

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1.Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang diakibatkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat menular oleh satu orang ke orang lain melalui menghirup tetesan kecil (droplet) dari batuk atau bersin dari orang yang terinfeksi. TB utama akan menginfeksi paru-paru, namun dapat juga menginfeksi bagian tubuh yang lain seperti kelenjar, tulang, dan sistem syaraf. Gejala utama ialah batuk selama dua minggu atau lebih, batuk disertai dengan gejala tambahan yaitu sputum, bercampur darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari namun tanpa kegiatan fisik dan demam lebih dari satu bulan (Kemenkes,2019).

Gejala Utama pasien TBC paru yaitu batuk berdahak yang terjadi selama dua minggu atau lebih. Batuk seringkali di ikuti dengan gejala tambahan yaitu ada bercampur darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam yang memang lebih dari satu bulan,gejala batuk tidak harus selalu selama dua minggu atau lebih (Infodatin, 2018).

Penyakit tuberkulosis (TB) merupakan infeksi yang dapat menyebar dengan cepat, terutama melalui proses inhalasi, dan hal ini menjadi isu kesehatan masyarakat yang signifikan, terutama di negara-negara berkembang. Jika ada anggota keluarga yang terinfeksi TB, kemungkinan penularan kepada anggota keluarga lainnya menjadi lebih besar. Tingkat investigasi untuk penularan semakin meningkat seiring dengan intensitas kontak yang lebih sering dengan individu yang memiliki TB paru positif (Darmawati,2018).

2.2. Bakteri Penyebab Tuberkulosis

Tuberculosis (TB) adalah penyakit menular yang biasanya menyerang paru- paru disebabkan dan bakteri *Mycobacterium tubercolusis*, dapat mengenai organ apapun di dalam tubuh. Infeksi TB berkembang ketika bakteri masuk melalui droplet di udara (WHO,2021).

2.3. Penyebab Terinfeksi Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh agen infeksi bakteri *M. tuberculosis* yang umumnya menyerang organ paru pada manusia. Penyakit ini ditularkan oleh penderita BTA positif yang menyebar melalui droplet nuclei yang keluar saat penderita batuk ataupun bersin. Bakteri yang menyebar di udara dapat dihirup oleh orang sehat sehingga dapat menyebabkan infeksi (Anggraeni & Rahayu, 2018).

M. tuberculosis dapat menular ketika penderita tuberkulosis paru BTA positif berbicara, bersin dan batuk yang secara tidak langsung mengeluarkan droplet nuklei yang mengandung mikroorganisme *M. tuberculosis* dan terjatuh ke lantai, tanah, atau tempat lainnya. Paparan sinar matahari atau suhu udara yang panas mengenai droplet nuklei tersebut dapat menguap. Menguapnya droplet bakteri ke udara dibantu dengan pergerakan aliran angin yang menyebabkan bakteri *M. tuberculosis* yang terkandung di dalam droplet nuklei terbang melayang mengikuti aliran udara. Apabila bakteri tersebut terhirup oleh orang sehat maka orang itu berpotensi terinfeksi bakteri penyebab tuberkulosis (Kenedyanti & Sulistyorini, 2017).

Tuberkulosis paling banyak menyerang usia produktif usia antara 15 hingga 49 tahun dan penderita tuberkulosis BTA positif dapat menularkan penyakit tersebut pada segala kelompok usia (Kristini & Hamidah, 2020).

Interaksi antara *M. tuberculosis* dengan sistem kekebalan tubuh pada masa awal infeksi membentuk granuloma. Granuloma terdiri atas gumpalan basil hidup dan mati yang dikelilingi oleh makrofag. Granulomas diubah menjadi massa jaringan fibrosa, bagian sentral dari massa tersebut disebut *ghon tuberculosis* dan menjadi nekrotik membentuk massa seperti keju. Hal ini akan menjadi klasifikasi dan akhirnya membentuk jaringan kolagen kemudian bakteri menjadi dorman. Setelah infeksi awal, seseorang dapat mengalami penyakit aktif karena gangguan atau respon yang inadekuat dari respon sistem imun. Penyakit dapat juga aktif dengan infeksi ulang dan aktivasi bakteri dorman dimana bakteri yang sebelumnya tidak aktif kembali menjadi aktif. Pada kasus ini, *ghon tubercle* memecah sehingga menghasilkan *necrotizing caseosa* di dalam bronkus. Bakteri kemudian menjadi tersebar di udara, mengakibatkan penyebaran penyakit lebih jauh. Tuberkel yang menyerah menyembuh membentuk jaringan parut. Paru yang terinfeksi menjadi lebih membengkak, menyebabkan terjadinya bronkopneumonia lebih lanjut (Sigalingging *et al.*, 2019).

2.4. Variasi Gejala Tuberkulosis

Terdapat beberapa variasi gejala tuberculosis, ada tuberculosis yang bisa menginfeksi organ lain di dalam tubuh selain tuberculosis paru seperti tuberculosis ekstra paru yang memiliki manifestasi klinis yang bervariasi tergantung organ yang terinfeksi dan karena itu membutuhkan indeks pemeriksaan klinik yang tinggi salah satunya dengan pemeriksaan penunjang tuberculosis lainnya dalam menunjang keberhasilan pengobatan atau melihat indeks keparahan infeksi akibat bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* dengan memeriksa biomarker pemeriksaan kadar High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) akibat inflamasi yang diakibatkan penyakit tuberculosis (Yoon *et al.*, 2017).

Beberapa gejala yang dapat muncul pada pasien tuberculosis antara lain adalah batuk berdahak lebih dari 2- 3 minggu, berkeringat dingin pada malam hari, penurunan berat badan dan nafsu makan (Kementerian Kesehatan, 2020).

2.5. Faktor Penularan Tuberkulosis

Faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap kejadian TB pada anak-anak adalah status gizi, lalu diikuti status imunisasi, jumlah orang yang tinggal dalam satu rumah, dan kebiasaan tidur dalam satu ranjang (Pratama YA, 2021).

Meskipun transmisi atau penularan TB paru mayoritas terjadi pada lingkungan di luar keluarga atau disebut sebagai transmisi komunitas, akan tetapi pencegahan penularan TB paru dalam lingkungan keluarga harus menjadi perhatian juga. Hasil penyelidikan epidemiologi molekular membuktikan bahwa dapat terjadi penularan dalam anggota keluarga sehingga harus selalu dilakukan skrining penularan TB paru dalam suatu keluarga (Saunders M *et al.*, 2020).

Sumber penularan utama TB anak adalah penderita TB dewasa terutama yang kontak erat seperti orangtua, orang serumah ataupun orang yang sering berinteraksi langsung (Suryanightyas *et al.*, 20220). Cakupan imunisasi dasar lengkap di Kalimantan Barat pada tahun 2015-2019 masih berada dibawah standar IDL nasional yaitu sebesar 90%. Hal ini dapat menjadi faktor risiko penyebab terjadinya kasus TB anak. Anak yang tidak mendapatkan imunisasi BCG mempunyai risiko 2,59 kali lebih besar untuk terkena TB paru dibandingkan dengan anak yang mendapatkan imunisasi BCG (Apriadisiregar *et al.*, 2018).

Kasus TB anak tinggi pada usia 0-1 tahun dan 12-14 tahun. Kejadian tinggi pada anak usia 0- 1 tahun dapat dikaitkan dengan imunitas dan kontak erat dengan pasien TB dalam keluarga (Apriadisiregar *et al.*, 2018). Imunisasi BCG termasuk dalam program imunisasi rutin untuk mencegah terjadinya TB yang parah. Imunisasi ini diberikan satu kali untuk anak di bawah 3 tahun (Suryanightyas *et al.*, 2020).

Untuk mengurangi transmisi atau penularan TB paru, maka peranan keluarga dalam hal perhatian dan dukungan terhadap pencegahan penularan TB paru sangat penting. Peran anggota keluarga dalam hal pengetahuan tentang pencegahan maupun pengobatan TB paru, upaya anggota keluarga dalam mencegah tertularnya anggota keluarga lain, serta dukungan keluarga dapat menjadi faktor intervensi pencegahan TB paru disamping faktor lainnya (Tode RS *et al.*, 2019).

2.6. Penanggulangan dan Pengobatan Tuberkulosis

Penanggulangan TB adalah segala upaya kesehatan yang mengutamakan aspek promotif dan preventif, tanpa mengabaikan aspek kuratif dan rehabilitative yang ditujukan untuk melindungi kesehatan masyarakat, menurunkan angka kesakitan, kecacatan atau kematian, memutuskan penularan, mencegah resistensi obat dan mengurangi dampak negative yang ditimbulkan akibat Tuberkulosis.

Tata laksana kasus TB terdiri atas pengobatan dan penanganan efek samping di Fasilitas Pelayanan Kesehatan, pengawasan kepatuhan menelan obat, pemantauan kemajuan pengobatan dan hasil pengobatan, serta pelacakan kasus mangkir. Tata laksana tersebut dilaksanakan sesuai pedoman nasional pelayanan kedokteran tuberkulosis (Kemenkes, 2017).

TB masih menjadi masalah besar terhadap kesehatan masyarakat dilihat dari terus berlanjutnya angka kejadian yang tinggi, prevalensi dan kematian. Pengendalian TB oleh WHO menerapkan End TB Strategy dengan tujuan penurunan 90% kematian dan penurunan 80% tingkat kejadian TB di tahun 2030. Pengendalian TB di Indonesia menerapkan strategi Directly Observed Treatment Short Course (DOTS) yang dilakukan dengan mengawasi dan mendukung pasien untuk minum obat antituberculosis (OAT) sehingga mencapai target keberhasilan pengobatan (Kemenkes, 2019).

Pengobatan dengan kombinasi obat dapat mencegah resistensi namun dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping obat. Efek samping obat akan mempengaruhi kepatuhan pasien untuk minum obat. Sebagian besar pasien yang mengeluhkan efek samping ringan dan berat sering memilih untuk memutuskan pengobatan karena takut jika pengobatan dilanjutkan akan semakin parah dan tidak tahan jika terus melanjutkan (Cahyati dan Maelani,2019).

Pengobatan TB menggunakan regimen atau paduan OAT yang sudah ditetapkan oleh WHO atau Kementerian Kesehatan RI. Menurut Kemenkes RI (KEMENKES,2019) kategori pengobatan terbagi menjadi kategori 1 dan kategori 2.

Kategori 1 diberikan untuk pasien baru yang terdiagnosis TB paru. Pengobatan TB kategori 1 dengan regimen (2(HRZE)/4(HR)3) berarti fase intensif 2(HRZE) selama 2 bulan (56 hari) menggunakan kombinasi obat Isoniazid 75mg, Rifampisin 150mg, Pirazinamid 400mg dan Etambutol 275mg diminum setiap hari. Fase lanjutan 4(HR) 3 selama 4 bulan (16 minggu) menggunakan kombinasi obat Isoniazid 150mg dan Rifampisin 150mg diminum 3 kali seminggu.

Kategori 2 dengan regimen 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3 yang berarti tahap intensif 2(HRZE)S/(HRZE) selama 2 bulan menggunakan kombinasi obat Isoniazid 75mg, Rifampisin 150mg, Pirazinamid 400mg, Etambutol 275mg dan ditambah injeksi Streptomisin 15 mg/kgBB diberikan setiap hari lalu penambahan 1 bulan (28 hari) menggunakan kombinasi Isoniazid 75mg, Rifampisin 150mg, Pirazinamid 400mg dan Etambutol 275mg diminum setiap hari. Fase lanjutan 5(HR)3E3 selama 5 bulan menggunakan kombinasi obat Isoniazid 150mg, Rifampisin 150mg dan Etambutol 400mg yang diminum 3 kali seminggu (Suarni *et al.*,2019).

2.7. Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis

Efek samping obat terjadi karena kerja sekunder obat yang merupakan efek tidak langsung akibat kerja utama obat seperti antibiotik spektrum luas yakni OAT yang bisa mengganggu keseimbangan bakteri usus dan menyebabkan defisiensi vitamin. Sebagian kecil antibiotik akan diabsorpsi oleh kulit dan di dalam darah akan berikatan dengan protein. Kompleks antibiotik dengan protein dinamakan antigen. Setelah 1-2 minggu maka limfosit B akan membentuk zat-zat penangkis tertentu yakni antibodi. Apabila nanti antigen yang sama

masuk kembali maka akan dikenali oleh IgE dan berikatan dan memicu reaksi alergi karena pecahnya membran sel mast (degranulasi). Hal ini akan memicu pelepasan mediator seperti histamin dengan serotonin, bradikinin, asam arakidonat yang lalu diubah menjadi prostaglandin dan leukotrien. Zat-zat itu akan menarik makrofag dan neutrofil ke tempat infeksi dan memicu reaksi seperti bronkokonstriksi, vasodilatasi dan pembengkakan jaringan.

Besarnya efek samping pada minggu pertama dan kedua dikarenakan tahap awal obat bereaksi dengan antibodi sehingga muncul reaksi alergi/efek samping (Cahyati dan Maelani, 2019).

Gejala efek samping obat dapat terjadi pada fase awal pengobatan dengan frekuensi dan dosis yang lebih tinggi daripada fase lanjutan yang mana dosis dan frekuensi dikurangi namun pengobatannya lebih Panjang (Pramono *et al.*, 2021).

2.8. High Sensitivity C-Reaktif Protein

High Sensitivity C-Reaktif Protein (hs-CRP) merupakan suatu protein fase akut sebagai penanda adanya cedera atau inflamasi didalam tubuh. Protein ini tetap ada dalam sirkulasi tubuh orang yang sehat, namun konsentrasinya akan meningkat hingga seratus kali lebih banyak pada kondisi infeksi, cedera, dan inflamasi. CRP pertama kali ditemukan oleh William Tilled dan Thomas Francis pada tahun 1930. CRP termasuk dalam keluarga dari protein "Pentraks" (sebuah protein yang mengikat kalsium dengan sifat respon imunologis). CRP adalah suatu glikoprotein serum abnormal, diproduksi pada hati setelah di modulasi oleh sitokin ketika kondisi peradangan akut (Sembiring, 2021).

2.9. Fungsi High Sensitivity C-Reaktif Protein

High Sensitivity C-reaktif protein merupakan salah satu bagian dari sistem pertahanan tubuh manusia melalui respon inflamasi alamiah yaitu sebagai pertahanan tubuh pertama. Sebagai sistem pertahanan tubuh CRP bekerja bersamaan dengan sistem imunitas didapat dalam melawan infeksi dari luar. Antigen yang masuk kedalam tubuh akan di ikat oleh CRP melalui mekanisme yang melunakkan kalsium yang mampu meningkatkan aktivitas fagositosis. Dengan terdeteksinya hs-CRP dalam tubuh dapat memonitor inflamasi yang disebabkan oleh infeksi maupun non infeksi serta untuk melihat kemajuan terapi (Chandra & Fathoni, 2021).

2.10. Pemeriksaan hs-CRP (High Sensitivity C-Reaktif Protein)

C-Reactive Protein (CRP) adalah molekul polipeptida dari kelompok pentraxin yang merupakan protein fase akut. CRP diproduksi di hati dan produksinya dikontrol oleh sitokin khususnya Interleukin-6(IL-6), CRP meningkat 4-6 jam setelah stimulus; konsentrasinya akan meningkat 2 kali lipat setiap 8 jam; dan mampu mencapai puncak dalam 36-50 jam. Waktu paruh CRP 19 jam bahkan dengan hanya satu stimulus hanya membutuhkan beberapa hari untuk kembali ke kadar awal, walaupun termasuk protein fase akut, kadar CRP dapat berubah selama proses inflamasi kronis (Dewi, 2018).

hs-CRP bermanfaat sebagai monitor perkembangan penyakit. Konsentrasi hs-CRP berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit. Penurunan cepat konsentrasi hs-CRP dianggap berhubungan dengan reaksi yang baik terhadap pengobatan awal antimikroba, sehingga hs-CRP adalah biomarker yang berguna untuk memonitor perkembangan penyakit (Purwanto & Astrawinata, 2019).

Terdapat beberapa metode yang dapat dilakukan untuk menentukan CRP (C-Reaktif Protein) diantaranya:

- a. Pemeriksaan CRP secara kualitatif. Latex Agglutination Assay 17 Metode lateks aglutinasi adalah metode tradisional yang dilakukan untuk pemeriksaan CRP. Metode ini dilakukan dengan cara meneteskan sample serum pada slide uji dan ditambahkan 1 tetes lateks kemudian dilihat ada tidaknya aglutinasi yang terjadi. Pemeriksaan ini dikategorikan sebagai kualitatif.
- b. Pemeriksaan CRP secara kuantitatif. Imunoasay Metode ini dilakukan dengan menggunakan antibodi sebagai penentu hasil dan dinyatakan sebagai kuantitatif. Antibodi yang sangat sensitif telah dikembangkan untuk pemeriksaan CRP bersifat rapid test. Dengan menggunakan Double antibody sandwich ELISA, antibody pertama dilapiskan pada fase padat, kemudian ditambahkan sampel serum. Lalu, ditambahkan substrat dan reagen penghenti reaksi.

- c. Pemeriksaan CRP secara kuantitatif. High Sensitivity C-Reaktif Protein (hs-CRP) Hs-CRP adalah pemeriksaan CRP yang dapat menentukan kadarnya. Metode ini dilakukan secara kuantitatif dengan teknik ultrasensitive immunoturbidimetry assay. Hs-CRP dapat memeriksa peningkatan turbidi bentuk kompleks imun antigen-antibodi ketika reagen (antibody) bercampur dengan sampel darah (antigen). Metode ini memiliki sensitivitas yang tinggi hingga 0,1 mg/L (Sembiring, 2021).
- d. Pemeriksaan kadar CRP menggunakan metode aglutinasi lateks secara semi kuantitatif. NaCl 0,9% sebanyak 50 µL dipipetkan ke atas 6 lingkaran slide dan dilakukan pengenceran sampel secara seri. Sampel serum sebanyak 50µL dipipetkan ke atas slide I (pengenceran 2 kali) dan dihomogenkan. Suspensi dipipet dari slide I sebanyak 50µL ke atas slide II (pengenceran 4 kali) kemudian dihomogenkan. Prosedur yang sama dilakukan sampai dengan slide ke V (pengenceran 32 kali). Suspensi dipipet dari lingkaran V ke atas lingkaran VI sebanyak 50µL apabila masih menunjukkan hasil positif pada lingkaran V. Reagen lateks ditambahkan ke atas masing-masing lingkaran dan dihomogenkan selama 2 menit kemudian dibaca hasilnya di bawah sinar terang. Pengenceran tertinggi yang menunjukkan positif (tampak aglutinasi) dikalikan dengan 6 mg/L menunjukkan titer CRP dalam specimen yang diperiksa (Kalma, 2018).

2.11. Faktor Peningkatan hs-CRP

Sebagaimana semua test serologik, hemolitik, lipemik, atau turbid sera dapat menyebabkan hasil pemeriksaan yang salah, sehingga tidak dapat digunakan. Faktor – faktor demografis seperti umur, jenis kelamin, dan ras harus di sesuaikan dengan nilai upper reference limit dari hs-CRP.

2.12. Hubungan hs-CRP dengan Tuberkulosis

Mycobacterium tuberculosis mengandung berbagai C-polisakarida yang dapat menyebabkan hypersensitivitas tipe cepat dan berlaku sebagai antigen bagi tubuh. Adanya C Polisakarida dan Mycobacterium tuberculosis dalam tubuh, bisa diketahui dengan pemeriksaan hs-CRP. Hs-CRP adalah suatu protein alphaglobulin yang timbul dalam darah bila terjadi inflamasi. Protein ini bereaksi dengan C-polisakarida yang terdapat pada Mycobacterium tuberculosis. Hs-CRP merupakan protein fase akut yang dibentuk di hati (oleh sel hepatosit) akibat adanya proses peradangan atau infeksi. Setelah terjadi peradangan, pembentukan CRP

akan meningkat dalam 4-6 jam, jumlahnya bahkan berlipat dua dalam 8 jam setelah peradangan. Konsentrasi puncak akan tercapai dalam 36-50 jam setelah inflamasi (Ameista Tahumuri, M. C. P. Wongkar 2017).