

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan teori

1. Tuberkulosis

a. Pengertian tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi kronis. Disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan tahan asam, sehingga sering disebut mengandung kemangi tahan asam (BTA). Kebanyakan bakteri tuberkulosis sering ditemukan menginfeksi parenkim paru-paru dan menyebabkan tuberkulosis. Namun, bakteri ini juga memiliki kemampuan untuk menginfeksi organ tubuh (tuberkulosis ekstra paru) seperti pleura, kelenjar getah bening, tulang dan organ ekstra paru lainnya (Kemenkes RI, 2019).

b. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri penyebab penyakit tuberkulosis. *M. tuberculosis* dan tujuh spesies lain yang sangat dekat dengan mikobakteria (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. canetti* and *M. mungi*) bersama-sama membentuk kompleks *M. tuberculosis*. Tidak semua spesies tersebut menyebabkan penyakit pada manusia. Mayoritas kasus TB di Amerika Serikat disebabkan oleh *M. tuberculosis*. *M. tuberculosis* juga disebut sebagai tubercle bacilli

(CDC, 2016). *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) adalah jenis mikobakteria lain sebagai penyebab penyakit TB pada manusia. *M. bovis* paling umum ditemukan di sapi, bison, dan rusa (CDC, 2011).

Permenkes (2016) menyatakan Secara umum sifat kuman *Mycobacterium tuberculosis* antara lain adalah sebagai berikut:

- 1) Berbentuk batang dengan panjang 1-10 mikron, lebar 0,2 – 0,6 mikron.
- 2) Bersifat tahan asam dalam pewarnaan dengan metode Ziehl Neelsen, berbentuk batang berwarna merah dalam pemeriksaan dibawah mikroskop.
- 3) Memerlukan media khusus untuk biakan, antara lain Lowenstein Jensen, Ogawa.
- 4) Tahan terhadap suhu rendah sehingga dapat bertahan hidup dalam jangka waktu lama pada suhu antara 4°C sampai minus 70°C.
- 5) Kuman sangat peka terhadap panas, sinar matahari dan sinar ultra violet. Paparan langsung terhadap sinar ultra violet, sebagian besar kuman akan mati dalam waktu beberapa menit. Dalam dahak pada suhu antara 30-37°C akan mati dalam waktu lebih kurang 1 minggu.
- 6) Kuman dapat bersifat dorman.

c. Tipe Penderita Tuberculosis

Bentuk Tipe Penderita. Tipe penderita ditentukan berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya. Ada beberapa tipe penderita yaitu:

- 1) Kasus baru, dikatakan kasus baru bila penderita yang belum pernah mendapat pengobatan dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (30 dosis harian)
- 2) Kasus kambuh (relaps), dikatakan kasus kambuh bila penderita TB yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan tuberkulosis dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, kemudian kembali lagi berobat dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif atau biakan positif. Bila hanya menunjukkan perubahan pada gambaran radiologiik sehingga dicurigai lesi aktif kembali, harus dipikirkan beberapa kemungkinan infeksi sekunder, infeksi jamur atau TB paru kambuh.
- 3) Kasus pindahan (Transfer In), dikatakan kasus pindahan bila penderita yang sedang mendapatkan pengobatan di suatu kabupaten dan kemudian pindah berobat ke kabupaten lain. Penderita pindahan tersebut harus membawa surat rujukan/pindah.
- 4) Kasus lalai obat, dikatakan kasus lalai berobat bila penderita yang sudah berobat paling kurang 1 bulan, dan berhenti 2 minggu atau lebih, kemudian datang kembali berobat. Umumnya penderita tersebut kembali dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif (Infodatin, 2018).

d. Klasifikasi Tuberkulosis Paru

Bentuk penyakit tuberkulosis ini dapat diklasifikasikan menjadi dua, yaitu

:

1) Tuberkulosis Paru

Penyakit ini merupakan bentuk yang paling sering dijumpai, yaitu sekitar 80% dari semua penderita. Tuberkulosis yang menyerang jaringan paru-paru ini merupakan satu-satunya bentuk dari TB yang mudah tertular kepada manusia lain (Naga, 2012 hal 313).

berdasarkan hasil pemeriksaan dahak (BTA) yaitu BTA positif dan BTA negatif. Tuberkulosis Paru BTA (+) sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak menunjukkan hasil BTA positif. Hasil pemeriksaan satu spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan kelainan radiologik menunjukkan gambaran 9 tuberkulosis aktif. Hasil pemeriksaan satu spesimen dahak menunjukkan BTA positif dan biakan positif. Sedangkan Tuberkulosis Paru BTA (-) hasil pemeriksaan dahak 3 kali menunjukkan BTA negatif, gambaran klinik dan kelainan radiologik menunjukkan tuberkulosis aktif serta tidak respons dengan pemberian antibiotik spektrum luas. Hasil pemeriksaan dahak 3 kali menunjukkan BTA negatif dan

biakan *M.tuberculosis* positif. Jika belum ada hasil pemeriksaan dahak, tulis BTA belum diperiksa (Infodatin, 2018).

2) Tuberkulosis Ekstra Paru

Penyakit ini merupakan bentuk penyakit tuberkulosis yang menyerang organ lain selain paru-paru, seperti pleura, kelenjar limfe, persendian tulang belakang, saluran kencing, dan susunan saraf pusat. Oleh karena itu, penyakit ini dinamakan penyakit yang tidak pandang bulu, karena dapat menyerang seluruh organ dalam tubuh manusia secara bertahap. Dengan kondisi organ tubuh yang telah rusak, tentu saja dapat menyebabkan kematian bagi penderitanya. (Naga, 2012 hal 313).

e. Cara penularan tuberkulosis (Transmisi TB)

Mycobacterium tuberculosis (M.TB), pada saat ini merupakan bakteri yang paling sering ditemukan dan menular antara manusia melalui rute udara.

Hewan belum teridentifikasi sebagai vektor M.TB. Namun, *M. bovis* dapat bertahan hidup dalam susu sapi yang terinfeksi dan menembus mukosa gastrointestinal dan menyerang jaringan limfoid orofaring ketika susu sapi yang terinfeksi dikonsumsi oleh manusia. Insiden infeksi *Mycoplasma bovis* di negara berkembang telah menurun secara signifikan karena pasteurisasi susu dan penerapan strategi pengendalian tuberkulosis

yang efektif pada ternak. Infeksi dengan organisme lain relatif jarang (Kemenkes RI, 2019).

Tuberkulosis biasanya ditularkan melalui udara dari orang ke orang melalui tetesan kecil atau droplet nukleus (<5 mikron) yang dihasilkan oleh batuk, bersin, atau berbicara dari seseorang dengan tuberkulosis paru-paru atau tenggorokan. Percikan juga dapat dihilangkan ketika pasien tuberkulosis menjalani prosedur pemeriksaan yang menghasilkan produk aerosol, seperti selama induksi dahak, bronkoskopi, dan selama penanganan lesi atau pemrosesan jaringan di laboratorium. Tetesan adalah partikel kecil berdiameter 1 hingga 5 μm , dapat membawa 1-5 basil, sangat menular dan dapat bertahan di udara hingga 4 jam. Karena ukurannya yang sangat kecil, tetesan ini dapat mencapai ruang alveolar paru-paru, tempat bakteri kemudian bereplikasi. (Kemenkes RI, 2019)

Batuk dapat menghasilkan hingga 3.000 tetesan, dan bersin dapat menghasilkan hingga 1 juta tetesan. Sedangkan dosis yang diperlukan untuk infeksi tuberkulosis adalah 1 sampai 10 basil. Kasus yang paling menular ditularkan oleh pasien dengan tes dahak positif, dan 3+ adalah kasus yang paling menular. Pasien dengan hasil tes dahak negatif kurang menular. Kasus TB ekstra paru hampir selalu tidak menular kecuali pasien juga menderita TB paru. Orang dengan TB laten tidak menular karena bakteri yang menginfeksi tidak dapat bereplikasi atau menyebar ke organisme lain (Kemenkes RI, 2019).

Penularan TB biasanya terjadi di ruangan yang gelap dan berventilasi yang sedikit, di mana droplet dapat bertahan lebih lama di udara. Sinar matahari langsung membunuh basil TBC dengan cepat, tetapi bakteri bertahan lebih lama di tempat gelap. Kontak dekat yang lama dengan orang yang terinfeksi meningkatkan risiko penularan. Jika terinfeksi, perjalanan pajanan berkembang menjadi penyakit TB aktif bergantung pada status kekebalan individu. Di antara individu dengan sistem kekebalan normal, 90% tidak mengembangkan penyakit TBC dan penyakit TBC aktif berkembang hanya pada 10% kasus (setengah kasus terjadi segera setelah infeksi dan setengah lainnya setelah infeksi). Risikonya paling tinggi dalam dua tahun pertama setelah infeksi, dengan separuh kasus terjadi selama periode ini. Mereka yang paling berisiko terinfeksi adalah anak-anak di bawah 5 tahun dan orang tua (Kemenkes RI, 2019).

Orang dengan status kekebalan yang buruk lebih mungkin terinfeksi penyakit TBC aktif daripada orang dengan status sistem kekebalan normal. 50-60% orang HIV-positif yang terinfeksi TB akan memiliki penyakit TB aktif. Ini juga dapat terjadi dengan kondisi medis lain di mana sistem kekebalan ditekan, seperti silikosis, diabetes, dan penggunaan kortikosteroid jangka panjang atau obat immunosupresif lainnya (Kemenkes RI, 2019).

f. Patogenesis

(Kemenkes RI, 2019) menyatakan bahwa Setelah terhirup, droplet nuklei dibawa ke percabangan trakea-bronkial dan disimpan di bronkiolus pernapasan atau alveoli, di mana mereka diambil oleh makrofag alveolar, yang kemudian merespons basil secara tidak spesifik. Infeksi tergantung pada virulensi bakteri dan kapasitas bakterisid makrofag alveolar yang mencernanya. Jika basil dapat bertahan dari mekanisme pertahanan awal ini, mereka dapat berkembang biak di dalam makrofag.

Tuberkel bakteri tumbuh perlahan dan membelah setiap 23-32 jam dalam makrofag. Mycobacteria tidak memiliki endotoksin atau eksotoksin, sehingga inang yang terinfeksi tidak segera melakukan respons imun. Bakteri tersebut kemudian akan terus tumbuh selama 2-12 minggu dan akan mencapai angka 10^3 - 10^4 , yang cukup untuk menimbulkan respon imun seluler yang dapat dideteksi pada respon uji kulit tuberkulin. Bakteri kemudian menghancurkan makrofag dan melepaskan produk berupa basil TB dan kemokin, yang kemudian merangsang respons imun.

Perjalanan melalui sistem limfatik ke kelenjar getah bening hilus, memasuki aliran darah dan menyebar ke organ lain. Beberapa organ dan jaringan diketahui resisten terhadap replikasi basil ini. Sumsum tulang, hati dan limpa ditemukan hampir selalu rentan terhadap infeksi mikobakteri. Deposit organisme di paru-paru, ginjal, tulang, dan puncak (apex) otak, kondisi pada organ tersebut sangat mendukung pertumbuhan

mikobakteri. Dalam beberapa kasus, bakteri dapat berkembang biak dengan cepat sebelum berkembangnya respons imun seluler spesifik yang membatasi reproduksinya.

Tuberkulosis Primer yaitu cara penularan paru terjadi karena kuman dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi droplet nuclei dalam udara sekitar kita. Partikel infeksi ini dapat menetap dalam udara bebas selama 1-2 jam, tergantung pada ada tidaknya sinar ultraviolet, ventilasi yang buruk dan kelembaban. Dalam suasana lembab dan gelap kuman dapat tahan berhari-hari sampai berbulan-bulan. Bila partikel infeksi ini terhisap oleh orang sehat, ia akan menempel pada saluran napas atau jaringan paru. Partikel dapat masuk ke alveolar bila ukuran partikel < 5 mikrometer. Kuman akan dihadapi pertama kali oleh neutrofil, kemudian baru oleh makrofag. Kebanyakan partikel ini akan mati atau dibersihkan oleh makrofag keluar dari percabangan trakeobronkial bersama gerakan silia dengan sekretnya.

Bila kuman menetap di jaringan paru, berkembang biak dalam sitoplasma makrofag. Di sini ia dapat terbawa masuk ke organ tubuh lainnya. Kuman yang terserang di jaringan paru akan berbentuk sarang tuberkulosis pneumonia kecil dan disebut sarang primer atau afek primer atau sarang (fokus) Ghon. Sarang primer ini dapat terjadi di setiap bagian jaringan paru. Bila menjalar sampai ke pleura, maka terjadilah efusi pleura. Kuman dapat juga masuk melalui saluran gastrointestinal, jaringan

limfe, orofaring dan kulit, terjadi limfadenopati regional kemudian bakteri masuk ke dalam vena dan menjalar ke seluruh organ seperti paru, otak, ginjal, tulang. Bila masuk ke arteri pulmonalis maka terjadi penjararan ke seluruh bagian paru menjadi TB milier.

Dari sarang primer akan timbul peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal) dan juga diikuti pemebesaran kelenjar getah bening hilus (limfadenitis regional). Sarang primer limfangitis lokal + limfadenitis regional = kompleks primer (Ranke). Semua proses ini memakan waktu 3-8 minggu. Kompleks primer ini selanjutnya dapat menjadi:

- 1) Sembuh sama sekali tanpa meninggalkan cacat. Ini yang banyak terjadi.
- 2) Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas berupa garis-garis fibrotik, klasifikasi di hilus, keadaan ini terdapat pada lesi pneumonia yang luasnya > 5 mm dan $\pm 10\%$ diantaranya dapat terjadi reaktivitas lagi karena kuman yang dormant.
- 3) Berkomplikasi dan menyebar secara Per kontinuitatum, yakni menyebar ke sekitarnya; Secara bronkogen pada paru yang bersangkutan maupun paru di sebelahnya. Kuman dapat juga tertelan bersama sputum dan ludah sehingga menyebar ke usus; Secara limfogen, ke organ tubuh lain-lainnya; Secara hematogen, ke organ tubuh lainnya.

Semua kejadian di atas tergolong dalam perjalanan tuberkulosis primer (Setiati et al., n.d.)

g. Faktor penyebaran tuberkulosis

Ada 4 faktor penentu terjadinya penyebaran penyakit TBC (CDC, 2016) yaitu:

- 1) Daya tahan tubuh seseorang rendah.
- 2) Infectiousness (tingkat penularan).

Tingkat penularan penderita TB berhubungan langsung dengan jumlah tubercle bacillus yang dikeluarkan oleh penderita ke udara. Penderita dengan banyak tubercle bacillus bersifat lebih menular dibandingkan penderita dengan sedikit pengeluaran bacilli atau tanpa bacilli. Makin tinggi derajat positif hasil pemeriksaan dahak, makin menular penderita tersebut. Bila hasil pemeriksaan dahak negatif (tidak terlihat kuman), maka penderita tersebut dianggap tidak menular (Depkes RI, 2005).

Karakteristik berikut akan mempengaruhi tingkat penularan. Faktor klinis yaitu faktor klinis terdiri dari keberadaan batuk, khususnya batuk selama 3 minggu atau lebih; penyakit saluran nafas, khususnya yang berhubungan dengan laring (sangat menular), mulut dan hidung gagal ditutup ketika batuk, serta ketidak sesuaian/kurangannya terapi. Prosedur yaitu Seseorang mengalami prosedur yang memicu batuk atau produksi aerosol (contohnya bronchoscopy,

induksi sputum, pemberian obat bentuk aerosol). Radiografi dan laboratorium meliputi lubang atau rongga pada radiografi dada, kultur positif *M.tuberculosis* dan hasil positif dari AFB (Acid-Fast Bacilli) sputum smear.

3) Lingkungan

Faktor lingkungan mempengaruhi konsentrasi *M.tuberculosis*. Faktor lingkungan penyebab meningkatnya penyebaran *M.tuberculosis* adalah: Konsentrasi droplet nuclei. Semakin banyak droplet nuclei di udara, maka kemungkinan penyebaran *M.tuberculosis* semakin tinggi, Ruangan yaitu paparan ruangan yang kecil dan tertutup, ventilasi dengan kurangnya ventilasi akan menyebabkan kurangnya pelarut/eliminasi droplet nuclei, sirkulasi udara yaitu sirkulasi kembali udara dengan kandungan droplet nuclei, penanganan spesimen. Jika prosedur penanganan spesimen tidak memadai maka akan menghasilkan droplet nuclei, dengan Tekanan udara positif di dalam ruangan penderita dapat menyebabkan perpindahan *M.tuberculosis* menuju ruangan lain.

4) Kontak

Kontak dibagi menjadi 3 macam yaitu pertama durasi kontak dengan penderita TB menular. Semakin lama kontak, maka risiko penularan semakin tinggi. Kedua Frekuensi kontak dengan penderita. Semakin sering terjadi kontak dengan penderita, maka semakin tinggi

resiko penularan TB. Ketiga Paparan fisik dengan penderita Semakin dekat kontak, maka risiko penularan semakin tinggi.

Anak-anak dengan TBC paru-paru dan tenggorokan kurang menular dibandingkan orang dewasa. Hal ini karena anak tidak mengeluarkan dahak saat batuk. Namun, penularan pada anak masih bisa terjadi. Oleh karena itu, tingkat penularan pada anak-anak dan remaja dengan TB harus dinilai menggunakan kriteria yang sama seperti pada pasien dewasa. Kriteria tersebut meliputi batuk terus-menerus selama 3 minggu atau lebih, lubang atau rongga pada radiografi dada, atau penyakit pernapasan yang melibatkan paru-paru, saluran udara, atau laring (CDC, 2016).

h. Gejala-gejala Tuberkulosis

Gejala penyakit TB tergantung pada lokasi lesi, sehingga dapat menunjukkan manifestasi klinis sebagai berikut: menurut (Kemenkes RI, 2019).

- 1) Batuk \geq 2 minggu
- 2) Batuk berdahak
- 3) Batuk berdahak dapat bercampur darah
- 4) Dapat disertai nyeri dada
- 5) Sesak napas

Dengan gejala lain meliputi :

- 1) Malaise

- 2) Penurunan berat badan
 - 3) Menurunnya nafsu makan
 - 4) Menggigil
 - 5) Demam
 - 6) Berkeringat di malam hari
- i. Diagnosis tuberkulosis
- 1) Pada diagnosa klinis yaitu dibagi beberapa yaitu riwayat tinggal di luar negeri, imigrasi atau infeksi HIV baru-baru ini; Penyakit pernapasan subakut dengan demam; rontgen toraks memperlihatkan kavitas atau penyakit bilateral.
 - 2) Tes standar ditandai dengan peningkatan LED, CRP, atau viskositas plasma, Anemia normositik normokromik, tes fungsi hati sedikit terganggu, tes tuberkulin kulit.
 - 3) Spesimen tes diagnostik Pernapasan dengan menggunakan pewarnaan mikroskopi disebutkan beberapa sampel yaitu sputum menggunakan pewarnaan Ziehl-Neelsen, bilas lambung menggunakan pewarnaan Fluoresensi auramin, lavase bronkoalveolar menggunakan Amplikasi asam nukleat (PCR), Biopsi transbronkial menggunakan kultur (Mandal, 2008).
- j. Pemeriksaan tuberkulosis
- Pemeriksaan tuberkulosis dengan pemeriksaan laboratorium sebagai berikut:

1) Darah

Pemeriksaan ini kurang mendapat perhatian, karena hasilnya kadang-kadang meragukan, hasilnya tidak sensitif dan juga tidak spesifik.

2) Laju Endap Darah (LED)

Pada saat tuberkulosis baru mulai aktif (LED) sering meningkat, tetapi laju endap darah yang normal tidak dapat mengesampingkan proses tuberkulosis aktif.

3) Leukosit

Pada saat tuberkulosis baru mulai (aktif) akan didapatkan jumlah leukosit yang sedikit meninggi dengan hitung jenis pergeseran ke kiri.

4) Hemoglobin

Pada penyakit tuberkulosis berat sering disertai dengan anemia derajat sedang bersifat normositik dan sering disebabkan defisiensi besi.

5) Cairan pleura

Cairan pleura diperoleh dengan melakukan fungsi percobaan pada kasus-kasus yang diduga tuberkulosis disertai dengan efusi pleura (dengan pemeriksaan fisik) dan dilakukan pemeriksaan baik makroskopis maupun mikroskopis.

6) Sputum (dahak)

Sputum merupakan bahan pemeriksaan yang paling penting, dan harus diperiksa untuk semua penyakit paru, karena hasil pemeriksaan sputum secara visual sangat membantu untuk diagnosis, meskipun terdapat sputum yang khas. Pemeriksaan dahak mikroskopis (dengan pewarnaan atau sitologi) biasanya membantu dalam menentukan penyebabnya. Untuk tuberkulosis khususnya, dahak yang mengandung basil tahan asam adalah satu-satunya alat diagnostik yang digunakan dalam program pemberantasan tuberkulosis.

7) Tuberkulin

Pemeriksaan ini masih banyak dipakai untuk membantu menegakkan diagnosis tuberkulosis terutama pada anak-anak (balita). Biasanya dipakai tes Mantoux yakni dengan menyuntikkan 0,1 cc tuberkulin P.P.D (Purified Protein Derivative) intrakutan berkekuatan 5.

Tes tuberkulin hanya menyatakan apakah seseorang individu sedang atau pernah mengalami infeksi *M.tuberculosis*, *M. bovis*, vaksinasi BCG dan *Mycobacteria* patogen lainnya. Dasar tes tuberkulin ini adalah reaksi alergi tipe lambat. Pada penularan dengan kuman patogen baik yang virulen ataupun tidak (*Mycobacterium tuberculosis* atau BCG) tubuh manusia akan mengadakan reaksi imunologi dengan dibentuknya antibodi seluler dan antibodi humoral yang dalam perannya akan menekankan antibodi seluler (Siti, 2014).

k. Pengobatan tuberkulosis (OAT)

Misi medis pada pengobatan sekitar tahun 1950-1960 membutuhkan waktu 18-24 bulan untuk menyembuhkan kolateral. Pendekatan pengobatan saat ini menggunakan kombinasi beberapa obat (pendekatan DOTS), umumnya pasien TB dapat berhasil disembuhkan dalam waktu 6 bulan. Kegagalan untuk menyelesaikan pengobatan dalam kategori tertentu menjadi penyebab kekambuhan.

Berdasarkan prinsip tersebut, program pengobatan TB dibagi menjadi 2 fase yaitu: fase sterilisasi awal (intensif) yaitu Selama fase intensif (awal), pasien menerima 3 atau 4 obat sekali sehari selama 2 bulan dan memerlukan pemantauan ketat untuk mencegah resistensi obat. Jika fase intensif ditangani dengan baik, biasanya penderita akan menularkan dalam waktu 1-2 bulan. dan fase sterilisasi (lanjutan) adalah Pada stadium lanjut, pasien mengonsumsi obat lebih sedikit, hanya dua, namun untuk jangka waktu yang lebih lama, biasanya hingga 4 bulan. Obat dapat diberikan setiap hari atau beberapa kali seminggu, dan fase tindak lanjut yang penting adalah untuk mencegah kekambuhan penyakit. (Sudoyo, 2015).

Obat-obatan yang diberikan kepada penderita tuberkulosis Lini pertama adalah sebagai berikut:

- 1) Isoniazid (INH)

Isoniazid (INH) memiliki kemampuan bakterisidal terkuat melawan tuberkulosis. Mekanisme kerjanya adalah penghambatan jalur

biosintesis dinding sel (cell-wall biosynthesis pathway). INH dianggap sebagai obat yang aman. Dosis: 5 mg/kg berat badan/hari Efek samping: neuritis perifer, hepatitis dan hipersensitivitas.

2) Rifampin/Rifamcin (RFP)

Rifampisin juga merupakan obat anti-tuberkulosis yang kuat yang menghambat polimerase asam ribonukleat (RNA) yang bergantung pada DNA dari *Mycobacterium tuberculosis*. Dosis: 10 mg/kg berat badan/hari Efek samping: hepatitis, reaksi demam, purpura, mual dan muntah

3) Pyrazinamid/pyrazinamide (PZA)

Pyrazinamide, obat yang memiliki efek bakterisidal pada organisme intraseluler dan obat anti TB ketiga, juga cukup efektif. Pyrazinamide hanya digunakan untuk 2 bulan pertama pengobatan. Dosis: 15-30 mg/kg berat badan/hari Efek samping: hiperurisemia, hepatotoksitas, ruam, arthralgia, dan gangguan gastrointestinal.

4) Etambutol/Ethambutol Hydrochloride (EMB)

Etambutol bersifat bakteriostatik, tetapi bila dikombinasikan dengan INH dan rifampisin terbukti mencegah resistensi. Dosis: 15 mg/kg BB/hari, ulangi pengobatan mulai dari 25 mg/kg BB/hari selama 60 hari, kemudian dikurangi menjadi 15 mg/kg BB/hari. Efek samping: neuritis optik (yang dapat menyebabkan kebutaan) dan ruam.

5) Streptomisin

Streptomisin adalah salah satu obat anti-TB pertama yang ditemukan. Streptomisin adalah antibiotik aminoglikosida yang harus diberikan secara parenteral dan mencegah pertumbuhan mikroorganisme ekstraseluler. Dosis: 15 mg/kg berat badan/hari EFEK SAMPING: Toksisitas pada saraf kranial kedelapan dapat mengakibatkan disfungsi vestibular dan/atau gangguan pendengaran.

- 6) Obat anti TB yang aman untuk ibu hamil adalah isoniazid, rifampisin dan etambutol. Pengobatan TB memakan waktu setidaknya 6 bulan untuk mencegah berkembangnya resistensi obat. Oleh karena itu, WHO menerapkan strategi DOTS dengan penambahan petugas kesehatan yang fungsinya memantau secara ketat asupan obat pasien untuk memastikan kepatuhan (Sudoyo, 2015).

Panduan Obat Anti Tuberkulosis Paduan OAT yang digunakan di Indonesia terdiri dari beberapa kategori yaitu:

- 1) Kategori 1 yaitu 2(HRZE)/4(HR)3 atau 2(HRZE)/4(HR).
- 2) Kategori 2 yaitu 2 (HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3 atau 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)E.
- 3) Kategori anak yaitu 2(HRZ)/4(HR) atau 2HRZE(S)/4-10HR.
- 4) Paduan OAT untuk pasien TB Resisten Obat terdiri dari OAT lini ke-2 yaitu kanamisin, kapreomisin, levofloksasin, etionamide, sikloserin, moksifloksasin, PAS, bedaquilin, clofazimin, linezolid, delamanid

dan obat TBC baru lainnya serta OAT lini-1, yaitu pirazinamid and etambutol.

Pengobatan TBC dengan paduan OAT lini pertama yang digunakan di Indonesia dapat diberikan dengan dosis harian maupun dosis intermiten atau diberikan 3 kali perminggu dengan mengacu pada dosis terapi yang telah direkomendasikan.

Paduan OAT kategori 1 dan kategori 2 disediakan dalam bentuk paket obat kombinasi dosis tetap (OAT-KDT). Tablet OAT KDT ini terdiri dari kombinasi 2 dan 4 jenis obat dalam satu tablet. Dosisnya disesuaikan dengan berat badan pasien. Paduan ini dikemas dalam satu paket untuk satu pasien dalam satu masa pengobatan. .

Panduan OAT kategori anak disediakan dalam bentuk paket obat kombinasi dosis tetap (OAT-KDT). Tablet OAT KDT ini terdiri dari kombinasi 3 jenis obat dalam satu tablet. Dosisnya disesuaikan dengan berat badan pasien. Paduan ini dikemas dalam satu paket untuk satu pasien untuk satu masa pengobatan (Kemenkes RI, 2019).

2. Leukosit

Sel darah putih (leukosit) berwarna bening (translucent). Bentuknya lebih besar bila dibandingkan dengan sel darah merah (eritrosit), tetapi jumlahnya lebih sedikit. Dalam setiap 1 mm³ darah terdapat 4000-10.000 sel darah putih. Sel darah putih dibuat dalam sumsum tulang. Sel ini memiliki sebuah inti

yang dapat membelah menjadi banyak dan protoplasmanya berbulir atau bergranula (maka disebut granulosit). Kekurangan granulosit yaitu granulositopenia. Tidak adanya granulosit atau agranulositosis bisa disebabkan oleh obat tertentu, misalnya antibiotik (D'Hiru, 2013).

Beberapa jenis leukosit atau sel darah putih terdapat dalam darah. Leukosit pada umumnya dibagi menjadi granulosit yang mempunyai granula khas sedangkan agranulosit yang tidak memiliki granula khas. Granulosit terdiri dari neutrofil, eosinofil dan basofil. Agranulosit terdiri dari limfosit dan monosit. Leukosit merupakan sel darah, tetapi fungsinya lebih banyak dilakukan di dalam jaringan. Selama berada di dalam darah, leukosit hanya bersifat sementara mengikuti aliran darah ke seluruh tubuh. Apabila terjadi peradangan pada jaringan tubuh, leukosit akan bermigrasi, menuju jaringan yang mengalami radang dengan cara menembus dinding pembuluh darah (kapiler) (Kiswari, 2014).

Fungsi leukosit yaitu leukosit yang bersirkulasi dalam aliran darah berasal dari sumsum tulang. Selain leukosit, tetapi juga sel-sel darah merah dan trombosit, dihasilkan secara terus-menerus dalam keadaan normal, di dalam sumsum tulang dapat ditemukan banyak sekali leukosit yang belum matang dari berbagai jenis dan "pool" leukosit matang yang ditahan sebagai cadangan untuk dilepaskan ke dalam sirkulasi darah. Jumlah setiap jenis leukosit yang bersirkulasi dalam darah perifer dibatasi dengan ketat dan diubah "sesuai kebutuhan" jika timbul proses peradangan. Artinya dengan rangsangan

respons peradangan, sinyal umpan balik pada sumsum tulang mengubah laju produksi dan pengeluaran satu jenis leukosit atau lebih ke dalam aliran darah (Kiswari, 2014).

Leukosit terdiri dari beberapa komposisi bentuk sel yang meliputi limfosit, monosit, basofil, eosinofil dan neutrofil. Diantara kelimanya, neutrofil memiliki proporsi yang paling banyak dalam sel darah putih. Neutrofil akan berwarna ungu dengan pengecatan netral (campuran asam-basa; asam:merah; basa: biru) sedangkan dengan pewarna asam (eosin) akan terlihat berwarna merah. Sementara sel basofil menyerap pewarna basa sehingga warnanya menjadi biru (D'Hiru, 2013).

3. Respon Imun Non Spesifik

Sistem imun atau kekebalan adalah kumpulan sel, molekul, dan jaringan yang melawan infeksi. Tubuh membutuhkan sistem kekebalan untuk mempertahankan integritasnya terhadap kemungkinan bahaya yang ditimbulkan oleh berbagai zat di lingkungan. Respon imun adalah respon terkoordinasi dari sel, molekul, dan zat lain terhadap mikroorganisme (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009).

Sistem imun atau kekebalan dibagi menjadi dua kategori, sistem kekebalan spesifik dan sistem kekebalan nonspesifik. Sistem kekebalan non-spesifik adalah garis pertahanan pertama tubuh terhadap berbagai serangan mikroba dan karena itu dapat merespons dengan segera. Pada saat yang sama,

sistem imun spesifik memerlukan waktu untuk mengenali antigen sebelum memberikan responnya (Prawesti, 2016).

Sistem imun nonspesifik fisiologis adalah bagian tubuh yang normal, selalu ada pada individu yang sehat, siap menghalangi masuknya mikroorganisme ke dalam tubuh dan mengeliminasinya dengan cepat. Jumlah ini dapat meningkat dengan adanya infeksi, misalnya jumlah sel darah putih meningkat selama fase akut banyak penyakit. Sistem kekebalan non-spesifik tidak menargetkan mikroorganisme tertentu, tetapi hadir dan siap berfungsi sejak lahir. Mekanisme ini tidak spesifik untuk zat asing dan melindungi tubuh dari banyak patogen potensial. Sistem ini merupakan garis pertahanan pertama terhadap berbagai serangan mikroba dan dapat memberikan respon segera (Baratawidjaja dan Renggaris. 2009).

Sistem kekebalan nonspesifik meliputi pertahanan fisik/mekanis, pertahanan biokimia, pertahanan humoral, dan pertahanan seluler. Pertahanan tubuh adalah garis pertahanan pertama melawan infeksi dan termasuk kulit, selaput lendir, silia saluran napas, batuk dan bersin. Pertahanan biokimia termasuk lisozim, sekresi kelenjar sebaceous, asam lambung, laktoferin, dan asam neuraminic. Pertahanan humoral meliputi komplemen, APP, mediator turunan lipid, dan sitokin. Pertahanan seluler termasuk fagosit, sel pembunuh alami, sel mast dan eosinofil. Sel-sel kekebalan ini dapat ditemukan di sirkulasi atau di jaringan. Contoh sel yang dapat ditemukan dalam sirkulasi

adalah neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, sel T, sel B, sel NK, sel darah merah, dan trombosit (Baratawidjaja dan Renggaris. 2009).

4. Fagosit Polimorfonuklear

Fagosit Polimorfonuklear atau polimorf atau granulosit dibentuk di dalam sumsum tulang, perkembangan ini kira-kira memerlukan waktu 2 minggu. Bila dilepaskan ke dalam sirkulasi darah, maka waktu paruhnya dalam sirkulasi kira-kira 6 jam. setiap milimeter kubik darah terdapat kira-kira 5000 neutrofil, dan kira-kira 100 kali dari jumlah ini bertahan dalam sumsum tulang sebagai bentuk matang yang siap untuk dikeluarkan bila ada sinyal. Walaupun bemiliar-miliar neutrofil diganti setiap hari oleh sumsum tulang, namun pelepasan dan produksinya diatur dengan ketat sekali.

Pada saat dilepaskan ke dalam aliran darah, neutrofil polimorfonuklear biasanya tidak mampu melakukan pembelahan sel lebih lanjut atau menyintesis enzim-enzim selular yang bermakna. Granula yang banyak sekali yang terlihat dalam sitoplasmanya neutrofil sebenarnya merupakan enzim yang terikat membran, yaitu lisosom yang dihasilkan selama pematangan sel. Enzim-enzim ini terdiri dari berbagai hidrolase, termasuk protease. Selain itu, yang berhubungan dengan granula adalah berbagai zat antimikroba. Jadi, neutrofil polimorfonuklear yang matang adalah kantong yang mengandung banyak enzim dan partikel-partikel antimikroba.

Neutrofil polimorfonuklear mampu bergerak aktif seperti amoeba dan mampu menelan berbagai zat dengan proses yang disebut fagositosis. Neutrofil mendekati partikel (misalnya bakteri) yang akan difagositosis, mengalirkan sitoplasmanya mengelilingi partikel tersebut dan akhirnya mengambil partikel ke dalam bungkus sitoplasmanya pada vesikel yang terikat membran yang menonjol ke luar dari membran sel neutrofil. Proses fagositosis dibantu oleh zat-zat tertentu yang melapisi objek untuk dicerna dan membuatnya lebih mudah dimasukkan oleh leukosit. Zat yang mempermudah leukositosis ini dinamakan opsonin, mencakup imunoglobulin (antibodi) dan komponen-komponen sistem komplemen. Setelah mencerna partikel dan memasukkannya ke dalam sitoplasma dalam vakuola fagositosis atau fagosom, tugas berikutnya adalah mematikan partikel. Mematikan agen-agen yang hidup itu diselesaikan melalui berbagai cara, yaitu perubahan pH di dalam sel setelah fagositosis, melepaskan zat-zat antibakteri ke dalam vakuola fagositosis, dan pembentukan zat antibakteri seperti hidrogen peroksida sebagai hasil proses metabolisme sel yang dimulai setelah proses fagositosis. Pencernaan partikel yang terkena fagositosis itu umumnya diselesaikan di dalam vakuola dengan penyatuan lisosom dan fagosom. Enzim-enzim pencernaan yang sebelumnya tidak aktif, kemudian diaktifkan di dalam fagolisosom yang mengakibatkan pencernaan objek secara enzimatik.

Dalam keadaan tertentu, enzim-enzim pencernaan dan metabolik oksigen dari neutrofil dapat dilepaskan ke dalam jaringan hospes bukan ke dalam

fagolisosom intraseluler. Jika ini terjadi, maka enzim-enzim neutrofil itu menjadi agen yang poten bagi cedera ringan. Pelepasan keluar sel ini terjadi pada kematian dan disintegrasi neutrofil, hal ini terjadi setelah fagositosis kristal-kristal tertentu seperti urat oleh neutrfoil (sebab fagositosis kristal-kristal ini disusul oleh pecahnya fagolisosom); dan juga terjadi jika neutrofil mencoba untuk menelan kompleks-kompleks imun dalam keadaan-keadaan tertentu (Kiswari, 2014).

5. Neutrofil

a. Morfologi Neutrofil

Neutrofil adalah jenis leukosit yang paling banyak di antara jenis-jenis leukosit. Ada dua macam jenis neutrofil yaitu neutrofil stab (batang) dan neutrofil segmen. Neutrofil segmen sering disebut juga neutrofil polimorfonuklear. Disebut demikian karena inti selnya terdiri atas beberapa segmen (lobus) yang bentuknya bermacam-macam dan dihubungkan dengan benang kromatin. Jumlah segmen neutrofil adalah sebanyak 3-6, bila lebih dari 6 disebut dengan neutrofil hipersegmen. Granula sitoplasmanya tampak tipis dengan prosedur pewarnaan pada umumnya. Neutrofil batang (sering disebut neutrofil tapal kuda) mempunyai inti berbentuk tapal kuda. Neutrofil batang merupakan bentuk muda dari neutrofil segmen. Sering dengan proses pematangan, bentuk intinya akan bersegmen dan menjadi neutrofil segmen (Kiswari, 2014).

b. Fungsi Neutrofil

Fungsi utama neutrofil adalah sebagai fagositosis, pada umumnya terhadap bakteri. Neutrofil merupakan bentuk pertahanan tubuh yang utama untuk melawan bakteri. Bakteri yang mati obat-obat antimikroba ternyata mengandung granula-granula. Neutrofil bersikulasi di dalam darah kira-kira selama 10 jam dan dapat hidup selama 1-4 hari pada saat berada di dalam jaringan ekstrasvaskular. Sekali bermigrasi menuju jaringan ekstrasvaskular, neutrofil tidak dapat kembali lagi ke dalam darah. Populasi neutrofil di sepanjang permukaan endotel pembuluh darah (marginating pool) dapat dengan cepat berubah pada saat terjadi stres atau infeksi (Kiswari, 2014).

Neutrofil mempunyai granula primer atau azurofilik dan granula sekunder atau spesifik. Granula azurofilik mengandung hidrolase, mieloperoksidase, elastase, katepsin dan lisozim. Granula sekunder pada neutrofil mengandung lisozim, kolagenase dan laktoferin. Kandungan granula tersebut menghancurkan bahan asing terutama melalui enzim hidrolase. Enzim-enzim tersebut dapat mencerna komponen membran sel bakteri. Beberapa enzim dapat merusak protein mantel atau envelop membran virus (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009).

c. Jumlah neutrofil

Neutrofil mempunyai jumlah yang paling banyak diantara jenis leukosit lainnya. Presentase jumlah neutrofil segmen dalam darah yaitu 50-70% dan jumlah absolutnya yaitu 1500-8000 sel/ml sedangkan presentase jumlah neutrofil batang dalam darah yaitu 2-6% dan jumlah absolutnya yaitu ≤ 1300 sel/ml (Kiswari, 2014).

d. Neutrofilia

Neutrofilia adalah terjadinya peningkatan netrofil yang merupakan respons terhadap infeksi. Sedangkan granulositosis menyatakan peningkatan granulosit. Neutrofilia juga terjadi sesudah keadaan stres seperti kerja fisik berat atau penyuntikan.

Jika terjadi reaksi neutrofil memasuki daerah infeksi kronis, sumsum tulang akan melepaskan sumber cadangannya dan menimbulkan peningkatan granulopoiesis. Karena kebutuhan yang meningkat ini, bentuk netrofil immatur yaitu dinamakan pergeseran ke kiri (D' Hiru, 2013).

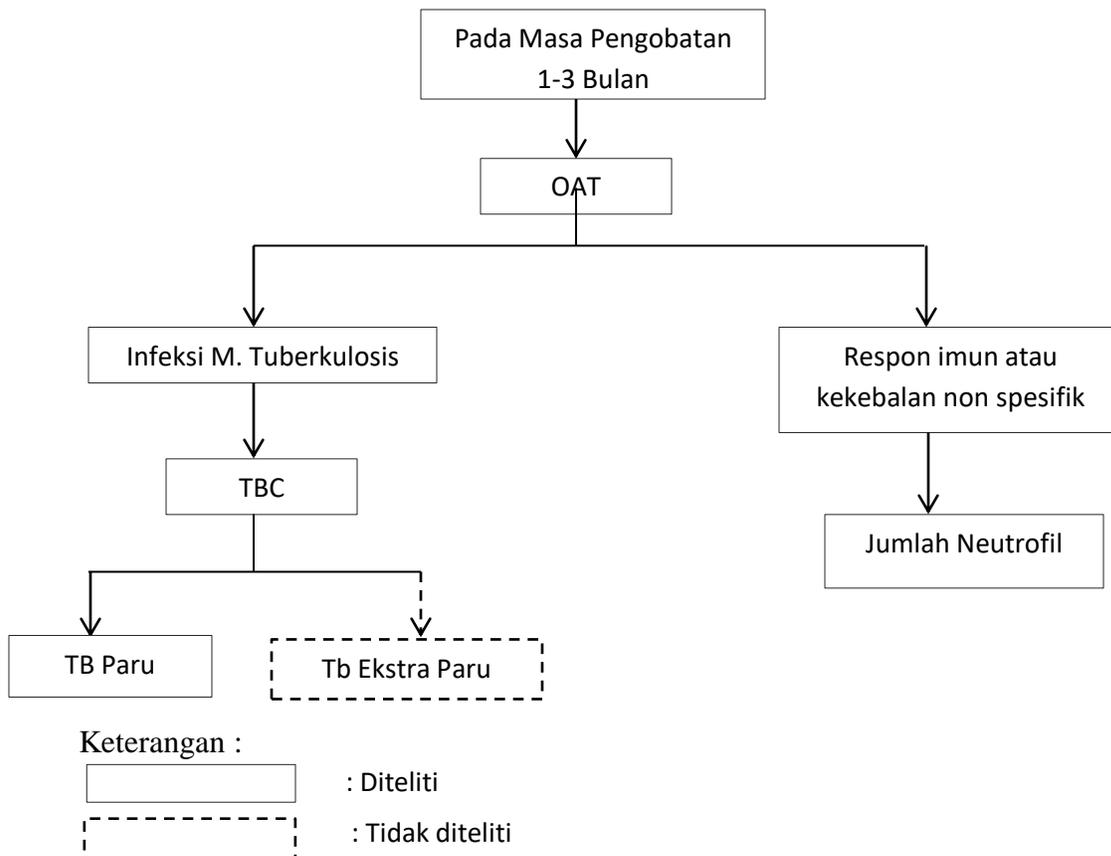
e. Neutropenia

Neutropenia didefinisikan sebagai berkurangnya jumlah mutlak neutrofil (neutrofil segmen dan batang) kurang dari 1500/ μ l. Istilah agranulositosis kadang - kadang digunakan untuk mengindikasikan tingkat keparahan neutropenia (Kiswari, 2014).

f. Metode pemeriksaan neutrofil

Jumlah neutrofil dapat ditentukan oleh jenis jumlah sel darah putih. Jumlah sel darah putih diferensial dirancang untuk menghitung persentase berbagai jenis sel darah putih dalam darah tepi. Penghitungan jenis sel darah putih dapat dilakukan dengan metode apusan darah tepi dan secara otomatis menggunakan hematology analyzer. Jika didapatkan hasil yang tidak normal dari perhitungan otomatis, maka diperlukan perhitungan manual dengan menggunakan apusan darah tepi (Kiswari, 2014).

B. Kerangka teori



Gambar 1. Kerangka teori

C. Pertanyaan penelitian

Bagaimanakah Gambaran Jumlah Neutrofil Pasien Tuberkulosis Pada Pengobatan Non-Mdr (Multi Drug Resisten) Selama 1-3 Bulan Di RSUD Dr. Tjitrowardojo ?