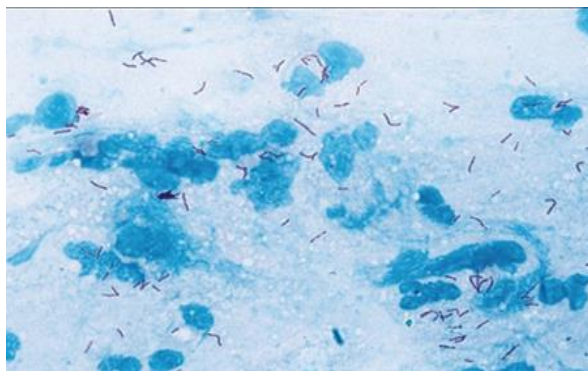


## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tinjauan Teori

#### 1. *Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium tuberculosis* memiliki ciri khas berupa struktur batang yang hampir lurus dengan sedikit lengkungan, tanpa spora maupun kapsul. Ukuran bakteri patogen ini mencapai 0,3-0,6  $\mu$ m untuk diameter dan 1-4  $\mu$ m untuk panjangnya. Struktur dinding selnya menunjukkan kompleksitas tinggi dengan kandungan lemak mencapai 60%. Beberapa komponen utama yang menyusun dinding sel bakteri ini antara lain asam mikolat, rangkaian lilin kompleks, cord factor yang tersusun dari trehalosa dimikolat, serta mycobacterial sulfolipids yang berkontribusi pada tingkat virulensi. Asam mikolat yang terkandung merupakan rangkaian asam lemak panjang (C60-C90), terhubung ke arabinogalaktan melalui ikatan glikolipid dan tersambung ke peptidoglikan lewat jembatan fosfodiester. Selain itu, dinding sel bakteri ini juga mengandung unsur polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinomanan. Sifat tahan asam *M. tuberculosis* berasal dari susunan dinding selnya yang rumit, sehingga ketika diberi pewarnaan, pigmen tersebut tidak akan hilang meski dipaparkan pada campuran asam dan alkohol. Berkat sifat khusus ini, seluruh bakteri yang tergolong genus *Mycobacterium* dikenal dengan sebutan Bakteri Tahan Asam (BTA) atau *acidfast bacilli* (AFB). Total spesies *Mycobacterium* mencapai 120, dengan delapan di antaranya masuk kategori *M. tuberculosis complex*. Kelompok *M. tuberculosis complex* terdiri dari beberapa jenis yaitu *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. Caprae*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canneti*, dan *M. pinnipedii* (PDPI, 2021).



Sumber : Kemenkes RI, 2017

Gambar 2. 1 Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*

## 2. Tuberkulosis

Tuberkulosis merupakan penyakit yang menyebar melalui kontak langsung, dengan agen penyebab berupa mikroorganisme *Mycobacterium tuberculosis*. Meskipun organ paru menjadi target utama serangan mikroorganisme ini, berbagai organ tubuh lain juga berpotensi terkena. Penyebaran utama terjadi melalui udara, dimana penderita tuberkulosis paru melepaskan partikel-partikel kecil yang mengandung kuman ke udara. Proses penularan terjadi ketika penderita tuberkulosis paru dengan status BTA positif mengeluarkan percikan dahak yang mengandung *M. tuberculosis* saat melakukan aktivitas seperti batuk, bersin, atau berbicara (Ditjen P2PM, 2018).

### a. Penularan Tuberkulosis

Mekanisme penyebaran tuberkulosis terjadi melalui media udara. Proses penularan berlangsung ketika droplet nuklei berukuran 1-5 mikron melayang-layang di atmosfer. Partikel mikroskopis ini memiliki ketahanan beberapa jam di udara, bergantung pada situasi sekitar. Sifat aerodinamis droplet nuklei memungkinkan perpindahan ke sistem pernapasan saat proses inspirasi, mencapai area bronkiolus respiratorius hingga alveolus. Saat jumlah kuman yang masuk terbatas, mekanisme pertahanan tubuh nonspesifik akan bekerja melalui makrofag yang memfagosit serta menghancurkan kuman tersebut. Akan tetapi, ketika kuantitas kuman melebihi kapasitas makrofag, mikroorganisme penyebab tuberkulosis akan berkembang biak di bagian intraseluler makrofag, mengakibatkan pneumonia tuberkulosis yang terlokalisir pada area tertentu. Saat sel makrofag mengalami kematian, bakteri yang telah berkembang di dalamnya akan terlepas ke area sekitar. Reaksi sistem pertahanan tubuh menghasilkan penghalang yang mengelilingi zona terinfeksi, menciptakan struktur granuloma. Namun, apabila mekanisme pertahanan tubuh gagal mengendalikan penyebaran, bakteri tuberkulosis mampu menembus lapisan penghalang tersebut. Melalui saluran limfa dan aliran darah, bakteri tuberkulosis dapat menyebar ke berbagai organ tubuh, termasuk nodus limfatik, bagian atas paru-paru, organ ginjal, jaringan otak, serta struktur tulang (PDPI, 2021).

Menurut Kemenkes RI (2020), penularan M.TB bergantung pada 3 faktor utama:

- 1) Banyaknya mikroorganisme yang tersebar melalui media udara.
- 2) Tingkat kepadatan mikroorganisme yang berada di udara, yang bergantung pada besarnya ruangan serta sistem sirkulasi udaranya.

- 3) Waktu paparan seseorang terhadap udara yang mengandung mikroorganisme tersebut.

Aktivitas bersin mampu menghasilkan sekitar 1 juta butir percikan halus, sementara batuk menghasilkan 3.000 butir. Proses terjadinya infeksi tuberkulosis hanya membutuhkan 1-10 basil saja. Meski tuberkel basili bisa mati dengan cepat ketika terkena sinar matahari secara langsung, namun organisme ini memiliki ketahanan lebih tinggi pada area minim cahaya dan ventilasi terbatas, yang memungkinkan percikan halus mengambang lebih lama di udara. Risiko penularan meningkat saat terjadi kontak erat berkelanjutan dengan penderita. Setelah terjadi infeksi, perkembangan menjadi tuberkulosis aktif bergantung pada sistem kekebalan tubuh seseorang. Pada orang dengan sistem imunitas normal, 90% tidak akan berkembang menjadi penderita tuberkulosis, sedangkan 10% sisanya akan mengalami tuberkulosis aktif, dengan separuh kasus muncul segera pasca infeksi dan sisanya timbul pada masa mendatang. Kerentanan terhadap tuberkulosis aktif menunjukkan perbedaan yang nyata antara seseorang dengan sistem pertahanan tubuh yang lemah dibandingkan mereka yang memiliki kekebalan normal. Berdasarkan data statistik, penderita HIV-positif memiliki risiko tinggi, dengan angka 50-60% akan mengembangkan tuberkulosis aktif saat terpapar infeksi TB. Selain itu, beberapa kondisi medis yang menekan sistem kekebalan tubuh juga meningkatkan kerentanan terhadap TB aktif, termasuk penderita silikosis, diabetes melitus, serta mereka yang mengonsumsi kortikosteroid atau obat penekan sistem imun lainnya secara berkepanjangan (Kemenkes RI, 2020).

#### b. Tanda dan Gejala Klinis Tuberkulosis

Penderita tuberkulosis menampilkan dua kategori gejala yang dapat diidentifikasi, mencakup gejala utama serta gejala tambahan:

- 1) Gejala utama teridentifikasi melalui produksi dahak yang berlangsung minimal 2 minggu disertai batuk.
- 2) Gejala tambahan :
  - a) batuk darah
  - b) sesak napas
  - c) badan lemas
  - d) penurunan nafsu makan
  - e) penurunan berat badan yang tidak disengaja

- f) malaise
- g) berkeringat di malam hari tanpa kegiatan fisik
- h) demam subfebris lebih dari satu bulan
- i) nyeri dada

Pada penderita yang memiliki HIV bersamaan, gejala TB mungkin tidak tampak dengan jelas. Penentuan faktor risiko membutuhkan penggalian informasi tambahan, mencakup beberapa aspek penting: riwayat interaksi dekat dengan penderita tuberkulosis, kondisi pemukiman yang tidak sehat dengan kepadatan tinggi, serta aktivitas pekerjaan yang berpotensi menghadapi paparan infeksi paru-paru. Kelompok yang rentan termasuk petugas kesehatan dan mereka yang aktif menangani pasien TB (PDPI, 2021).

#### c. Diagnosa Laboratorium Penderita TB

##### 1) Pemeriksaan Mikroskopis

Metode pengujian spesimen dahak menggunakan pewarnaan *Ziehl-Nielsen* yang diamati melalui mikroskop. Hasil pengamatan mikroskopis mengacu pada standar IUATLD yang direkomendasikan WHO. Berikut merupakan klasifikasi IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*):

- a) Negatif : Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang.
- b) Scanty : Ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang, ditulis jumlah basil yang ditemukan.
- c) 1+ (+) : Ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang.
- d) 2+ (++) : Ditemukan 1-10 BTA dalam 1 lapang pandang.
- e) 3+ (+++) : Ditemukan >10 BTA dalam 1 lapang pandang.

##### 2) Pemeriksaan Biakan Bakteri TB (Kultur)

Metode kultur bakteri menjadi standar utama untuk mengenali keberadaan *M.tuberculosis*. Proses pengujian kultur bakteri umumnya memanfaatkan dua macam media tumbuh yang berbeda. Media pertama berupa substrat padat yang dikenal sebagai Lowenstein-Jensen, sementara media kedua menggunakan cairan MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*). Kedua metode ini lazim digunakan untuk keperluan pemeriksaan klinis.

##### 3) Tes Cepat Molekular (TCM)

Metode pengujian molekular secara cepat memungkinkan pendeteksian sekaligus dua aspek penting: keberadaan MTB serta tingkat resistensinya melalui analisis materi genetik. GeneXpert MTB/RIF muncul sebagai metode

uji yang mengandalkan sistem cartridge otomatis untuk mendeteksi MTB. Metode ini secara khusus dirancang untuk mengungkap resistensi terhadap Rifampisin. Meski beberapa alternatif pengujian cepat molekular telah mulai diperkenalkan, penerapannya masih terbatas pada lingkup tertentu. *GeneXpert* MTB/RIF menonjol sebagai alat diagnostik yang menggabungkan otomatisasi dengan kemampuan mengenali pola resistensi Rifampisin melalui sistem berbasis cartridge. Metode pengujian *Xpert* MTB/RIF yang menggunakan platform *Cepheid GeneXPert* menunjukkan tingkat sensitivitas yang baik serta kemudahan operasional melalui *nucleic acid amplification test* (NAAT). Proses kerja metode ini mencakup tiga tahap utama: pemurnian, peningkatan konsentrasi, serta penggandaan menggunakan real time PCR untuk mengenali urutan asam nukleat pada genom TB. Waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan seluruh proses pengujian berkisar antara 1-2 jam. Keunggulan metode ini terletak pada kemampuannya melakukan penyaringan kasus suspek TB-RO dengan cepat menggunakan bahan dahak pasien. Metode ini menghasilkan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang mencapai sekitar 99% (PDPI, 2021).

d. Klasifikasi dan tipe pasien tuberkulosis

Penentuan tipe penderita tuberkulosis mengacu pada hasil pengujian serta diagnosis yang telah dijalankan, dengan pembagian sebagai berikut:

- 1) Seseorang akan digolongkan sebagai penderita suspek (presumptive) TB apabila menunjukkan gejala atau tanda fisik yang mengarah pada tuberkulosis. Penggolongan ini menggantikan istilah lama "suspek TB".
- 2) Penderita yang mendapat konfirmasi bakteriologis merupakan mereka yang memperoleh hasil positif melalui beberapa metode pengujian, seperti pemeriksaan mikroskopis langsung, TCM TB, atau kultur. Pengujian bakteriologis ini dapat dilakukan pada sampel dahak, cairan tubuh, maupun jaringan. Kelompok ini mencakup:
  - a) Penderita dengan TB paru yang menunjukkan BTA positif
  - b) Penderita TB paru dengan hasil kultur M.TB yang positif
  - c) Penderita TB paru yang menunjukkan hasil tes cepat M.TB positif
  - d) Penderita tuberkulosis ekstra paru yang telah mendapat kepastian bakteriologis melalui BTA, kultur, atau tes cepat dari sampel jaringan yang terserang.

### 3) Pengujian Bakteriologis Tuberkulosis untuk Kelompok Usia Anak

Apabila hasil uji bakteriologis tidak menunjukkan adanya tuberkulosis, tenaga medis akan memberikan pengobatan TB aktif berdasarkan evaluasi klinis. Meski metode penentuan diagnosis tuberkulosis pada orang dewasa dan anak-anak menggunakan prinsip yang sama, yaitu menemukan *Mycobacterium tuberculosis* melalui pemeriksaan bakteriologis (TCM, biakan, atau mikroskopis) namun tantangannya berbeda. Khususnya untuk pasien anak-anak balita, hasil pemeriksaan seringkali menunjukkan hasil negatif. Hal ini terjadi karena dua alasan utama: jumlah kuman yang sangat sedikit (pausibasilar) serta kesulitan teknis pengambilan sputum pada balita. Mengingat hambatan tersebut, penegakan diagnosis TB pada anak umumnya dilakukan melalui pendekatan klinis yang menggabungkan beberapa indikator: pengamatan gejala, bukti adanya infeksi TB, serta hasil pemeriksaan *Rontgen toraks*.

Penentuan diagnosis tuberkulosis untuk pasien anak memerlukan pendekatan khusus, mengingat metode terapi uji menggunakan OAT bukan merupakan pilihan yang tepat. Proses identifikasi gejala tuberkulosis pada anak menghadapi beberapa tantangan, sebab indikator-indikator yang muncul seringkali mirip dengan tanda-tanda penyakit lainnya. Ditambah lagi, hasil pembacaan Rontgen toraks sering menimbulkan perbedaan interpretasi antar tenaga medis. Keterbatasan fasilitas pemeriksaan penunjang serta temuan medis yang tidak selalu mengarah pada kesimpulan yang pasti menyebabkan munculnya keraguan bagi tenaga kesehatan untuk memutuskan pemberian terapi tuberkulosis kepada pasien anak (Kemenkes RI, 2023).

Berdasarkan ketentuan hukum yang tercantum pada Undang-undang Republik Indonesia nomor 35 tahun 2014 mengenai Perlindungan Anak, definisi anak mencakup setiap orang dengan usia kurang dari 18 tahun, termasuk mereka yang belum lahir. Penetapan usia ini menjadi standar bagi dokter spesialis anak untuk memberikan pelayanan kesehatan di seluruh wilayah Indonesia. Batasan tersebut juga berfungsi sebagai pedoman untuk menentukan diagnosis dan tata laksana TBC pada kelompok anak dan remaja. Selain itu, pengelompokan usia yang digunakan untuk keperluan pencatatan dan pelaporan mengacu pada kategorisasi yang telah ditetapkan Program TBC Nasional (Kemenkes RI, 2023).

Berikut merupakan kategori penderita tuberkulosis berdasarkan kriteria klinis:

- a) Penderita tuberkulosis dengan hasil BTA bernilai negatif namun memiliki gambaran foto toraks yang menunjukkan tanda-tanda tuberkulosis
  - b) Penderita tuberkulosis yang menunjukkan BTA negatif serta tidak menampakkan respons positif sesuai pemberian antibiotik non-OAT, disertai adanya faktor risiko tuberkulosis
  - c) Penderita tuberkulosis yang menyerang organ selain paru, dengan diagnosis berdasarkan pemeriksaan klinis, laboratorium dan histopatologi tanpa adanya konfirmasi bakteriologis
  - d) Penderita tuberkulosis pada kelompok anak yang ditetapkan melalui metode penilaian sistem skoring.
- 4) Proses pengklasifikasian kembali wajib dilakukan untuk penderita tuberkulosis yang memperoleh hasil bakteriologis positif, baik setelah maupun sebelum mendapatkan pengobatan, meskipun diagnosis awal ditentukan berdasarkan gejala klinis (Kemenkes RI, 2020).
3. Pengobatan Tuberkulosis

Keberhasilan penyembuhan tuberkulosis bergantung pada pemberian obat anti-tuberkulosis (OAT) sebagai komponen utama pengobatan. Metode ini menjadi strategi paling tepat untuk menghentikan penyebaran bakteri TB. Pengobatan yang tepat wajib mengikuti empat ketentuan pokok:

- 1) Penerapan kombinasi OAT yang sesuai dengan minimal 4 jenis obat berbeda guna menghindari munculnya resistensi,
- 2) Penentuan takaran obat yang akurat,
- 3) Konsumsi obat secara rutin dengan pengawasan PMO (pengawas menelan obat) hingga masa pengobatan berakhir,
- 4) Pemberian obat selama rentang waktu yang memadai, mencakup fase intensif dan tahap berikutnya untuk mencegah munculnya kembali penyakit (Kemenkes RI, 2020)

Pengobatan tuberkulosis dibagi menjadi dua periode utama:

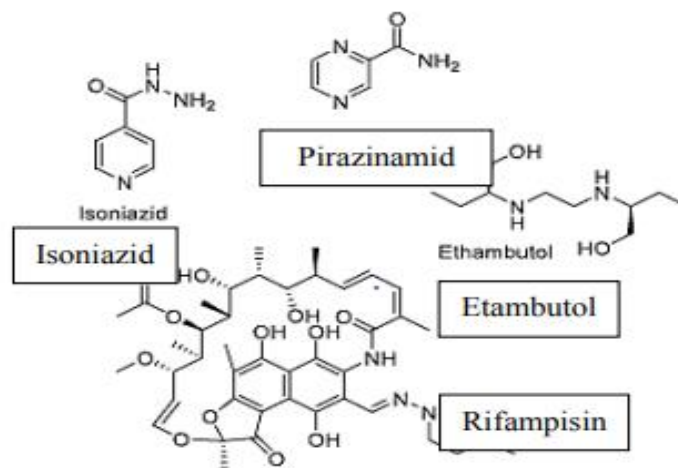
- 1) Tahap awal (Fase Intensif)  
Pemberian obat dilaksanakan tiap hari selama fase intensif. Rangkaian pengobatan ini bertujuan mengurangi secara signifikan jumlah bakteri yang

berada di tubuh pasien serta memperkecil dampak dari kelompok bakteri yang berpotensi memiliki resistensi sebelum pasien menerima terapi. Setiap pasien baru wajib menjalani pengobatan fase intensif selama 2 bulan penuh. Bila pengobatan berjalan sesuai jadwal tanpa komplikasi, tingkat penularan akan berkurang drastis setelah melewati 2 minggu pertama terapi.

## 2) Tahap lanjutan

Rangkaian berikutnya memusatkan perhatian pada pemusnahan sisa bakteri yang masih bertahan, terutama bakteri yang bersifat persisten, sehingga pasien bisa mencapai kesembuhan total dan terhindar dari kemungkinan kambuh. Waktu yang dibutuhkan mencapai 4 bulan. Selama periode ini, pasien seharusnya mengonsumsi obat setiap hari (Kemenkes RI, 2020).

Pengobatan fase awal mengharuskan pasien mengonsumsi empat jenis obat yaitu Rifampisin (R), Isoniazid (H), Pirazinamid (Z), dan Etambutol (E) yang berlangsung selama periode 2 bulan. Setelah itu, pengobatan memasuki fase lanjutan dengan pemberian dua jenis obat - Isoniazid (H) serta Rifampisin (R) - yang harus diminum selama 4 bulan berikutnya. Sesuai standar WHO, pemberian obat pada fase lanjutan dilaksanakan setiap hari (PDPI, 2021).



Sumber : Hoagland dkk., 2016; Irianti, 2016

Gambar 2. 2 Obat lini pertama terapi penderita MTB

## 4. Pengaruh OAT Terhadap Profil Hematologi

### 1) Rifampisin (R)

Rifampisin merupakan pilihan utama untuk pengobatan tuberkulosis. Ketika dikombinasikan dengan PZA, durasi terapi bisa dipangkas dari 12 bulan hingga 6 bulan saja. Meski umumnya aman, penggunaan rifampisin perlu mendapat



perhatian khusus pada pasien dengan gangguan hati. Berdasarkan catatan medis, pemberian dosis rifampisin 10 mg/kg berisiko menimbulkan efek samping serius pada 2-5% kasus. Efek samping tersebut meliputi kerusakan hati berat, penurunan trombosit, gangguan sel darah merah, serta gangguan fungsi ginjal (Irianti, 2019).

Penggunaan Rifampisin (R) berpotensi mengakibatkan pembentukan autoantibodi yang menyerang eritrosit, mengakibatkan proses hemolisis pada pembuluh darah. Akibatnya, pasien bisa mengalami kondisi anemia hemolitik yang ditandai oleh peningkatan bilirubin non-konjugasi serta munculnya retikulositosis. Selain itu, beberapa pasien menunjukkan gejala leukopenia akibat penekanan aktivitas sumsum tulang, khususnya penurunan neutrofil yang berakibat pada meningkatnya kerentanan terhadap infeksi tambahan (Yew, et al., 2018).

Pengobatan dengan Rifampisin (R) mengakibatkan beberapa gejala yang tidak diinginkan pada sistem pencernaan. Pasien yang mengonsumsi obat ini kerap mengalami keluhan berupa rasa mual disertai muntah, berkurangnya nafsu makan, serta nyeri abdomen dengan tingkat ringan hingga menengah. Beberapa penderita bahkan menunjukkan gejala diare. Selain dampak pada sistem pencernaan, Rifampisin (R) juga menimbulkan reaksi pada kulit berupa sensasi gatal. Menurut Rosyid, dkk. (2021), sensasi gatal tersebut terjadi akibat proses hipersensitivitas, dimana hasil metabolisme obat bertindak sebagai hapten yang bersifat antigenik. Proses ini memicu aktivasi sistem imun tubuh untuk memproduksi antibodi, khususnya imunoglobulin tipe E (IgE) dan imunoglobulin tipe G (IgG).

## 2) Isoniazid (H/INH)

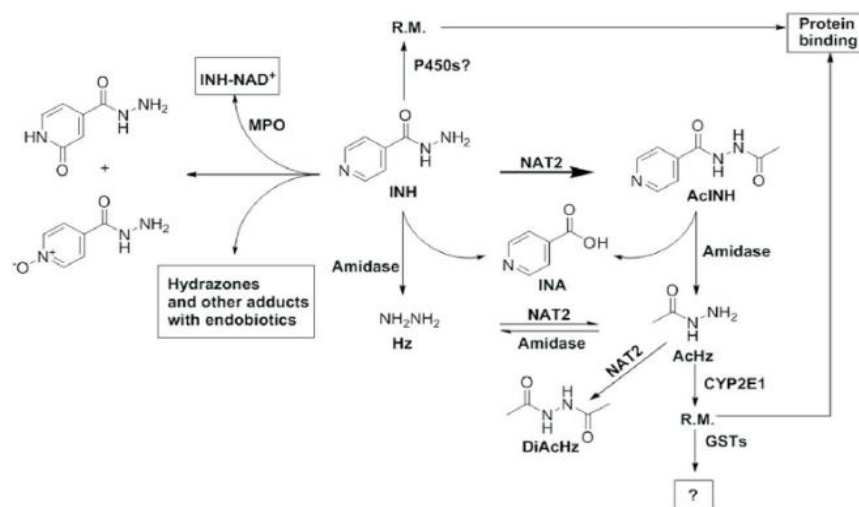
Isoniazid (H/INH) muncul sebagai obat tuberkulosis yang menunjukkan keberhasilan sejak era 1940-an, meski berasal dari kelompok tiasetazon yang memiliki potensi efek merugikan bagi tubuh. Obat ini menempati posisi utama untuk pengobatan pasien dengan kondisi TB aktif. Mekanisme kerjanya bersifat bakterisida yang secara spesifik menyerang bacilli yang sedang aktif bereplikasi dan melakukan metabolisme. Berdasarkan hasil pengamatan, Isoniazid memperlihatkan kemampuan menurunkan jumlah bakteri secara signifikan ketika diberikan pada fase awal terapi (Irianti, 2019).

Isoniazid (INH atau H) mengakibatkan dua dampak merugikan utama bagi tubuh. Pertama, zat ini berpotensi merusak organ hati melalui pembentukan zat metabolit beracun selama proses penguraian INH. Kedua, penggunaan INH dapat mengakibatkan gangguan pada sistem saraf tepi. Kedua gejala ini muncul sebagai

reaksi tidak diinginkan dari pengobatan menggunakan INH (Satish, 2017; Rosyid, 2021).

Beragam dampak pada sistem saraf dapat muncul sebagai gejala, mencakup berbagai kondisi seperti bunyi berdenging, pusing berputar, gangguan keseimbangan, rasa kantuk berlebih, aktivitas bermimpi yang meningkat, kesulitan tidur, hilang ingatan sementara, perasaan gembira berlebihan, kondisi psikotik akibat racun, perubahan tingkah laku, perasaan murung, kesulitan mengingat, peningkatan refleks, gerakan otot tidak terkendali, serangan kejang, sensasi kesemutan, peradangan saraf tepi, masalah pada mata, peradangan saraf mata, dan pengecilan saraf mata. Reaksi pada sistem pencernaan turut terjadi, ditandai dengan dorongan muntah, keluarnya isi lambung, nyeri bagian atas perut dan kesulitan buang air besar. INH tidak hanya merusak fungsi hati, tetapi juga mengacaukan sistem metabolisme dan hormon, yang mengakibatkan kekurangan Vitamin B6. Selain itu, terjadi penurunan sel darah putih, ketidakmampuan sumsum tulang membentuk sel darah, hancurnya sel darah merah, penurunan hemoglobin, berkurangnya trombosit, peningkatan sel darah putih jenis eosinofil dan gangguan hemoglobin abnormal (Brennan dkk., 2008; Iriati, 2019).

Saat terjadi defisiensi vitamin B6 di dalam tubuh dapat menyebabkan anemia, kekurangan vitamin B6 dapat menyebabkan anemia mikrositik, hipokromik, dan sideroblastik (Yasuda, H., et al, 2022).

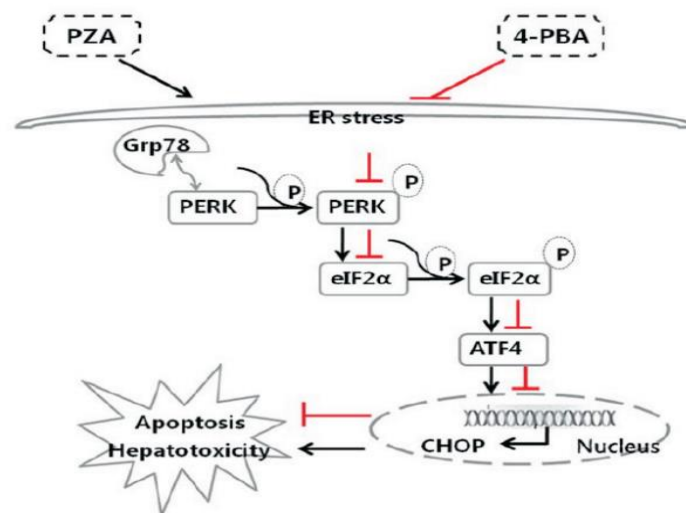


Sumber : Rosyid, N, dkk, (Ed) 2021.

Gambar 2. 3 Mekanisme hepatotoksisitas isoniazid

### 3) Pirazinamid (Z/PZA)

Pirazinamid (Z/PZA) berperan sebagai obat yang mempercepat proses pengobatan tuberkulosis. Penggabungan PZA dengan INH serta RIF menghasilkan pengurangan waktu terapi dari 12 bulan ke 6 bulan. Obat ini bekerja menghancurkan organisme yang resisten terhadap obat anti-tuberkulosis lain, khususnya pada area berasam. Beberapa gejala yang muncul akibat penggunaan PZA mencakup kerusakan liver, nyeri sendi, hilang nafsu makan, rasa mual disertai muntah, gangguan buang air kecil, kondisi tidak nyaman, peningkatan suhu tubuh, serta masalah sel darah merah. PZA menyebabkan peningkatan asam urat yang mengakibatkan nyeri sendi non-gout. Selain itu, kombinasi PZA dengan INH atau IRF berisiko menimbulkan keracunan hati (Brennan dkk., 2008; Irianti, 2019).



Sumber : Rosyid, N, dkk, (Ed) 2021.

Gambar 2. 4 Mekanisme hepatotoksitas pirazinamid

### 4) Etambutol (E/EMB)

Etambutol memiliki daya sterilisasi yang sangat kecil dan secara aktif menghancurkan bakteri yang sedang tumbuh. Tujuan utama EMB dalam terapi kombinasi ialah untuk menghentikan perkembangan resistensi obat. Pasien terkadang dapat mengalami hepatotoksitas dan neuropati optik akibat penggunaan obat ini. Neuropati optik merupakan dampak merugikan yang paling umum muncul akibat penggunaan Etambutol. Beberapa tanda yang muncul saat pasien mengalami gangguan saraf optik atau peradangan saraf retrobulbar mencakup berkurangnya kemampuan melihat dengan jelas, munculnya scotoma, ketidakmampuan membedakan warna, serta gangguan visual lainnya. Permasalahan serius muncul ketika pasien tidak mengetahui bahwa mereka mengalami neuritis optis atau

retrobulbar neuritis, sehingga tidak melaporkan kondisinya kepada tenaga medis. Pengobatan dengan Etambutol juga berpotensi menimbulkan kerusakan hati, yang mengharuskan pemeriksaan fungsi hati secara rutin sebagai bagian dari metode terapi. Gejala tambahan yang mungkin dialami pasien meliputi gatal-gatal, nyeri pada persendian, gangguan pencernaan, rasa tidak nyaman di perut, letih, sakit di kepala, pusing, hilang arah, kebingungan, hingga munculnya halusinasi (Irianti, 2016).

## 5. Pemeriksaan Profil Hematologi

### a. Eritrosit

Sel darah merah, yang dikenal sebagai eritrosit, memiliki bentuk oval dengan cekungan di kedua sisinya. Nilai normal eritrosit menunjukkan perbedaan antara pria dan wanita dewasa - pria memiliki 5,2 juta sel/ $\mu$ l sementara wanita mencapai 4,7 juta sel/ $\mu$ l. Peran utama eritrosit terletak pada kemampuannya mengangkut oksigen ke berbagai sel dan jaringan tubuh, yang mendukung proses metabolisme serta memungkinkan berlangsungnya fungsi fisiologis dan regenerasi. Struktur eritrosit diselubungi membran yang bersifat permeabel, tersusun atas tiga komponen yakni lipid, protein, dan karbohidrat. Ketika terjadi perubahan pada komposisi lipid membran maupun abnormalitas protein membran, bentuk eritrosit dapat menyimpang dari normalnya. Penentuan jumlah eritrosit memegang peranan penting sebagai indikator untuk menetapkan diagnosa berbagai tipe anemia berdasarkan penyebab yang mendasarinya (Aliviameita, 2019).

Sel darah merah menunjukkan bentuk khusus yang sepenuhnya mendukung perannya sebagai pengangkut oksigen. Keunikan sel ini terlihat dari ketiadaan mitokondria, sehingga pembentukan ATP di bagian dalam sel berlangsung tanpa melibatkan oksigen. Sel ini tidak memanfaatkan oksigen yang diangkutnya untuk proses metabolisme. Sitoplasma sel darah merah mengandung enzim glikolitik dengan jumlah signifikan, yang berperan sebagai penghasil ATP melalui proses glikolisis. Selain itu, enzim glikolitik berperan penting untuk menjaga keseimbangan ion di dalam sel melalui sistem transportasi aktif pada lapisan membran (Rosita et al, 2019).

### b. Leukosit

Sel darah putih, yang dikenal sebagai leukosit, memiliki keunikan berupa inti sel yang masih utuh, berbeda dengan sel darah merah. Pengelompokan leukosit terbagi menjadi 5 kategori utama yang mencakup neutrofil, basofil, eosinofil,

monosit, serta limfosit. Rentang normal jumlah leukosit berada pada angka 4,3-10,8 x 10<sup>9</sup>/L. Berdasarkan persentase komposisi, neutrofil mendominasi dengan kisaran 45-74%, diikuti oleh limfosit sebesar 16-45%. Sementara itu, monosit menempati porsi 4-10%, eosinofil berkisar 0-7%, dan basofil berada pada rentang 0-2% dari keseluruhan leukosit. Perlu diperhatikan bahwa angka-angka tersebut bisa mengalami perubahan, baik dari segi jumlah maupun persentase, bergantung pada perbedaan kelompok etnis (Rosita et al, 2019).

Sistem kekebalan tubuh manusia memiliki mekanisme pertahanan yang melibatkan leukosit sebagai komponen utama. Melalui dua mekanisme utama - proses fagositosis serta aktivasi respon imun - leukosit menjalankan fungsi perlindungan terhadap serangan antigen yang memasuki tubuh. Kemampuan leukosit mencakup pengenalan dan perlawanan terhadap mikroorganisme tertentu, termasuk virus HIV, sel kanker, serta bakteri penyebab tuberkulosis. Selain itu, leukosit memiliki kemampuan membersihkan sisa-sisa sel mati dari tubuh. Rentang normal jumlah leukosit berada pada kisaran 5.000-10.000 sel/ $\mu$ l. Ketika terjadi infeksi atau kerusakan pada jaringan tubuh, jumlah leukosit dapat mengalami peningkatan (Aliviameita, 2019).

#### c. Hemoglobin

Hemoglobin tersusun dari gabungan dua komponen utama: haem serta globin. Substansi ini mengandung kombinasi feroproteoporfirin yang terikat dengan protein globin. Sel darah merah memiliki hemoglobin sebagai protein spesifik yang memungkinkan terjadinya pertukaran O<sub>2</sub> dan CO<sub>2</sub>. Proses ini mendukung tugas utama sel darah merah untuk mentransportasikan O<sub>2</sub> menuju jaringan tubuh dan membawa kembali CO<sub>2</sub> dari jaringan menuju paru-paru. Rentang nilai hemoglobin yang dianggap normal berbeda antara pria dan wanita - untuk pria berkisar 13,0-17,5 gr/dl, sementara wanita berada pada kisaran 12,0-15,5 gr/dl. Tak hanya berperan sebagai pengangkut gas, darah juga berfungsi menyalurkan nutrisi ke seluruh tubuh, mengangkut sisa-sisa metabolisme, serta membawa berbagai komponen sistem kekebalan yang bertugas melindungi tubuh dari serangan penyakit. Sel darah merah memiliki unsur protein berbentuk bulat yang mengandung zat besi, dikenal sebagai hemoglobin yang memberikan warna merah pada darah. Sebagai unsur terpenting sel darah merah, hemoglobin tersusun atas dua bagian utama: globin serta heme. Bagian heme terbentuk dari struktur porfirin yang mengikat satu atom besi (ferro). Sementara itu, bagian globin membentuk

rangkaian empat rantai polipeptida, yang terdiri dari sepasang rantai alfa ( $\alpha_2$ ) dan sepasang rantai beta ( $\beta_2$ ) (Aliviameita, 2019).

#### d. Hematokrit

Hematokrit merupakan perbandingan antara volume sel darah merah terhadap keseluruhan volume darah. Para ahli medis sering menyebut hematokrit sebagai *packed cell volume* (PCV), dimana packed cells mengacu pada sel-sel darah merah (Keohane, 2020). Pengukuran hematokrit menghasilkan angka persentase yang menggambarkan proporsi sel darah merah dibandingkan total volume darah - bisa dinyatakan sebagai persentase konvensional atau angka desimal menurut standar SI. Sebagai bagian dari rangkaian pemeriksaan darah lengkap, pengujian hematokrit berperan penting untuk mendeteksi kondisi kesehatan pasien. Hasil pengukuran ini membantu tenaga medis mengenali gangguan seperti anemia (ketika jumlah sel darah merah berada di bawah normal) atau polisitemia (saat jumlah sel darah merah melebihi batas normal). Pengukuran hematokrit menunjukkan variasi berdasarkan karakteristik pasien seperti usia, jenis kelamin, serta berbagai faktor lainnya. Pengujian nilai hematokrit berperan sebagai indikator untuk mendeteksi kondisi anemia dan polisitemia, bersamaan dengan pengukuran parameter lain termasuk jumlah sel darah merah dan konsentrasi Hb. Saat pasien mengalami anemia, volume sel darah merah yang beredar berkurang dibanding total volume darah, mengakibatkan penurunan hematokrit. Sebaliknya, pada kondisi polisitemia terjadi peningkatan hematokrit akibat bertambahnya sel darah merah. Hal serupa terjadi pada perokok dan pasien penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) yang mengalami peningkatan hematokrit akibat hipoksia kronis. Ketika nilai hematokrit meningkat, terjadi penebalan darah yang berdampak pada naiknya resistensi perifer (Firdayanti, et al. 2024).

#### e. Trombosit

Kepingan sel berukuran sangat kecil yang dikenal sebagai trombosit memiliki bentuk menyerupai lempengan dengan lebar 2-4  $\mu\text{m}$ . Proses pembentukan trombosit berawal dari pemecahan bagian sitoplasma megakariosit - sel besar poliploid yang berada pada sumsum tulang merah. Satu sel megakariosit mampu menghasilkan 2000-3000 pecahan sel. Setiap pecahan tersebut akan mengalir ke sistem sirkulasi sebagai trombosit dengan jumlah normal berkisar 150.000 sampai 400.000 keping per  $\mu\text{L}$  ( $\text{mm}^3$ ) darah. Meski memiliki banyak vesikel, trombosit tidak mempunyai inti sel. Masa hidup trombosit terbilang pendek, hanya bertahan

5 hingga 9 hari sebelum mati dan dihancurkan oleh makrofag yang terdapat di organ hati serta limpa (Rosita et al, 2019).

Proses pembentukan trombosit terjadi melalui pemecahan sitoplasma megakariosit yang berlangsung di area sumsum tulang. Produksi sel-sel trombosit dikendalikan oleh mekanisme hormonal, khususnya trombopoietin (TPO) yang dihasilkan melalui proses sintesis di organ hati serta ginjal. Peran utama trombosit terletak pada mekanisme hemostasis, yakni proses penghentian aliran darah saat terjadi luka pada pembuluh. Ketika muncul gangguan pada komponen vaskuler, trombosit, koagulasi, atau fibrinolisis, maka sistem hemostasis akan terganggu dan berpotensi menghasilkan pendarahan yang tidak normal (Aliviameita, 2019).

Beberapa dampak yang muncul pada trombosit akibat tuberkulosis mencakup peningkatan jumlah trombosit secara berlebih, penurunan jumlah trombosit, modifikasi pada indeks trombosit, serta terganggunya fungsi aktivitas normal. Penurunan jumlah trombosit umumnya terjadi akibat beberapa faktor seperti masuknya TB ke sumsum tulang, munculnya koagulasi intravaskular diseminata (DIC), kondisi immune thrombocytopenic purpura, pengaruh pengobatan, serta Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) (Balepur & Schlossberg, 2016; Rosyid et al, 2021).

Penurunan jumlah trombosit pada penderita tuberkulosis umumnya merupakan akibat dari proses pengobatan, bukan dampak langsung dari penyakit tersebut. Beragam proses biologis berperan terhadap berkurangnya trombosit saat pasien mengalami tuberkulosis aktif. Ketika sistem imun terganggu akibat penekanan sel T yang dipengaruhi tuberkulosis, antibodi antiplatelet mulai terbentuk dan meningkat. Penanganan melalui pemberian immunoglobulin intravena (IVIG), kortikosteroid, serta obat tuberkulosis akan memulihkan jumlah trombosit dengan cepat. Proses ini terjadi melalui pengikatan reseptor Fc dari komplemen yang mengakibatkan penonaktifan antibodi perusak (Yaranal et al., 2013; Kassa et al., 2016; Rosyid et al, 2021).

f. RDW CV dan RDW SD

*Red cell distribution width* (RDW) menggambarkan besaran keragaman serta tingkat ketidakseragaman sel darah merah. Pengukuran RDW bisa diperoleh dengan mudah menggunakan peralatan penghitung darah otomatis yang tersedia secara umum (Salvagno et al, 2015). Parameter ini memiliki kaitan erat dengan tingkat kematian akibat gangguan jantung dan pembuluh darah, serta angka

mortalitas secara keseluruhan pada beragam kelompok populasi. Sebagai metode pengukuran yang bersifat kuantitatif, RDW menyajikan data variasi dimensi eritrosit melalui perhitungan koefisien variasi dari sebaran sel darah merah. Hasil analisis RDW didapatkan melalui pemeriksaan histogram eritrosit yang mengukur amplitudo pulsa, kemudian ditampilkan dalam dua bentuk: nilai standar deviasi (SD) yang dinyatakan dalam satuan fL, atau nilai koefisien variasi (CV) yang dihitung dalam persentase berdasarkan volume eritrosit (Kemenkes RI, 2022).

Pengukuran RDW saat ini menerapkan dua metode berbeda, yakni variasi koefisien distribusi sel darah merah (RDW-CV) serta standar deviasi distribusi sel darah merah (RDW-SD).

- 1) RDW-CV merupakan metode penghitungan yang menggunakan parameter lebar kurva distribusi serta besaran rerata sel. Penghitungan nilai RDW-CV dilaksanakan melalui pembagian antara standar deviasi ukuran sel rerata dengan MCV sel darah merah, yang selanjutnya dikonversikan ke bentuk persentase dengan mengalikan 100. Nilai RDW-CV yang tergolong normal berada pada rentang 11,0 hingga 15,0%. Mengingat sifatnya sebagai hasil penghitungan, nilai RDW-CV tidak hanya bergantung pada besaran lebar kurva distribusi, tetapi juga dipengaruhi oleh MCV populasi sel darah merah, sehingga ada kemungkinan tidak selalu menggambarkan variasi ukuran sel darah merah yang sebenarnya. Beberapa hal penting yang perlu diperhatikan:

- a) Nilai RDW-CV bisa menunjukkan angka tinggi meski populasi sel darah merah bersifat homogen dengan kurva distribusi sempit dan MCV rendah.
- b) Sebaliknya, nilai RDW-CV mungkin tetap normal walaupun populasi sel darah merah memiliki sifat heterogen dengan kurva distribusi lebar dan

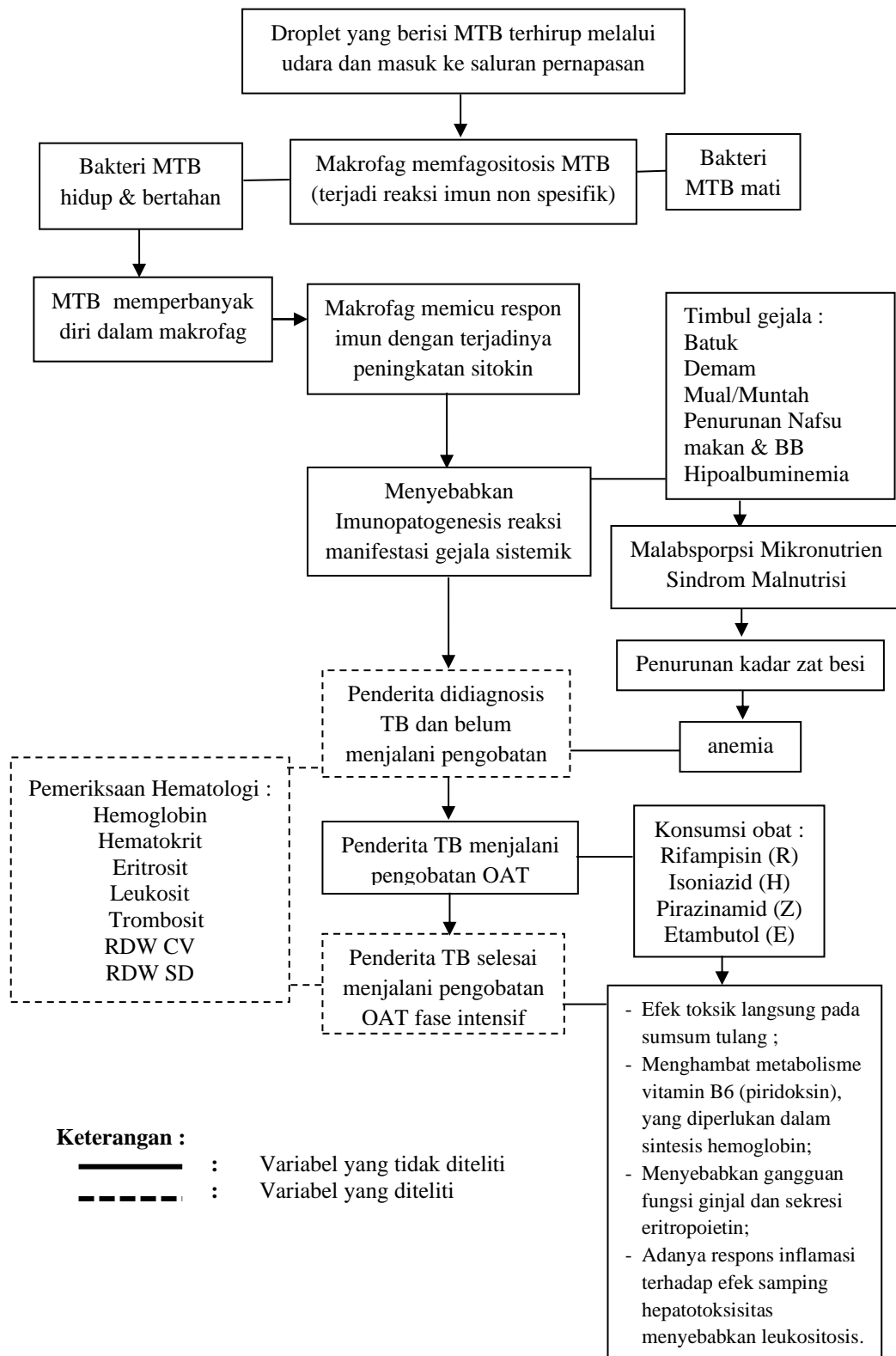
$$\text{MCV tinggi. Rumus RDW-CV adalah } = \frac{1 \text{ SD}}{\text{MCV}} \times 100\%$$

- 2) RDW-SD merupakan metode penghitungan nyata yang menunjukkan besaran sebaran sel darah merah, dengan satuan pengukuran *femtoliter* (fL). Pengambilan nilai distribusi sel dilaksanakan saat mencapai posisi 20% melampaui baseline. Mengingat RDW-SD bersifat pengukuran secara langsung, hasil yang diperoleh tidak terpengaruh oleh MCV serta mampu memberikan gambaran keragaman dimensi sel darah merah dengan tingkat ketelitian yang tinggi. Pada kelompok dewasa, angka normal RDW-SD berada pada rentang 40,0 hingga 55,0 fL (LabCE.com).

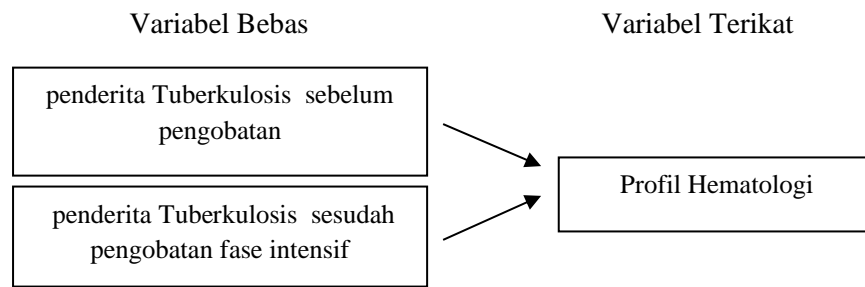


RDW berperan sebagai penanda yang menunjukkan keberagaman dimensi sel darah merah, yang dikenal sebagai anisositosis. Ketika angka RDW berada di atas normal, hal ini bisa mengisyaratkan beberapa kondisi seperti kekurangan zat besi, ketidakcukupan vitamin B12, atau rendahnya asam folat. Selain itu, peningkatan RDW juga bisa terjadi pada kasus hemoglobinopati, dengan tingkat kenaikan yang selaras dengan tingkat keparahan anemia. Untuk memastikan keberadaan variasi ukuran sel darah merah ini, diperlukan pemeriksaan tambahan melalui pengamatan apusan darah tepi (Kemenkes RI, 2022).

## B. Kerangka Teori



Sumber : Rosyid, dkk., 2021; Irianti, 2016 ; PDPI, 2021; Yew *et al*, 2018; Gil-Santana *et al*, 2019.

**C. Kerangka Konsep****D. Hipotesis**

- $H_0$  : Tidak terdapat perbedaan profil hematologi pada penderita tuberkulosis sebelum dan sesudah pengobatan fase intensif
- $H_1$  : Terdapat perbedaan profil hematologi pada penderita tuberkulosis sebelum dan sesudah pengobatan fase intensif