

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Tuberkulosis

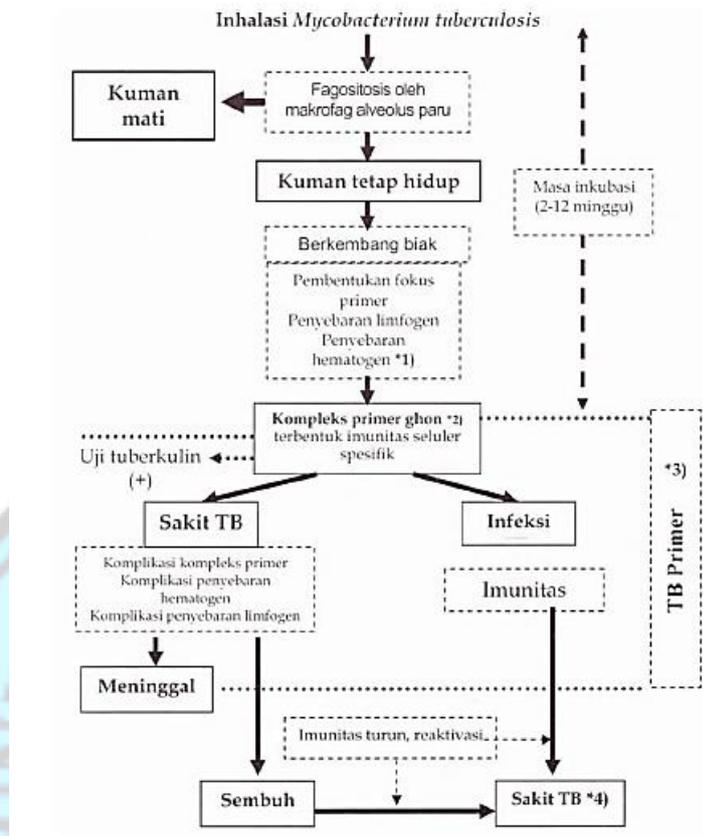
Tuberkulosis (TB) adalah penyakit akibat infeksi *Mycobacterium tuberculosis* sistemis. Hampir semua organ tubuh dapat terinfeksi penyakit ini, dengan lokasi terbanyak di paru yang biasanya merupakan lokasi infeksi primer. Penyakit ini apabila tidak diobati atau pengobatannya tidak tuntas dapat menimbulkan komplikasi berbahaya hingga kematian (Mansjoer, 2016; Kemenkes RI, 2016).

Kebanyakan infeksi TB terjadi melalui udara, yaitu melalui inhalasi droplet saluran nafas yang mengandung bakteri – bakteri basil tuberkel yang berasal dari orang yang terinfeksi. Basil tuberkel yang mencapai permukaan alveolus biasanya diinhalasi sebagai suatu unit yang terdiri dari satu sampai tiga basil. Setelah berada dalam ruang alveolus, biasanya di bagian bawah lobus atas paru atau di bagian atas lobus bawah, basil tuberkel membangkitkan reaksi peradangan. Leukosit polimorfonuklear tampak pada tempat tersebut dan memfagosit bakteri tersebut, namun tidak membunuh organisme tersebut. Sesudah hari pertama, leukosit diganti oleh makrofag. Alveoli yang terserang akan mengalami konsolidasi. Bakteri terus difagosit atau berkembang biak di dalam sel. Basil juga menyebar melalui getah bening menuju ke kelenjar getah bening regional. Makrofag yang mengadakan infiltrasi menjadi lebih panjang dan sebagian bersatu sehingga membentuk sel

tuberkel epiteloid, yang dikelilingi oleh limfosit. Reaksi ini biasanya membutuhkan waktu 10 sampai 20 hari (Price dan Standridge, 2006).

Bakteri yang bersarang pada jaringan paru akan membentuk sarang tuberkulosis pneumoni kecil dan disebut sarang primer atau fokus Ghon. Sarang primer akan menyebabkan peradangan saluran getah bening menuju hilus dan diikuti pembesaran kelenjar getah bening hilus. Semua proses tersebut membutuhkan waktu 3-8 minggu. Kompleks primer ini selanjutnya dapat menjadi sembuh sama sekali tanpa meninggalkan cacat atau sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas berupa garis-garis fibrotik, kalsifikasi di hilus dan dapat terjadi reaktivasi lagi karena bakteri yang dormant berkomplikasi dan menyebar (Amir dan Bahar, 2009).

Bakteri yang dorman akan muncul bertahun-tahun kemudian sebagai infeksi endogen menjadi tuberkulosis dewasa. TB sekunder ini dimulai dengan sarang dini yang berlokasi di region atas paru. Sarang dini ini mula-mula juga berbentuk tuberkel yakni suatu granuloma yang dikelilingi oleh sel-sel limfosit dan berbagai jaringan ikat. Sarang dini yang meluas sebagai granuloma berkembang menghancurkan jaringan ikat sekitar dan bagian tengahnya mengalami nekrosis menjadi lembek membentuk suatu massa yang rapuh, berbutir, berlemak, putih kuning seperti keju (nekrosis kaseosa). Jaringan tersebut apabila dibatukkan, akan menimbulkan kavitas (Amir dan Bahar, 2009). Bagan Patogenesis TB tercantum pada Gambar 1.



Gambar 1. Bagan Patogenesis TB (Depkes – IDAI, 2008)

Sumber penularan adalah pasien TB BTA positif melalui percik relik dahak yang dikeluarkannya. Pasien TB dengan pemeriksaan BTA negatif bukan berarti dahak tidak mengandung bakteri. Hal tersebut dapat terjadi karena jumlah bakteri yang terkandung dalam contoh uji ≤ 5.000 bakteri/cc dahak sehingga sulit dideteksi melalui pemeriksaan mikroskopis langsung. Pasien TB dengan BTA negatif juga masih memiliki kemungkinan menularkan penyakit TB. Tingkat penularan pasien TB BTA positif adalah 65%, pasien TB BTA negatif dengan kultur negatif dan foto toraks positif adalah 17%. Infeksi akan terjadi apabila orang lain menghirup udara yang mengandung percik relik dahak yang infeksius tersebut. Ketika batuk atau

bersin, pasien menyebarkan bakteri ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*/ percik renik). Sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3000 percikan dahak (Kemenkes RI, 2014).

Gejala utama pasien TB paru adalah batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur dengan darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, malaise, berkeringat saat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan. Gejala-gejala tersebut dapat dijumpai pula pada penyakit paru selain TB, seperti bronkiektasis bronkitis kronis, asma, kanker paru dan lain-lain. Prevalensi TB di Indonesia saat ini masih tinggi, sehingga setiap orang yang datang ke sarana pelayanan kesehatan dengan gejala tersebut dianggap sebagai tersangka (suspek) pasien TB, dan perlu dilakukan pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung (Peraturan Menteri Kesehatan, 2013).

Tuberkulosis menurut letaknya dibagi menjadi dua yaitu TB paru dan TB ekstra paru. TB paru merupakan penyakit infeksi *M. tuberculosis* yang menyerang parenkim paru. Berdasarkan hasil pemeriksaan dahak dengan pewarnaan basil tahan asam, dibagi menjadi TB paru BTA positif dan TB paru BTA negatif. TB paru BTA positif setidaknya 2 dari 3 spesimen dahak menunjukkan hasil BTA positif, kelainan radiologik menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif, dan biakan positif. TB paru BTA negatif menunjukkan hasil negatif pada 3 kali pemeriksaan dahak, gambaran klinik dan kelainan radiologik menunjukkan tuberkulosis aktif serta tidak merespons dengan pemberian antibiotik spektrum luas, dan biakan positif.

Berdasarkan tipe penderita dibagi menjadi kasus baru, kasus kambuh, kasus pindahan, kasus lalai berobat, kasus gagal, dan kasus kronik. Kasus baru yaitu penderita belum pernah mendapatkan pengobatan dengan obat anti tuberkulosis (OAT) atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (30 dosis harian). Kasus kambuh (*relapse*) yaitu penderita yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan OAT dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, kemudian kembali lagi berobat dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif /biakan positif. Kasus pindahan (*transfer in*) yaitu penderita yang mendapatkan pengobatan di suatu kabupaten dan kemudian pindah berobat. Kasus lalai berobat yaitu penderita yang sudah berobat kurang lebih 1 bulan, dan berhenti, kemudian datang kembali berobat. Kasus gagal yaitu penderita BTA positif yang masih tetap positif /kembali menjadi positif pada akhir bulan ke-5 /penderita dengan hasil BTA negatif gambaran radiologik positif menjadi BTA positif pada akhir bulan ke-2 pengobatan. Sedangkan, TB ekstra paru merupakan penyakit infeksi *M. tuberculosis* yang menyerang organ selain parenkim paru seperti pleura, selaput otak, selaput jantung (perikardium), kelenjar limfa, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, dan alat kelamin (Depkes RI, 2007).

Prinsip pengobatan tuberkulosis paru adalah penggunaan *multidrug regimen* sebagai langkah pencegahan resistensi tuberkulosis terhadap obat. Pengobatan ini memakan waktu minimal sekitar 6 bulan. Obat anti tuberkulosis (OAT) dibagi menjadi dua golongan besar yaitu obat utama/lini pertama dan obat tambahan/lini kedua. Jenis OAT lini pertama meliputi isoniazid (H), etambutol (E), streptomisin (S), pirazinamid (Z), rifampisin (E), dan tioasetazon (T). Sedangkan

jenis obat yang termasuk obat anti tuberkulosis lini kedua adalah etionamid, sikloserin, PAS, amikasin, kanamisin, kapreomisin, siprofloksasin, ofloksasin, klofazimin, dan rifabutin (Djojodibroto, 2012). Obat yang digunakan untuk tuberkulosis digolongkan atas dua kelompok yaitu kelompok obat primer dan obat sekunder. Kelompok obat primer, yaitu isoniazid, rifampisin, etambutol, streptomisin, dan pirazinamid, memperlihatkan efektivitas yang tinggi dengan toksisitas yang dapat diterima. Sebagian besar penderita dapat disembuhkan dengan obat-obat tersebut. Walaupun demikian, kadang terpaksa digunakan obat lain yang kurang efektif karena pertimbangan resistensi atau kontraindikasi pada penderita. Obat antituberkulosis sekunder adalah etionamid, paraaminosalisilat, sikloserin, amikasin, kapreomisin, dan kanamisin. (Departemen Kesehatan RI, 2007)

Pengobatan dengan OAT untuk kasus baru tuberkulosis menggunakan kategori 1 (2HRZE/4H3R3) sesuai dengan Program Nasional Penanggulangan Tuberkulosis tahun 2007. Tahap intensif terdiri dari Isoniasid (H), Rifampisin (R), Pirasinamid (Z) dan Etambutol (E). Obat-obat tersebut diberikan setiap hari selama 2 bulan (2HRZE). Kemudian diteruskan dengan tahap lanjutan yang terdiri dari Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) diberikan tiga kali dalam seminggu selama 4 bulan (4H3R3). Obat yang diberikan untuk penderita baru TB Paru BTA positif, penderita TB Paru BTA negatif *Rontgen* positif dan penderita TB Ekstra Paru berat (Departemen Kesehatan RI, 2007).

Menurut Amin dan Bahar (2014), berikut merupakan dosis obat yang dipakai di Indonesia :

Tabel 2.1 Dosis Obat yang dipakai di Indonesia

Nama Obat	Dosis Harian		Dosis Berkala 3x Seminggu
	BB < 50Kg	BB > 50 Kg	
Isoniazid	300mg	400 mg	600 mg
Rifampisin	450 mg	600 mg	600 mg
Pirazinamid	1.000 mg	2.000 mg	2-3 g
Streptomisin	750 mg	1.000 mg	1.000 mg
Etambutol	750 mg	1.000 mg	1-1,5 g
Etionamid	500 mg	750 mg	-
PAS	9 g	10 g	-

Apabila pada akhir tahap intensif pengobatan penderita baru BTA positif dengan kategori 1 hasil pemeriksaan dahak masih BTA positif diberikan obat sisipan (HRZE) setiap hari selama 1 bulan (Departemen Kesehatan RI, 2007). Terdapat panduan pengobatan berupa metode DOTS (*directly Observed Treatment Short Course*) yang dilakukan dengan pengawasan ketat untuk memastikan kepatuhan pasien dalam minum obat. WHO telah menetapkan regimen pengobatan standar yang membagi pasien menjadi empat kategori menurut definisi kasus tersebut tercantum pada Tabel 2.3 dan efek samping obat tercantum pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 OAT Lini Pertama

Jenis	Sifat	Efek Samping
Isoniazid (H)	Bakterisidal	Neuropati perifer, psikosis toksis, gangguan fungsi hati, kejang, agranulositosis, anemia aplastik, anemia, trombositopenia, eosinophilia methemoglobinemia
Rifampisin (R)	Bakterisidal	<i>Flu syndrome</i> , gangguan gastrointestinal, urine berwarna merah, gangguan fungsi hati, trombositopeni, demam, <i>skin rash</i> , sesak nafas, anemia hemolitik, leukopenia transien
Pirazinamid (Z)	Bakterisidal	Gangguan gastrointestinal, gangguan fungsi hati, gout arthritis, anemia sideroblastic
Streptomisin (S)	Bakterisidal	Nyeri di tempat suntikan, gangguan keseimbangan dan pendengaran, renjatan anafilaktik, anemia, agranulositosis, trombositopeni
Etambutol (E)	Bakteriostatik	Gangguan penglihatan, buta warna, neuritis perifer

Sumber : Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis 2014

Tabel 2.3 Regimen Obat

Kategori	Pasien TB	Regimen	
		Fase Awal	Fase Lanjutan
1	TBP sputum BTA positif baru, TBP berat, TB-ekstra paru berat, TBP BTA negatif	2 SHRZ (EHRZ)	6HE
		2 SHRZ (EHRZ)	4HR
		2 SHRZ (EHRZ)	4H3R3
2	Relaps, kegagalan pengobatan, kembali ke <i>default</i>	2 SHRZ/ 1HRZE	5 H3R3E3
		2 SHRZ/ 1 HRZE	5HRE
3	TBP sputum BTA negative, TB ekstra paru menengah berat	2 HRZ atau 2H3R3Z3	6 HE
		2 HRZ atau 2 H3R3Z3	2 HR/ 4H
		2 HRZ atau 2 H3R3Z3	2 H3R3/ 4H
4	Kasus TB kronik (masih BTA positif setelah pengobatan ulang disupervisi)	Tidak dapat diaplikasikan (mempertimbangkan menggunakan obat-obatan barisan kedua)	

TB = TB; TBP = Tuberkulosis paru; S = Streptomisin; H = Isoniazid; R = Rifampisin; Z = Pirazinamid; E = Etambutol. Baca Regimen, misalnya : 2 SHRZ (EHRZ)/ 4 H3R3 menunjukkan sebuah regimen untuk 2 bulan pengobatan dengan etambutol, rifampisin dan pirazinamid yang diberikan setiap hari yang diikuti dengan 4 bulan isoniazid dan rifampisin yang diberikan setiap hari atau 3x seminggu (Amir dan Bahar, 2014).

Tatalaksana pengobatan TB dengan jangka waktu yang lama sering menimbulkan efek samping. Pada awal pengobatan, granulosit akan meningkat jumlahnya karena proses eliminasi infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Limfosit akan mengalami penurunan dikarenakan Tuberkulosis yang aktif menyebabkan total limfosit T dan total Sel B menurun sebagai akibat penurunan sel T4. *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan penurunan fungsi leukosit terutama fagositosis, sehingga butuh pengobatan selama minimal 6 bulan dengan antimikroba untuk meningkatkan fungsinya kembali. Seiring dengan berlangsungnya pengobatan maka jumlah granulosit akan menurun dan jumlah limfosit akan kembali normal. Selama pengobatan itu berlangsung, obat anti tuberkulosis dapat dianggap sebagai antigen oleh tubuh dan memicu terbentuknya antibodi yang selanjutnya akan mengakibatkan reaksi alergi maupun hipersensitivitas (Oehadin, 2009 ; Andra, 2017).

Leukosit

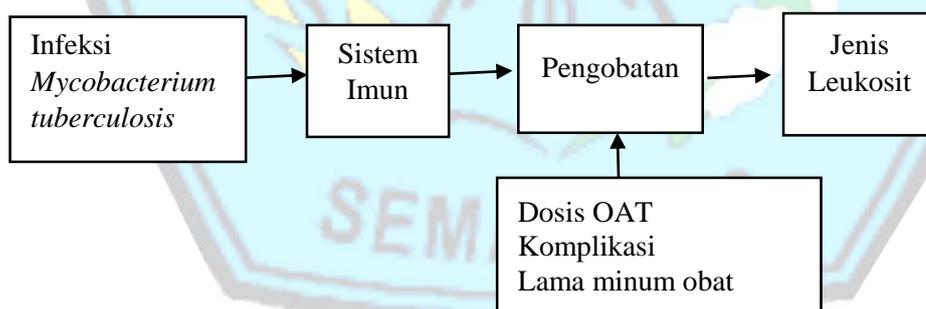
Sel darah putih atau disebut juga leukosit merupakan unit sistem pertahanan tubuh yang bergerak aktif. Leukosit merupakan bagian dari darah. Darah berfungsi dalam mengangkut oksigen, zat gizi sisa hasil metabolisme dari jantung keseluruhan tubuh dan kembali lagi ke jantung (Winarto, 2014).

Leukosit sebagian dibentuk di sumsum tulang dan sebagian lagi di jaringan limfe. Setelah dibentuk sel-sel tersebut diangkut dalam darah menuju bagian tubuh yang membutuhkannya. Fungsi utama dari leukosit yaitu secara khusus dikirim menuju daerah yang mengalami infeksi dan mengalami peradangan, dengan demikian leukosit dapat melindungi tubuh dari benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Jumlah leukosit lebih sedikit dibanding eritrosit dan trombosit. Nilai normal jumlah leukosit pada orang dewasa sekitar $4.500 - 10.000/\text{mm}^3$. Nilai normal apusan darah tepi setiap jenis-jenis leukosit adalah Eosinofil (1% - 3%), Basofil (0% - 1%), Neutrofil (50% - 70%), Limfosit (20% - 40%), dan Monosit (2% - 8%) (Anderson, 2006 ; Sofro, 2012)

Berdasarkan bentuk intinya, leukosit terbagi dalam dua kelompok yaitu granulosit dan agranulosit. Granulosit yang terdiri dari neutrofil, eosinofil dan basofil, sedangkan agranulosit yang terdiri dari limfosit dan monosit (Sofro, 2012). Basofil mengeluarkan 2 zat kimia yaitu histamin penting dalam respon alergi dan heparin membantu membersihkan partikel lemak darah. Eosinofil khusus menyerang cacing parasitik dan berperan dalam reaksi alergi. Neutrofil spesialis fagositik yang penting untuk memakan bakteri dan debris. Limfosit yang membentuk pertahanan tubuh terhadap invasi bakteri, virus, dan sasaran lain yang

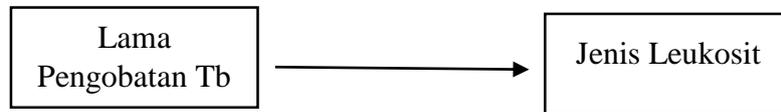
telah terprogram untuknya. Perangkat pertahanan yang dimiliki limfosit antara lain adalah antibodi dan respon imun seluler. Monosit yang setelah keluar dari pembuluh, kemudian berdiam di jaringan dan membesar untuk menjadi fagosit jaringan yang disebut makrofag (Kiswari, 2014). OAT telah diketahui dapat menimbulkan berbagai macam efek kelainan hematologis. Pada penderita tuberkulosis yang akan mendapat OAT, sebaiknya dilakukan pemeriksaan hematologis awal sebagai data dasar. Pada pemberina OAT sebaiknya dilakukan pemantauan pemeriksaan hematologis untuk mendeteksi adanya efek samping tersebut. Obat Isoniazid, rifampisin dapat menimbulkan kelainan yaitu leukopenia yang merupakan gangguan penurunan leukosit di bawah $4000/\text{mm}^3$. Pada umumnya leukopenia disebabkan karena penurunan jumlah neutrofil (neutropeni). Pada leukopenia berat, penurunan jumlah neutrofil disertai dengan penurunan limfosit dan monosit (Marfunga, 2015).

Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

Hipotesis Penelitian

Ada hubungan lama pengobatan tuberkulosis terhadap jenis leukosit.

