

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis adalah mikrobakteria penyebab utama tuberkulosis pada manusia. *Mycobacterium tuberculosis* terkadang disebut sebagai *tubercle bacillus*. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan organisme obligate aerobe yang berarti membutuhkan oksigen untuk tumbuh. Oleh karena itu, kompleks *Mycobacterium Tuberculosis* banyak ditemukan di lobus paru-paru bagian atas yang dialiri udara dengan baik (Irianti dkk, 2016).

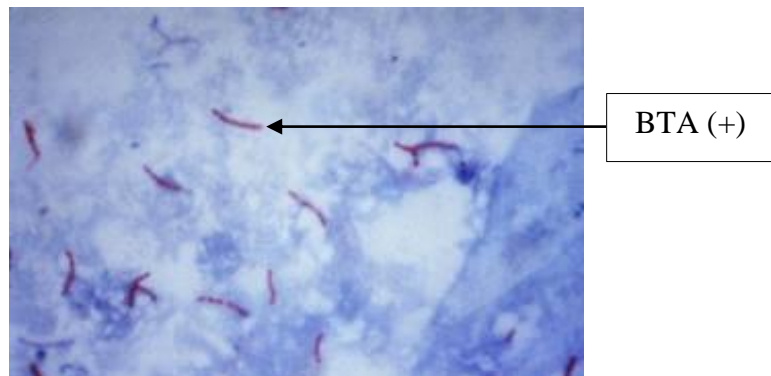
Mycobacterium tuberculosis ditularkan melalui udara, bukan melalui kontak permukaan. Ketika penderita tuberkulosis paru aktif (BTA positif dan foto rontgen positif) batuk, bersin, berteriak atau bernyanyi, bakteri akan terbawa keluar dari paru-paru menuju udara. Bakteri ini akan berada di dalam gelembung cairan bernama *droplet nuclei*. Partikel kecil ini dapat bertahan di udara selama beberapa jam dan tidak dapat dilihat oleh mata karena memiliki diameter sebesar 1-5 μm . Penularan tuberkulosis terjadi ketika seseorang menghirup *droplet nuclei*. *Droplet nuclei* akan melewati mulut/saluran hidung, saluran pernafasan atas, bronkus kemudian menuju alveolus. Setelah *tubercle bacillus* sampai di jaringan paru-paru, mereka akan mulai memperbanyak diri (Irianti dkk, 2016).

a. Morfologi dan Fisiologi

Mycobacterium tuberculosis berbentuk batang lurus atau bengkok, dengan panjang 1-4 μ dan lebar 0,2-08 μ . *Mycobacterium tuberculosis* dapat hidup tunggal atau bergerombol. Ciri-ciri *Mycobacterium tuberculosis* merupakan aerob obligat yang dapat tumbuh dengan baik dalam jaringan yang memiliki kadar oksigen yang tinggi seperti paru-paru. Pertumbuhan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* berlangsung cukup lambat dengan waktu generasi 12-18 jam (Radji, 2010).

Mycobacterium Tuberculosis tidak diklasifikasikan sebagai gram positif maupun gram negatif karena dinding sel bakteri ini tidak memiliki karakteristik membran luar bakteri gram negatif. Namun, *Mycobacterium tuberculosis* memiliki struktur peptidoglikan-arabinogalaktan-asam mikolat sebagai barier

permeabilitas eksternal. *Mycobacterium tuberculosis* diklasifikasikan sebagai bakteri *acid fast*. Jika pewarnaan Gram dilakukan pada *Mycobacterium tuberculosis*, warna gram positif yang muncul sangatlah lemah atau tidak berwarna sama sekali. Namun ketika terwarnai, sebagai bakteri *acid fast* maka *Mycobacterium tuberculosis* akan mempertahankan pewarna saat dipanaskan dan diberi komponen asam organik. Pada penggunaan metode Ziehl-Neelsen stain terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, bakteri ini akan menunjukkan warna merah muda (Irianti dkk, 2016).



(Sumber: Bagian Mikrobiologi Unhas, 2017)

Gambar 2.1. *Mycobacterium tuberculosis* Dalam Apusan Dahak menggunakan Ziehl-Nelson stain

Perbesaran: 1000x

Taksonomi dari *Mycobacterium tuberculosis* ialah:

Kingdom : Bacteria

Filum : Actinobacteria

Ordo : Actinomycetales

Sub Ordo : Corynebacterineae

Famili : Mycobacteriaceae

Genus : Mycobacterium

Spesies : *Mycobacterium tuberculosis* (Irianti dkk, 2016)

b. Sifat

Mikobakteria bersifat *non motile*, berbentuk batang dan sedikit melengkung, tahan terhadap asam dan alkohol setelah pewarnaan dengan *phenicated fuchsin* (Ziehl-Neelsen). *Acid fastness* menjadi karakteristik terpenting mikobakteri. Acid fast adalah kemampuan sel mikobakteri untuk tidak mengalami dekolorisasi (perusakan warna secara buatan) pada penggunaan asam. Sifat ini disebabkan

karena kandungan lipid dalam kadar tinggi di dinding sel sehingga mikobakteri bersifat *waxy*, hidrofobik dan sulit terwarnai (Irianti dkk, 2016).

2. Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang bersifat kronis dan menular, disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan dapat menyerang berbagai organ tubuh termasuk paru-paru. Bakteri TB berbentuk batang, mempunyai sifat khusus yaitu tahan terhadap asam pada pewarnaan, sehingga disebut pula sebagai Basil Tahan Asam (BTA). Bakteri ini cepat mati dengan sinar matahari langsung, tetapi dapat bertahan hidup beberapa jam di tempat yang gelap dan lembab. Dalam jaringan tubuh bakteri ini dapat dormant atau tertidur lama selama beberapa tahun (Hardjoeno dkk, 2007).

Tuberkulosis (TB) paru adalah TB yang menyerang jaringan paru atau parenkim paru, tidak termasuk pleura (selaput paru) (Hardjoeno dkk, 2007).

Berdasarkan Permenkes 67 tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis, pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis dan follow up memerlukan masing-masing 2 (dua) contoh uji dahak, terdiri dari:

1) S (Sewaktu, pertama)

Dahak dikumpulkan saat datang pada kunjungan pertama ke laboratorium fasyankes.

2) P (Pagi)

Dahak dikumpulkan pagi segera setelah bangun tidur pada hari ke-2, dibawa langsung oleh pasien ke laboratorium fasyankes.

Diperbolehkan untuk pasien mengumpulkan dua dahak Sewaktu pada hari yang sama untuk menghindari kemungkinan hilangnya pasien jika datang keesokan harinya. Jarak pengambilan dahak minimal 1 (satu) jam, dan dahak yang dikumpulkan harus berkualitas (Kemenkes, 2017).

Pelaporan hasil pemeriksaan mikroskopis dengan mengacu kepada skala International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)

- 1) Negatif : tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang
- 2) Scanty : ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang (tuliskan jml BTA yang ditemukan)
- 3) 1+ : ditemukan 10-99 BTA dlm 100 lapang pandang

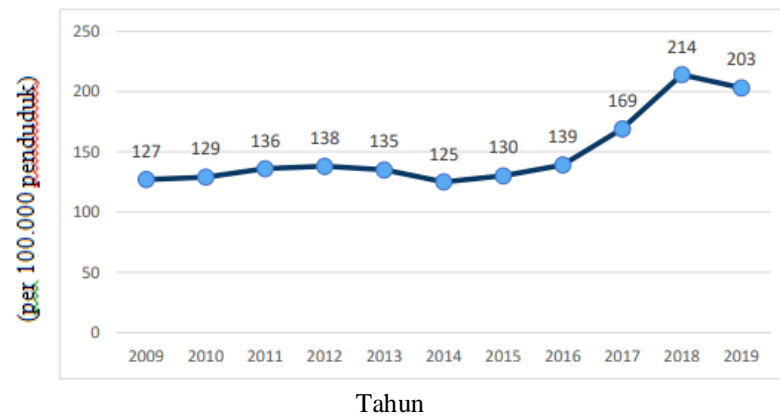
- 4) 2+ : ditemukan 1-10 BTA setiap 1 lapang pandang (periksa minimal 50 lapang pandang)
- 5) 3+ : ditemukan ≥ 10 BTA dalam 1 lapang pandang (periksa minimal 20 lapang pandang) (Kemenkes, 2017).

a. Epidemiologi

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang sejarahnya dapat dilacak sampai ribuan tahun sebelum masehi. Sejak zaman purba, penyakit ini dikenal sebagai penyakit kematian yang menakutkan. Sampai pada saat Robert Koch menemukan penyebabnya, penyakit ini masih termasuk penyakit yang mematikan. Istilah saat itu untuk penyakit yang mematikan adalah *consumption* (Djojodibroto, 2007).

Di Indonesia, TB Paru menduduki urutan ke-4 untuk angka kesakitan sedangkan sebagian penyebab kematian menduduki urutan ke-5, menyerang sebagai besar kelompok usia produktif dari kelompok social ekonomi rendah. Walau upaya memberantas TB paru di Indonesia tidak pernah turun. Dengan bertambahnya penduduk, bertambah pula jumlah penderita TB paru, dan kini adalah Negara peningkat ketiga terbanyak di dunia dalam jumlah penderita tuberkulosis paru. Dengan meningkatnya infeksi HIV/AIDS di Indonesia, penderita TB akan meningkat pula (Djojodibroto, 2007).

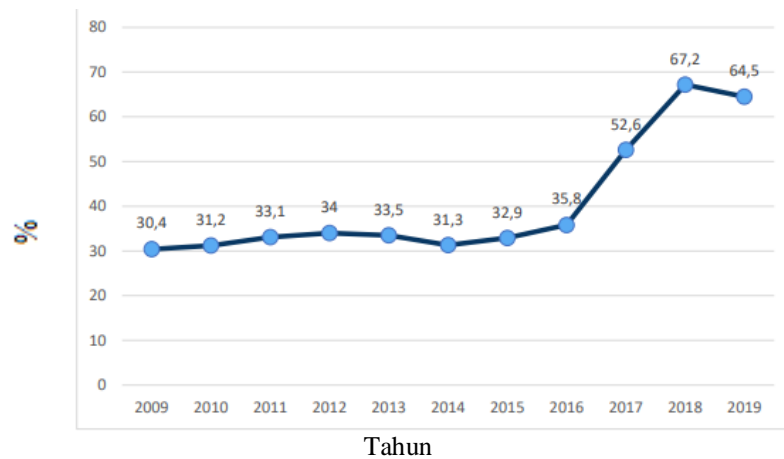
Case Notification Ratio (CNR) adalah jumlah semua kasus TB yang diobati dan dilaporkan di antara 100.000 penduduk yang ada di suatu wilayah tertentu. Angka ini apabila dikumpulkan serial, akan menggambarkan kecenderungan (tren) meningkat atau menurunnya penemuan kasus dari tahun ke tahun di suatu wilayah. Gambar 2.2 menunjukkan angka notifikasi semua kasus TB per 100.000 penduduk dari tahun 2009-2019 yang secara nasional memperlihatkan kecenderungan peningkatan CNR (Kemenkes RI 2020).



(Sumber : Kemenkes RI 2020)

Gambar 2.2 Angka Notifikasi Semua Kasus Tuberkulosis Per 100.000 Penduduk di Indonesia tahun 2009-2019

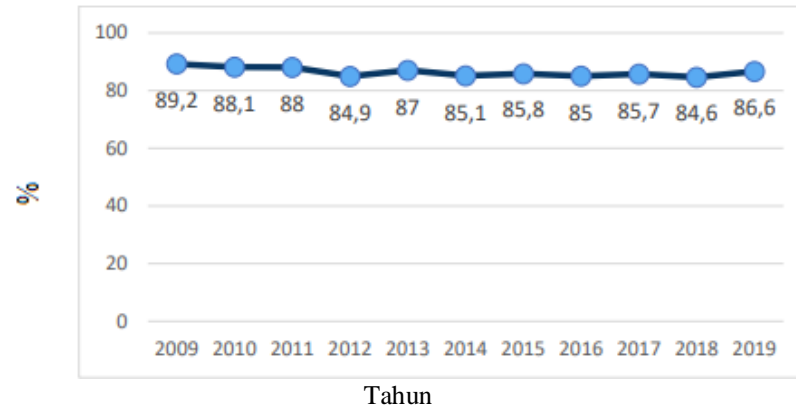
Case Detection Rate (CDR) adalah jumlah semua kasus tuberkulosis yang diobati dan dilaporkan di antara perkiraan jumlah semua kasus baru TB. CDR menggambarkan seberapa banyak kasus TB yang terjangkau oleh program. Gambar 2.3 menunjukkan bahwa CDR kasus TB pada tahun 2019 sebesar 64,5% yang relatif meningkat jika dibandingkan dengan 10 tahun sebelumnya.



(Sumber: Kemenkes RI 2020)

Gambar 2.3 Cakupan Pengobatan Semua Kasus Tuberkulosis Case Detection Rate (CDR) Yang Diobati Di Indonesia tahun 2009-2019.

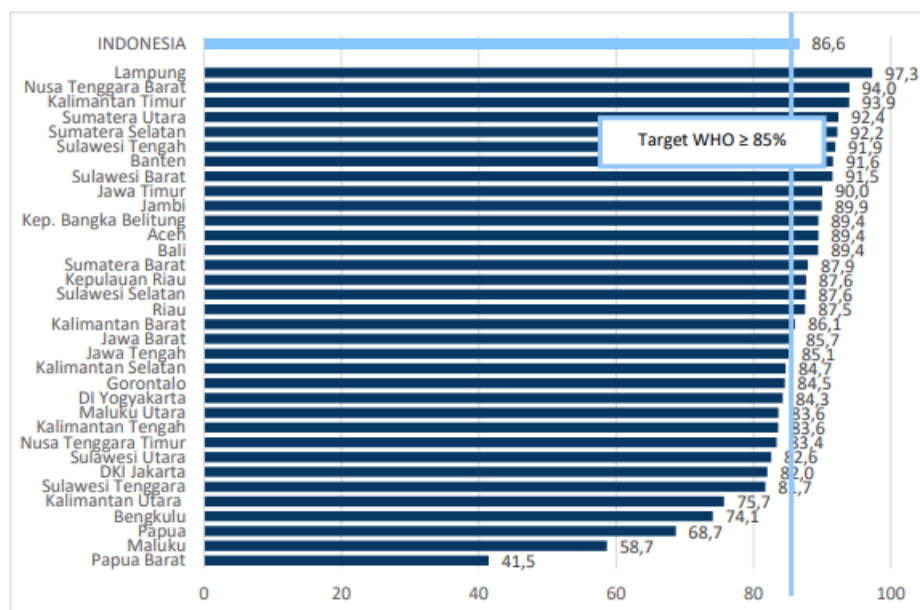
Angka keberhasilan pengobatan (Success Rate) merupakan indikator yang digunakan untuk mengevaluasi pengobatan TB. Angka keberhasilan pengobatan yaitu jumlah semua kasus TB yang sembuh dan yang mendapat pengobatan lengkap di antara semua kasus TB yang diobati dan dilaporkan.



(Sumber: Kemenkes RI 2020)

Gambar 2.4 Angka Keberhasilan Pengobatan Pasien TB Semua Kasus Tahun 2009-2019

Jika merujuk pada target yang ditetapkan rensra Kementerian Kesehatan untuk indikator ini yang sebesar 85%, maka secara nasional angka keberhasilan pengobatan TB telah tercapai termasuk pada tahun 2019 yang sebesar 86,6%. Sedangkan indikator pengobatan khusus untuk pasien TB paru terkonfirmasi bakteriologis yaitu angka kesembuhan (cure rate) pada tahun 2019 sebesar 73,2% (Kemenkes RI, 2020).



(Sumber: Kemenkes RI 2020)

Gambar 2.5 Angka Keberhasilan Pengobatan Pasien TB Menurut Provinsi di Indonesia Tahun 2019

Gambar 2.5 menunjukkan angka keberhasilan pengobatan kasus TB semua kasus per provinsi tertinggi DKI Jakarta (82,0%) dan terendah Papua Barat (41,5%). Provinsi yang mencapai angka keberhasilan pengobatan semua kasus TB

minimal 85% pada tahun 2019 sebanyak 20 provinsi (58,8%) (Kemenkes RI, 2020).

b. Patogenesis dan Patologi

Penyakit tuberkulosis (TB) ditularkan melalui udara secara langsung dari penderita TB kepada orang lain. Dengan demikian, penularan penyakit TB terjadi melalui hubungan dekat antara penderita dan orang tertular (terinfeksi), misalnya berada di dalam ruangan tidur atau ruangan kerja yang sama. Penyebar penyakit TB sering tidak tahu bahwa ia menderita sakit TB (Djojodibroto, 2007).

Droplet yang mengandung basil TB yang dihasilkan dari batuk dapat melayang di udara hingga kurang lebih dua jam tergantung kualitas ventilasi ruangan. Jika droplet tadi terhirup oleh orang lain yang sehat, droplet akan terdampar pada dinding sistem pernapasan. Droplet besar akan terdampar pada saluran pernapasan bagian atas, droplet kecil akan masuk ke dalam alveoli di lobus mana pun, tidak ada predelesi lokasi terdamparnya droplet kecil (Djojodibroto, 2007).

Pada tempat terdamparnya, basil TB akan membentuk suatu fokus infeksi primer berupa tempat pembiakan basil TB tersebut dan tubuh penderita akan memberikan reaksi inflamasi. Basil TB yang masuk tadi akan mendapatkan perlawanan dari tubuh, jenis perlawanan tubuh tergantung kepada pengalaman tubuh, yaitu pernah mengenal hasil TB atau belum (Djojodibroto, 2007).

Dikenal dua bentuk TB berdasarkan perjalanan penyakitnya, yaitu tuberkulosis primer dan sekunder :

1) Infeksi Primer

Penularan TB paru terjadi karena droplet yang mengandung bakteri dibatukkan atau dibersinkan ke dalam udara. Partikel ini dapat menetap dalam udara bebas selama 1-2 jam, bergantung pada keberadaan sinar UV, ventilasi yang baik dan kelembapan. Dalam suasana lembap dan gelap, bakteri dapat bertahan hidup sehari-hari sampai berbulan-bulan. Apabila terhirup oleh seorang, partikel infeksi ini akan menempel pada saluran napas atau paru-paru. Kebanyakan partikel akan mati atau dibersihkan oleh makrofag sehingga keluar dari cabang trakeobronkus bersama gerakan silia dan sekret trakeobronkus. *Mycobacterium*

tuberculosis juga dapat masuk melalui kulit, mukosa dan saluran gastrointestinal (Radji, 2010).

Apabila menetap pada jaringan paru, bakteri akan tumbuh dan berkembang biak dalam sitoplasma makrofag, yang kemudian akan membawa masuk ke organ-organ tubuh lain. Bakteri yang bersarang di jaringan paru-paru akan membentuk sarang TB pneumonia kecil, yang disebut sarang primer atau sarang Ghon. Sarang ini dapat terbentuk di mana saja di jaringan baru. Peradangan saluran getah bening akan timbul dari sarang primer ini menuju hilus (limfangitis lokal) dan diikuti pembesaran kelenjar getah bening (limfadenitis regional). Sarang primer limfangitis local dan limfadenitis regional dapat membentuk kompleks primer. Proses ini dapat berlangsung sekitar 3-8 minggu (Radji, 2010).

2) Tuberkulosis Pasca Primer (Infeksi Sekunder)

Individu yang pernah mengalami infeksi primer biasanya mempunyai mekanisme daya kekebalan tubuh terhadap basil TB, hal ini dapat terlihat pada tuberkulin yang menimbulkan basil reaksi positif. Jika orang sehat yang pernah mengalami infeksi primer mengalami penurunan daya tahan tubuh, ada kemungkinan terjadi reaktivasi basil TB yang sebelumnya berada dalam keadaan dorman. Reaktivasi biasanya terjadi beberapa tahun setelah infeksi primer. Penurunan daya tahan tubuh dapat disebabkan oleh bertambahnya umur (proses menua), alkoholisme, defisiensi nutrisi, sakit berat, diabetes melitus, dan HIV/AIDS (Djojodibroto, 2007).

c. Klasifikasi

1) Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomi dari penyakit:

a) Tuberkulosis paru

Tuberkulosis (TB) paru adalah kasus TB yang terjadi pada parenkim (jaringan) paru. TB milier diklasifikasi sebagai TB paru karena terdapat lesi pada jaringan paru. Pasien yang mengalami TB paru dan ekstra paru harus diklasifikasikan sebagai TB paru (Kepmenkes RI, 2019).

b) Tuberkulosis ekstra paru:

Tuberkulosis (TB) ekstra paru adalah kasus TB yang melibatkan organ di luar parenkimparu seperti pleura, kelenjar getah bening, abdomen, saluran genitorurinaria, kulit, sendi dan tulang, selaput otak. Kasus TB ekstra paru dapat

ditegakkan secara klinis atau histologis setelah diupayakan semaksimal mungkin dengan konfirmasi bakteriologis (Kepmenkes RI, 2019).

3. Pengobatan Tuberkulosis

a. Tujuan pengobatan Tuberkulosis (TB) adalah:

- 1) Menyembuhkan pasien dan memperbaiki produktivitas serta kualitas hidup.
- 2) Mencegah terjadinya kematian oleh karena TB atau dampak buruk selanjutnya.
- 3) Mencegah terjadinya kekambuhan TB.
- 4) Menurunkan penularan TB.
- 5) Mencegah terjadinya dan penularan TB resisten obat.

(Kepmenkes RI, 2019).

b. Prinsip pengobatan Tuberkulosis (TB)

Obat Anti Tuberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB. Pengobatan TB adalah merupakan salah satu upaya paling efisien untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari kuman TB. Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip (Kepmenkes RI, 2019):

- 1) Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan OAT yang tepat mengandung minimal 4 obat untuk mencegah terjadinya resistensi
- 2) Diberikan dalam dosis yang tepat
- 3) Ditelan secara teratur dan diawasi secara langsung oleh PMO (Pengawas Menelan Obat) sampai selesai pengobatan
- 4) Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang cukup terbagi dalam tahap awal serta tahap lanjutan untuk mencegah kekambuhan

c. Tahap pengobatan Tuberkulosis (TB)

Pengobatan TB harus selalu meliputi pengobatan tahap awal dan tahap lanjutan yaitu (Kepmenkes RI, 2019):

1) Tahap awal

Pengobatan diberikan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap ini adalah dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pengobatan tahap awal pada semua pasien baru, harus diberikan Selama 2 bulan. Pada umumnya dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya

penyulit, daya penularan sudah sangat menurun setelah dua minggu pengobatan selama 2 minggu pertama

2) Tahap Lanjutan

Pengobatan tahap lanjutan bertujuan membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, khususnya kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Durasi tahap lanjutan selama 4 bulan. Pada fase lanjutan seharusnya obat diberikan setiap hari.

d. Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

1) Isoniazid (H)

Isoniazid (INH) bersifat bakterisidal, dengan mekanisme kerja menghambat asam mikolat yang merupakan unsur penting dinding sel mikobakterium. Efek samping, reaksi hematologi dapat mengakibatkan Agranulositosis, eosinophilia, trombositopenia, anemia aplastik, anemia. Reaksi hipersensitivitas mengakibatkan demam, berbagai kelainan kulit berbentuk morbiliformmakulopapular, dan urtikaria (Setiabudy R. 2016).

2) Rifampisin (R)

Rifampisin secara *in vitro* menghambat pertumbuhan *M.Tuberculosis*, Mekanisme kerja Rifampisin adalah menghambat *DNA-dependent* dan *RNA polymerase* dari bakteri. Sama halnya seperti Isozinid dan Rifampisin aktif pada bakteri yang sedang aktif membela diri. Rifampisin bersifat bakterisidal, memiliki efek samping yaitu jarang menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Dengan dosis biasa kurang dari 4% pasien tuberkulosis mengalami demam, mual dan muntah. Pada pemberian berselang dengan dosis lebih besar sering terjadi *flu like syndrome*, nefritis interstisial, nekrosis tubular akut, trombositopeni dan anemia hemolitik (Setiabudy R. 2016).

3) Pirazinamid (Z)

Pirazinamid memiliki efek tuberkulosis dengan mekanisme hidrolisis oleh enzim pirazinamidase menjadi asam piazzinoat. Efek tuberkulosis Pirazinamid hanya bekerja efektif pada media yang asam. Pirazinamid bersifat bakterisidal, memiliki efek samping yaitu artralgia, anoreksia, mual, malaise, demam, gangguan fungsi hati dan anemia sideroblastik (Setiabudy R. 2016).

4) Streptomisin (S)

Streptomisin secara *in vitro* bersifat bakteristatik dan bakterisid terhadap kuman tuberculosis, Sedangkan secara *in vivo* streptomisin berfungsi sebagai supresi. Streptomisin memiliki efek samping yaitu Anafilaktik, agranulositosis, demam obat (Setiabudy R. 2016).

5) Etambutol (E)

Etambutol menekan pertumbuhan kuman yang telah resisten terhadap Isozianid dan Streptomisin. Mekanisme kerja etambutol adalah menghambat pembentukan metabolisme sel yang menyebabkan kematian sel. Etambutol bersifat bakterisidal dan mempunyai efek samping gangguan penglihatan, buta warna dan neuritis parifer (gangguan saraf tepi) (Setiabudy R. 2016).

e. Panduan Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

1) KATEGORI-1 : 2(HRZE)/4(HR)3 atau 2(HRZE)4(HR)

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien baru :

- a) Pasien TB paru terkonfirmasi bakteriologis
- b) Pasien TB paru terdiagnosis klinis
- c) Pasien TB ekstra paru
(Permenkes RI, 2016)

2) KATEGORI-2 : 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien BTA positif yang pernah diobati sebelumnya (pengobatan ulang)

- a) Pasien kambuh
- b) Pasien gagal pada pengobatan dengan paduan OAT kategori 1 sebelumnya
- c) Pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (*lost to follow-up*)
(Permenkes RI, 2016).

4. Faktor umum pengaruh Kadar Hemoglobin dan trombosit pada penderita TB

a. Faktor yang mempengaruhi kadar hemoglobin adalah :

1) Menstruasi

Wanita pada umumnya secara alami akan mengalami kejadian menstruasi tiap bulannya. Namun, apabila wanita saat menstruasi mengeluarkan darah yang sangat banyak maka akan beresiko mengalami anemia (Tasalim dkk, 2021).

2) Usia dan jenis kelamin

Usia dan jenis kelamin merupakan faktor yang cukup menentukan kadar hemoglobin darah. Nilai hemoglobin meningkat selama 10 tahun pada masa anak-anak dan selanjutnya akan meningkat pada masa pubertas. Pada usia lanjut, seiring bertambahnya usia dan berkurangnya masa jaringan aktif dan berkurangnya fungsi dari banyak organ manusia dapat menyebabkan kadar hemoglobin menurun (Tasalim dkk, 2021).

3) Kebiasaan merokok

Terdapat beberapa teori yang membahas tentang hubungan antara kebiasaan merokok dengan kadar hemoglobin. Merokok dapat menyebabkan rusaknya sel-silia pada saluran pernapasan yang menyaring zat-zat yang masuk ke dalam saluran pernapasan. Merokok dapat merusak mekanisme tersebut dan menyebabkan aliran udara terhambat, alveoli rusak dan kapasitas paru-paru menurun, merokok dapat mengiritasi sel mukus dan menyebabkan peningkatan mucus. Mukus yang berkumpul menyebabkan infeksi dan kerusakan pada paru. Kerusakan pada paru dapat mengakibatkan semakin banyak jumlah zat kimia yang terdapat dalam rokok seperti logam berat masuk ke dalam tubuh sehingga berpengaruh pada penurunan kadar hemoglobin dalam darah (Tasalim dkk, 2021).

4) Nutrisi

Nutrisi yang terdapat pada makanan dapat mempengaruhi kadar hemoglobin seseorang. Kecepatan produksi serta pematangan sel darah merah oleh sumsum tulang belakang dipengaruhi oleh nutrisi yang dikonsumsi seseorang. Vitamin yang khusus berperan penting dalam pematangan sel darah merah adalah vitamin B12 dan asam folat. Selain itu zat besi juga diperlukan dalam pembentukan hemoglobin dan merupakan unsur yang sangat penting bagi tubuh (Tasalim dkk, 2021).

b. Faktor yang Berhubungan dengan Jumlah Trombosit

1) Umur

Beberapa kasus ditemukan adanya pengaruh umur jika dikaitkan dengan metabolisme dalam tubuh termasuk volume darah, sehingga dengan perbedaan umur maka volume darah akan berbeda pula termasuk volume trombosit (Riswanto, 2013). Tuberkulosis sebagian besar menyerang kelompok umur

produktif (25-54) tahun, secara langsung pasien tuberkulosis akan mendapat terapi OAT, sehingga dapat berpengaruh pada hematologi (Permenkes RI, 2016).

2) Indeks Masa Tubuh

Apabila seseorang menderita suatu penyakit maka seringkali akan terjadi perubahan pada berat badan orang tersebut dikarenakan kurangnya nafsu makan yang menyebabkan perbaikan sel tubuh dalam mengganti sel yang rusak kurang optimal. Begitu pula halnya dengan trombosit, produksi trombosit akan terpengaruh (Riswanto, 2013). Dalam pemakaian OAT dosis yang diberikan berdasarkan berat badan, semakain gemuk seorang penderita maka dosis yang diberikan semakin besar. Obat anti tuberkulosis menimbulkan berbagai efek samping yang berdampak negatif pada pasien, apalagi bila dikonsumsi dalam dosis yang besar, maka efek samping yang ditimbulkan akan semakin besar pula (Permenkes RI, 2016).

3) Lama pengobatan

Lama pengobatan dibagi menjadi 2 fase, yaitu fase intensif dan fase lanjutan. Fase intensif berlangsung selama 2 bulan dan dilanjutkan dengan fase lanjutan selama 4 bulan. OAT menimbulkan berbagai efek samping yang berdampak negatif pada pasien, apalagi bila dikonsumsi jangka panjang, maka efek samping yang ditimbulkan akan semakin besar (Kepmenkes RI, 2019).

Menurut penelitian Hadida M., Abo-Smhadana A., Draid M., *et al.*, 2013 didapatkan jumlah trombosit sebelum pengobatan $429.600 \pm 11.900/\mu\text{l}$, satu bulan pengobatan $330.610 \pm 32.690/\mu\text{l}$, dua bulan pengobatan $317.010 \pm 60.750/\mu\text{l}$, tiga bulan pengobatan $300.000 \pm 38.730/\mu\text{l}$, empat bulan pengobatan $277.750 \pm 15.290/\mu\text{l}$, lima bulan pengobatan $283.370 \pm 12.650/\mu\text{l}$, enam bulan pengobatan $277.270 \pm 15.390/\mu\text{l}$ dari sebelum pengobatan sampai 6 bulan pengobatan mengalami penurunan jumlah trombosit dengan $p < 0.05$.

5. Hemoglobin

Hemoglobin merupakan zat protein yang terdapat dalam sel darah merah (eritrosit) yang memberi warna merah pada darah dan merupakan pengangkut oksigen utama dalam tubuh (Riswanto, 2013).

a. Struktur Hemoglobin

Struktur Hemoglobin Hemoglobin terdiri dari 2 bagian utama, yaitu Hem dan globin. Setiap molekul hemoglobin memiliki 4 gugus hem identik yang melekat pada 4 rantai globin. Keempat rantai globin itu merupakan rangkaian polipeptida yang terdiri dari atas 2 buah rantai alfa (α) dan 2 buah rantai beta (β). Selain itu, hemoglobin juga memiliki 4 molekul nitrogen protoporphyrin IX, dan 4 atom besi dalam bentuk ferro ($F2+$) yang berpasangan dengan protoporphyrin IX untuk membentuk 4 molekul hem. Hem disintesis di mitokondria eritrosit sedangkan globin disintesis di sel muda eritrosit (Riswanto, 2013).

b. Fungsi Hemoglobin

Hemoglobin berfungsi sebagai pembawa oksigen (O_2) dan karbon dioksida (CO_2) dalam jaringan-jaringan tubuh dengan cara mengambil oksigen dari paru-paru untuk dibawa keseluruh tubuh, kemudian mengambil karbon dioksida dari jaringan sebagai hasil metabolisme untuk dibawa ke paru-paru untuk dibuang. Jika jumlah hemoglobin berkurang, tentu fungsi tersebut terganggu (Riswanto, 2013).

c. Nilai Rujukan Kadar Hemoglobin

Tabel 2.1 Nilai Rujukan Hemoglobin

| No | Kategori | Nilai Rujukan |
|----|-------------|---------------|
| 1 | Laki – laki | 13-17 g/dl |
| 2 | Perempuan | 12-15 g/dl |

Sumber : (Riswanto, 2013)

d. Penyebab Penurunan Kadar Hemoglobin

- 1) Gangguan pembentukan eritrosit
 - a) Penyakit defisiensi : anemia defisiensi besi, anemia sideroblastik, anemia megaloblastik, anemia persiosa, anemia pada penyakit kronis (kanker, penyakit ginjal, sirosis hati dsb).
 - b) Gangguan fungsi sumsum tulang dalam memproduksi eritrosit, seperti : sindrom myelodisplastik, anemia aplastik, leukemia (Riswanto, 2013).
- 2) Kehilangan eritrosit yang berlebihan
 - a) Kehilangan darah akut atau kronis (menahun)
 - b) Peningkatan dekstruksi eritrosis (hemolisis)
 - c) Hemodilusi (pengenceran darah), misalnya pada kehamilan

Pengaruh obat-obatan, seperti antibiotik, aspirin, primakuin (Riswanto, 2013).

6. Trombosit

Trombosit adalah fragmen atau kepingan-kepingan tidak berinti dari sitoplasma megakariosit yang berukuran 1-4 mikron dan beredar dalam sirkulasi darah selama 10 hari. Gambaran mikroskopik dengan pewarnaan Wright-Giemsa, trombosit tampak sebagai sel kecil, tak berinti, bulat dengan sitoplasma berwarna biru-keabu-abuan pucat yang berisi granula merah-ungu yang tersebar merata (Riswanto, 2013).

Jumlah trombosit normal dalam tubuh orang dewasa normal adalah 150.000 – 450.000 trombosit per mikro-liter darah. Keadaan dimana seseorang memiliki jumlah trombosit di bawah 150.000 atau kurang dari normal disebut Trombositopenia, sedangkan jika jumlah trombosit lebih tinggi dari 400.000 disebut Trombositosis. Masa hidup trombosit hanya berlangsung sekitar 5 – 9 hari di dalam darah. Trombosit yang tua dan rusak akan dikeluarkan dari aliran darah oleh organ limpa, kemudian digantikan oleh trombosit baru (Durachim dkk, 2018).

7. Pengaruh Obat Anti Tuberkulosis terhadap kadar hemoglobin dan trombosit

Anemia merupakan abnormalitas hematologi yang biasa terjadi pada pasien TB paru. Secara garis besar patogenesis anemia penyakit kronis di titik beratkan pada 3 abnormalitas utama, yaitu ketahanan hidup eritrosit yang memendek akibat terjadinya lisis eritrosit lebih dini, adanya respon sumsum tulang akibat respon eritropoetin yang terganggu atau menurun, gangguan metabolisme berupa gangguan reutilisasi besi (Bakta IM, 2006).

Anemia adalah keadaan dimana rendahnya jumlah sel darah merah, kadar hemoglobin, dan hitung sel darah merah. Anemia dapat disebabkan karena kehilangan darah, kekurangan produksi sel darah merah dan penghancuran sel darah merah. Anemia yang disebabkan karena penghancuran sel darah merah disebut juga anemia hemolitik. Anemia hemolitik dibagi menjadi dua golongan yaitu anemia hemolitik karena faktor di dalam sel darah merah sendiri dan anemia hemolitik karena faktor di luar sel darah merah (Bakta IM, 2006). Anemia hemolitik karena faktor di luar sel darah merah salah satunya adalah karena obat-obatan. Isoniazid, Pirazinamid, dan Rifampisin adalah obat yang dapat

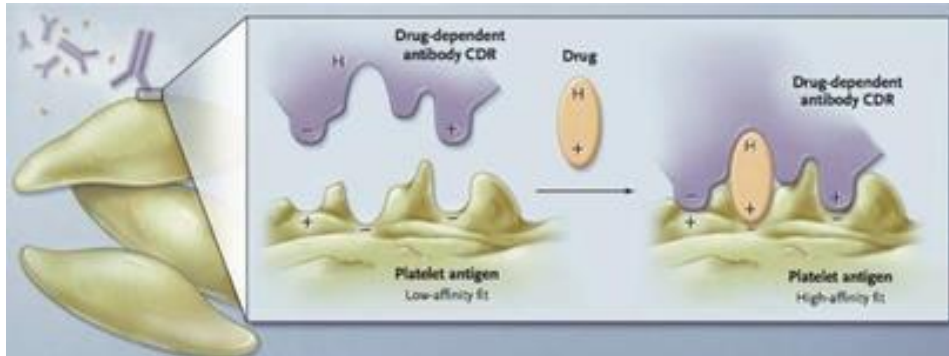
menyebabkan anemia hemolitik dengan mekanisme kompleks imun, kompleks obat antibodi mengikat membran sel darah merah dan memicu aktivasi komplemen sehingga menimbulkan hemolisis sel darah merah atau penghancuran sel darah merah (Setiabudy R. 2016).

Seluruh infeksi kronik termasuk TB dapat menyebabkan anemia keadaan ini diduga akibat adanya respon dari sistem imun, dimana sel-sel nya melepaskan sitokin yang akan membantu dalam hal pemulihan atau mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi. akan tetapi, produksi dari sitokin ini juga dapat mempengaruhi fungsi normal dari tubuh (Lee *et al*, 2016).

Trombosit mempunyai peran penting dalam hemostasis yaitu pembentukan dan stabilitas sumbat trombosit. Pembentukan sumbatan trombosit terjadi melalui beberapa tahap yaitu adesi trombosit, agregasi trombosit dan reaksi pelepasan. Trombositosis reaktif ditemukan dalam sejumlah situasi klinis termasuk penyakit menular seperti TB paru. Trombositopenia dalam TB biasanya adalah komplikasi dari terapi. Rifampin telah diketahui sebagai penyebab trombositopenia. (Nathalin dkk, 2014)

Obat yang masuk ke dalam tubuh dianggap sebagai antigen yang dapat mengaktifkan antibodi. Antibodi yang timbul ditujukan terhadap obat dan bukan terhadap trombosit, bila obat itu diabsorpsi oleh trombosit maka antibodi terhadap obat sekaligus juga merusak trombosit. Sebagian besar mekanisme yang terkait dengan trombositopenia adalah sistem imun, berbagai macam obat dapat menyebabkan penghancuran trombosit yang di mediasi oleh sistem imun dengan bekerja sebagai hapten atau ikut serta dalam pembentukan kompleks imun yang mengendap pada membran trombosit. Seperti pembentukan antibodi yang bergantung pada hapten, pembentukan antibodi kompleks obat-glikoprotein, pembentukan autoantibodi, pembentukan tempat pengikatan yang diinduksi ligan, pembentukan antibodi spesifik obat dan pembentukan antibodi yang dimediasi kompleks imun. Rifampisin dicurigai sebagai hapten dan menghasilkan antibodi setelah penggabungan dengan molekul lain pada plasma. Sekitar 75% Rifampisin pengikatan antara antibodi yang bergantung pada obat terikat pada protein plasma dan mendorong pembentukan antibodi, antibodi akan diarahkan melawan antigen protein obat-plasma (protein yang telah terikat dengan rifampisin), kemudian

antigen protein obat-plasma tersebut diserap ketrombosit, selanjutnya trombosit diselubungi oleh imunoglobulin atau komplemen. Jika rangkaian komplemen diaktifkan, trombosit mengalami lisis langsung dalam sirkulasi sehingga menyebabkan trombositopenia (Sari, A. P, *et al*, 2020)



(Sumber : Sari, A. P, dkk, 2020)

Gambar 2.6 Pengikatan antara antibodi yang bergantung pada obat

Antibodi dapat menjadi penyebab yang mendasari trombositopenia ketergantungan obat yang bereaksi lemah dengan epitop dari target glikoprotein (Gambar 2.6). Itu kemampuan mengikat (K_A) untuk berinteraksi terlalu rendah untuk memungkinkan beberapa antibodi molekul mengikat jika tidak ada obat (kecocokan afinitas rendah). Obat ini memiliki beberapa unsur struktural yang melengkapi situs negatif glikoprotein dan situs hidrofobik (H) dari daerah penentu komplementaritas dari antibodi. Obat akan berinteraksi dengan situs tersebut sehingga akan ada keseimbangan antara kedua protein sambil meningkatkan (K_A) ke nilai, yang akan mendorong pengikatan antara antibodi, antigen, dan obat-obatan, yang akan dicapai dalam sirkulasi setelahnya menelan obat (Sari, A. P, *et al*, 2020)

B. Kerangka Konsep