

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis

Tuberkulosis didefinisikan sebagai penyakit infeksi yang ditularkan melalui droplet udara dan merupakan penyebab utama mortalitas di seluruh dunia. Secara klinis, infeksi ini diklasifikasikan menjadi dua jenis, yang menyerang paru-paru (TB Paru), dan yang menyebar serta menginfeksi organ lain di paru-paru atau TB ekstraparu (World Health Organization, 2024)

1. Epidemiologi Tuberkulosis

Menurut World Health Organization (WHO), TB masih menjadi masalah kesehatan global yang signifikan, pada tahun 2023 sekitar 10,8 juta kasus TB baru, yang menandai peningkatan kasus TB pasca pandemi COVID. Indonesia menempati posisi kedua dengan kontribusi sebesar 10% dari total estimasi global. Berdasarkan karakteristik demografis, kasus TB tertinggi secara konsisten ditemukan pada pria dewasa (usia ≥ 15 tahun), mencakup sekitar 55% dari total kasus. Beberapa faktor yang mempengaruhi epidemiologi TB adalah kondisi lingkungan, kemiskinan, kekurangan gizi, serta kondisi komorbiditas penting seperti infeksi HIV, kebiasaan merokok, dan diabetes (World Health Organization, 2024).

2. Patofisiologi Tuberkulosis

Patofisiologi TB melibatkan interaksi kompleks antara respon inang dan faktor virulensi dari *Mycobacterium tuberculosis*. Setelah menghirup droplet yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis*, bakteri akan diendapkan di alveoli paru-paru, di mana mereka ditelan oleh makrofag alveolar. Dalam granuloma *Mycobacterium tuberculosis* memasuki keadaan dorman (TB laten). Dalam kasus lain sistem imun gagal menghalangi infeksi yang menyebabkan perkembangan dari TB laten menjadi TB aktif. Penyakit TB aktif ditandai dengan reaktivitas *Mycobacterium tuberculosis* yang dorman di dalam granuloma, yang mengarah pada kerusakan jaringan paru-paru serta pembentukan kavitas, yang menjadi reservoir untuk replikasi dan penyebaran TB, dalam kondisi ini koinfeksi oleh bakteri gram positif dapat terjadi (Zeru, 2021).

3. Respon Imun dan Kerusakan Jaringan pada Infeksi Tuberkulosis

Keseimbangan respons imun imunologis selama terapi Obat Anti-Tuberkulosis (OAT) sangat dipengaruhi oleh kadar sitokin pro-inflamasi seperti *Interferon-gamma* dan sitokin regulator seperti Interleukin-10 (IL-10). Bentuk aktif dari vitamin D diketahui memiliki fungsi imunomodulator yang penting dalam mengontrol intensitas reaksi tersebut dengan cara menekan ekspresi mRNA sitokin pro-inflamasi pada sel mononuklear darah tepi, sekaligus meningkatkan regulasi sitokin anti-inflamasi IL-10 (Pratiwi & Sembiring, 2025). Modulasi ini sangat krusial bagi pasien TB paru karena peningkatan IL-10 yang proporsional berperan dalam membatasi kerusakan jaringan paru lebih lanjut akibat peradangan kronis, serta mendukung proses stabilisasi granuloma selama masa pengobatan (Pratiwi, Sembiring and Artikel, 2025).

B. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis merupakan jenis bakteri berbentuk batang dengan panjang sekitar 1-4 mikrometer dan ketebalan 0,3-0,6 mikrometer. Bakteri ini umumnya menginfeksi paru-paru, tetapi juga dapat menyerang organ tubuh lainnya. Sebagai anggota famili *Mycobacteriaceae*, *Mycobacterium tuberculosis* memiliki dinding sel yang kaya lipoid dan tahan asam, dengan lapisan peptidoglikan yang tebal yang terdiri dari arabinogalactan, lipoarabinomannan, dan asam mikolat (Dewi *et al*, 2017). Bakteri ini bersifat aerob dan lebih menyukai jaringan yang kaya oksigen, seperti jaringan parenkim paru-paru, dibandingkan dengan bagian tubuh lainnya (Iyah, 2021). Secara khas, *Mycobacterium tuberculosis* mampu membentuk kompleks tahan asam yang terbuat dari molekul peptidoglikan selama proses pewarnaan Gram. Oleh karena itu, bakteri ini disebut sebagai basil tahan asam (BTA) atau *acid-fast bacteria*, karena ketahanannya terhadap proses dekolorisasi oleh larutan asam setelah pewarnaan (Bello and Muhammad Dauda, 2020).

C. Sputum dan Sampel Sputum yang baik

Sputum adalah dahak yang berasal dari saluran pernapasan. Sputum terbentuk karena kerja sistem pembersih saluran napas (mukosiliar), sistem kekebalan tubuh, serta pengaruh dari lingkungan. Sputum terdiri dari lendir serta berbagai

macam bahan seluler dan non-seluler yang diproduksi host dan zat yang dihirup (Hardian *et al*, 2023).

Sebuah sediaan sputum dapat disebut baik ketika sediaan sputum berbentuk oval, rata dan tidak menyisakan spasi, serta panjangnya sekitar 3 cm dengan lebar 2 cm, yang ditampung di dalam pot transparan ideal untuk penampungan sputum, volume sputum 3,5- 5 ml, purulen dan berwarna hijau kekuningan.

Penyimpanan pada suhu dingin dapat digunakan untuk mempertahankan sampel sputum apabila pemeriksaan harus ditunda, sehingga kandungan di dalamnya tidak banyak berubah. Namun berdasarkan hasil survei di lapangan, beberapa sampel sputum disimpan pada suhu -20°C agar dapat digunakan kembali untuk pemeriksaan ulang atau konfirmasi apabila diperlukan (Ismail, Handayani and Bakri, 2015).

D. Bakteri Gram positif

Bakteri Gram positif diklasifikasikan berdasarkan warna yang dihasilkan lewat pewarnaan yang dikembangkan oleh Hans Christian Gram pada tahun 1884. Metode pewarnaan ini menggunakan zat kristal violet yang dipertahankan oleh lapisan dinding sel peptidoglikan yang tebal yang terdapat pada bakteri gram positif, yang kemudian memunculkan reaksi berwarna biru (atau ungu) pada bakteri gram positif (Sizar, Leslie and Unakal, 2025).

1. Klasifikasi dan Morfologi Gram positif

Bakteri Gram positif dapat diklasifikasikan berdasarkan bentuknya, yang meliputi *bacillus* (batang), *coccus* (bulat), dan *spirillum* (lengkung). Bentuk *bacillus* dibedakan menjadi *diplobacillus* (pasangan batang) dan *streptobacillus* (rantai batang). *Coccus* dibedakan menjadi, *monococcus* (tunggal), *diplococcus* (pasangan), hingga *Staphylococcus* (kelompok seperti buah anggur). Dalam klasifikasi bakteri gram positif, banyak spesies yang menunjukkan morfologi *coccus* atau *bacillus*, dengan dinding sel tebal peptidoglikan yang membedakannya dari gram negatif (Porotu, 2019).

2. Bakteri Gram Positif sebagai Kontaminan Klinis

Berdasarkan klasifikasi morfologi yang telah dijelaskan pada sebelumnya, bakteri Gram positif dapat dikelompokkan menjadi kokus, basil, dan filamen bercabang. Dalam konteks klinis dan lingkungan manusia, beberapa genus

Gram positif yang paling umum diisolasi baik sebagai flora normal maupun sebagai kontaminan klinis adalah kelompok kokus (*Staphylococcus* dan *Streptococcus*) dan beberapa basil (*Bacillus* dan *Corynebacterium*).

a. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus merupakan patogen utama manusia yang mampu beradaptasi dengan berbagai inang. *Staphylococcus aureus* yang merupakan bakteri flora normal dalam tubuh manusia, namun dapat menjadi bakteri patogen pada kasus infeksi seperti alergi, radang tenggorokan, mata merah, asma, TB, pneumonia dan influenza (Faturrahman *et al.*, 2019).

1) Morfologi *Staphylococcus aureus*

Sebagai anggota kelompok bakteri Gram positif, *Staphylococcus aureus* dicirikan oleh bentuk yang bulat (kokus) berdiameter kecil 0,7-1,2 μm dan kecenderungan untuk berkumpul membentuk agregat yang mirip buah anggur. Organisme ini mampu bertahan hidup pada lingkungan aerob maupun anaerob (fakultatif anaerob) dan secara inheren tidak membentuk spora serta tidak bergerak. Bakteri *Staphylococcus aureus* tidak memiliki flagel, tidak motil dan tidak membentuk spora. (Pingkan, Kaunang and Sihombing, 2022).

2) Karakteristik Kultur dan Fisiologi *Staphylococcus aureus*

Bakteri ini dapat tumbuh dengan baik pada suhu 37°C dengan waktu inkubasi yang relatif pendek yaitu 1-8 jam. Bakteri *Staphylococcus aureus* juga dapat tumbuh pada pH 4,5-9,3 optimumnya yaitu pH 7,0-7,5. Ciri khas yang membedakan *Staphylococcus aureus* dari spesies *Staphylococcus* lainnya, yaitu kemampuan untuk menghasilkan enzim koagulase (koagulase-positif) dan kemampuannya memfermentasi manitol. Bakteri ini membentuk koloni yang halus, bulat, sedikit meninggi, dan berkilau, dengan warna yang bervariasi mulai dari abu-abu hingga kuning keemasan. Selain itu, *Staphylococcus aureus* juga dikenal karena menghasilkan hemolisis saat mencapai pertumbuhan optimal (Pingkan, Kaunang and Sihombing, 2022).

b. *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae, adalah bakteri patogen oportunistik yang signifikan menyerang pada saluran pernapasan atas, merupakan isu kesehatan masyarakat yang krusial, karena dapat menyebabkan berbagai penyakit

pneumokokus, baik yang bersifat invasif maupun noninvasif (Sharew *et al.*, 2024).

1) Morfologi *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae adalah organisme berbentuk lanset, Gram-positif, fakultatif anaerobik yang biasanya muncul berpasangan (diplococcus), tidak berspora dan tidak motil, bakteri *Streptococcus pneumoniae* berdiameter sekitar $0.5 \times 1.25 \mu\text{m}$ *Streptococcus pneumoniae* yang berkapsul bersifat patogen bagi manusia, dan polisakarida kapsuler (Dion and Ashurst, 2025).

2) Karakteristik Kultur dan Fisiologi *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae adalah bakteri yang fastidious (membutuhkan nutrisi spesifik), tumbuh paling baik pada suhu $35-37^{\circ}\text{C}$ dengan 5% CO_2 . Bakteri ini biasanya dibiakkan pada media yang mengandung darah, Pada lempeng agar darah (BAP). Koloni *Streptococcus pneumoniae* muncul sebagai koloni kecil, abu-abu, lembap (terkadang mukoid), dan secara khas menghasilkan zona alfa-hemolisis (hijau) (Dion and Ashurst, 2025). Virulensi *Streptococcus pneumoniae* dapat diidentifikasi dari penampilannya, yaitu tipe buram (opaque) dan transparan (Al-mohanna, 2017).

Faktor-faktor yang menjadi keunggulan tingginya prevalensi bakteri ini pada manusia yaitu, kemampuan adaptasi genetiknya yang luar biasa, serta kemampuannya untuk bertransisi dari interaksi komensal (tidak berbahaya) menjadi patogen (berbahaya) bagi inangnya (Weiser, Ferreira and Paton, 2018).

E. Kontaminasi dan Koinfeksi Bakteri Gram positif

Kontaminan adalah flora normal saluran napas atas yang terbawa ke sputum saat pengambilan sampel. Flora ini umumnya tidak patogen pada individu sehat. Namun, pada pasien TB dengan kerusakan jaringan paru dan penurunan imunitas lokal, sebagian flora normal tertentu dapat berperan sebagai patogen oportunistik dan menyebabkan koinfeksi (Cioboata *et al.*, 2025). *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae* yang sering menjadi flora normal saluran napas bagian atas. Keduanya dapat berkolonisasi tanpa gejala (asimtomatik), pengaruh TB pada Koinfeksi (Infeksi sekunder).

TB menyebabkan perubahan imunologis dan struktural terkhususnya pada paru-paru (TB paru) yang memicu kerentanan terhadap koinfeksi dengan bakteri lain khususnya bakteri Gram positif yang merupakan flora normal saluran pernapasan TB menekan sistem kekebalan tubuh, serta merusak jaringan paru misalnya pembentukan kavitas pada jaringan paru-paru (Zhang *et al.*, 2022).

1. Mekanisme bakteri Gram positif Kontaminan menjadi Koinfeksi

Penurunan imunitas selama TB aktif (Imunosupresi TB) membuat bakteri komensal mudah menyebabkan infeksi. Sebuah studi di Nepal menemukan adanya kaitan signifikan antara TB aktif dengan isolasi bakteri sekunder di dahak ($p < 0,05$), karena saat TB aktif imunitas menurun sehingga bakteri menyerang orang yang imunokompromais lebih mudah daripada orang sehat (Sia and Rengarajan, 2016). Kavitas TB membuat celah bagi pertumbuhan bakteri Gram positif. Kavitas dengan oksigen tinggi mendukung replikasi bakteri dan tetap ada bahkan setelah TB diobati, yang memicu infeksi berulang. Kerusakan permukaan alveolar selama pembentukan kavitas meningkatkan beban patogen, sehingga bakteri yang sebelumnya flora normal di saluran napas dapat berkembang menjadi bakteri koinfeksi (Urbanowski *et al.*, 2021).

2. Resistensi Antimikroba pada Koinfeksi Bakteri

Ancaman resistensi antimikroba (*Antimicrobial Resistance/AMR*) pada bakteri di Indonesia saat ini menjadi tantangan serius bagi kesehatan masyarakat, baik di fasilitas pelayanan kesehatan maupun di komunitas. Laporan terbaru menunjukkan adanya resistensi karbapenem sebesar 21,6% pada isolat *Klebsiella pneumoniae* dan 18,3% pada *Escherichia coli* di lingkungan rumah sakit, sementara isolat di komunitas menunjukkan angka resistensi yang bahkan lebih tinggi, yaitu 28,3% untuk *Klebsiella pneumoniae* dan 15,7% untuk *Escherichia coli*. Keberadaan strain bakteri yang resisten terhadap berbagai jenis obat (*multidrug-resistant*) ini dapat memperpanjang atau memperburuk infeksi, membatasi efikasi terapi, serta memicu inflamasi berkelanjutan (Sembiring *et al.*, 2024).

F. Teknik Identifikasi Bakteri Gram Positif

1. Pewarnaan Gram

Pewarnaan Gram merupakan teknik pewarnaan dasar yang paling penting dalam mikrobiologi karena digunakan untuk membedakan bakteri Gram positif dan Gram negatif. Prinsip pewarnaan ini didasarkan pada kemampuan dinding sel bakteri dalam mempertahankan pewarna primer kristal violet. Bakteri Gram positif akan menahan kristal violet sehingga tampak berwarna ungu, sedangkan bakteri Gram negatif kehilangan warna tersebut setelah proses pencucian dengan alkohol dan kemudian menyerap pewarna tandingan (*counterstain*) berupa safranin sehingga tampak berwarna merah. (Lolita and Putri, 2018).

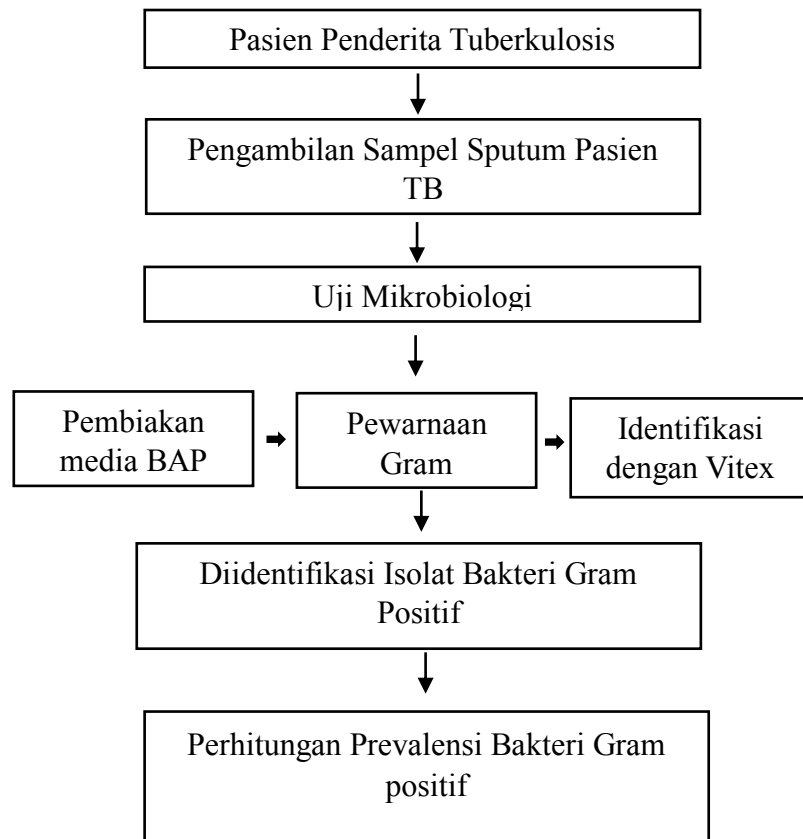
2. Media Kultur

Media kultur selektif merupakan jenis media yang dirancang untuk mengisolasi bakteri pada tingkat spesies atau genus tertentu. Media ini bekerja dengan cara menambahkan inhibitor tertentu untuk menekan pertumbuhan flora mikroba yang tidak diinginkan, sehingga hanya bakteri target yang dapat tumbuh. Media selektif umumnya dibuat dari media dasar yang kemudian ditambahkan zat penghambat, seperti antibiotik, bahan kimia tertentu, pewarna, antiseptik, atau garam natrium, yang masing-masing berfungsi menghambat mikroorganisme selain bakteri yang ingin diisolasi (Bonnet *et al.*, 2020).

3. Alat VITEK 2 Compact

VITEK 2 merupakan sistem otomatis yang dikembangkan untuk identifikasi dan uji kepekaan antimikroba (AST) pada bakteri klinis, termasuk kokus Gram-positif. Sistem ini bekerja secara otomatis setelah suspensi inokulum bakteri standar disiapkan, dan melakukan analisis kinetik dengan pembacaan reaksi setiap 15 menit. Selain identifikasi, VITEK 2 juga berfungsi untuk menentukan MIC berbagai antibiotik menggunakan kartu AST spesifik, dan hasilnya (Bali *et al.*, 2019).

G. Kerangka Teori



Gambar 2. 1 Alur Kerangka Teori