

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 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 (Obolskiy *et al.*, 2009).

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*). Di Indonesia, manggis mempunyai berbagai macam nama lokal seperti manggu (Jawa Barat), manggus (Lampung), Manggusto (Sulawesi Utara), manggista (Sumatera Barat) (Obolskiy *et al.*, 2009).

##### 2.1.1 Taksonomi Manggis

Taksonomi Manggis (*Garcinia mangostana*) (Osman dan Rahman, 2006):

Kingdom : Plantae (tumbuhan)

Sub-Kingdom : *Tracheobionta* (tumbuhan berpembuluh)

Super Divisi : Spermatophyta (menghasilkan biji)

Divisi : *Magnoliophyta* (tumbuhan berbunga)

Kelas	: <i>Magnoliopsida</i> (berkeping dua atau dikotil)
Sub Kelas	: Dilleniidae
Ordo	: <i>Theales</i>
Family	: <i>Clusiaceae</i>
Genus	: <i>Garcinia</i>
Species	: <i>Garcinia mangostana</i> L.

### 2.1.2 Morfologi Manggis

Manggis (*G. mangostana* Linn.) sering disebut sebagai *Queen of Fruits* dan *Finest fruit of the Tropics* merupakan salah satu buah yang cukup dikenal oleh masyarakat (Bhuana *et al.*, 2013). Pohon manggis tergolong pohon kecil atau medium dengan tinggi 7 – 8 m, batang yang rata dan cabang simetris. Bagian kayu berwarna coklat gelap, keras dan berat sedangkan bagian dalam dari kulit kayu tersebut berwarna kekuningan. Daun manggis keras dan kasar menyerupai kulit sedangkan bunganya berdiameter 5 cm, terbagi menjadi 4 bagian, bisexual dan tunggal atau berpasangan pada ujung cabang. Biji dari pohon ini berukuran besar, rata, dan tersimpan dalam daging buah yang warna putih salju atau kemerah-merahan yang secara botani disebut *aril* (Osman dan Rahman, 2006).

Buah manggis memiliki warna yang menarik (biasanya berwarna ungu gelap hingga merah keunguan) dan kandungan gizi yang tinggi. Buah manggis ini ditutupi oleh kelopak bunga yang menonjol di ujung batang dan dengan 4-8 sisa noda segitiga dalam bentuk *rosette* di bagian *apex* (puncak). Buah ini bulat, bagian luarnya halus, dan berdiameter 3.4–7.5 cm. Kulit buah ini memiliki ketebalan 6-10 mm, berwarna merah, dan di dalamnya berwarna ungu-putih.

Kulit manggis mengandung getah kuning pahit. Daging buah yang berwarna putih, tekstur yang lembut serta rasanya yang manis membuat tanaman ini dijuluki sebagai *queen of fruits* (Obolskiy *et al.*, 2009). Berikut ini merupakan gambar buah manggis (Mus, 2012):



**Gambar 2.1 Perikarp Manggis (*G. mangostana L.*) (Mus, 2012)**

Manggis merupakan salah satu buah yang disukai oleh masyarakat dan merupakan salah satu komoditi yang dapat dikembangkan tidak hanya sebagai bahan makanan namun juga sebagai bahan obat herbal. Sebagai bahan obat, potensi manggis tidak hanya terbatas pada buahnya saja tetapi juga pada hampir seluruh bagian tumbuhan (Obolskiy *et al.*, 2009).

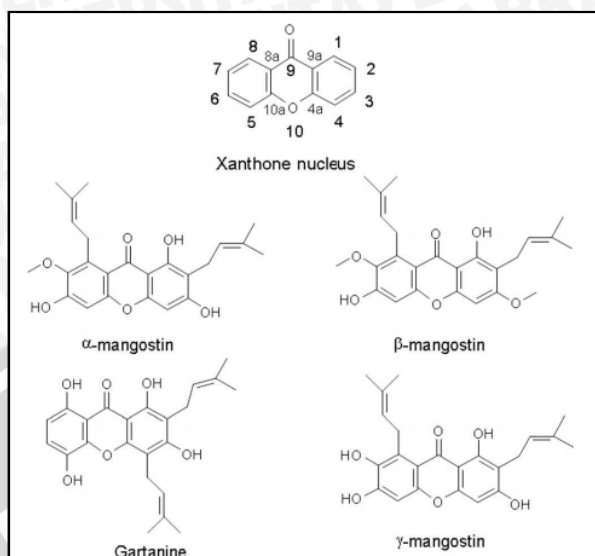
### 2.1.3 Kandungan Kimia Manggis

Kulit buah manggis mengandung saponin dan tanin. Ekstrak etanol kulit buah manggis mengandung senyawa bioaktif dari golongan tanin, polifenol, alkaloid, terpenoid, dan flavonoid (Bhuana *et al.*, 2013). Buah manggis mengandung *xanthon*, katekin, potasium, kalsium, fosfor, besi, vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, dan vitamin C. Komposisi nilai gizi buah manggis dapat dilihat pada tabel berikut ini (Yatman, 2012):

Tabel 2.1 Komposisi Gizi Buah Manggis (Yatman, 2012)

Komposisi	Satuan	Nilai
Air	G	70-80
Protein	G	0,5
Lemak	G	0,6
Karbohidrat	G	5,6
Kalsium	Mg	5,7
Fosfor	Mg	9,4
Besi	Mg	0,3
Vitamin B1	Mg	0,06
Vitamin B2	Mg	0,04
Vitamin C	Mg	35
Xanton kulit buah	Mg	107,76
Xanton daging buah	Mg	29,00
Energi	KKal	63

Berdasarkan strukturnya, *xanton* tergolong senyawa aromatik sederhana, seperti *dibenzofuran*, *dibenzopyran*, dan *griseofulvin*. Ciri golongan ini adalah adanya inti kerangka *dibenzo- $\gamma$ -pyron* yang menunjukkan dekatnya hubungan *xanthon* dengan flavonoid dan *chromomer*, turunan  *$\gamma$ -pyron*. Inti *xanton* bebas berupa kristal jarum tidak berwarna, tapi jarang dijumpai di alam. Sedangkan yang sering dijumpai adalah bentuk turunan oksigenisasinya, sehingga umumnya *xanton* yang diisolasi berbentuk kristal jarum berwarna kuning. *Xanton* dan derivatnya dapat diisolasi dari perikarp kulit buah berupa *3-isomangostin*,  *$\alpha$ -mangostin*,  *$\beta$ -mangostin*,  *$\gamma$ -mangostin*, *garcinone A*, *garcinone B*, *garcinone C*, *garcinone D*, *maclurin*, dan *mangostenol* (Yatman, 2012). Berikut ini merupakan struktur kimia *xanthon* dan derivat *xanthon*, seperti  *$\alpha$ -mangostin*,  *$\beta$ -mangostin*,  *$\gamma$ -mangostin* (Chaverri et al., 2008):



**Gambar 2.2 Struktur Kimia Xanton dan  $\alpha$ -mangostin dalam Perikarp Manggis (Chaverri et al., 2008)**

Titik leleh *xanton* 173–176° C, sehingga *xanton* tetap stabil bila dipanaskan di bawah suhu tersebut. Senyawa *hidroxyxanton* dapat larut dalam asam klorida pekat. Zat ini tidak bersifat basa, namun proses metilasi pada gugus hidroksi tersebut dapat meningkatkan kebasaannya. Demetoksi dapat terjadi dengan pemanasan menggunakan asam hidridat, dengan atau tanpa penambahan asam asetat glasial atau dengan penambahan aluminium klorida dalam bentuk larutan benzen mendidih, atau dengan penambahan larutan klorobenzen. Jadi, karakteristik utama golongan *xanton* adalah sifat gugus karbonilnya yang inert terhadap pereaksi yang biasanya bereaksi dengan gugus karbonil (Yatman, 2012).

### 2.1.4 Manfaat Manggis

*G. mangostana* L. yang biasa disebut sebagai manggis ialah sumber *xanthone* alami dimana digunakan sebagai antioksidan, antiinflamasi, antifungi yang melawan *Fusarium oxysporum vasinfectum*, *Alternaria tenuis*, dan *Dreslerea aryzae*. Manfaat lain ekstrak *G. mangostana* Linn. adalah untuk terapi diare, disentri, dan bisul kronis. *Xanthone* yang diisolasi dari *G. mangostana* terdapat sifat antioksidan, antitumor, antibakteri, antifungal, dan antiviral (Ragasa *et al.*, 2010).

Salah satu limbah buah manggis yang dapat dimanfaatkan adalah bagian kulitnya. Saat ini pemanfaatan kulit buah manggis masih terbatas pada obat tradisional, penyamakan kulit dan pewarnaan tekstil sehingga perlu dilakukan pengembangan penggunaan kulit buah manggis agar pemanfaatannya lebih optimal (Bhuana *et al.*, 2013). Perikarp manggis telah digunakan sebagai agen pengobatan di Asia Tenggara dalam terapi infeksi kulit dan luka, disentri amoeba, dan sebagainya yang bisa dilihat pada tabel 2.2, yakni (Chaverri *et al.*, 2008):

**Tabel 2.2 Manfaat Perikarp Manggis (Chaverri *et al.*, 2008)**

Manfaat Perikarp Manggis			
Mengatasi disentri	Terapi inflamasi	Mengatasi nyeri abdomen	Mengatasi eczema
Mengatasi diare	Terapi ulcer	Terapi kolera	Terapi jerawat
Mengatasi haemorrhoid	Mengatasi micosis	Mengatasi cystitis	Terapi arthritis
Mengatasi alergi makanan	Mengatasi gonorrhoea	Mengatasi demam	Mengatasi luka
Mengatasi infeksi kulit	Antituberkulosis		

Dalam pengobatan Ayurveda, perikarp manggis digunakan secara luas untuk melawan inflamasi dan diare, serta kolera. Dalam perikarp manggis terkandung *xanthone* yang terdiri dari  $\alpha$ -mangostin,  $\beta$ -mangostin,  $\gamma$ -mangostin,

dan sebagainya. Salah satu manfaat dari penggunaan perikarp manggis adalah sebagai antituberkulosis yang berpotensi dalam *prenylated xanthone* pada perikarp manggis.  $\alpha$ -, dan  $\beta$ -*mangostin* dan *garcinone B* menunjukkan efek penghambatan *M. tuberculosis* secara poten dengan MIC 6.25  $\mu\text{g/mL}$ ; sedangkan *demethylcalabaxanthone* dan *trapezifolixanthone* memiliki nilai MIC 12.5  $\mu\text{g/mL}$  dan  $\gamma$ -*mangostin*, *garcinone D*, *mangostanin*, *mangostenone A* dan *tovophyllin B* mempunyai nilai MIC 25  $\mu\text{g/mL}$  (Chaverri *et al.*, 2008).

## 2.2 Tuberculosis (TB)

### 2.2.1 Definisi TB

Tuberkulosis (TB) adalah infeksi bakteri *M. tuberculosis* yang menyebar secara inhalatif melalui droplet dari batuk atau bersin dari orang yang terinfeksi. Secara umum TB menyerang paru-paru namun juga dapat menyerang bagian tubuh lain seperti tulang dan sistem saraf. Ketika bakteri menyerang paru-paru disebut TB paru dan ketika menyerang bagian tubuh lain disebut TB ekstra paru (Indian Pharmaceutical Association, 2013). Ciri-ciri gejala TB adalah batuk terus menerus selama lebih dari tiga minggu yang berdahak atau mungkin berdarah, berat badan menurun, berkeringat saat malam, demam dan panas tinggi, mudah lelah, kehilangan nafsu makan (United Kingdom Government, 2013).

### 2.2.2 Klasifikasi TB

TB paru adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan parenchym paru, tidak termasuk pleura (selaput paru). Berdasarkan hasil pemeriksaan dahak, TB Paru dibagi dalam (Departemen Kesehatan RI, 2005):

- 1) TB Paru BTA Positif.

- Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak Sesaat Pagi Sewaktu (SPS) hasilnya BTA positif.
- 1 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto rontgen dada menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif.

## 2) TB Paru BTA Negatif

Pemeriksaan 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA negatif dan foto rontgen dada menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif. TB Paru BTA Negatif *Rontgen* Positif dibagi berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya, yaitu bentuk berat dan ringan. Bentuk berat bila gambaran foto *rontgen* dada memperlihatkan gambaran kerusakan paru yang luas (misalnya proses "*far advanced*" atau millier), dan/atau keadaan umum penderita buruk.

TB Ekstra Paru adalah tuberkulosis yang menyerang organ tubuh lain selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung (*pericardium*), kelenjar *lymfe*, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin, dan lain-lain. TB ekstra-paru dibagi berdasarkan pada tingkat keparahan penyakitnya, yaitu (Departemen Kesehatan RI, 2005):

- TB Ekstra Paru Ringan  
Misalnya: TB kelenjar limfe, *pleuritis eksudativa unilateral*, tulang (kecuali tulang belakang), sendi, dan kelenjar adrenal.
- TB Ekstra-Paru Berat  
Misalnya: meningitis, millier, perikarditis, peritonitis, *pleuritis eksudativa duplex*, TB tulang belakang, TB usus, TB saluran kencing dan alat kelamin.

Sedangkan berdasarkan riwayat pengobatan penderita, dapat digolongkan atas tipe yaitu kasus baru, kambuh, pindahan, lalai, gagal dan kronis (Departemen Kesehatan RI, 2005):



- **Kasus Baru** adalah penderita yang belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (30 dosis harian).
- **Kambuh (*Relaps*)** adalah penderita tuberkulosis yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan tuberkulosis dan telah dinyatakan sembuh, kemudian kembali lagi berobat dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif.
- **Pindahan (*Transfer In*)** adalah penderita yang sedang mendapat pengobatan di suatu kabupaten lain dan kemudian pindah berobat ke kabupaten ini. Penderita pindahan tersebut harus membawa surat rujukan atau pindah.
- **Lalai (*Pengobatan setelah default/drop-out*)** adalah penderita yang sudah berobat paling kurang 1 bulan, dan berhenti 2 bulan atau lebih, kemudian datang kembali berobat. Umumnya penderita tersebut kembali dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif.
- **Gagal** adalah penderita BTA positif yang masih tetap positif atau kembali menjadi positif pada akhir bulan ke 5 (satu bulan sebelum akhir pengobatan) atau lebih atau penderita dengan hasil BTA negatif *Rontgen* positif menjadi BTA positif pada akhir bulan ke 2 pengobatan.
- **Kronis** adalah penderita dengan hasil pemeriksaan masih BTA positif setelah selesai pengobatan ulang kategori 2.

### 2.2.3 Epidemiologi TB

Secara global, sekitar 2 miliar orang terinfeksi *M. tuberculosis*, dan kira-kira 2 hingga 3 juta orang meninggal akibat TB aktif setiap tahun. Di Amerika Serikat, sekitar 13 juta orang yang secara laten terinfeksi *M. tuberculosis*, yang berarti bahwa mereka saat ini tidak sakit tetapi mereka bisa jatuh sakit dengan TB setiap saat. Amerika Serikat memiliki 14.093 kasus baru TB aktif pada tahun

2005 dan sekitar 1.500 kematian (Peloquin, 2008). Pada tahun 2012, terdapat 8,6 juta kasus baru secara global dan 1,3 juta orang meninggal akibat TB yang meliputi 320.000 orang yang terinfeksi HIV (Launois *et al.*, 2011).

Meskipun prevalensinya menurun secara signifikan dalam beberapa tahun terakhir, jumlah penderita penyakit TB di Indonesia masih dikategorikan tinggi. Bahkan, saat ini jumlah penderita TB di Indonesia menempati peringkat empat terbanyak di seluruh dunia setelah China, India, dan Afrika Selatan. Prevalensi TB di Indonesia pada 2013 ialah 297 per 100.000 penduduk dengan kasus baru setiap tahun mencapai 450.000 kasus. Dengan demikian, total kasus hingga 2013 mencapai sekitar 800.000-900.000 kasus (Ramayati *et al.*, 2013).

#### **2.2.4 Etiologi TB**

TB disebabkan oleh *M. tuberculosis*, bersifat aerob obligat dengan pertumbuhan yang lambat dan parasit intraseluler fakultatif. Proses penyebaran melalui droplet (aerosol udara dari individu) dalam tahap infeksi TB. Pada individu imunokompeten, paparan *M. tuberculosis* biasanya menghasilkan infeksi laten atau tidak aktif. Perubahan dalam sistem kekebalan tubuh *host* yang menyebabkan penurunan efektifitas kekebalan dapat memungkinkan organisme *M. tuberculosis* untuk mengaktifkan kembali, dengan penyakit TB yang dihasilkan dari kombinasi efek langsung dari replikasi organisme menular dan dari *host* yang tidak merespon imun dari antigen TB (Verhagen *et al.*, 2011).

#### **2.2.5 Patofisiologi TB**

Tempat masuknya bakteri *M. tuberculosis* adalah saluran pernapasan, saluran pencernaan, dan luka terbuka pada kulit. Kebanyakan infeksi TB terjadi melalui udara, yaitu melalui inhalasi droplet yang mengandung bakteri basil tuberkel dari penderita TB. Saluran pencernaan merupakan tempat masuk utama

bagi jenis bovis yang penyebarannya melalui susu yang terkontaminasi. Infeksi akibat hal tersebut semakin turun dengan adanya proses pasteurisasi susu dan deteksi penyakit pada sapi perah. TB adalah penyakit yang dikendalikan oleh respons imunitas seluler, diperantarai oleh makrofag dan sel T (Price dan Lorraine, 2005).

Basil tuberkel yang mencapai permukaan alveolus biasanya diinhalasi sebagai suatu unit yang terdiri dari 1-3 basil; gumpalan basil yang lebih besar cenderung tertahan di saluran hidung dan cabang besar bronkus dan tidak menyebabkan penyakit. Setelah berada dalam ruang alveolus, basil tuberkel ini membangkitkan reaksi peradangan. Leukosit polimorfonuklear tampak pada tempat tersebut dan memfagosit bakteri namun tidak membunuh organisme tersebut. Setelah hari-hari pertama, leukosit digantikan oleh makrofag. Alveoli yang terserang akan mengalami konsolidasi dan timbul pneumonia akut. Pneumonia seluler ini dapat sembuh dengan sendirinya sehingga tidak ada sisa yang tertinggal atau proses dapat berjalan terus dan bakteri terus difagosit atau berkembang biak di dalam sel. Basil juga menyebar dari 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 (Price dan Lorraine, 2005).

Nekrosis lesi bagian sentral memberikan gambaran yang relatif padat dan seperti keju, disebut nekrosis kaseosa. Daerah yang mengalami nekrosis kaseosa dan jaringan granulasi di sekitarnya yang terdiri dari sel epiteloid dan fibroblas menimbulkan respons berbeda. Jaringan granulasi menjadi lebih fibrosa, membentuk jaringan parut kolagenosa yang akhirnya akan membentuk suatu kapsul yang mengelilingi tuberkel. Lesi primer paru disebut fokus Ghon dan

gabungan terserangnya kelenjar getah bening regional dan lesi primer disebut kompleks Ghon yang juga dapat dilihat pada orang sehat yang menjalani pemeriksaan radiologi Gram rutin. Namun, infeksi TB paru cenderung tidak terlihat secara klinis atau dengan radiografi (Price dan Lorraine, 2005).

Respons lain yang dapat terjadi ada daerah nekrosis adalah pencairan yaitu bahan cair lepas ke dalam bronkus yang berhubungan dan menimbulkan kavitas. Bahan tuberkular yang dilepaskan dari dinding kavitas akan masuk ke dalam percabangan trakeobronkial. Proses ini dapat berulang kembali di bagian lain dari paru atau basil dapat terbawa sampai ke laring, telinga tengah atau usus. Walaupun tanpa pengobatan, kavitas yang kecil dapat menutup dan meninggalkan jaringan parut fibrosis. Bila peradangan mereda, lumen bronkus dapat menyempit dan tertutup oleh jaringan parut yang terdapat dekat dengan taut bronkus dan rongga. Cairan dapat mengental dan tidak dapat mengalir melalui saluran penghubung, sehingga kavitas penuh dengan cairan dan lesi mirip dengan lesi berkapsul yang tidak bisa lepas. Keadaan ini dapat tidak menimbulkan gejala dalam waktu lama atau membentuk kembali hubungan dengan bronkus dan menjadi tempat peradangan aktif (Price dan Lorraine, 2005).

Penyakit dapat menyebar melalui getah bening atau pembuluh darah. Organisme yang lolos dari kelenjar getah bening akan mencapai aliran darah dalam jumlah kecil yang kadang-kadang dapat menimbulkan lesi pada berbagai organ lain. Jenis penyebaran ini dikenal sebagai penyebaran limfohematogen, yang biasanya sembuh sendiri. Penyebaran hematogen merupakan suatu fenomena akut yang biasanya menyebabkan TB miliar; ini terjadi apabila fokus

nekrotik merusak pembuluh darah sehingga banyak organisme masuk ke dalam sistem vaskuler dan tersebar ke organ-organ tubuh (Price dan Lorraine, 2005).

### 2.2.6 Manifestasi Klinis TB

Gejala TB dapat bervariasi, tergantung di mana infeksi terjadi dan biasanya berkembang cukup lambat. Seseorang yang terinfeksi mungkin baru mengalami gejala setelah beberapa bulan atau beberapa tahun setelah dia terpapar oleh bakteri TB. Terdapat beberapa macam gejala TB pada beberapa lokasi di dalam tubuh, seperti diantaranya (*United Kingdom Government, 2013*):

- a. TB Paru-paru (*Pulmonary Tuberculosis*) gejalanya seperti:
  - Batuk terus menerus selama lebih dari 3 minggu dan biasanya berdahak atau bahkan berdarah.
  - Sesak nafas, biasanya awalnya ringan kemudian semakin memburuk.
  - Kehilangan nafsu makan dan berat badan menurun.
  - Memiliki suhu tinggi hingga diatas 30 derajat celsius.
  - Berkeringat pada malam hari
  - Sangat kecapekan atau lelah
  - Nyeri selama lebih dari 3 minggu
- b. TB di luar paru-paru (*Extrapulmonary Tuberculosis*) biasanya terjadi di kelenjar limfa, tulang, gastrointestinal, saluran kemih dan sistem saraf pusat.
  - Gejala TB pada kelenjar limfa adalah:
    - Pembengkakan menetap tanpa rasa sakit dari kelenjar getah bening dan biasanya mempengaruhi kelenjar di leher, tapi pembengkakan dapat terjadi pada kelenjar di seluruh tubuh pasien
    - Dari waktu ke waktu, kelenjar getah bening yang membengkak dapat mengeluarkan cairan melalui kulit

- Gejala TB pada tulang adalah:
  - Nyeri tulang
  - Pembengkakan pada tulang atau sendi yang terinfeksi
  - Tulang atau sendi yang terinfeksi tidak dapat digerakkan atau mati rasa
  - Mudah terjadi patah tulang
- Gejala TB pada gastrointestinal adalah:
  - Nyeri perut
  - Diare
  - Perdarahan rektal
- Gejala TB pada saluran kemih dan genital adalah:
  - Terjadi sensasi terbakar ketika buang air kecil
  - Terdapat darah pada urin
  - Dorongan sering buang air kecil
  - Nyeri pada pangkal paha
- Gejala TB pada sistem saraf pusat adalah:
  - Sakit kepala
  - Merasa sakit
  - Leher kaku
  - Perubahan pada mental status pasien, seperti kebingungan
  - Pandangan kabur
  - Serangan penyakit tiba-tiba.

Keluhan yang dirasakan pasien tuberkulosis dapat bermacam-macam atau malah banyak pasien ditemukan TB paru tanpa keluhan sama sekali dalam pemeriksaan kesehatan. Keluhan yang terbanyak adalah (Sudoyo *dkk*, 2009):

- Demam. Biasanya subfebril menyerupai demam influenza. Tetapi kadang-kadang panas badan dapat mencapai 40-41° C. Serangan demam pertama dapat sembuh sebentar, tetapi kemudian dapat timbul kembali. Begitulah seterusnya hilang timbulnya demam influenza ini, sehingga pasien tidak pernah terbebas dari serangan demam influenza. Keadaan ini sangat dipengaruhi oleh daya tahan tubuh pasien dan berat ringannya infeksi kuman tuberkulosis yang masuk.
- Batuk/batuk darah. Gejala ini banyak ditemukan. Batuk terjadi karena adanya iritasi pada bronkus. Batuk ini diperlukan untuk membuang produk-produk radang keluar. Karena terlibatnya bronkus pada setiap penyakit tidak sama, mungkin saja batuk baru ada setelah penyakit berkembang dalam jaringan paru yakni setelah berminggu-minggu atau berbulan-bulan peradangan bermula. Sifat batuk dimulai dari batuk kering (non-produktif) kemudian setelah timbul peradangan menjadi produktif (menghasilkan sputum), keadaan yang lanjut adalah berupa batuk darah karena terdapat pembuluh darah yang pecah. Kebanyakan batuk darah pada tuberkulosis terjadi pada kavitas, tetapi dapat juga terjadi pada ulkus dinding bronkus.
- Sesak napas. Pada penyakit yang ringan (baru tumbuh) belum dirasakan sesak napas. Sesak napas akan ditemukan pada penyakit yang sudah lanjut, yang infiltrasinya sudah meliputi setengah bagian paru-paru.
- Nyeri dada. Gejala ini jarang ditemukan. Nyeri dada timbul bila infiltrasi radang sudah sampai ke pleura sehingga menimbulkan pleuritis. Terjadi gesekan kedua pleura sewaktu pasien menarik/melepaskan napasnya.
- Malaise. Penyakit tuberkulosis bersifat radang yang menahun. Gejala malaise ini sering ditemukan berupa anoreksia tidak ada nafsu makan, badan

makin kurus (berat badan turun), sakit kepala, meriang, nyeri otot, keringat malam, dan lain-lain. Gejala malaise ini makin lama makin berat dan terjadi hilang timbul secara tidak teratur.

### 2.2.7 Terapi TB yang Digunakan Saat Ini

Pengobatan TB diberikan dalam 2 tahap, yaitu (Departemen Kesehatan RI, 2005):

- 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. OAT yang dipergunakan dalam tahap ini, yakni isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan ethambutol.

- 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 (*dormant*) sehingga mencegah terjadinya kekambuhan. OAT yang digunakan pada fase ini adalah isoniazid dan rifampisin.

#### 2.2.7.1 Rifampin (R)

**Identitas** : Sediaan dasar yang ada adalah tablet dan kapsul 300 mg, 450 mg, 600 mg (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Dosis** : Untuk dewasa dan anak yang beranjak dewasa 600 mg satu kali sehari, atau 600 mg 2 – 3 kali seminggu. Rifampisin harus diberikan bersama dengan



obat anti tuberkulosis lain. Bayi dan anak-anak, dosis diberikan dokter / tenaga kesehatan lain berdasarkan atas berat badan yang diberikan satu kali sehari maupun 2-3 kali seminggu. Biasanya diberikan 7,5 – 15 mg per kg berat badan. Anjuran Ikatan Dokter Anak Indonesia adalah 75 mg untuk anak < 10 kg, 150 mg untuk 10 – 20 kg, dan 300 mg untuk 20-33 kg (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Indikasi:** Diindikasikan untuk obat antituberkulosis yang dikombinasikan dengan antituberkulosis lain untuk terapi awal maupun ulang (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Kerja Obat:** Bersifat bakterisidal, dapat membunuh kuman semi-dormant yang tidak dapat dibunuh oleh isoniazid. Mekanisme kerja, berdasarkan perintangan spesifik dari suatu enzim bakteri Ribose Nukleotida Acid (RNA)-polimerase sehingga sintesis RNA terganggu (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Efek Samping** (Departemen Kesehatan RI, 2005):

- Saluran cerna: rasa panas pada perut, nyeri epigastrik, mual, muntah, anoreksia, kembung, kejang perut, diare.
- SSP: letih, rasa kantuk, sakit kepala, ataksia, bingung, pening, tak mampu berfikir, baal umum, nyeri pada anggota, otot kendur, gangguan penglihatan, ketulian frekuensi rendah sementara (jarang).
- Hipersensitifitas: demam, pruritis, urtikaria, erupsi kulit, sariawan mulut dan lidah, eosinofilia, hemolisis, hemoglobinuria, hematuria, insufisiensi ginjal, gagal ginjal akut (reversibel).
- Hematologi: trombositopenia, leukopenia transien, anemia, termasuk anemia hemolisis.
- Intoksikasi lain: Hemoptisis, proteinurea rantai rendah, gangguan menstruasi, sindrom hematoreal.

**Peringatan/Perhatian:** Keamanan penggunaan selama kehamilan, dan pada anak-anak usia kurang 5 tahun belum ditetapkan. Hati-hati penggunaan pada penyakit hati, riwayat alkoholisme, penggunaan bersamaan dengan obat hepatotoksik lain (Departemen Kesehatan RI, 2005).

#### 2.2.7.2 Isoniazid (INH atau H)

**Indikasi:** Penderita TB dengan aktif proliferasi *M. tuberculosis* (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Kontraindikasi:** Gangguan hepar, kejang, disfungsi ginjal, hipersensitivitas keju, ikan tuna, dan sardin (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Dosis:** Anak po/im 10-20 mg/kg/hari (max: 300 mg/hari); Dewasa po/im 5 mg/kg/hari (max: 300 mg/hari) (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Mekanisme Kerja:** bersifat bakterisidal dan dapat menghambat sintesis *mycolic acid* yang diperlukan untuk dinding sel *M. tuberculosis* (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Efek Samping:** periferik neuropati (mayor), kejang, mual-untah, optik neuritis, hepatotoksik, dan toksik *encephalopathy* (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Interaksi Obat:** sebagai inhibitor enzim CYP450, mampu berinteraksi dengan carbamazepin, Paracetamol, Antasida Aluminium, dan Teofilin (Departemen Kesehatan RI, 2005).

#### 2.2.7.3 Pyrazinamid (Z)

**Indikasi:** untuk penderita TB yang dikombinasikan dengan OAT Primer lainnya (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Kontraindikasi:** gangguan hepar kronis, porfiria, hipersensitivitas streptomisin (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Dosis:** Anak dan Dewasa po 15-30 mg/kg/hari (maks. 2g/hari) (Departemen Kesehatan RI, 2005)

**Mekanisme Kerja:** bersifat bakterisidal, membunuh *M. tuberculosis* dalam sel dengan suasana asam dan menghambat pembentukan asam lemak yang diperlukan dalam pertumbuhan bakteri, obat ini berubah menjadi asam pyrazinamidase didalam sel *M. tuberculosis* (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Efek Samping:** hepatotoksik (mayor), hiperurisemia (mayor), nefrotoksik, anemia, mual-muntah (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Interaksi Obat:** Bereaksi dengan reagen Acetes dan Ketostix yang akan memberikan warna ungu muda-cokelat, obat yang bersifat hepatotoksik, dan obat yang bersifat inhibisi ekskresi asam urat (Departemen Kesehatan RI, 2005).

#### 2.2.7.4 Ethambutol (E)

**Indikasi:** untuk penderita TB yang telah resisten terhadap H dan R (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Kontraindikasi:** hipersensitivitas ethambutol (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Dosis:** Anak (>13 tahun) dan Dewasa po 15-25 mg/kg/hari. Tidak untuk bayi atau anak dibawah 13 tahun (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Mekanisme Kerja:** bersifat bakteriostatik, menekan sintesa RNA *M. tuberculosis* yang sedang membelah dan mencegah sintesis *mycolic acid* yang diperlukan untuk dinding sel *M. tuberculosis* (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Efek Samping:** optik neuritis (mayor), buta warna (mayor), nefrotoksik (Departemen Kesehatan RI, 2005).

**Interaksi Obat:** Antasida Aluminium dan obat yang bersifat nefrotoksik (Departemen Kesehatan RI, 2005).

## 2.3 *Mycobacterium tuberculosis*

### 2.3.1 Taksonomi *M. tuberculosis*

*M. tuberculosis* merupakan salah satu ordo *Corynebacterineae*. Ordo ini terdiri dari family *Mycobacteriaceae*, *Corynebacteriaceae* dan *Nocardiaceae*. Family *Bacteriaceae* terdiri dari genus *Mycobacterium* yang berbentuk batang dan kadang-kadang membentuk filamen. Taksonomi dari *M. tuberculosis* sebagai berikut (Forrellad *et al.*, 2013):

Kingdom	: <i>Bacteria</i>
Divisi	: <i>Actinobacteria</i>
Kelas	: <i>Actinomycetales</i>
Ordo	: <i>Actinomycetales</i>
Famili	: <i>Mycobacteriaceae</i>
Genus	: <i>Mycobacterium</i>
Species	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

*Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) terdiri atas spesies *M. tuberculosis*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *M. bovis*, *Mycobacterium caprae* dan *Mycobacterium pinnipedii* yang secara genetik sangat mirip. Dari spesies-spesies tersebut, *M. tuberculosis* merupakan anggota MTBC yang sangat terkenal. Pada umumnya, bakteri ini menginfeksi populasi manusia di dunia dan hewan yang kontak dengan manusia (Forrellad *et al.*, 2013).

### 2.3.2 Karakteristik *M. tuberculosis*

Bakteri penyebab TB adalah *M. tuberculosis*. Basil ini tidak berspora sehingga mudah dibasmi dengan pemanasan, sinar matahari, dan sinar ultraviolet. Basil ini sukar diwarnai, tetapi berbeda dengan basil lain, setelah

diwarnai tidak dapat dibersihkan lagi dari *fuchsin* atau *metilene blauw* oleh cairan asam sehingga biasanya disebut basil tahan asam (BTA). Pewarnaan *Ziehl Neelsen* biasanya digunakan untuk menampakkan basil ini (Karnadihardja, 2004). Berikut ini merupakan gambar *M. tuberculosis* H37Rv dalam Media *Lowenstein Jensen* (Kumar et al., 2014):



**Gambar 2.3** Bakteri *M. tuberculosis* H37Rv dalam Media *Lowenstein Jensen* (Kumar et al., 2014)

*M. tuberculosis* umumnya ditularkan dari seseorang dengan infeksi TB paru atau TB laringeal kepada orang lain melalui *droplet nuclei*, yang teraerosolisasi oleh batuk, bersin, atau berbicara. Ada sebanyak 3000 *nuclei* infeksius per batukan. *Droplet* yang terkecil (< 5-10 mm dalam diameter) dapat bertahan tersuspensi di udara selama beberapa jam dan mencapai aliran udara terminal ketika terinhalasi. Resiko penularan dari pasien sumber infeksi ke pejamu dihubungkan dengan konsentrasi potensial dari basil yang hidup terus di ruang udara. Resiko penularan menjadi lebih besar pada ruangan dengan sirkulasi udara yang buruk, udara segar, dan cahaya alami atau cahaya ultraviolet (Raviglione dan O'Brien, 2005).

Daerah pembungkus sel bakteri *M. tuberculosis* terdiri dari 3 lapisan antara lain *inner* membran plasma, dinding sel, dan kapsul atau *outer coat*. Pembungkus sel bakteri ini kaya akan trehalose yang mengandung glikolipid. *TMM* merupakan prekursor *TDM* dan komponen terbanyak dalam pembungkus sel. Dinding sel bersifat hidrofobik dan tebal yang tersusun dari asam *mycolic*, yaitu asam lemak rantai panjang (C<sub>60</sub>-C<sub>90</sub>) dimana berikatan secara kovalen dengan *polysacharride arabinogalactan* (AG) dan menempel pada *inner grid peptidoglycan* (PG) sehingga menutupi membran plasma (Nobre *et al.*, 2014). Molekul lain pada dinding sel *M. tuberculosis*, yaitu *lipoarabinomannan* (*LAM*) terlibat dalam interaksi patogen-host dan memfasilitasi kemampuan *M. tuberculosis* bertahan ketika sudah difagosit oleh makrofag (Raviglione dan O'Brien, 2005).

Dinding sel lipida kuman TB mempunyai efek terhadap migrasi sel neutrofil, sel monosit dan sel makrofag. Lapisan dinding sel terutama *LAM* dan *TDM* menimbulkan aktivasi pembentukan granulositik di dalam paru. *LAM* secara langsung dapat menghambat aktivasi makrofag oleh IFN- $\gamma$ , dan merangsang produksi *tumor growth factor beta* (TGF- $\beta$ ) makrofag sehingga dapat menghambat aktivasi sel makrofag serta sel T dengan akibat terjadi pergeseran ke arah perkembangan sel tipe Th2 dan berakibat terjadinya imunitas yang tidak efektif terhadap kuman TB (Kusuma, 2007).

Eliminasi kuman TB sangat bergantung pada keberhasilan interaksi antara sel makrofag dan sel limfosit T. Sel TCD4<sup>+</sup> dengan produksi sitokin utama IFN- $\gamma$  setelah mendapat stimulasi antigen kuman TB menimbulkan efek protektif. Sel subset T yang lain yaitu TCD8<sup>+</sup> mempunyai kontribusi dalam proteksi terhadap kuman melalui sekresi sitokin dan melisis sel yang terinfeksi. Respon

sel T merupakan spesifik antigen dengan antigen imunodominan tertentu. Bersama *Major Histocompatibility Complex* (MHC) dan adanya polimorfisme di MHC, maka setiap individu mempunyai suseptibilitas berbeda terhadap infeksi dan terjadinya penyakit TB (Kusuma, 2007).

Pengenalan kuman TB oleh sel fagosit memicu terjadinya aktivasi dan produksi sitokin dan kemokin. Terdapat dua macam kelompok sitokin yang berperan di dalam respon imun terhadap kuman TB, yaitu sitokin proinflamasi dan sitokin anti inflamasi. Beberapa sitokin proinflamasi yang terlibat di dalam proses infeksi kuman TB adalah *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-8, IL-15 dan IFN- $\gamma$ . Sitokin anti inflamasi adalah IL-10, *tumor growth factor* (TGF)- $\beta$  dan IL-4. Kemokin yang terlibat dalam proses respon imun terhadap infeksi kuman TB adalah IL-8 dan *monocyte chemo attractant protein 1* (MCP-1) (Kusuma, 2007).

Peran protektif IFN- $\gamma$  pada TB sangat dikenal dan sudah sering dibuktikan kebenarannya terutama dalam konteks *antigen – specific T – cell immunity*. Produksi IFN- $\gamma$  terhadap antigen yang spesifik pada penyakit TB in vitro dapat dijadikan marker yang penting. Beberapa sel yang berperan memproduksi IFN- $\gamma$  karena respon imun terhadap kuman TB adalah sel NK, makrofag paru, sel TCD1, sel Tgd, TCD4<sup>+</sup> dan sel TCD8<sup>+</sup> (Kusuma, 2007).

### 2.3.3 Protein Virulensi yang Disekresikan oleh *M. tuberculosis*

*M. tuberculosis* mengandung berbagai macam gen pengatur fungsi sel dan juga menghasilkan banyak protein antigen. Beberapa dari protein itu terdapat pada sitoplasma dan dinding sel, sedangkan yang lainnya disekresikan ke luar sel dan ini dapat memicu respon limfosit T. Diantara antigen-antigen protein tersebut, yang memiliki potensi untuk memicu respon imun protektif

adalah antigen protein dengan berat 30 kDa (disebut 85B) dan antigen ESAT-6 (Raviglione dan O'Brien, 2005).

Penentuan virulensi terbagi dalam beberapa kategori berdasarkan fungsi, ciri-ciri molekul atau lokalisasi seluler antara lain (Forrellad *et al.*, 2013):

1. Metabolisme lipid dan asam lemak meliputi katabolisme kolesterol, seperti kasB, FadD33.
2. Protein pembungkus sel: terdiri dari protein dinding sel, lipoprotein, dan sistem sekresi, seperti Erp (*Exported Repetitive Protein*), Fbp (*Fibronectin Binding Protein*) atau Ag85 (antigen 85), Mce, OmpATb, HbhA (*Heparin-binding Hemagglutinin*), PstA1, PhoT, CaeA, KefB, Opp-Dpp ABC Transporter (*Oligopeptide permease-Dipeptide permease*), ESAT-6 (6 kDa *Early Secretory Antigenic Target*), dan CFP-10 (*Culture Filtrate Protein-10*).
3. Protein menghambat efektor antimikroba pada makrofag yang melibatkan respon stress oksidatif dan nitrosatif, menarik fagosom dan penghambatan apoptosis, seperti Acr atau HspX, PonA2, AhpC (*alkyl hydroperoxide reductase C*), SodC (*Superoxide dismutase*), Mel2, KatG, dan TpX.
4. Protein kinase, seperti PknA (Protein kinase), PknB, PknG.
5. Protease, terdiri dari *metalloprotease*, seperti MycP1 (Mycosin-1), HtrA (*High-temperature Requirement A*), Zmp1, dan Rip1.
6. *Metal-transporter protein*, dibagi dalam importer dan eksporter, seperti MbtB, IrtAB, MgtC, dan IdeR.
7. *Gene expression regulator*, meliputi dua komponen sistem, faktor sigma dan regulator transkripsi lainnya, seperti PhoP-PhoR, SenX3-RegX3, DosR/S/T (DevR/S/T), MprA/MprB, SigA, SigC, AraC, TetR, MarR, GntR, LuxR, AcrR, ArsR, LysR, AsnC dan CRP/FNR.



8. Protein yang tidak diketahui fungsinya, meliputi famili PE dan PE\_PGRS,
9. Protein virulensi lainnya, seperti Acg, PckA, PtpB, dan Hsp22.5.

Berikut ini merupakan ringkasan mengenai beberapa protein virulensi *M. tuberculosis* (Forrellad *et al.*, 2013):

**Tabel 2.3 Protein Virulensi *M. tuberculosis* Kompleks (Forrellad *et al.*, 2013)**

Kategori	Nama Gen	Nomor Rv	Deskripsi
Protein pembungkus sel	<i>erp</i>	Rv3810	Mengeluarkan protein secara berulang
	<i>fbpA</i>	Rv3804	Fibronectin binding protein, mycolyltransferase
	<i>Mce1</i>	Rv0166–Rv0174	Protein mendorong sel masuk ke dalam sel mamalia dan merupakan ABC-transporter.
	<i>Mce2</i>	Rv0586-0594	Protein mendorong sel masuk ke dalam sel mamalia dan merupakan ABC-transporter.
	<i>Mce3</i>	Rv1964–Rv1971	Protein mendorong sel masuk ke dalam sel mamalia dan merupakan ABC-transporter.
	<i>Mce4</i>	Rv3501c–Rv3494c	Transporter dari kolesterol

Terdapat beberapa antigen spesifik yang berhasil diidentifikasi, diantaranya berasal dari dinding sel bakteri, tetapi juga dijumpai dalam filtrat kultur, yaitu antigen kompleks 85A, 85B, 85C atau lebih dikenal dengan protein 30-32 kDa. Antigen spesifik yang berasal dari protein filtrat kultur yang berhasil diidentifikasi adalah protein 16-kDa, suatu antigen utama yang dikenal oleh serum pasien TB, dan merupakan elemen yang mengatur kuman TB tetap laten dan tetap berada di dalam pejamu. Antigen spesifik yang berasal dari filtrat kultur lain adalah *early secretory antigenic target 6* (ESAT-6), *culture filtrate protein 10* (CFP-10) yang keduanya disandi oleh gen RD-1 dan antigen TB10.4. Ketiganya merupakan famili ESAT-6 dan ketiganya merupakan antigen imunodominan yang

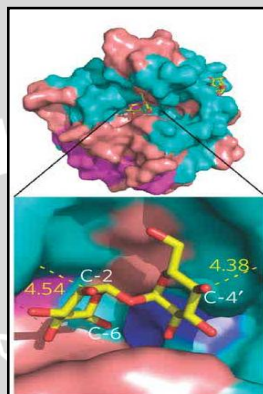
dikenal oleh mayoritas pasien TB. Antigen ESAT-6 sangat kuat dikenal oleh sel limfosit yang memproduksi IFN- $\gamma$ . Protein ESAT-6 sebagai antigen mempunyai bermacam-macam epitop yang semuanya dikenal oleh sel T pada berbagai populasi dengan genetik yang tidak sama (Kusuma, 2007). ESAT-6 (Rv3875) dan Ag85B (Rv1886c) ialah antigen yang disekresikan oleh *M. tuberculosis* dan bisa dijadikan sebagai kandidat obat terapi TB. Sensitivitas antigen Ag85B dan ESAT-6 adalah 34.0% dan 64.9%, dan spesifisitasnya ialah 74.1% dan 88.9% (He *et al.*, 2011).

#### 2.4 Ag85 sebagai Kandidat Protein Target Terapi TB

Ag85 menunjukkan suatu subunit antigenik yang menjanjikan untuk dijadikan sebagai kandidat protein target pengobatan *antimycobacterial* karena diekspresikan secara luas oleh *mycobacteria*, meliputi patogen *M. tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *M. bovis*, *M. ulcerans*, dan *M. avium*. Tidak ada protein manusia yang homolog dengan Ag85 sehingga dapat menghindari resiko autoreaktivitas *in vivo*. Epitop Ag85B kemungkinan dapat dijadikan sebagai komponen desain terapi yang menjanjikan untuk melawan TB manusia (Geluk *et al.*, 2014).

Ag85 kompleks adalah famili 30-32 kDa yang terdiri dari tiga protein (Ag85A, Ag85B, dan Ag85C) dengan aktivitas enzim *mycolyl-transferase* yang terlibat dalam penggabungan *asam mycolic* ke *arabinogalactan* pada dinding sel dan dalam biogenesis *cord factor*. Protein-protein ini juga diketahui kapasitasnya untuk mengikat protein *fibronectin* (FN) matriks ekstraseluler dan elastin. Protein Ag85 kompleks menginduksi *delayed hypersensitivity* (hipersensitifitas IV), proteksi respon imun, dan antibodi spesifik pada tikus dan guinea pig. Protein

Ag85 mengikat plasma dan *fibronectin* seluler, glikoprotein dengan berat molekul tinggi dalam plasma dan jaringan berperan penting pada motilitas dan adhesi sel, perkembangan, fungsi fagositik, penyembuhan luka, dan inflamasi. (Huygen, 2014). Berikut ini merupakan gambar protein Ag85B secara skematis (Backus *et al.*, 2011):



**Gambar 2.4 Struktur Protein Ag85 pada *M. tuberculosis* H37Rv (Backus *et al.*, 2011)**

Keterangan: Struktur Ag85B X-ray crystal menunjukkan modifikasi substrat trehalose. Warna kuning menunjukkan Ag85B yang mengikat trehalose. Daerah aktif Ag85B mengikat trehalose. Hidroksil C-2 dan C-4' berada di luar daerah aktif. Warna biru menunjukkan C-6 dalam terowongan hidrofobik yang mengakomodasi rantai fatty acyl panjang pada asam mikolik.

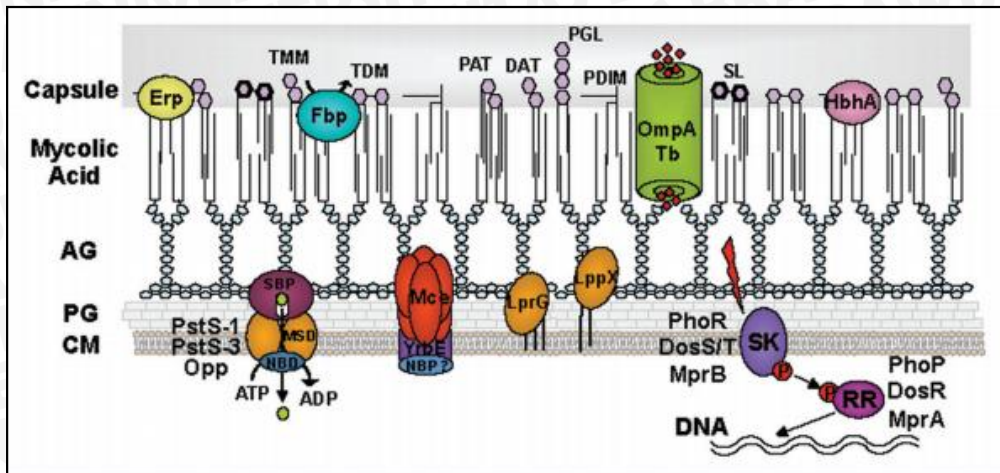
Ag85 kompleks terdiri dari MtbAg85A (Rv3804c, P32, *FbpA*); MtbAg85B (Rv1886c, 30 kDa antigen,  $\alpha$ -antigen, *FbpB*); dan MtbAg85C (Rv0129c, *FbpC2*). Aktivitas *mycolyl transferase* pada protein-protein ini akan menghasilkan *trehalose dimycolate* (TDM) yang merupakan pembungkus lipid esensial pada virulensi *M. tuberculosis*, dan dinding sel yang mengandung ikatan *arabinogalactan* dengan *asam mycolic*. Level ekspresi dari protein-protein ini berbeda dimana Ag85A adalah komponen yang dominan dalam kultur filtrat pada permukaan BCG, sedangkan Ag85B ialah komponen yang dominan pada kultur filtrat *M. tuberculosis* dan *M. avium* subsp. *paratuberculosis*. Komponen Ag85C

memiliki konsentrasi lebih rendah pada kultur filtrat dan berada di tempat yang lebih dalam pada dinding sel (Huygen, 2014).

Pada bakteri *Mycobacteria* memiliki 2 jenis sistem transport yang dapat melakukan translokasi protein menembus *inner membran*, yakni sistem transport Tat dan Sec. Protein yang ditransport oleh sistem transport Sec telah mengandung sinyal sekuen N-terminal klasik. Adanya SecA2 secara signifikan dapat menimbulkan virulensi pada bakteri *M. tuberculosis* dan memfasilitasi terjadinya transport protein dalam menembus *inner membran* bakteri menuju dinding sel dan *outer membran* (Woude *et al.*, 2014).

Sekresi protein Ag85 terjadi akibat adanya proses translokasi dari dalam sitoplasma menuju ke periplasma (dinding sel) dan *outer membran* yang ada pada dinding sel bakteri *M. tuberculosis* dengan menembus membran sitoplasma. *Outer membran* tersusun atas rantai *acyl* panjang, asam *mycolic*, dan glikolipid yang berikatan secara kovalen dengan polimer periplasmid *arabinogalactan* dan *peptidoglikan*. Kemudian terjadi penambahan sinyal sekuen N-terminal terhadap protein Ag85 yang disekresikan. Hal ini ditunjukkan pada proses *Sec-dependent export pathway* (Beckwith, 2013).

PhoP adalah salah satu faktor transkripsi yang terdapat di dalam bakteri *M. tuberculosis*. *Dependent ncRNA Mcr7* merupakan regulator *intermediate* dalam PhoP. *Mcr7* mengontrol aktivitas sistem sekresi Tat sehingga terjadi modulasi sekresi Ag85 kompleks (Solans *et al.*, 2014).



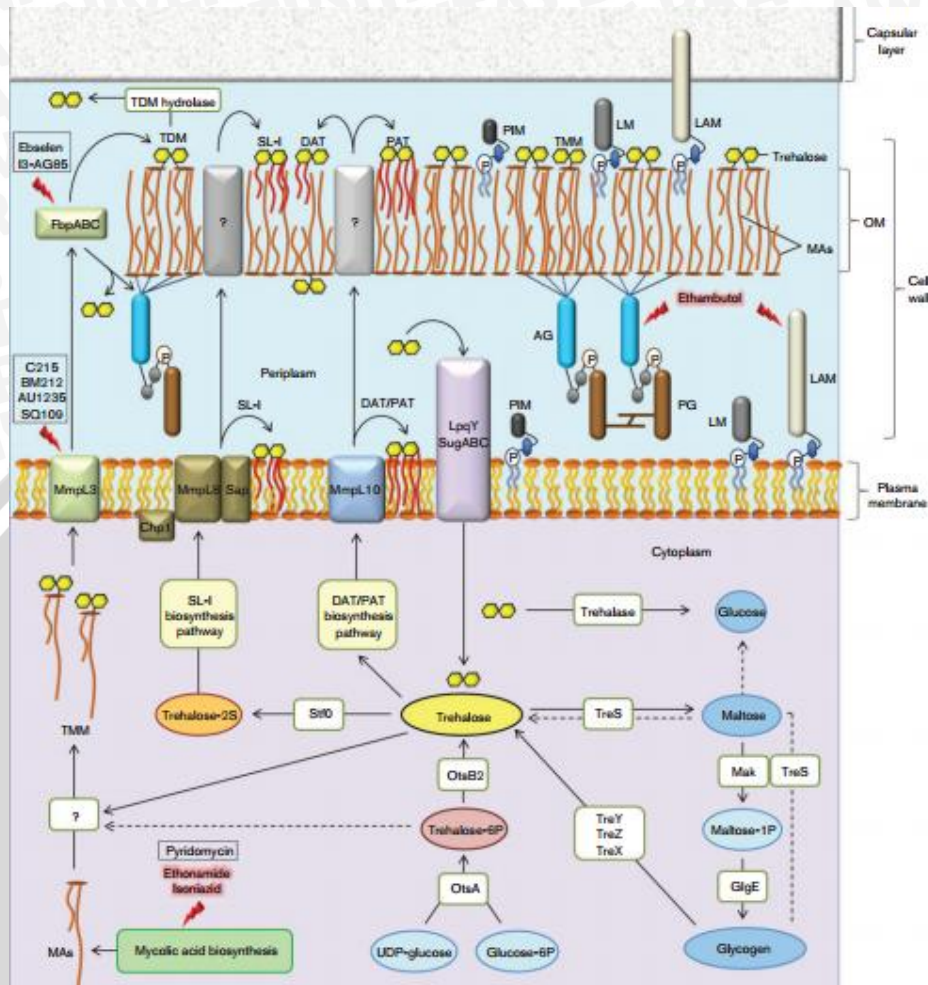
**Gambar 2.5** Skema Representasi Protein Pembungkus Sel yang Melekat dalam Dinding Sel *M. tuberculosis* Kompleks (Forrellad *et al.*, 2013)

Keterangan:

Protein meliputi Erp, Fbp, HbpA dan porin OmpATb berada pada permukaan sel. Transporter ABC meliputi protein Pst-1, Pst-3, Opp dan Mce yang terkandung dalam *substrate binding protein* (SBP), *permease* (MSD) dan *nucleotide binding protein* (NBD). Dua komponen sistem terdiri dari: PhoR-P, DosS/T-R dan MprAB yang terkandung dalam sensor kinase (SK) berguna sebagai stimulant dan regulator respons (RR) dimana menginduksi transkripsi gen. AG, *arabinogalactan*; PG, *peptidoglycan*; CM, *cytoplasmic membrane*; TMM, TDM, *trehalose mono dan di mycolate*; DAT, PAT, *di dan poli acyl trehalose*; PGL, *phenolic glycolipid*; PDIM, *phthiocerol dimycocerosate*; SL, *sulfolipid*.

*Fbp* (Ag85) kompleks merupakan protein yang mayoritas disekresikan pada kultur sel *mycobacterial* dan juga berhubungan dengan permukaan bakteri (Gambar 2.5). Protein kompleks ini berperan dalam patogenesis TB yang mampu mengikat FN sehingga mengadhesi *mycobacteria* ke permukaan mukosa lalu memfasilitasi masuknya bakteri ke dalam sel host. Bahkan, protein ini juga berkontribusi besar sebagai virulensi *M. tuberculosis* yang berkaitan dengan fisiologi sintesis lipid dinding sel (Forrellad *et al.*, 2013). Berikut ini merupakan skema proses biosintesis asam *mycolic*, pembentukan *TMM* dan *TDM* pada sel bakteri *M. tuberculosis* H37Rv (Nobre *et al.*, 2014):





**Gambar 2.6 Skema Proses Biosintesis Asam Mycolic, Pembentukan TMM dan TDM dalam sel bakteri *M. tuberculosis* H37Rv (Nobre et al., 2014)**

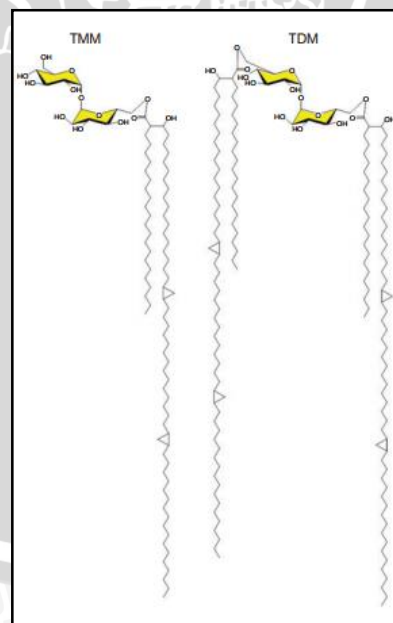
Keterangan:

AG, arabinogalactan; DAT, diacyltrehalose; LAM, lipoarabinomannan; LM, lipomannan; MA, mycolic acid; OM, outer membrane atau mycomembrane; PAT, pentacyltrehalose; PG, peptidoglycan; PIM, phosphoinositol mannoside; SL-1, sulfolipid-1; TDM, trehalose dimycolate; TMM, trehalose monomycolate.

Pada gambar 2.6 dapat dijelaskan bahwa enzim mycolyltransferase pada Ag85 mengkatalis transesterifikasi lipid pada separuh TMM dengan molekul TMM lainnya sehingga terbentuk TDM. Pada proses ini, molekul trehalose dilepaskan dan didaur ulang kembali ke dalam sitoplasma melalui transporter LpqY-

SugABC. *TDM* mengandung glikolipid yang berlimpah dalam pembungkus sel bakteri *M. tuberculosis* dan salah satu efektor virulensi terbesar. Dengan adanya *TDM* ini, maka terjadi modulasi ekspresi gen makrofag dan berperan dalam mencegah terjadinya fusi fagosom-lisosom dan menghambat acidifikasi *phagolysosome* sehingga bakteri dapat bertahan dalam makrofag (Nobre *et al.*, 2014).

Gugus mycolyl yang disintesis oleh asam mycolic ditransfer ke T6P (*Trehalose-6-Phosphate*) melalui *mycolyl-mannosylphosphoheptaprenol intermediate* yang mengalami defosforilasi oleh *OtsB1* (sebuah fosfatase) sehingga membentuk *phosphorylated-TMM* (*TMM-P*). Kemudian *TMM-P* menembus membran plasma melalui transporter *Mmp3* dan menuju ke dinding sel bakteri *M. tuberculosis* H37Rv. Berikut ini merupakan gambar struktur kimia dari *TMM* dan *TDM* yang dihasilkan dalam bakteri *M. tuberculosis* (Nobre *et al.*, 2014):



**Gambar 2.7 Struktur Kimia *TMM* dan *TDM* dalam Bakteri *M. tuberculosis* (Nobre *et al.*, 2014)**

*FbpA*, *FbpB*, dan *FbpC* memiliki aktivitas *mycolyltransferase* yang dibutuhkan untuk mempertahankan integritas pembungkus sel *mycobacterial*. Enzim pada protein Ag85 tersebut mengkatalis transfer *mycolate* ke *trehalose*, yang mendorong pembentukan  $\alpha,\alpha'$ -*trehalose monomycolate* (TMM) dan  $\alpha,\alpha'$ -*trehalose dimycolate* (TDM). *FbpA* dan *FbpC2* memiliki aktivitas yang mirip (Forrellad *et al.*, 2013).

Protein-protein Ag85 juga dapat mengenali *carboxyl esterase* yang mempunyai urutan asam amino (G-X-S-X-G) dan sebuah katalitik domain yang dibentuk oleh Ser, Asp/Glu dan His, dimana Ser merupakan daerah yang aktif. Struktur kristal *FbpC2* mempunyai sebuah kantong hidrofobik dan *channel* yang luas pada struktur protein tersebut sebagai daerah ikatan dengan *trehalose monomycolate* (Forrellad *et al.*, 2013).

