

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tuberkulosis

##### 2.1.1 Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit granulomatosa kronik yang terutama menyerang paru dan organ-organ lain. Penularan tuberkulosis paru karena kuman dibatukkan dan dibersinkan keluar menjadi *droplet nuclei* dalam udara sekitar. Dalam suasana yang mendukung seperti lembab, tidak adanya sinar UV dan ventilasi yang buruk, kuman dapat bertahan selama beberapa hari sampai berbula-bulan. Kuman yang sampai pada rongga alveoli lalu akan difagosit oleh neutrofil kemudian oleh makrofag melalui mekanisme fagositosis, pengeluaran sekret dan gerakan silia. Kuman yang bertahan akan berkembang biak di sitoplasma makrofag dan membentuk fokus primer yang disebut *Ghon* (Sudoyo *et, al*, 2009).

Fase infeksi primer pada tuberkulosis dibagi menjadi 2 tahapan waktu 0-3 minggu dan >3 minggu. Fase 0-3 minggu kemudian kita sebut fase awal, pada fase awal kuman yang virulen masuk ke rongga alveoli pada orang yang belum terpajan sama sekali, bakteri bebas berkembang biak di rongga udara dan sitoplasma makrofag dikarenakan adanya "manipulasi pH endosom" oleh bakteri sehingga menghambat pematangan fagolisosom. Fase <3 minggu kemudian kita sebut fase imunitas, pada fase ini antigen bakteri telah diproses di kelenjar getah bening dan dipresentasikan oleh makrofag dalam bentuk MHC kelas II pada sel Th0 CD4+, yang akan merangsang sekresi IFN $\gamma$ . Kemudian IFN $\gamma$  mengaktifkan lebih banyak makrofag untuk memfagosit kuman tuberkel (Robbins *et, al*, 2004)

### 2.1.2 Epidemiologi Tuberkulosis

Menurut WHO, diperkirakan terdapat 8,7 juta kasus baru pada 2011, dengan 13% disertai infeksi HIV. Terdapat 1,4 juta kematian, 990.000 diantara dengan HIV-negatif dan 430.000 dengan HIV-positif. Termasuk 500.000 kematian pada wanita. Dimana Asia Tenggara dan Pasifik Barat mendapat proporsi 60% kasus. Indonesia menempati rangking ke-empat setelah India, China, dan Afrika Selatan. Insiden TB di Indonesia mencapai 0,4 – 0,5 juta kasus pada tahun 2011 ( WHO Global TB Report, 2012)

### 2.1.3 Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis paru adalah TB kasus definitif yang menyerang parenkim paru. TB miliar juga diklasifikasikan karena lesinya juga di paru. Termasuk juga TB limfadenopati intatorakal (mediastinal dan/atau hilus) atau TB dengan efusi pleura, atau TB tanpa kelainan radiografi. Pasien dengan TB paru dan ekstraparu tetap diklasifikasikan sebagai TB Paru. ( WHO TB guidelines, 2010)

### 2.1.4 Tuberkulosis Ekstraparu

Tuberkulosis ekstraparu adalah TB kasus definitif yang menyerang selain paru seperti : pleura, KGB, abdomen, saluran kemih, kulit, sendi, tulang dan meningen. Diagnosis ditegakkan melalui setidaknya satu konfirmasi positif pada spesimen atau histologik atau bukti medis yang kuat. ( WHO TB guidelines, 2010)

## 2.1.5 Patogenesis Tuberkulosis

### 2.1.5.1 Tuberkulosis Primer

Kuman tuberkulosis yang masuk melalui saluran napas akan bersarang di jaringan paru sehingga akan terbentuk 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 :

1. Sembuh dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali (restitution ad integrum). Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (antara lain sarang Ghon, garis fibrotik, sarang perkapuran di hilus)

3. Menyebar dengan cara : Perkontinuitatum, menyebar ke sekitarnya, salah satu contoh adalah epituberkulosis, yaitu suatu kejadian 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. ( PDPI, 2002). Penyebaran secara bronkogen, baik di paru bersangkutan maupun ke paru sebelahnya atau tertelan Penyebaran secara hematogen dan limfogen. Penyebaran ini berkaitan dengan daya tahan tubuh, jumlah dan virulensi kuman.

Sarang yang ditimbulkan dapat sembuh secara spontan, akan tetapi bila tidak terdapat imuniti 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 :

1. Sembuh dengan meninggalkan sekuele (misalnya pertumbuhan terbelakang pada anak setelah mendapat ensefalomeningitis, tuberkuloma ) atau
2. Meninggal. Semua kejadian diatas adalah perjalanan tuberkulosis primer (PDPI, 2002)

#### **2.1.5.2 Tuberkulosis Pasca-Primer**

Dari tuberkulosis primer ini akan muncul bertahun-tahun kemudian tuberkulosis post-primer, biasanya pada usia 15-40 tahun. Tuberkulosis post primer mempunyai nama yang bermacam macam yaitu tuberkulosis bentuk dewasa, localized tuberculosis, tuberkulosis menahun, dan sebagainya. Bentuk tuberkulosis inilah yang terutama menjadi problem kesehatan rakyat, karena dapat menjadi sumber penularan. Tuberkulosis post-primer dimulai dengan sarang dini, yang umumnya terletak di segmen apikal dari lobus superior maupun lobus inferior. Sarang dini ini awalnya berbentuk suatu sarang pneumonik kecil. (PDPI,2002).Nasib sarang pneumonik ini akan mengikuti salah satu jalan sebagai berikut :

1. Diresopsi kembali, dan sembuh kembali dengan tidak meninggalkan cacat
2. Sarang tadi mula mula meluas, tetapi segera terjadi proses penyembuhan dengan penyebukan jaringan fibrosis. Selanjutnya akan membungkus diri menjadi lebih keras, terjadi perkapuram, dan akan

sembuh dalam bentuk perkapuran. Sebaliknya dapat juga sarang tersebut menjadi aktif kembali, membentuk jaringan keju dan menimbulkan kaviti bila jaringan keju dibatukkan keluar.

3. Sarang pneumonik meluas, membentuk jaringan keju (jaringan kaseosa). Kaviti akan muncul dengan dibatukkannya jaringan keju keluar. Kaviti awalnya berdinding tipis, kemudian dindingnya akan menjadi tebal (kaviti sklerotik). Nasib kaviti ini :Mungkin meluas kembali dan menimbulkan sarang pneumonik baru. Sarang pneumonik ini akan mengikuti pola perjalanan seperti yang disebutkan diatas.Dapat pula memadat dan membungkus diri (encapsulated), dan disebut tuberkuloma. Tuberkuloma dapat mengapur dan menyembuh, tetapi mungkin pula aktif kembali, mencair lagi dan menjadi kaviti lagi.Kaviti bisa pula menjadi bersih dan menyembuh yang disebut open healed cavity, atau kaviti menyembuh dengan membungkus diri, akhirnya mengecil. Kemungkinan berakhir sebagai kaviti yang terbungkus, dan menciut sehingga kelihatan seperti bintang (stellate shaped).(PDPI, 2002)

### 2.1.5.3 Respons Imun Tuberkulosis

#### *a. Innate Immunity*

Merupakan mekanisme pertahanan tubuh non-spesifik yang mencegah masuknya dan menyebarnya mikroorganisme dalam tubuh serta mencegah terjadinya kerusakan jaringan. Ada beberapa komponen innate immunity yaitu

1. Pemusnahan bakteri intraselular oleh sel poli-morfonuklear (PMN) dan makrofag.
2. Aktivasi komplemen melalui jalur alternatif.

3. Degranulasi sel mast yang melepaskan mediator inflamasi.
4. Protein fase akut: C-reactive protein (CRP) yang mengikat mikroorganisme, selanjutnya terjadi aktivasi komplemen melalui jalur klasik yang menyebabkan lisis mikroorganisme.
5. Produksi interferon alfa (IFN  $\alpha$ ) oleh leukosit dan interferon beta (IFN  $\beta$ ) oleh fibroblast yang mempunyai efek antivirus.
6. Pemusnahan mikroorganisme ekstraselular oleh sel natural killer (sel NK) melalui pelepasan granula yang mengandung perforin.
7. Pelepasan mediator eosinofil seperti major basic protein (MBP) dan protein kationik yang dapat merusak membran parasit (Munisir, 2001).

#### **b. Adaptive immunity**

Bila mikroorganisme dapat melewati pertahanan non spesifik/innate immunity, maka tubuh akan membentuk mekanisme pertahanan yang lebih kompleks dan spesifik. Mekanisme imunitas ini memerlukan pengenalan terhadap antigen lebih dulu. Mekanisme imunitas spesifik ini terdiri dari:

##### 1. Imunitas humoral

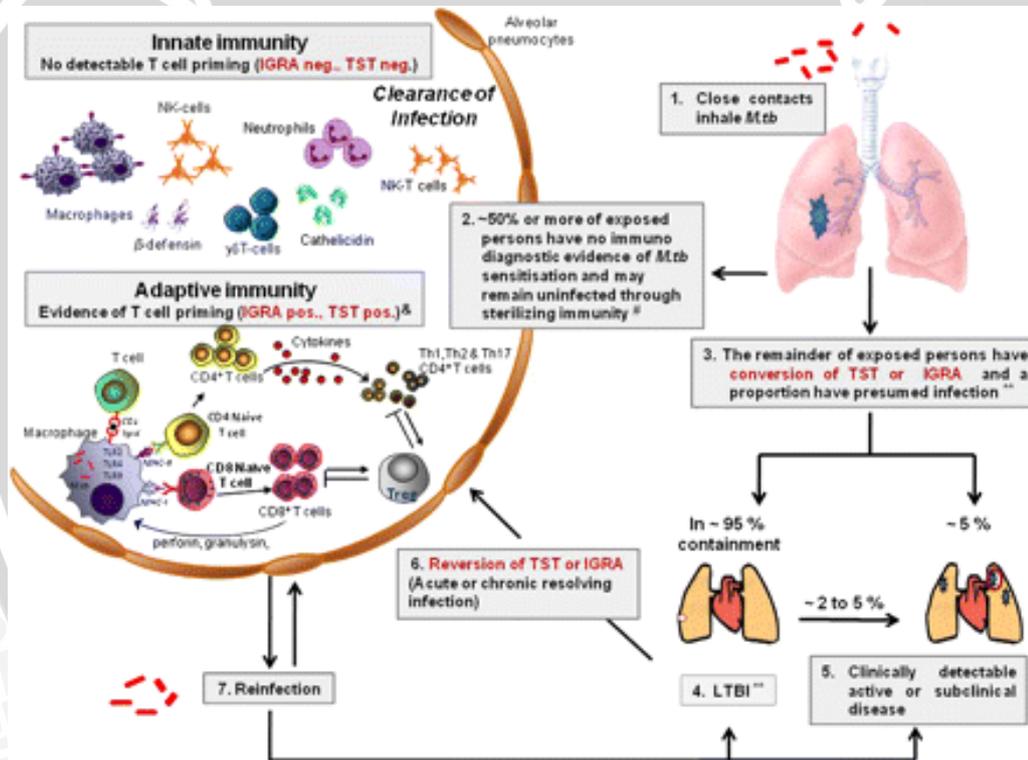
Sel B yang telah teraktivasi akan menghasilkan antibodi. Bakteri TB yang lolos dari sistem imun non-spesifik akan difagositosis oleh Antigen Presenting Cell (APC) dan makrofag, di dalam fagolisosom bakteri akan didegradasi menjadi epitope-epitope. Kemudian epitope tersebut akan dipresentasikan melalui MHC kelas II kepada sel Th2 yang sebelumnya telah berdiferensiasi dan berproliferasi dari sel CD4+ *naive*, setelah sel Th2 mengenali epitope antigen maka segera mempresentasikan kepada sel B *naive* yang pada membran selnya hanya mengekspresikan IgM/IgD. Pengenalan epitope antigen oleh Th2 kepada sel B menyebabkan sel B berdiferensiasi dan berproliferasi, melalui proses *switching gen* sel B mengekspresikan dan menskresikan IgG pada sistem bebas humoral.

Nantinya IgG akan membantu dalam proses opsonisasi dan antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC). IgG kurang berguna jika bakteri TB memasuki fase dorman/ laten atau ketika telah memasuki fase intraseluler. (Abbas *et al* 2007)

2. Cell mediated immunity (CMI)

Sel limfosit T berperan pada mekanisme imunitas ini melalui:

1. Produksi sitokin serta jaringan interaksinya.
2. Sel sitotoksik matang di bawah pengaruh interleukin 2 (IL-2) dan interleukin 6 (IL-6) (Munasir, 2001)



Gambar 2.1. Diagram Skematik Responn Imun terhadap M.tb (Schwander, 2010)

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis yang digunakan untuk mendeteksi meliputi dua macam: pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada gambaran fisik didapatkan

batuk selama 3 minggu atau lebih, batuk dengan dahak, batuk dengan darah, nyeri dada, sesak napas, malaise, berat badan yang menurun serta berkeringat malam hari. Penilaian terhadap faktor risiko juga diperlukan seperti riwayat kontak dan tentunya anamnesis yang komprehensif (Pedoman Penanggulangan TB Nasional, 2006)

Pada pemeriksaan penunjang dilakukan pengecatan pada hapusan sputum dengan pengecatan BTA menggunakan metode Ziehl Nielsen, Kinyoun, atau Tan Thiam Hok (TTH). Pada pewarnaan cara Ziehl Nielsen bakteri tampak merah dengan latar belakang berwarna biru (Tim Mikrobiologi FKUB, 2003). Kemudian dilihat dibawah mikroskop dengan pembesaran 100x dan dihitung tuberkelnya dengan interpretasi sebagai berikut: 0 jika tidak ditemukan tuberkel pada 100 LP, jarang, jika ditemukan 1-9 tuberkel pada 100 LP, +, jika ditemukan 10-99 tuberkel pada 100LP, ++, jika ditemukan 1-10 tuberkel pada 50 LP, +++, jika ditemukan >10 tuberkel pada 20 LP. Kultur juga dilakukan dengan menanam pada media yang mengandung *in-pissated serum*, telur, dan tepung, dan kentang. Waktu regenerasi 20-24 jam dapat dipercepat sampai 13-15 jam dengan tambahan serum sapi. Waktu inkubasi 3-8 minggu optimal pada suhu 37°C dan pH 6,8.

### 2.1.7 Tes Tuberkulin

Tes tuberkulin atau yang biasa disebut tes mantoux (cara mantoux) merupakan tes untuk mengetahui apakah seseorang pernah terinfeksi *M. tuberculosis*. Dilakukan dengan menginjeksi PPD secara subkutan pada lengan kanan. Digunakan sebagai pemeriksaan penunjang jika terdapat gejala, skrining, atau kecurigaan pada abnormalitas X-Ray pada suspek. Hasilnya dibaca setelah 48-72 jam, dengan menghitung indurasi/benjolan serta bekas kemerahan. (Jawetz et.al, 2010) Interpretasi indurasi adalah sebagai berikut :

1. Ukuran indurasi 5 mm atau > 5 mm dinilai Positif, pada orang dengan kondisi :

- Orang yang HIV-positif
- Baru terpapar dan kontak dengan penderita TB
- Orang dengan kelainan gambaran foto rontgen paru atau yang penyakit paru TB lama yang baru sembuh
- Orang yang mengalami transplantasi organ dan orang yang mendapat pengobatan immunosupresant seperti obat kortikosteroid

2. Ukuran indurasi 10 mm atau > 10 mm dinyatakan Positif, bila :

- Imigrant atau orang yang baru tiba (kurang dari 5 tahun) dari negara dengan angka kesakitan TB paru yang tinggi atau negara endemik penyakit TB paru
- Pecandu narkoba dengan cara suntikan
- Penghuni dan petugas dari rumah penjara, rumah perawatan orang tua, rumah sakit dan penampungan untuk kaum gelandangan, dan sebagainya.
- Pekerja di laboratorium kultur TB.
- Penderita penyakit kronis seperti penyakit diabetes, pengobatan kortikosteroid jangka lama, penyakit leukemia, penyakit ginjal stadium akhir, sindrome gangguan penyerapan khronik, berat badan yang rendah, dst)
- Anak berusia kurang dari 4 tahun, atau anak dan remaja yang terpapar pada orang dewasa dengan resiko tinggi akan menderita penyakit TB paru

3. Ukuran indurasi 15 mm atau > 15 mm dinyatakan POSITIF, bila

- Orang yang tidak memiliki salah satu faktor resiko tersebut diatas

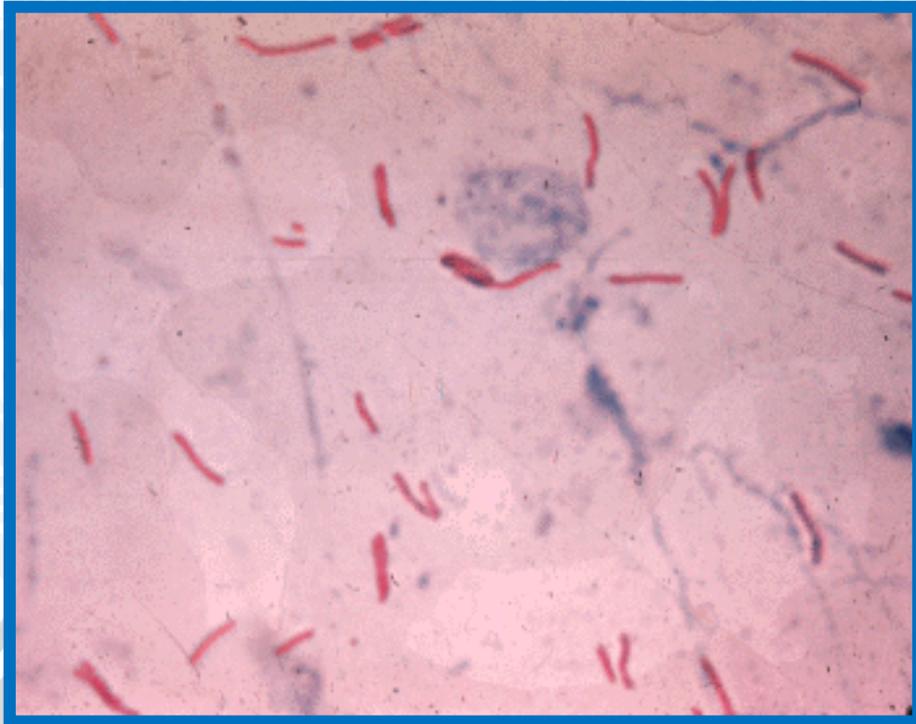
Hasil tes yang *False Positif* : yaitu reaksi yang seharusnya negatif, namun karena suatu hal, sistim imunologi tubuh memberikan reaksi yang positif, ini terjadi pada mereka yang pernah mendapatkan vaksinasi BCG sebelumnya. Atau akibat infeksi dengan jenis kuman Mycobacterium yang lain, atau karena memegang dan menyentuh tempat suntikan tuberkulin dilengan.

Hasil tes yang *False Negatif* : yaitu reaksi yang seharusnya menjadi positive, namun karena beberapa hal yang menyebabkan gangguan sistim imunologi tubuh, sehingga hasilnya menjadi negatif, misalnya karena menderita sakit AIDs, mendapat obat kortikosteroid jangka panjang, atau karena mal nutrizi (kurang gizi)

## 2.2 Mycobacterium tuberculosis

### 2.2.1 Morfologi

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri berbentuk basil, langsing, lurus atau sedikit bengkok dengan lebar 0,2-0,6 micrometer dan panjang 1-10 micrometer. Bakteri ini merupakan aerob mutlak, tidak berkapsul, tidak berspora. Tumbuh optimal pada suhu 37°C. Koloninya mempunyai bau seperti aroma buah. (Tim Mikrobiologi FKUB, 2003) Tidak dapat diklasifikasikan secara gram positif atau gram negatif (Jawetz et, al, 2007). Bakteri ini hanya dapat diwarnai dengan metode pewarnaan BTA metode Ziehl Nielsen, atau Kinyoun atau Tan Thiam Hok (TTH). (Tim Mikrobiologi FKUB, 2003)



**Gambar 2.2. Gambaran M. tuberculosis setelah pewarnaan BTA (CDC, 2002)**

### 2.2.2 Kultur

Digunakan beberapa media kultur seperti : lowenstein jensen (LJ), Petragnani, Middlebrook 7H10 dan 7H11, Sula, Tharsis dan lain-lain. Mempunyai sifat koloni tumbuh tidak rata, berdungkul-dungkul seperti bunga kubis kering. (Tim Mikrobiologi FKUB, 2003).

### 2.2.3 Struktur Antigen

Beberapa bagian dari M. Tuberculosis bersifat antigenik seperti dinding sel mengandung polisakarida, protein, dan polipeptida. Juga pada sitoplasma terdapat protein yang bersifat antigenik. Ada beberapa antigen yang bersifat spesifik dan yang lain bersifat common antigen. Menurut Seibert M. tuberculosis terdiri dari 5 fraksi, 4 fraksi merupakan protein ( A, B, C, dan D) 1 fraksi berupa polisakarida. Dimana protein A, B, dan C mempunyai sifat antigenik. Fraksi polisakarida yang terdiri dari polisakarida I dan II juga mempunyai sifat antigenik,

yang tersusun dari senyawa arabinogalaktan dan arabinomanan yang berasal dari dinding sel (Tim Mikrobiologi FKUB, 2003).

### 2.3 Protein 38 kDa *Mycobacterium tuberculosis*

Antigen 38, protein dari *Mycobacterium tuberculosis* merupakan antigen yang dengan berat molekul 38kDa yang memiliki spesifisitas tinggi (95%). dilakukan kloning gen *pab* yang mengkode antigen 38 dari *M. tuberculosis* dan diekspresikan secara sistem heterolog di *Escherhia coli*. Segmen DNA antigen 38 diperoleh dengan cara mengamplifikasi DNA genom *M. tuberculosis* menggunakan polymerase chain reaction (PCR). Bakteri yang dipergunakan merupakan isolat liar, hasil biakan pasien TBC di Batu-Malang. Sebuah pita dengan besar 900bp dipurifikasi dan diligasikan ke vektor pGmT. pGemT kemudian ditransformasikan ke *E. coli* DH5 $\alpha$  untuk mengecek sequensnya. Seleksi koloni-koloni yang berwarna putih dilakukan dimedia selektif dengan X-gal. Sequensing segmen *pab* dilakukan dengan 3130x1 Genetic Analyzer (Applied Biosystem). Analisa rangkaian DNA klon memperlihatkan homologi sebesar 95% dengan sequens *M. tuberculosis* H37Rv yang telah dipublikasikan. Klon ini kemudian digunakan untuk membuat konstruk ekspresi *pab* dengan system ekspresi pRoExHT dan selanjutnya ditransformasikan ke into *E. coli* DH5  $\alpha$ . Klon-klon yang dihasilkan dicek dengan PCR dan sequencing (Islam et, al, 2007)

### 2.4 Immunoglobulin G (IgG)

IgG merupakan satu dari lima subkelas globulin pada serum manusia. IgG dibagi lagi menjadi 4 subgrup dengan perbandingan IgG1>IgG2>IgG3=IgG4, pembagian tersebut berdasarkan perbedaan susunan asam amino dan 'hinge joint' (tempat dimana terdapat ikatan disulfide) (Mayer, 2000) Immunoglobulin

adalah molekul glikoprotein yang dihasilkan oleh sel plasma turunan dari sel B sebagai respon adanya imunogen. IgG mempunyai struktur yang terdiri dari 2 rantai berat (50-70 kDa) dan 2 rantai ringan (23 kDa), rantai-rantai itu diikat oleh ikatan disulfide . IgG mempunyai regio konstan (Fc) dan regio variabel (Fab). Fab( fragmen antigen-binding) merupakan tempat dimana antigen diikat pada opsonisasi, sedangkan Fc (fragmen constant) merupakan tempat dimana sel efektor fungsional melekat dan mengenali suatu imunogen melalui perantara IgG. IgG mempunyai banyak fungsi :

1. IgG merupakan globulin utama di serum sekitar 75% jumlah total.
2. IgG banyak ditemukan di cairan tubuh (darah, *extravascular spaces*, CSS, urin).
3. IgG dapat menembus sawar plasenta, kecuali IgG2
4. Fiksasi komplemen.
5. Membantu sel efektor ( makrofag, monosit, PMN) pada regio Fc untuk memfagosit dan melisis imunogen.