

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1 Pengertian Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) paru adalah penyakit radang parenkim paru karena infeksi kuman *M. tuberculosis*. TB paru termasuk suatu pneumonia, yaitu pneumonia yang disebabkan oleh *M. tuberculosis* (Djojodibroto, 2007).

TB merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh species bacillus yakni kelompok *Mycobacterium* termasuk *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, dan *M. microti*. *M. tuberculosis* adalah yang paling sering menyebabkan penyakit pada manusia. Kebanyakan TB menyerang paru-paru namun infeksi juga dapat menyebar melalui darah dan sistem limfatik menuju bagian tubuh lain seperti sistem saraf pusat, ginjal, dan tulang belakang (Saenz, 2009).

Walaupun pengobatan TB yang efektif sudah tersedia namun sampai saat ini TB masih tetap menjadi problem kesehatan dunia yang utama. Pada bulan Maret 1993 WHO mendeklarasikan TB sebagai *global health emergency*. TB dianggap sebagai masalah penting karena lebih kurang 1/3 penduduk dunia terinfeksi oleh *M. tuberculosis*. Pada tahun 1998 ada 3.617.047 kasus TB yang tercatat diseluruh dunia (PDPI, 2006).

Sebagian besar dari kasus TB ini (95%) dan kematiannya (98%) terjadi di negara-negara yang sedang berkembang. Di antara penderita TB 75% berada pada usia produktif yaitu 20-49 tahun. Penduduk yang padat dan rendahnya sanitasi menyebabkan tingginya prevalensi sehingga lebih dari 65% dari kasus-kasus TB baru dan kasus kematian TB muncul di Asia. Alasan utama yang muncul atau meningkatnya penyakit TB global ini dipicu oleh (PDPI, 2006):

1. Kemiskinan pada berbagai penduduk
2. Meningkatnya penduduk dunia
3. Perlindungan kesehatan yang tidak mencukupi
4. Tidak memadainya pendidikan mengenai penyakit TB
5. Meningkatnya jumlah tuna wisma dan kurangnya biaya pendidikan

Adapun tanda dan gejala yang muncul pada pasien TB yakni pasien biasanya mengalami penurunan berat badan, kelelahan, batuk produktif, demam, dan berkeringat pada malam hari, dan Frankhemoptisis (mengeluarkan dahak berdarah). Dari hasil pemeriksaan fisik diperoleh hasil kurang peka pada perkusi dada, ritme jantung tidak teratur, dan peningkatan vokal sering diamati pada auskultasi. Pada tes laboratorium terjadi peningkatan moderat sel darah putih (WBC) dengan dominasi limfosit. Hasil radiografi dada menunjukkan nodulardi daerah lobus apikal atas atau segmen lobus superior bawah dan kavitasi yang mungkin menunjukkan tingkat udara-cairan sebagai infeksi yang berlangsung (Peloquin, 2008).

2.1.2 Etiologi Tuberkulosis

Sebagian besar kuman terdiri atas asam lemak (lipid). Lipid inilah yang membuat kuman lebih tahan terhadap asam dan lebih tahan terhadap gangguan kimia dan fisik. Kuman ini tahan hidup pada udara kering maupun dalam keadaan dingin (dapat tahan bertahun-tahun dalam lemari es). Hal ini terjadi karena kuman berada dalam sifat dorman. Dari sifat dorman ini kuman dapat bangkit kembali dan menjadikan tuberkulosis aktif kembali. Sifat lain kuman adalah aerob. Sifat ini menunjukkan bahwa kuman lebih menyenangi jaringan yang tinggi kandungan oksigennya. Dalam hal ini tekanan bagian apikal paru-paru lebih tinggi dari pada bagian lainnya, sehingga bagian apikal ini merupakan tempat predileksi penyakit tuberkulosis (Depkes RI, 2007).

Faktor resiko terjadinya tuberkulosis yaitu (Santosa, 2006):

- Umur

Dengan bertambahnya umur, tentunya akan diikuti dengan menurunnya daya tahan tubuh seseorang. Tentu saja ini menjadi celah untuk penyakit ini menjangkiti seseorang. Selain itu, kemampuan kuman TB menjadi aktif juga meningkat sesuai dengan bertambahnya umur *host*. Insiden tertinggi tuberkulosis paru biasanya mengenai usia dewasa. Di Indonesia diperkirakan 75% penderitanya adalah usia 15-50 tahun. Usia produktif rentan mengalami *MDR-TB*. Menurut Waren, 1994 dalam Suarni, 2009 resiko untuk terinfeksi TB dapat dikatakan seperti halnya kurva terbalik, yakni tinggi ketika awalnya, menurun ketika di atas dua tahun hingga dewasa memiliki daya tangkal terhadap TB dengan baik. Puncaknya tentu

dewasa muda dan menurun kembali ketika seseorang atau kelompok menjelang usia tua.

- Jenis kelamin

Pada tahun 1996 jumlah penderita TB paru laki-laki hampir dua kali lipat dibandingkan jumlah penderita TB paru pada wanita, yaitu 42,34% pada laki-laki dan 28,9 % pada wanita. Ini berhubungan dengan faktor kebiasaan merokok yang lebih banyak dilakukan laki-laki daripada perempuan.

- Pendidikan

Pendidikan tentunya berpengaruh terhadap bagaimana seseorang menjaga kesehatan dan gaya hidupnya. Seseorang yang memiliki tingkat pendidikan yang cukup tentunya akan mempunyai perilaku hidup yang bersih dan sehat.

- Merokok

Kebiasaan merokok dapat meningkatkan resiko untuk terkena penyakit TB. Ini berkaitan dengan kerusakan organ pernapasan yang menyebabkan penurunan kekebalan tubuh, khususnya bagian organ paru.

- Sanitasi

Sebenarnya cukup mudah untuk mencegah dan penanggulangan dari penyakit ini. Karena sifat dari kuman TB ini adalah mudah mati oleh cahaya matahari. Sayangnya, di Indonesia kepadatan penduduk menyebabkan tempat tinggal yang terlalu rapat. Hal ini membuat cahaya matahari sulit untuk langsung sampai kedalam ruang.

- Status gizi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa orang dengan status gizi kurang mempunyai resiko 3,7 kali untuk menderita TB paru berat dibandingkan dengan orang yang status gizinya cukup atau lebih. Kekurangan gizi pada seseorang akan berpengaruh terhadap kekuatan daya tahan tubuh dan respon imunologik terhadap penyakit.

Cara penularan penyakit tuberkulosis dapat terjadi dengan (Depkes RI, 2008):

- o Sumber penularan adalah pasien TB BTA (Bakteri Tahan Asam) positif.
- o Pada waktu batuk atau bersin, pasien menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*). Sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3000 percikan dahak.
- o Umumnya penularan terjadi dalam ruangan dimana percikan dahak berada dalam waktu yang lama. Ventilasi dapat mengurangi jumlah percikan, sementara sinar matahari langsung dapat membunuh kuman. Percikan dapat bertahan selama beberapa jam dalam keadaan yang gelap dan lembab.
- o Daya penularan seorang pasien ditentukan oleh banyaknya kuman yang dikeluarkan dari parunya. Makin tinggi derajat kepositifan hasil pemeriksaan dahak, makin menular pasien tersebut.
- o Faktor yang memungkinkan seseorang terpajan kuman TB ditentukan oleh konsentrasi percikan dalam udara dan lamanya menghirup udara tersebut.

2.1.3 Patogenesis Tuberkulosis

Kuman tuberkulosis yang masuk melalui saluran napas akan bersarang di jaringan paru, dimana ia akan membentuk suatu sarang pneumonik, yang disebut sarang primer atau afek primer. Sarang primer ini mungkin timbul di bagian mana saja dalam paru, berbeda dengan sarang reaktivasi. Dari sarang primer akan kelihatan peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). Afek primer bersama-sama dengan limfangitis regional dikenal sebagai kompleks primer. Kompleks primer ini akan mengalami salah satu nasib sebagai berikut (PDPI, 2006):

1. Sembuh dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali (*restitution ad integrum*)
2. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (antara lain sarang Ghon, garis fibrotik, sarang perkapuran di hilus)
3. Menyebar dengan cara :
 - a. Perkontinuitatum, menyebar ke sekitarnya. Salah satu contoh adalah epituberkulosis, yaitu suatu kejadian dimana terdapat penekanan bronkus, biasanya bronkus lobus medius oleh kelenjar hilus yang membesar sehingga menimbulkan obstruksi pada saluran napas bersangkutan, dengan akibat atelektasis. Kuman tuberkulosis akan menjalar sepanjang bronkus yang tersumbat ini ke lobus yang atelektasis dan menimbulkan peradangan pada lobus yang atelektasis tersebut, yang dikenal sebagai epituberkulosis.

b. Penyebaran secara bronkogen, baik di paru bersangkutan maupun ke paru sebelahnya. Penyebaran ini juga terjadi ke dalam usus.

c. Penyebaran secara hematogen dan limfogen. Kejadian penyebaran ini sangat bersangkutan dengan daya tahan tubuh, jumlah dan virulensi basil. Sarang yang ditimbulkan dapat sembuh secara spontan, akan tetapi bila tidak terdapat imunitas yang adekuat, penyebaran ini akan menimbulkan keadaan cukup gawat seperti tuberkulosis milier, meningitis tuberkulosa, *typhobacillosis Landouzy*. Penyebaran ini juga dapat menimbulkan tuberkulosis pada alat tubuh lainnya, misalnya tulang, ginjal, anak ginjal, genitalia dan sebagainya. Komplikasi dan penyebaran ini mungkin berakhir dengan sembuh dengan meninggalkan sekuele (misalnya pertumbuhan terbelakang pada anak setelah mendapat ensefalomeningitis, tuberkuloma) atau meninggal.

2.1.4 Terapi Tuberkulosis

2.1.4.1 Prinsip Pengobatan

Pengendalian atau penanggulangan TB yang terbaik adalah mencegah agar tidak terjadi penularan maupun infeksi. Pencegahan TB pada dasarnya adalah (Depkes RI, 2005):

1. Mencegah penularan kuman dari penderita yang terinfeksi
2. Menghilangkan atau mengurangi faktor risiko yang menyebabkan terjadinya penularan.

Tindakan mencegah terjadinya penularan dilakukan dengan berbagai cara, yang utama adalah memberikan obat anti TB yang benar dan cukup, serta dipakai dengan patuh sesuai ketentuan penggunaan

obat. Pencegahan dilakukan dengan cara mengurangi atau menghilangkan faktor risiko, yakni pada dasarnya adalah mengupayakan kesehatan perilaku dan lingkungan, antara lain dengan pengaturan rumah agar memperoleh cahaya matahari, mengurangi kepadatan anggota keluarga, mengatur kepadatan penduduk, menghindari meludah sembarangan, batuk sembarangan, mengkonsumsi makanan yang bergizi yang baik dan seimbang. Terapi atau pengobatan penderita TB dimaksudkan untuk; 1) menyembuhkan penderita sampai sembuh, 2) mencegah kematian, 3) mencegah kekambuhan, dan 4) menurunkan tingkat penularan (Depkes RI, 2005).

Sesuai dengan sifat kuman TB, untuk memperoleh efektifitas pengobatan, maka prinsip-prinsip yang dipakai adalah (Depkes RI, 2005):

- Menghindari penggunaan monoterapi. Obat Anti Tuberkulosis (OAT) diberikan dalam bentuk kombinasi dari beberapa jenis obat, dalam jumlah cukup dan dosis tepat sesuai dengan kategori pengobatan. Hal ini untuk mencegah timbulnya kekebalan terhadap OAT.
- Untuk menjamin kepatuhan penderita dalam menelan obat, pengobatan dengan pengawasan langsung (DOT = Directly Observed Treatment) oleh seorang Pengawas Menelan Obat (PMO).
- Pengobatan TB diberikan dalam 2 tahap, yaitu tahap intensif dan lanjutan.
 - Tahap Intensif

Pada tahap intensif (awal) penderita mendapat obat setiap hari dan perlu diawasi secara langsung untuk mencegah terjadinya kekebalan obat. Bila pengobatan tahap intensif tersebut diberikan

secara tepat, biasanya penderita menular menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu. Sebagian besar penderita TB BTA positif menjadi BTA negatif (konversi) dalam 2 bulan (Depkes RI, 2005).

- Tahap Lanjutan

Pada tahap lanjutan penderita mendapat jenis obat lebih sedikit, namun dalam jangka waktu yang lebih lama. Tahap lanjutan penting untuk membunuh kuman persisten (dorman) sehingga mencegah terjadinya kekambuhan (Depkes RI, 2005).

2.1.4.2 Regimen Pengobatan

Penggunaan Obat Anti TB yang dipakai dalam pengobatan TB adalah antibiotik dan anti infeksi sintetis untuk membunuh kuman *M. tuberculosis*. Aktifitas obat TB didasarkan atas tiga mekanisme, yaitu aktifitas membunuh bakteri, aktifitas sterilisasi, dan mencegah resistensi. Obat yang umum dipakai adalah isoniazid, etambutol, rifampisin, pirazinamid, dan streptomisin. Kelompok obat ini disebut sebagai obat primer. Isoniazid adalah obat TB yang paling poten dalam hal membunuh bakteri dibandingkan dengan rifampisin dan streptomisin. Rifampisin dan pirazinamid paling poten dalam mekanisme sterilisasi. Rifapentin dan rifabutin digunakan sebagai alternatif untuk rifampisin dalam pengobatan kombinasi anti TB. Regimen pengobatan TB mempunyai kode standar yang menunjukkan tahap dan lama pengobatan, jenis OAT, cara pemberian (harian atau selang) dan kombinasi OAT dengan dosis tetap. Contoh : 2HRZE/4H3R3 atau 2HRZES/5HRE. Kode huruf tersebut adalah akronim dari nama obat yang dipakai, yakni (Depkes RI, 2005):

- H = Isoniazid
- R = Rifampisin
- Z = Pirazinamid
- E = Etambutol
- S = Streptomisin

Sedangkan angka yang ada dalam kode menunjukkan waktu atau frekuensi. Angka 2 didepan seperti pada “2HRZE”, artinya digunakan selama 2 bulan, tiap 26hari satu kombinasi tersebut, sedangkan untuk angka dibelakang huruf, seperti pada “4H3R3” artinya dipakai 3 kali seminggu (selama 4 bulan). Sebagai contoh, untuk TB kategori I dipakai 2HRZE/4H3R3, artinya: tahap awal/intensif adalah 2HRZE: lama pengobatan 2 bulan, masing masing OAT (HRZE) diberikan setiap hari. Tahap lanjutan adalah 4H3R3: lama pengobatan 4 bulan, masing-masing OAT (HR) diberikan 3 kali seminggu (Depkes RI, 2005).

Tabel 0.1 Panduan Pengobatan Standar yang Direkomendasikan oleh WHO dan IUATLD (*Internnational Union Against Tuberculosis and Lung Disease*)(Depkes RI, 2005)

Kategori 1	<ul style="list-style-type: none"> • 2HRZE/4H3R3 • 2HRZE/4HR • 2HRZE/6HE
Kategori 2	<ul style="list-style-type: none"> • 2HRZES/HRZE/5H3R3E3 • 2HRZES/HRZE/5HRE
Kategori 3	<ul style="list-style-type: none"> • 2HRZ/4H3R3 • 2HRZ/4HR • 2HRZ/6HE

➤ KATEGORI-1 (2HRZE/4H3R3)

Tahap intensif terdiri dari HRZE diberikan setiap hari selama 2 bulan. Kemudian diteruskan dengan tahap lanjutan yang terdiri dari HR diberikan tiga kali dalam seminggu selama 4 bulan. Obat ini diberikan untuk (Depkes RI, 2005):

- Penderita baru TB Paru BTA Positif
- Penderita baru TB Paru BTA negatif Röntgen Positif yang “sakit berat”
- Penderita TB Ekstra Paru berat

Tabel 0.2 Panduan OAT Kategori 1 dalam Paket Kombipak untuk Penderita dengan Berat Badan Antara 33-50 kg

Penderita TB Ekstra Paru berat Tahap pengobatan	Lamanya pengobatan	Dosis per hari/kali				Jumlah blister harian *)
		Tablet Isoniazid @ 300 mg	Kaplet Rifampisin @ 450 mg	Tablet pirazina mid @ 500 mg	Tablet Etambu tol @ 250 mg	
Tahap intensif (dosis harian)	2 bulan	1	1	3	3	56
Tahap lanjutan (dosis 3 x seminggu)	4 bulan	2	1	---	---	48

Catatan : *) 1 bulan = 28 blister (dosis) harian (Depkes RI, 2005)

➤ **KATEGORI -2 (2HRZES/HRZE/5H3R3E3)**

Tahap intensif diberikan selama 3 bulan, yang terdiri dari 2 bulan dengan HRZES setiap hari. Dilanjutkan 1 bulan dengan HRZE setiap hari. Setelah itu diteruskan dengan tahap lanjutan selama 5 bulan dengan HRE yang diberikan tiga kali dalam seminggu. Obat ini diberikan untuk penderita TB paru BTA(+) yang sebelumnya pernah diobati, yaitu (Depkes RI, 2005):

- Penderita kambuh (*relaps*)
- Penderita gagal (*failure*)
- Penderita dengan pengobatan setelah lalai (*after default*).



Tabel 0.3 Panduan OAT Kategori 2 dalam Paket Kombipak untuk Penderita dengan Berat Badan Antara 33-50 kg (Depkes RI, 2005)

Tahap pengobatan	Lama pengobatan	Dosis per hari/kali					
		Tablet Isoniazid @ 300 mg	Kaplet Rifampisin @ 450 mg	Tablet Pirazinamid @ 500 mg	Tablet Etambutol @ 250 mg	Tablet Etambutol @500 mg	Vial Streptomisin @ 1,5 gr
Tahap intensif (dosis harian)	2 bulan	1	1	3	3	---	0,75 gr
Dilanjutkan	1 bulan	1	1	3	3	---	---
Tahap lanjutan (dosis 3x seminggu)	5 bulan	2	1	---	1	2	---

➤ KATEGORI-3 (2HRZ/4H3R3)

Tahap intensif terdiri dari HRZ diberikan setiap hari selama 2 bulan (2HRZ), diteruskan dengan tahap lanjutan terdiri dari HR selama 4 bulan diberikan 3 kali seminggu. Obat ini diberikan untuk (Depkes RI, 2005):

- Penderita baru BTA negatif dan röntgen positif sakit ringan,
- Penderita TB ekstra paru ringan

Tabel 0.4 Panduan OAT kategori 3 dalam Paket Kombipak untuk Penderita dengan Berat Antara 33-55 kg (Depkes RI, 2005)

Tahap Pengobatan Tablet	Lama Pengobatan	Tablet Isoniazid @300 mg	Kaplet Rifampisin @ 450 mg	Tablet Pirazinamid @ 500 mg	Jumlah blister harian
Tahap intensif (dosis harian)	2 bulan	1	1	3	56
Tahap lanjutan (dosis 3 x seminggu)	4 bulan	2	1	---	50

2.1.4.3 Efek Samping OAT dan Penatalaksanaannya

Sebagian besar penderita TB dapat menyelesaikan pengobatan tanpa efek samping. Namun sebagian kecil dapat mengalami efek samping. Oleh karena itu pemantauan kemungkinan terjadinya efek samping sangat penting dilakukan selama pengobatan. Efek samping yang terjadi dapat ringan atau berat, bila efek samping ringan dan dapat diatasi dengan obat simtomatik maka pemberian OAT dapat dilanjutkan (PDPI, 2006).

Tabel 0.5 Efek Samping Ringan OAT dan Penatalaksanaannya (Kemenkes, 2011)

Efek samping	Penyebab	Penatalaksanaan
Tidak ada nafsu makan, mual, sakit perut	Rifampisin	Semua OAT diminum malam sebelum tidur
Nyeri sendi	Pirazinamid	Diberikan aspirin
Kesemutan sampai dengan rasa terbakar di kaki	Isoniazid	Diberikan vitamin B6 (Pyridoxine) 100 mg per hari
Warna kemerahan pada air seni (urin)	Rifampisin	Tidak perlu diberi apa-apa, tapi penjelasan kepada pasien

Tabel 0.6 Efek Samping Berat OAT dan Penatalaksanaannya (Kemenkes, 2011)

Efek samping	Penyebab	Penatalaksanaan
Gatal dan kemerahan kulit	Semua jenis OAT	Ikuti petunjuk penatalaksanaan di bawah
Tuli	Streptomisin	Streptomisin dihentikan
Gangguan keseimbangan	Streptomisin	Streptomisin dihentikan digantikan dengan etambutol
Ikterus tanpa penyebab lain	Hampir semua OAT	Hentikan semua OAT sampai ikterus menghilang
Bingung dan muntah-muntah (permulaan ikterus karena obat)	Hampir semua OAT	Hentikan semua OAT, segera lakukan tes fungsi hati
Gangguan penglihatan	Etambutol	Hentikan Etambutol
Purpura dan renjatan (syok)	Rifampisin	Hentikan Rifampisin

Penatalaksanaan pasien dengan efek samping gatal dan kemerahan kulit yakni jika seorang pasien dalam pengobatan OAT mulai mengeluh gatal-gatal singkirkan dulu kemungkinan penyebab lain. Diberikan antihistamin terlebih dahulu, sambil meneruskan OAT dengan pengawasan ketat. Gatal-gatal tersebut pada sebagian pasien hilang, namun pada sebagian pasien malahan terjadi suatu kemerahan kulit. Bila keadaan seperti ini, hentikan semua OAT. Tunggu sampai kemerahan kulit tersebut hilang. Jika gejala efek samping ini bertambah berat, pasien perlu dirujuk (Kemenkes, 2011).

Pada sarana pelayanan kesehatan rujukan penanganan kasus-kasus efek samping obat dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut (Kemenkes, 2011):

- Bila jenis obat penyebab efek samping itu belum diketahui, maka pemberian kembali OAT harus dengan cara “*drug challenging*” dengan menggunakan obat lepas. Hal ini dimaksudkan untuk menentukan obat mana yang merupakan penyebab dari efek samping tersebut.

- Efek samping hepatotoksisitas bisa terjadi karena reaksi hipersensitivitas atau karenakelebihan dosis. Untuk membedakannya, semua OAT dihentikan dulu kemudian diberi kembali sesuai dengan prinsip *dechallenge-rechallenge*. Bila dalam proses *rechallenge* yang dimulai dengan dosis rendah sudah timbul reaksi, berarti hepatotoksisitas karena reaksi hipersensitivitas.
- Bila jenis obat penyebab dari reaksi efek samping itu telah diketahui, misalnya pirazinamid atau etambutol atau streptomisin, maka pengobatan TB dapat diberikan lagi dengan tanpa obat tersebut. Bila mungkin, ganti obat tersebut dengan obat lain. Lamanya pengobatan mungkin perlu diperpanjang, tapi hal ini akan menurunkan risiko terjadinya kambuh.

Melihat efek samping yang ditimbulkan oleh OAT, maka diperlukan suatu agen baru yang dapat digunakan untuk mengatasi TB dengan efek samping yang minimal.

2.1.4.4 Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)

Peningkatan prevalensi bakteri patogen yang resisten saat ini semakin banyak, terutama karena penggunaan antibiotik yang tidak rasional baik oleh petugaskesehatan maupun penderita sendiri. Hal ini menyebabkan beberapa orang telah mulai diidentifikasi resisten terhadap OAT yang ada. Memang belum banyak dilakukan penelitian tentang resistensi ini, namun telah terjadi di beberapa negara, termasuk di Indonesia. WHO melaporkan temuannya terkait resistensi terhadap isoniazid dan rifampisin yang cukup tinggi. MDR-TB memungkinkan terjadinya kegagalan terapi TB (Depkes RI, 2005). *Multidrug-resistant*

tuberculosis (MDR-TB) merupakan tuberkulosis yang disebabkan oleh organisme yang menunjukkan level resistensi yang sangat tinggi baik pada isoniazid maupun rifampicin, dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lainnya. Mekanisme molekuler resistensi terhadap isoniazid dan rifampicin (dan beberapa obat lainnya) sekarang sudah banyak diketahui. Resistensi terhadap isoniazid dikarenakan mutasi pada satu atau dua sisi utama, baik pada gen *katG* atau *inhA*. Sedangkan resistensi terhadap rifampicin banyak dikarenakan oleh mutasi gen *rpo* pada subunit β dari DNA-dependent RNA polymerase (Ormerod, 2005).

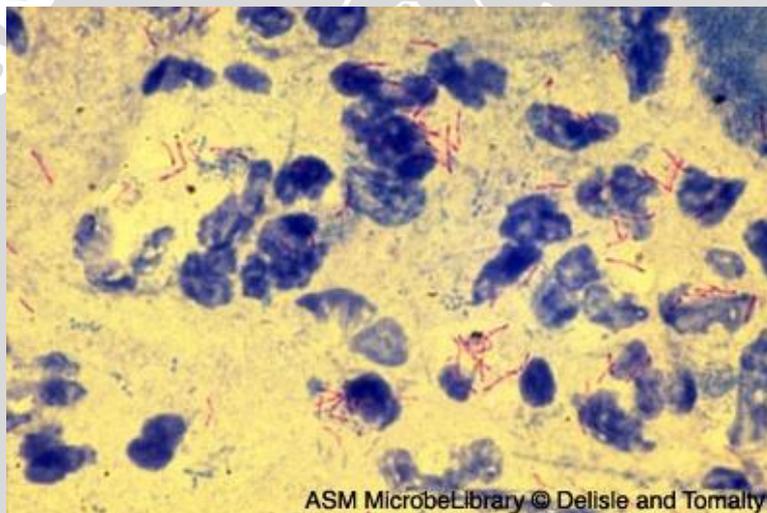
Peningkatan prevalensi MDR-TB dapat dikarenakan oleh beberapa faktor diantaranya yakni adanya ketidakpatuhan dari pasien berupa kontrol tidak teratur dan mangkir atau putus obat; komunikasi, informasi, dan edukasi yang kurang dari tenaga kesehatan terkait pengobatan TB; pengonsumsi OAT oleh pasien yang tidak sesuai dengan panduan yang seharusnya; dan rendahnya kunjungan pada layanan kesehatan primer untuk pengobatan TB (Nofizar *et al.*, 2010). Dikarenakan peningkatan prevalensi MDR-TB yang maka MDR TB dibagi menjadi 2 kategori yakni *basic* MDR-TB yakni resistensi hanya terhadap isoniazid dan rifampicin, dan MDR-TB *plus* yakni pola resisten yang mirip namun dengan resistensi terhadap satu atau beberapa obat tambahan lini pertama ataupun lini kedua (Ormerod, 2005). Oleh karena itu diperlukan suatu agen baru yang dapat digunakan untuk mengatasi TB tanpa menyebabkan resistensi pada penderita TB.

2.2 *Mycobacterium tuberculosis*

2.2.1 Taksonomi *M. tuberculosis*

Kingdom : Bacteria
 Filum : Actinobacteria
 Ordo : Actinomycetales
 Famili : Mycobacteriaceae
 Genus : *Mycobacterium*
 Spesies : *Mycobacterium tuberculosis*

(Syahrurachaman *et al.*, 2002 dalam Ramadhani, 2012)



ASM MicrobeLibrary © Delisle and Tomalty

Gambar 0.1 *Mycobacterium tuberculosis* (Delisle dan Tomalty, 2002)



Gambar 0.2 *M. tuberculosis* pada Media Lowenstein-Jensen Setelah 6 Minggu Penanaman, Suhu 37°C (www.microbiologyinpictures.com, 2013)

2.2.2 Karakteristik *M. tuberculosis*

M. tuberculosis berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung, tidak berspora dan tidak berkapsul. Bakteri ini berukuran lebar 0,3 – 0,6 μm dan panjang 1 – 4 μm . Dinding *M. tuberculosis* sangat kompleks, terdiri dari lapisan lemak cukup tinggi (60%). Penyusun utama dinding sel *M. tuberculosis* ialah asam mikolat, lilin kompleks (complex-waxes), trehalosadimikolat yang disebut “cord factor”, dan *mycobacterial sulfolipids* yang berperan dalam virulensi. Asam mikolat merupakan asam lemak berantai panjang (C60 – C90) yang dihubungkan dengan arabinogalaktan oleh ikatan glikolipid dan dengan peptidoglikan oleh jembatan fosfodiester. Unsur lain yang terdapat pada dinding sel bakteri tersebut adalah polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinomanan. Struktur dinding sel yang kompleks tersebut menyebabkan bakteri *M.*

tuberculosis bersifat tahan asam, yaitu apabila sekali diwarnai, tahan terhadap upaya penghilangan zat warna tersebut dengan larutan asam-alkohol (PDPI, 2006).

Komponen antigen ditemukan di dinding sel dan sitoplasma yaitu komponen lipid, polisakarida dan protein. Karakteristik antigen *M. tuberculosis* dapat diidentifikasi dengan menggunakan antibodi monoklonal. Saat ini telah dikenal *purified antigens* dengan berat molekul 14 kDa (kiloDalton), 19 kDa, 38 kDa, 65 kDa yang memberikan sensitivitas dan spesifisitas yang bervariasi dalam mendiagnosis TB. Ada juga yang menggolongkan antigen *M. tuberculosis* dalam kelompok antigen yang disekresi dan yang tidak disekresi (somatik). Antigen yang disekresi hanya dihasilkan oleh basil yang hidup, contohnya antigen 30.000 α , protein MTP40 dan lain lain. Genom *M. tuberculosis* mempunyai ukuran 4,4 Mb (mega base) dengan kandungan guanin (G) dan sitosin (C) terbanyak (PDPI, 2006).

Dari hasil pemetaan gen, telah diketahui lebih dari 165 gen dan penanda genetik yang dibagi dalam 3 kelompok. Kelompok 1 gen yang merupakan sekuen DNA *mycobacteria* yang selalu ada (*conserved*) sebagai DNA target, kelompok II merupakan sekuen DNA yang menyandi sejumlah antigen protein, sedangkan kelompok III adalah sekuen DNA ulangan seperti elemen sisipan. Gen *pab* dan gen *groEL* masing masing menyandi protein berikatan posfat misalnya protein 38 kDa dan *heat shock protein* seperti protein 65 kDa, gen *katG* menyandi katalase-peroksidase dan gen 16SrRNA (*rrs*) menyandi protein ribosomal S12 sedangkan gen *rpoB* menyandi RNA polimerase. Sekuen sisipan DNA

(IS) adalah elemen genetik yang bergerak. Lebih dari 16 IS ada dalam *Mycobacteria* antara lain IS6110, IS1081 dan elemen seperti IS (IS-like element). Deteksi gen tersebut dapat dilakukan dengan teknik PCR dan RFLP (PDPI, 2006).

2.2.3 Protein CFP-10 *M. tuberculosis* H37Rv

Virulensi dan patogenisitas *M. tuberculosis* berhubungan dengan kemampuannya dalam bertahan di dalam makrofag *host*. Selama infeksi, *M. tuberculosis* berada di dalam makrofag. Virulensi dan patogenisitasnya dipengaruhi oleh sekresi *early secretory antigenic 6 kDa* (ESAT-6) dan *culture filtrate protein 10* (CFP-10), 2 protein berukuran kecil yang kekurangan *traditional signal sequences* dan dikeluarkan melalui jalur sekresi alternatif yang dikode oleh gen yang terletak di *regions of deletion* (RD1) (Tan *et al.*, 2006).

Ketersediaan urutan lengkap genomik dari beberapa spesies *Mycobacterium* telah memberikan wawasan mengenai virulensi *M. tuberculosis*. Analisis perbandingan genomik antara *M. tuberculosis* dengan *M. bovis* Bacille-Calmette-Guérin (BCG), jenis vaksin yang telah dilemahkan, terungkap bahwa beberapa kromosom RD terdapat pada *M. bovis* Bacille-Calmette-Guérin (BCG). Di antara RD yang ada, RD1 adalah satu-satunya daerah yang tidak terdapat dalam semua jenis BCG. Analisis berikutnya mengindikasikan bahwa RD1 terdapat pada semua jenis anggota kompleks *M. tuberculosis* yang virulen termasuk *M. tuberculosis*, *M. bovis*, dan *M. africanum*. Di sisi lain, RD1 tidak terdapat pada *M. microti*, dan juga anggota dari kompleks *M. tuberculosis* yang

menyebabkan TB pada tikus, namun tidak berbahaya bagi manusia. Penelitian ini menunjukkan bahwa RD1 adalah daerah yang berperan terhadap virulensi *Mycobacterium*. Penghapusan RD1 dari *M. tuberculosis* menghasilkan pelemahan tingkat virulensi dari suatu tikus model infeksi dan pengembalian RD1 pada BCG atau *M. microti* oleh gen *knock-in* dapat meningkatkan sebagian tingkat virulensi (Tan *et al.*, 2006).

Lokus RD1 *M. tuberculosis* terdiri dari sembilan gen (Rv3871-Rv3879c). Rv3874 dan Rv 3875 mengkode dua protein sekresi berukuran kecil yakni *culture filtrate protein 10* (CFP-10) dan *early secretory antigenic 6 kDa* (ESAT-6). Sekresi dari dua protein ini diperantarai oleh sistem sekresi yang dikode oleh gen di sekitar lokus RD1, yang mengandung setidaknya satu protein transmembran (Rv3877) dan dua familial AAA ATPases. Beberapa studi mengindikasikan bahwa sekresi ESAT-6 dan CFP-10 diperlukan untuk virulensi yang diperantarai oleh RD1. Inaktivasi CFP-10 ataupun gen yang mengkode sistem sekresi komponen tersebut menghasilkan gangguan pertumbuhan *M. tuberculosis* pada makrofag dan pelemahan fenotipe pada tikus model infeksi. Pada *M. marinum*, keluarga *M. tuberculosis*, yang dapat menyebabkan penyakit pada ikan dan amfibi, penyisipan *transposon* pada berbagai gen yang terletak di dekat lokus RD1 juga menghasilkan hilangnya sekresi CFP-10, menyebabkan gangguan pertumbuhan basil dalam makrofag, dan menurunkan tingkat virulensi bakteri pada *zebrafish* model infeksi (Tan *et al.*, 2006).

CFP-10 dapat melindungi *M. tuberculosis* dengan membatasi respon imun sel inang yang secara normal berperan dalam aktivasi

makrofag dan antimikroba. Dari studi yang telah dilakukan ditemukan bahwa makrofag yang terinfeksi mutan *M. tuberculosis* yang telah mengalami kerusakan sekresi CFP-10 menunjukkan respon yang kuat dibandingkan dengan makrofag yang terinfeksi oleh *M. tuberculosis* galur alami yang mengekspresikan dan mensekresikan CFP-10. CFP-10 merupakan salah satu komponen struktural dari sistem sekresi ESX-1, yang juga diketahui sebagai RD1. CFP-10 merupakan protein yang berfungsi pada kemampuan virulensi. CFP-10 terdeteksi di dalam dinding sel dan filtrat dari kultur *M. tuberculosis*. Terletak di dinding sel, CFP-10 dapat berfungsi sebagai komponen kanal translokasi, yang dikeluarkan oleh sel setiap waktu. Kemungkinan lain, CFP-10 adalah molekul pembentuk pori pada ujung sistem sekresi. Dari lokasi ini CFP-10 dapat menyebabkan penghantaran efektor sekresi menuju membran sel *host*. Pada akhirnya CFP-10 dapat beraksi sebagai pengontrol mesin sekresi, mencegah pelepasan molekul efektor yang tidak terkontrol hingga waktu yang tepat untuk bakteri melepaskan protein sekresi bersama molekul efektor (Thanassi *et al.*, 2009).

2.2.4 Mekanisme Protein CFP-10 dalam Virulensi *M. tuberculosis*

Meskipun telah diketahui perannya sebagai antigen sel T, CFP-10 memodulasi beberapa proses yang terjadi di dalam makrofag, dengan demikian membentuk suatu lingkungan sehingga *M. tuberculosis* bertahan di dalam sel *host*. Studi dari laboratorium menunjukkan bahwa CFP-10 menurunkan regulasi dari produksi ROS di dalam makrofag yang diinduksi oleh lipopolisakarida sehingga menyebabkan pengurangan

produksi NF- κ B yang merupakan agen transaktivasi. Kebanyakan efek dari protein ini dimediasi oleh *toll like receptor* (TLR). Analisa menyeluruh menggunakan phosphoproteome pada CFP-10 dengan makrofag jenis J774.1 menunjukkan bahwa CFP-10 menyebabkan defosforilasi pada sejumlah besar protein makrofag. Defosforilasi terjadi karena peningkatan aktivitas membrane *tyrosine phosphorylation SHP-1* dan *SHP-2*. Peningkatan aktivitas fosfatase dikarenakan penurunan produksi ROS di dalam makrofag. Produksi ROS dalam makrofag terjadi melalui jalur oksidasi NADPH. Observasi ini menunjukkan bahwa selain mengikatkan CFP-10 pada permukaan sel, *M. tuberculosis* juga menurunkan produksi ROS di dalam makrofag yang berkontribusi pada aktivitas bakterisid. Hal ini mungkin merupakan salah satu strategi penyelamatan diri basil (Ganguly dan Sharma, 2012).

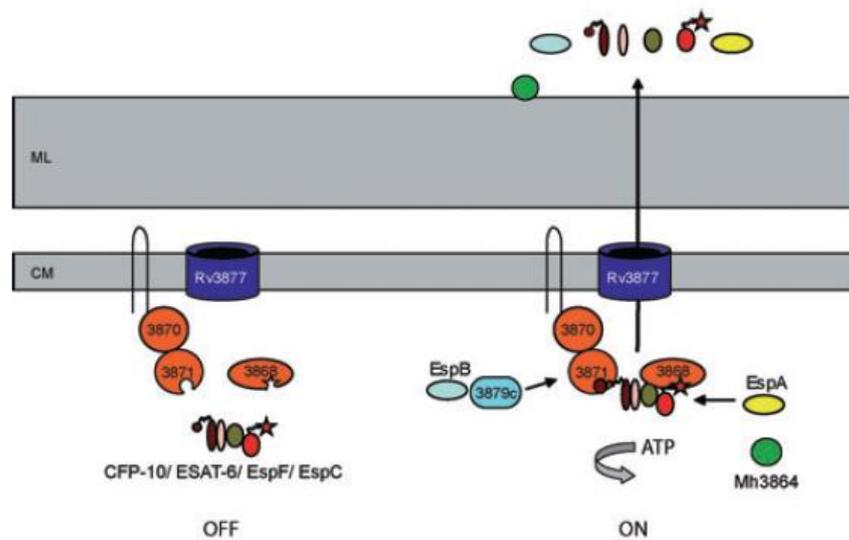
Protein CFP-10 disekresikan tanpa ada sinyal pengeluaran lain di luar sel *host*. Sistem sekresi yang membantu dalam sekresi protein ini telah dikarakterisasi baru-baru ini. Sistem sekresi CFP-10 merupakan proses aktif yang melibatkan beberapa gen, beberapa di antaranya bertanggungjawab untuk hidrolisis ATP. Mutasi gen ini menyebabkan pengurangan yang signifikan pada virulensi *M. tuberculosis* pada tikus model. Demikian pelemahan sistem imun dapat terjadi karena penghambatan sekresi protein ini, yang lebih jauh mampu memodulasi aktivasi makrofag. Suatu studi menyatakan bahwa salah satu komponen sistem sekresi RD1, Rv3871 berikatan pada C-terminus CFP-10 dan memfasilitasi sekresi CFP-10. Mutasi pada C-terminus menyebabkan

hilangnya ikatan terhadap CFP-10 dan gangguan sekresi protein tersebut (Ganguly dan Sharma, 2012).

2.2.5. Mekanisme Sekresi Protein CFP-10 oleh *M. tuberculosis*

Kompleks antigen *early secretory antigenic target* (ESAT)-6 dan *culture filtrate protein* (CFP)-10 memiliki berat molekul 27 kDa dan disusun dari dua protein *mycobacteria* yaitu ESAT-6 (Rv3875 atau EsxA) dengan berat molekul 6 kDa dan CFP-10 (Rv3874 atau 2-4 EsxB) dengan berat molekul 10 kDa. *M. tuberculosis* memiliki 22 pasang gen dari 11 lokus genom pada daerah *region of difference* (RD)-1 yang mengkode famili antigen ESAT-6/CFP-10. Kompleks ini tidak terdapat pada *M. bovis*, *M. avium* dan 5 *Mycobacterium* selain *M. tuberculosis*. Kompleks ini terikat sangat erat membentuk kompleks 1:1 mengadopsi bentuk tersier stabil yang berarti resisten terhadap denaturasi kimiawi seperti digesti protein dan reaksi asam oleh fagosom hingga pH $\leq 4,5$. Sekresi kompleks ESAT-6/CFP-10 merupakan proses aktif menggunakan energi dari adenosin trifosfat (ATP) dengan bantuan kelompok gen seperti kompleks membran ATPase Rv3870 dan Rv3871 serta protein transmembran Rv3877. Bagian fungsional kompleks ini secara teoritis pada proses sekresi adalah lengan C yang akan berikatan dengan kompleks membran CFP-10 ATPase dan akan dibawa melewati lapisan mikolat dan membran sitoplasma oleh protein transmembran Rv3877 sehingga kompleks ESAT-6/CFP-10 akan disekresikan oleh *M. tuberculosis*. Kompleks antigen ESAT-6/CFP-10 berperan dalam imunopatogenesis tuberkulosis sebagai komponen sinyal antar sel. Sifat kompleks ini tidak memungkinkan dalam

lisis sel karena bersifat seragam secara elektrostatis sehingga tidak mungkin membentuk mikropori pada membran sel. Kompleks ini juga tidak memiliki situs tempat terjadi aktivasi enzimatik sehingga tidak memiliki interaksi dengan asam nukleat. Ekspresi kedua protein ini secara signifikan menurun akibat internalisasi oleh makrofag sehingga diduga target protein dapat ditemukan pada permukaan makrofag (Pratomo dan Setyanto, 2013; Champion *et al.*, 2009).



Gambar 0.3 Mekanisme Sekresi CFP-10 oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Champion *et al.*, 2009)

2.3 Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

2.3.1 Taksonomi Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

- Kelas : Magnoliopsida
- Subkelas : Dilleniidae
- Ordo : Theales
- Familia : Clusiaceae
- Genus : *Garcinia*

Spesies : *Garcinia mangostana* L.

(Ryan, 2004)



(a)



(b)

Gambar 0.4 *Garcinia mangostana* L. (Menegristek, 2000)

(a) Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.); (b) Bagian perikarp *Garcinia mangostana* L.

2.3.2 Karakteristik Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Manggis merupakan salah satu buah yang digemari oleh masyarakat Indonesia. Tanaman manggis berasal dari hutan tropis yang teduh di kawasan Asia Tenggara, yaitu hutan belantara Indonesia atau Malaysia. Dari Asia Tenggara, tanaman ini menyebar ke daerah Amerika Tengah dan daerah tropis lainnya seperti Filipina, Papua New Guinea, Kamboja, Thailand, Srilanka, Madagaskar, Honduras, Brazil dan Australia Utara. Manggis merupakan salah satu buah unggulan Indonesia yang memiliki peluang ekspor cukup menjanjikan. Dari tahun ke tahun permintaan manggis meningkat seiring dengan kebutuhan konsumen terhadap buah yang mendapat julukan ratu buah (Queen of Fruits) (Nugroho, 2014).

Dalam budidaya manggis, angin berperan dalam penyerbukan bunga untuk tumbuhnya buah. Angin yang baik adalah angin yang tidak terlalu kencang. Daerah yang cocok untuk budidaya manggis adalah

daerah yang memiliki curah hujan tahunan 1.500–2.500 mm/tahun dan merata sepanjang tahun. Temperatur udara yang ideal berada pada kisaran 22–32 °C. Tanah yang paling baik untuk budidaya manggis adalah tanah yang subur, gembur, mengandung bahan organik. Derajat keasaman tanah (pH tanah) ideal untuk budidaya manggis adalah 5–7. Untuk pertumbuhan tanaman manggis memerlukan daerah dengan drainase baik dan tidak tergenang serta air tanah berada pada kedalaman 50–200 m (Menegristek, 2000).

2.3.3 Kandungan Aktif Ekstrak Perikarp Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

Kulit manggis yang dahulu hanya dibuang saja ternyata menyimpan sebuah harapan untuk dikembangkan sebagai kandidat obat. Kulit buah manggis setelah diteliti ternyata mengandung beberapa senyawa dengan aktivitas farmakologi misalnya antiinflamasi, antihistamin, pengobatan penyakit jantung, antibakteri, antijamur bahkan untuk pengobatan atau terapi penyakit HIV. Beberapa senyawa utama kandungan kulit buah manggis yang dilaporkan bertanggungjawab atas beberapa aktivitas farmakologi adalah golongan xanton. Senyawa xanton yang telah teridentifikasi, diantaranya adalah 1,3,6-trihidroksi-7-metoksi-2,8-bis(3-metil-2-butenil)-9H-xanten-9-on dan 1,3,6,7-tetrahidroksi-2,8-bis(3-metil-2-butenil)-9H-xanten-9-on. Keduanya lebih dikenal dengan nama alpha mangostin dan gamma mangostin. Senyawa lain yang berhasil teridentifikasi yakni garcinon E, 8-hidroksikudraksanton G, dan mangostingon [7-metoksi-2-(3-metil-2-butenil)-8-(3-metil-2-okso-3-utenil)-1,3,6-trihidroksiksanton, kudraksanton G, 8-deoksigartanin, arsimangoson

B, garsinon D, garsinon E, gartanin, 1-isomangostin, mangostinon, smeathxanthon A, dan tovofillin A (Nugroho, 2014).

2.3.4 Mekanisme Kandungan Aktif Ekstrak Perikarp Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Terhadap Sekresi Protein CFP-10 *M. tuberculosis* H37Rv

Aktivitas antimikroba secara in vitro dari 5 isolat xanthone natural menunjukkan bahwa α -mangostin memiliki efek paling poten dalam melawan bakteri Gram positif termasuk bakteri pathogen MRSA. α -mangostin menunjukkan mekanisme pembunuhan yang cepat, dimana α -mangostin memiliki kemiripan dengan peptida antimikroba alami. Dari observasi ini membran bakteri merupakan target dari antimikroba. α -mangostin yang merupakan molekul organik berukuran kecil dengan aktivitas bakterisidal yang potensial dan cepat dengan menjadikan inner membran sel bakteri sebagai target. Hal ini dapat menurunkan kemungkinan mutasi bakteri karena α -mangostin mampu menginduksi penghilangan potensial membran dengan cepat sehingga dapat menghindari terjadinya resisten. Dari hasil penelitian dengan metode SYTOX Green Assay dan *calcein leakage analysis*, α -mangostin dapat menunjukkan aktivitasnya dalam menginduksi perusakan membrane bakteri dengan cepat. α -mangostin mengubah *proton motive force* yang menyebabkan gangguan structural dari membrane sitoplasmik. Stimulasi dinamis molekular menunjukkan bahwa adanya hubungan hidrofobik yang kuat antara α -mangostin dengan rantai alkil dapat menyebabkan penetrasi α -mangostin menuju membran sel. Penetrasi menuju bagian

hidrofobik membran sel ini dipicu oleh gugus isoprenyl dari α -mangostin. Gugus isoprenyl berperan dalam menurunkan halangan energi bebas dari penetrasi. Gugus ini juga meningkatkan hidrofobisitas dari α -mangostin sehingga meningkatkan kecenderungan untuk partisi ke dalam membran sel. Dengan adanya gugus ini kemampuan antibakteri semakin potensial. Peningkatan permeabilitas memungkinkan molekul berukuran besar untuk permeasi ke dalam membran sel sehingga menyebabkan kebocoran komponen intraselular (Koh *et al.*, 2013).

