(Wikipedia, 2019)

Izoniasid mudah terabsorpsi jika diberikan secara oral maupun parenteral. Obat ini mudah berdifusi ke dalam semua cairan dan sel tubuh, dan dapat ditemukan dalam jumlah besar di dalam cairan pleura dan asites, sedangkan konsentrasi di CSS sama dengan konsentrasinya di dalam plasma. Sebanyak 75% - 95% isoniazid diekskresikan dalam urin berupa produk metabolitnya dalam kurun waktu 24 jam (Gilman, 2014).

2.2.2 Rifampisin (R)

Rifampisin secara *in vitro* menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*. Mekanisme kerja Rifampisin adalah menghambat DNA-dependent RNA polymerase dari bakteri. Sama halnya seperti isoniazid, obat ini aktif pada bakteri yang sedang aktif membelah. Bila diberikan bersama dengan isoniazid, bersifat bakterisidal dan mensterilisasi jaringan yang terinfeksi, rongga dan sputum. Rifampisin diabsorpsi baik dengan pemberian oral dan diekskresikan melalui hepar ke dalam empedu dan selanjutnya obat ini akan mengalami sirkulasi enterohepatik (Pramastuti, 2011).



Gambar 2.6. Struktur kimia Rifampisin
(Wikipedia, 2019)

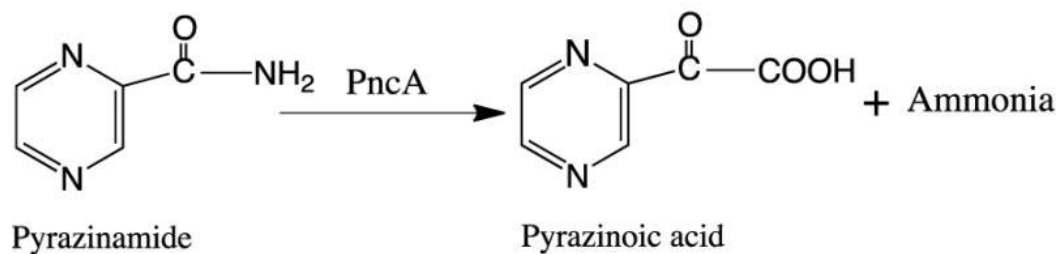
Setelah absorpsi dari saluran gastrointestinal golongan obat ini dieliminasi dengan cepat dalam empedu dan terjadi sirkulasi enterohepatik. Rifampisin didistribusikan ke seluruh tubuh dan dapat ditemukan dalam konsentrasi yang efektif di banyak organ dan cairan tubuh termasuk CSS. Ini menyebabkan warna kemerahan pada urin, feses, dahak, air mata dan keringat (Gilman, 2014).

2.2.3 Pirazinamid (Z)

Pirazinamid adalah analog nicotinamid, yang aktif membunuh bakteri TB pada PH asam. Obat ini aktif pada mikroba yang dormant maupun semi dormant pada makrofag atau pada kondisi asam bersifat bakteristatik cepat tetapi efek lambat sebagai bakterisida. Dalam tubuh pirazinamid untuk aktif perlu dihidrolisis oleh enzim pirazinamidase menjadi asam pirazinoat yang aktif tuberkulostatik pada media asam (Sargo,2016). Basil tuberkulosis di dalam monosit secara in vitro dihambat atau dimatikan oleh obat ini pada konsentrasi 12,5 µg/ml. Sasaran pirazinamid adalah gen asam lemak sintase I mikrobakteria yang terlibat dalam biosintesis asam mikolat.

Pirazinamid diabsorpsi dengan baik di saluran gastrointestinal dan didistribusikan ke seluruh tubuh. PZA terdistribusi secara luas termasuk SSP, paru-paru dan hati setelah pemberian oral. Obat ini dapat menembus ke CSS

dengan sangat baik. PZA dihidrolisis menjadi asam pirazinoat dan selanjutnya dihidroksilasi menjadi asam 5-hidroksipirazinoat yang merupakan produk ekskresi utama. Obat ini diekskresikan terutama melalui filtrasi glomerulus ginjal (Gilman, 2014).



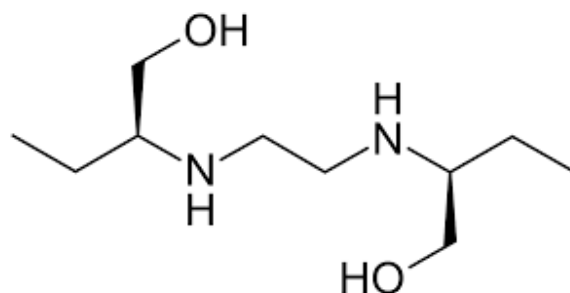
Gambar 2.7. Struktur kimia Pirazinamid
(Wikipedia, 2019)

Aksi pirazinamid melibatkan konversi pirazinamid menjadi asam pirazinoat, yang mengganggu energetika membran bakteri menghambat transportasi membran. Pyrazinamide akan memasuki bakteri sel dengan difusi pasif dan setelah konversi menjadi asam pirazinoat diekskresikan oleh pompa efluks yang lemah. Dalam kondisi asam, asam pirazinoat terprotonasi akan diserap kembali ke dalam sel dan terakumulasi di dalam, karena pompa efluks yang tidak efisien, mengakibatkan kerusakan sel (Palomino, 2014).

2.2.4 Ethambutol(E)

Ethambutol bersifat bakteristatik terhadap penggandaan basil yang mengganggu biosintesis arabinogalactan di dinding sel. Pada *M. tuberculosis*, gen *embCAB*, terorganisir sebagai operon, kode untuk transferase arabinosyl, yang terlibat dalam sintesis arabinogalactan, memproduksi akumulasi D-arabinofuranosyl-P-decaprenol intermediate (Palomino, 2014). Gangguan sintesis arabinosyl mengganggu pertahanan sel, meningkatkan aktivitas obat-obat lipofilik

seperti rifampin dan ofloxacin yang menembus dinding sel terutama pada domain-domain lipid dari struktur ini (Katzung, 2004).

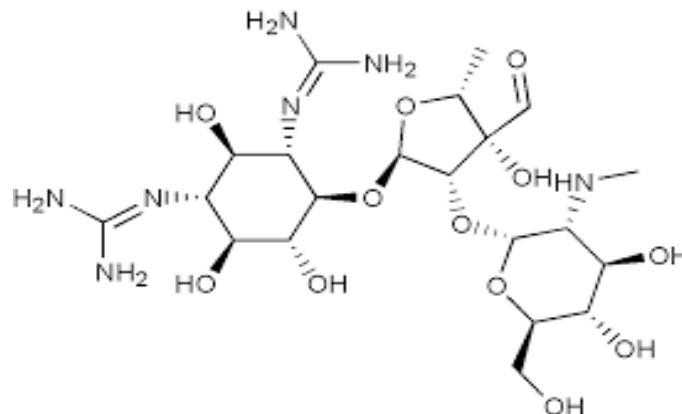


Gambar 2.8. Struktur kimia Ethambutol
(Wikipedia, 2019)

Sekitar 75% - 80% dosis ethambutol yang diberikan secara oral diabsorpsi dari saluran gastrointestinal dan dalam waktu 24 jam. Tiga perempat dosis yang dikonsumsi akan diekskresi dalam urin dalam bentuk yang tidak berubah dan 15% diekskresi dalam bentuk dua metabolit, satu aldehid dan satu turunan asam dikarboksilat (Gilman, 2014).

2.2.5 Streptomisin (S)

Streptomisin merupakan salah satu dari antibiotik golongan aminoglikosida dari isolasi *Streptomyces griseus*, golongan obat ini ada dalam bentuk sediaan intramuskuler dan intravena. Obat ini bekerja bakterisidal yaitu menghambat sintesis protein dengan disrupti fungsi ribosomal. Efek cepat untuk organisme ekstraseluler, selain efektif untuk *M. Tuberculosis* juga untuk mikobakteri lain (*enterococcus*, *brucella*, *yersenia*) dengan perlu waspada pada usia lanjut atau pasien gangguan ginjal (Sargo, 2016).



Gambar 2.9. Struktur kimia Streptomisin
(Wikipedia, 2019)

Golongan aminoglikosida merupakan kation yang sangat polar sehingga sangat sedikit diabsorpsi dari saluran gastrointestinal. Pemberian secara oral jangka waktu panjang dapat mengakibatkan akumulasi hingga mencapai konsentrasi yang bersifat toksik pada pasien yang mengalami kerusakan ginjal. Obat ini diekskresikan hampir seluruhnya oleh filtrasi glomerulus (Gilman, 2014).

2.2.6 Efek Samping

Menurut Irianti dkk 2016 dalam bukunya “Draft Buku Antituberkulosis” menyatakan bahwa efek samping OAT yang dapat terjadi antara lain :

a. Isoniazid

Efek samping terkait neurologi adalah: parestesia, neuritis perifer, gangguan penglihatan, neuritis optik, atrofi optik, tinitus, vertigo, ataksia, somnolensi, mimpi berlebihan, insomnia, amnesia, euforia, psikosis toksis, perubahan tingkah laku, depresi, ingatan tak sempurna, hiperrefleksia, otot melintir, konvulsi. Beberapa efek samping lain yang dapat terjadi meliputi hipersensitifitas, hepatotoksik, gangguan metabolisme, gangguan hematopoiesis, gangguan saluran cerna dan intoksikasi lain.

b. Rifampisin

Rifampisin 10 mg/kg dilaporkan menyebabkan hepatotoksisitas nyata secara klinis pada 2-5% kasus dan uji perubahan fungsi hati pada 10-15%. Elevasi tidak bergejala dari serum enzim transaminase, peningkatan serum asam empedu dan konsentrasi bilirubin dapat terjadi. Elevasi serum alkalik fosfatase dan bilirubin mengindikasikan toksisitas RIF. Efek samping lain dari rifampisin adalah hipotensi, syok dan nafas pendek. Efek samping berupa neuropati perifer mempengaruhi anggota badan, otot dan sendi dalam bentuk kebas dan nyeri. Efek samping pada gastrointestinal meliputi mual, muntah dan diare. Rifampisin menyebabkan pewarnaan oranye hingga merah pada seluruh cairan tubuh.

c. Pirazinamid

Efek samping penggunaan pirazinamid meliputi luka liver, artalgia, anoreksia, mual muntah, disuria, malaise, demam, dan anemia sideroblastik. Efek samping pada mekanisme penjendalan darah atau integritas vaskuler dan reaksi hipersensitifitas seperti urtikaria, pruritis dan eksim kulit juga mungkin terjadi.

d. Ethambutol

Neuropati optis dan hepatotoksisitas kadangkadang dapat dialami oleh pasien akibat penggunaan obat ini. Konsentrasi di atas 10 µg/mL dapat memperburuk penglihatan. Efek ini mungkin berhubungan dengan dosis dan durasi terapi. Namun, efek samping tersebut bersifat *reversibel* (akan kembali normal setelah pemberian obat dihentikan). Efek samping lain dari EMB adalah pruritus, nyeri sendi, *gastrointestinal upset*, nyeri

perut, malaise, sakit kepala, pusing, kebingungan, disorientasi dan halusinasi juga mungkin terjadi

e. Streptomisin

Perlu diperhatikan adanya efek neurotoksik serius pada penggunaan streptomisin. Risiko reaksi neurotoksik berupa disfungsi *cochlear dan vestibular*, disfungsi saraf optis, neuritis perifer, arachnoiditis, dan ensefalopati akan meningkat pada penderita dengan fungsi ginjal lemah atau *pre-renal azotemia*.

Morbiditas dan mortalitas akibat tuberkulosis merupakan permasalahan yang sangat serius terutama timbulnya efek samping akibat penggunaan obat anti tuberkulosis (OAT). Efek samping yang serius adalah hepatotoksik. Selain itu efek samping OAT minor lainnya seperti mual, muntah, nyeri perut, nyeri sendi, urin berwarna oranye, gangguan kulit seperti gatal-gatal, ruam kulit dan lain sebagainya (Farhanisa dkk, 2015).

2.2.7 Toksisitas

Interaksi obat antara isoniazid dengan pirazinamid secara sinergisme farmakodinamik dapat meningkatkan toksisitas yang dapat menyebabkan adiktif hepatoksisitas. Interaksi obat ini dalam kategori signifikansi klinis minor dan menghasilkan efek yang ringan. Rifampisin meningkatkan toksisitas isoniazid dengan peningkatan metabolisme menjadi metabolit yang bersifat hepatotoksik. Interaksi obat ini termasuk kategori signifikansi klinis serius yang dapat membahayakan individu dan dapat mengakibatkan kerusakan yang permanen. Interaksi Rifampisin dengan pirazinamid dapat meningkatkan toksisitas yang lain dan menyebabkan adiktif hepatoksisitas. Interaksi obat ini termasuk kategori

signifikansi klinis serius dan berpotensi membahayakan individu (Sulistiyowati, 2017).

Beberapa obat memungkinkan aktivasi reseptor kematian sel-T dan/atau jalan stres antarsel, yang mengakibatkan peningkatan stres oksidatif. Sebagai tanggapan, hepatosit mendorong mekanisme perlindungan sel, misalnya pembentukan protein heat shock, yang melindungi hati terhadap metabolit toksik (Soriano, 2008).

Pada tahap awal terjadi jejas pada hati, kerusakan hepatosit atau kolangiosit melepaskan *Danger-Associated-Molecular-Pattern molecules* (DAMPs) sebagaimana RNA, DNA, atau alarmins (seperti HMBG-1) yang mengaktifkan sel-sel Kupffer yang terletak di sisi luminal endotel sinusoidal hati (LSEC). Berikutnya, sel Kupffer mensekresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF yang menambah kerusakan parenkim dengan menginduksi apoptosis. Selanjutnya, peningkatan kadar *Pathogen-Associated-Molecular-Pattern-molecules* (PAMPs) di sinusoid termasuk lipopolisakarida (LPS) merangsang sel Kupffer dan sel stelata hati melalui aktivasi *Toll-like-Receptor-4* (TLR4) yang menyebabkan sensitisasi TGF- β dan sekresi CCL2 oleh sel stelata hati. Peningkatan kadar CCL2 memberikan efek kemotaksis pada monosit 'classical' Ly-6 Chi dari sumsum tulang untuk bermigrasi ke hati, kemudian berkembang menjadi makrofag infiltratif Ly-6C + yang menunjukkan fenotip proinflamasi. Makrofag infiltratif tersebut meningkatkan progresifitas jejas hati kronik dan fibrosis melalui proliferasi dan transdiferensiasi sel stelata hati melalui TGF- β / PDGF (Safithri, 2018).

Hati memiliki peranan yang cukup penting dalam metabolisme protein yaitu deaminasi asam amino, pembentukan amoniak dan cairan tubuh, pembentukan protein plasma dan intokonsensi diantara asam amino yang penting untuk proses metabolisme tubuh. Beberapa protein plasma yang disintesa dan dimetabolisme oleh hati diantaranya fibrinogen, komplemen, haptoglobin, albumin, globulin, dan protein C-reaktif. Dalam menjalankan fungsinya, apabila organ hati dalam keadaan normal maka nilai protein plasma akan bermuatan negatif, nilai muatan ini menunjukkan bahwa protein plasma berada dalam keadaan normal. Akan tetapi apabila terjadi abnormalitas maka muatan protein plasma akan berubah menjadi positif. Kecepatan pengendapan muatan netto yang berbeda dapat menyebabkan nilai LED yang berbeda. Muatan netto yang bernilai negatif akan mengendap lebih lambat, tetapi jika muatan netto cenderung lebih positif maka LED akan menjadi lebih cepat (Jacob, 2010).

Protein sangat berperan penting dalam proses pembentukan leukosit karena protein merupakan salah satu dari komponen darah. Pembentukan leukosit (leukopoiesis) membutuhkan asupan protein dalam bentuk asam amino. Selain itu jumlah leukosit dapat dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor lingkungan (Wulandari, 2014).

2.3 Hematopoiesis

Tuberkulosis dapat menimbulkan kelainan baik sel-sel hematopoiesis maupun komponen plasma. Kelainan-kelainan tersebut sangat bervariasi dan kompleks. Kelainan – kelainan ini dapat merupakan bukti yang berharga sebagai petanda diagnosis, petunjuk adanya komplikasi atau merupakan komplikasi obat-obat anti tuberkulosis (OAT) (Oehadian, 2003).

2.3.1 Laju Endap Darah (LED)

Laju Endap Darah atau Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) adalah pembentukan agregasi eritrosit yang ditentukan dari dorongan elektrostatisnya. Protein yang berperan dalam pengendapan eritrosit adalah, albumin, alfa dan beta globulin, namun yang mempunyai kontribusi paling besar adalah fibrinogen (Atmadja, 2016). Peningkatan kadar fibrinogen dalam darah akan mempercepat pembentukan *rouleaux*. Fibrinogen dibentuk dalam hati, dan penyakit hati kadang-kadang menurunkan kadar fibrinogen yang bersirkulasi (Kumalasari, 2017 ; Lesmana, 2017).

Pada tuberkulosis dapat terjadi penurunan jumlah eritrosit akibat gangguan metabolisme B6 dan gangguan pada sumsum tulang. Jumlah eritrosit kurang dari normal lebih mudah atau cepat membentuk *rouleaux* (Kumalasari, 2017). LED dijumpai meningkat selama proses inflamasi akut, infeksi akut dan kronis, kerusakan jaringan (nekrosis), penyakit kolagen, rheumatoid, malignasi, dan kondisi stress fisiologis (misalnya kehamilan) (Desmawati, 2013).

2.3.2 Jumlah Leukosit

Sel darah putih atau leukosit merupakan sel pembentuk komponen darah yang memiliki nukleus dan memiliki kemampuan gerak yang independen. Leukosit terbentuk di sumsum tulang (myelogenous), disimpan dalam jaringan limfatikus (limfa, timus, dan tonsil) dan diangkut oleh darah ke organ dan jaringan. Umur leukosit adalah 13-20 hari. Vitamin, asam folat dan asam amino dibutuhkan dalam pembentukan leukosit. Sistem endokrin mengatur produksi, penyimpanan dan pelepasan leukosit (Kemenkes RI, 2011).

Leukositosis ditemukan pada 8 % penderita tuberculosis dengan infiltrasi kesumsum tulang. Sedangkan lekopeni dapat terjadi karena penurunan jumlah neutrofil (netropeni). Pada lekopeni berat, penurunan jumlah neutrofil dapat disertai penurunan limfosit dan monosit

2.3.3 Diferensiasi Leukosit

Leukosit dibagi menjadigranulosit dan non-granulosit. Granulosit terdiri dari neutrofil, basofil, dan eosinofil. Karena bentuknya yang *multilobi nuclei*, maka kadang disebut sebagai leukosit polimorfonuklear (PMN). Non-granulosit (sel mononuklear) termasuk limfosit dan monosit (Atmadja, 2016).

2.3.3.1 Granulosit (Polimorfonuklear)

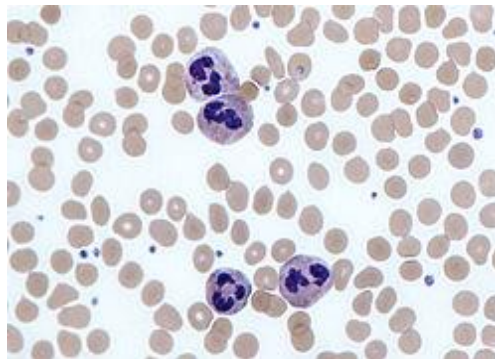
Pada penderita TB dengan pengobatan OAT dapat terjadi dua kondisi yaitu:

1. Menurun (neutrofil/basofil/eosinofil), disebabkan karena defisiensi folat sekunder karena anoreksi atau peningkatan kebutuhan folat, fibrosis sumsum tulang, aplasi sumsum tulang, infiltrasi amiloid pada sumsum tulang, infeksi kronik, hipersplenisme
2. Meningkat (netrolfil/basofil/eosinofil), disebabkan karena respon inflamasi

a. Neutrofil

Neutrofil memiliki inti yang padat dan khas, terdiri atas dua sampai lima lobus, memiliki sitoplasma pucat dengan tepi iregular dan mengandung banyak granula halus merah muda-biru (azurofilik) atau kelabu biru. Neutrofil dapat bertahan 4-8 jam dalam sirkulasi dan 4-5 hari dalam jaringan. Umumnya terdapat 55-65% neutrofil di dalam tubuh manusia. Neutrofil merupakan sel darah putih yang paling banyak

ditemukan dalam tubuh dibandingkan jenis sel darah putih lainnya. Ada tiga cara neutrofil masuk ke dalam jaringan yaitu diapedesis (melalui endotel pembuluh darah), *ameboid motion*, *chemotaxis* (melalui rangsangan zat kimia) (Humaira, 2018).



Gambar 2.10. Neutrofil
(Wikipedia, 2019)

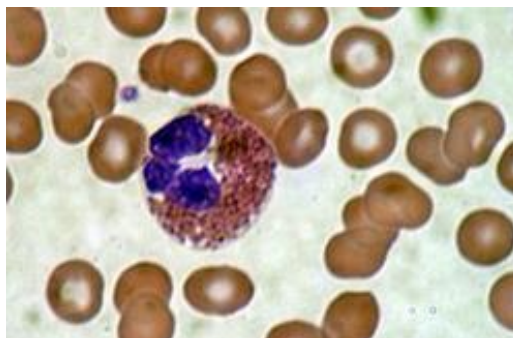
Neutrofil merupakan baris pertahanan pertama jika seekor hewan atau manusia terinfeksi bakteri, virus, dan sel asing. Neutrofil berusaha menyerang dan merusak agen tersebut melalui proses yang dinamakan fagositosis. Proses ini dilakukan dengan cara mengurung bakteri mikroorganisme asing di dalam sitoplasmanya yang mengandung enzim proteolitik. Enzim ini mampu mencerna dinding sel dan setelah melakukan fagositosis neutrofil menjadi inaktif dan mati bersama dengan mikroorganisme asing yang menghasilkan nanah yang nantinya akan diserap kembali oleh tubuh (Atmadja, 2016).

Neutrofilia ditemukan pada 20 % penderita tuberculosis dengan infiltrasi ke sumsum tulang. Neutrofilia disebabkan karena reaksi imunologis dengan mediator sel limfosit T dan membaik setelah pengobatan. Pada infeksi tuberculosis yang berat atau tuberculosis milier dapat ditemukan peningkatan jumlah neutrofil dengan pergeseran ke kiri

dan granula toksik (reaksi lekemoid). Pada tuberkulosis diseminata dengan keterlibatan limpa dan kelenjar getah bening dapat terjadi reaksi lekemoid yang menyerupai lekemi mieloblastik akut. Netropeni biasanya merupakan bagian dari anemi dan disebabkan karena fibrosis atau disfungsi sumsum tulang atau sekuestrasi di limpa. Defisiensi folat dan vitamin B12 dapat menyebabkan netropeni (Oehadian, 2003).

b. Eosinofil

Eosinofil mempunyai granula yang besar dan bersifat asidofilik karena menyerap warna dari eosin. Nukleus dari eosinofil hampir sama dengan neutrofil tapi cenderung mempunyai lobulasi sedikit. Sitoplasmanya biasanya sedikit berwarna biru (Andrio, 2012). Eosinofil memiliki persentase normal 1-3%.

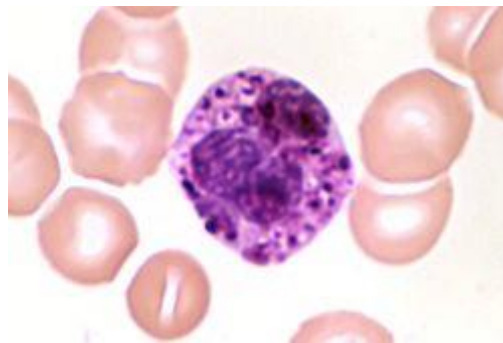


Gambar 2.11. Eosinofil
(Wikipedia, 2019)

Eosinofil berperan terutama pada reaksi alergi dan infeksi parasit sehingga peningkatan nilai eosinofil dapat digunakan untuk mendiagnosa atau monitoring penyakit. Eosinofilia merupakan respon terhadap inflamasi dan menunjukkan kemungkinan adanya koinfeksi cacing. Tuberkulosis dapat menimbulkan sindroma PIE (Pulmonary Infiltration with Eosinophilia) yang ditandai dengan adanya batuk, sesak, demam, berkeringat, malaise dan eosinofilia.

c. Basofil

Sel basofil memiliki granula kasar dan berwarna biru kehitaman. Basofil bersirkulasi di dalam darah dan apabila diaktifkan oleh cedera atau infeksi akan mengeluarkan histamin, bradikinin, dan serotonin. Zat-zat ini meningkatkan permeabilitas kapiler dan aliran darah ke tempat radang. Basofil mengeluarkan bahan alami anti pembekuan heparin. Sel ini juga terlibat dalam pembentukan respon alergi



Gambar 2.12. Basofil
(Wikipedia, 2019)

Basofilia merupakan respon terhadap inflamasi serta menunjukkan kemungkinan adanya kelainan dasar penyakit mieloproliferatif. Basopenia adalah penurunan basofil berkaitan dengan infeksi akut, reaksi stres, terapi steroid jangka panjang (Kemenkes RI, 2011).

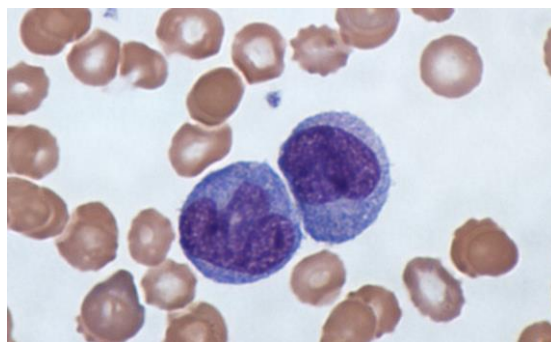
2.3.3.2 Non Granulosit (Mononuklear)

Non-granulosit (sel mononuklear) termasuk limfosit dan monosit. Perkembangan limfosit dimulai dengan limfoblast (belum dewasa) kemudian berkembang menjadi prolimfoblast dan akhirnya menjadi limfosit (sel dewasa). Perkembangan monosit dimulai dengan monoblast (belum dewasa) kemudian

tumbuh menjadi promonosit dan selanjutnya menjadi monosit (sel dewasa) (Kemenkes RI, 2011).

a. Monosit

Monosit merupakan sel darah yang terbesar. Sel ini berfungsi sebagai lapis kedua pertahanan tubuh, dapat memfagositosis dengan baik dan termasuk kelompok makrofag. Monosit juga memproduksi interferon. Monositopenia biasanya tidak mengindikasikan penyakit, tetapi mengindikasikan stres, penggunaan obat glukokortikoid, myelotoksik dan immunosupresan (Kemenkes RI, 2011).



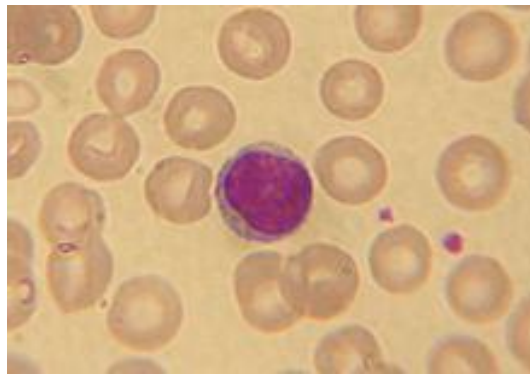
Gambar 2.13. Monosit
(Wikipedia, 2019)

Monositosis ditemukan pada 4 % penderita tuberkulosis dengan infiltrasi ke sumsum tulang. Tuberkulosis merupakan penyebab utama monositosis. Peran monosit pada tuberkulosis telah banyak diteliti. Monosit berperan penting dalam respon imun pada infeksi tuberkulosis. Monosit berperan dalam reaksi seluler terhadap bakteri tuberkulosis. Sebagian fosfolipid mikobakterium tuberculosus mengalami degradasi dalam monosit dan makrofag yang menyebabkan transformasi sel-sel tersebut menjadi sel epiteloid. Monosit merupakan sel utama dalam pembentukan tuberkel. Aktivitas pembentukan tuberkel ini dapat tergambar dengan adanya monositosis dalam darah. Monositosis

dianggap sebagai petanda aktifnya penyebaran tuberculosis (Oehadian, 2003).

b. Limfosit

Merupakan sel darah putih yang kedua paling banyak jumlahnya. Sel ini kecil dan bergerak ke daerah inflamasi pada tahap awal dan tahap akhir proses inflamasi. Merupakan sumber imunoglobulin yang penting dalam respon imun seluler tubuh. Kebanyakan limfosit terdapat di limfa, jaringan limfatikus dan nodus limfa. Hanya 5% dari total limfosit yang beredar pada sirkulasi (Kemenkes RI, 2011).



Gambar 2.14. Limfosit
(Wikipedia, 2019)

Limfositosis merupakan respon imun normal di dalam darah dan jaringan limfoid terhadap tuberculosis. Repon ini menimbulkan limfadenopati terlokalisir atau generalisata, splenomegali dan peningkatan limfosit dalam sirkulasi. Limfositosis menunjukkan proses penyembuhan tuberculosis.

Limfopeni menunjukkan proses tuberculosis aktif. Tuberculosis yang aktif menyebabkan penurunan total limfosit T sebagai akibat penurunan sel T4. Sel T8 tidak mengalami perubahan secara konsisten. Sel B total juga menurun. Pengobatan tuberculosis yang berhasil,

memperbaiki jumlah sel-sel tersebut menjadi normal. Limfopeni ditemukan pada 100 % penderita dengan infiltrasi tuberculosis pada sumsum tulang (Oehadian, 2003).