

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman Tuberkulosis (*Mycobacterium tuberculosis*) yang ditularkan melalui udara (droplet nuclei) saat seorang pasien Tuberkulosis batuk dan percikan ludah yang mengandung bakteri tersebut terhirup oleh orang lain saat bernapas (widoyono, 2008)

#### B. Penyebab Tuberkulosis

Tuberkulosis paru disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis*. Ditemukan pertama kali oleh Robert Koch pada tahun 1882. Hasil penemuan ini diumumkan di Berlin pada tanggal 24 Maret 1882 dan tanggal 24 Maret setiap tahunnya diperingati sebagai hari Tuberkulosis. Karakteristik kuman *Mycobacterium Tuberculosis* adalah mempunyai ukuran 0,5-4 mikron x 0,3-0,6 mikron dengan bentuk batang tipis, lurus atau agak bengkok, bergranular atau tidak mempunyai selubung, tetapi mempunyai lapisan luar tebal yang terdiri dari lipoid (terutama asam mikolat). Dapat bertahan terhadap pencucian warna dengan asam dan alkohol, sehingga disebut basil tahan asam (BTA), tahan terhadap zat kimia dan fisik, serta tahan dalam keadaan kering dan dingin, bersifat dorman (dapat tertidur lama) dan aerob (widoyono, 2008).

Bakteri tuberkulosis ini mati pada pemanasan 100°C selama 5-10 menit atau pada pemanasan 60°C selama 30 menit, dan dengan alkohol 70-95%

selama 15-30 detik. Bakteri ini tahan selama 1-2 jam di udara, di tempat yang lembab dan gelap bisa berbulan-bulan namun tidak tahan terhadap sinar matahari atau aliran udara. Data pada tahun 1993 melaporkan bahwa untuk mendapatkan 90% udara bersih dari kontaminasi bakteri memerlukan 40 kali pertukaran udara per jam (widoyono, 2008).

### C. Patogenesis

Tempat masuk kuman *M. tuberculosis* adalah saluran pernafasan, saluran pencernaan (GI), dan luka terbuka pada kulit. Kebanyakan infeksi TBC terjadi melalui udara, yaitu melalui inhalasi droplet yang mengandung kuman-kuman basil tuberkel yang berasal dari orang yang terinfeksi. Tuberkulosis merupakan penyakit yang dikendalikan oleh respons imunitas diperantarai sel. Makrofag sebagai sel efektor sedangkan limfosit (sel T) sebagai sel immunoresponsif. Tipe imunitas seperti ini biasanya local, melibatkan makrofag yang diaktifkan di tempat infeksi oleh limfosit dan limfokinnya. Respon ini disebut sebagai reaksi hipersensitifitas seluler (lambat) (Prince & Wilson, 2005).

Selama 2 hingga 8 minggu infeksi primer, saat basilus terus berkembang di lingkungan interselulernya, timbul hipersensitifitas pada pejamu yang terinfeksi. Limfosit yang cakap secara imunologik memasuki daerah infeksi, disititu limfosit menguraikan factor kemotaktik, interleukin dan limfogen. Sebagai responnya, monosit masuk ke daerah tersebut dan mengalami perubahan bentuk menjadi makrofak dan selanjutnya menjadi sel histosit yang khusus yang tersusun menjadi granuloma. Mikobakterium dapat bertahan

dalam makrofag selama bertahun-tahun walaupun terjadi peningkatan pembentukan lisozim dalam sel ini, namun multiplikasi dan penyebaran selanjutnya terbatas. Kemudian terjadi penyembuhan. Seringkali dengan klasifikasi dengan granuloma yang lambat yang kadang meninggalkan lesi sisa yang tampak pada rontgen paru. Kombinasi lesi paru perifer terklasifikasi dan kelenjar limfe hilus yang terkalsifikasi dikenal dengan kompleks ghon (Isselbacher *et al*, 1999).

*Mycobacterium tuberculosis* dalam makrofag akan dipresentasikan ke sel Th (T helper) 1 melalui major histocompatibility complex (MHC) kelas II. Sel Th1 selanjutnya akan mensekresi IFN  $\gamma$  yang akan mengaktifkan makrofag sehingga dapat menghancurkan kuman yang telah difagosit. Sitokin IFN- $\gamma$  yang disekresi oleh Th1 tidak hanya berguna untuk meningkatkan kemampuan makrofag melisiskan kuman tetapi juga mempunyai efek penting lainnya yaitu merangsang sekresi tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  oleh sel makrofag. Hal ini terjadi karena substansi aktif dalam komponen dinding sel kuman yaitu lipoarabinomannan (LAM) yang dapat merangsang sel makrofag memproduksi TNF- $\alpha$ . Respons DTH pada infeksi TB ditandai dengan peningkatan sensitiviti makrofag tidak teraktivasi terhadap efek toksik TNF- $\alpha$ . IFN  $\gamma$  inilah yang kemudian dideteksi sebagai petanda telah terjadi reaksi imun akibat infeksi tuberkulosis (Aditama T. Y., 2006).

#### **D. Terapi TBC**

Pengobatan tuberkulosis paru menggunakan obat anti tuberkulosis (OAT) dengan metode Directly Observed Treatment Short Course (DOTS) beberapa

obat yang selama ini digunakan sebagai terapi OAT adalah INH (H), Rimfapisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E), Streptomisin (S) (Widoyono, 2011)

Metode terapi TB memiliki kriteria-kriteria sebagai berikut :

1. Kategori 1 (2 HRZE/4 H3R3) untuk pasien TB paru.
2. Kategori 2 (2 HRZES/HRZE/5 H3R3E3) untuk pasien ulang (pasien yang pengobatan kategori satunya gagal atau pasien ulangan kambuh.)
3. Kategori 3 (2 HRZ/4 H3R3) untuk pasien baru dengan BTA – Ro +
4. Sisipan (HRZE) digunakan sebagai tambahan bila pada pemeriksaan akhir tahap intensif dari pengobatan dengan kategori satu atau kategori 2 ditemukan BTA + (Widoyono, 2011)

#### **E. LED**

Laju Endap Darah (LED) adalah pemeriksaan laboratorium yang sering diminta para klinisi untuk pemantauan perjalanan penyakit jalannya infeksi, penyakit inflamasi dan beberapa jenis kanker, misalnya pada penderita Tuberkulosis. Pemeriksaan LED yang sering digunakan sampai saat ini adalah metode Westergren yang dibaca pada jam ke 1 dan 2. Sekarang telah diperkenalkan metode pengukuran baru yaitu metode Humased 20 dengan waktu pemeriksaan lebih singkat, yang dibaca setelah 12 menit (Henni, 2006)

Prinsip dari pengukuran LED dengan menggunakan metode westergren adalah darah vena dengan antikoagulan yang dimasukkan ke tabung sehingga menghasilkan pengendapan eritrosit dengan endapan tertentu. Kecepatan

pengendapan ini ditentukan oleh interaksi antara kedua kekuatan fisik yakni

tekanan kebawah oleh gravitasi dan tekanan ke atas akibat perpindahan plasma yang kemudian dicatat panjang kolom plasma tersebut dinyatakan dalam mm per jam. Menurut metode westergren nilai normal untuk wanita dan pria berbeda : Wanita : < 15 mm/jam, Pria : <10 mm/jam (Gandasoebrata, 2007)

#### **F. Angka Normal Laju Endap Darah (LED)**

Dewasa (Metode Westergren):

1. Laki-laki dibawah 50 tahun : lebih dari 15 mm/ jam
2. Laki-laki diatas 50 than : kurang dari 20 mm/ jam
3. Wanita dibawah 50 tahun : lebih dari 20 mm/ jam
4. Wanita diatas 50 yahun : kurang 30 mm/ jam
5. Anak-anak (Metode Westergren):
6. Baru lahir: 0-2 mm/jam
7. Dari lahir sampai pubertas : 3-13 mm/hr

Catatan : mm/hr. = millimeter per jam

Rentang nilai normal ini akan sedikit berbeda pada setiap pemeriksaan tiap laboratorium (David, 2011).

#### **G. Faktor-faktor yang mempengaruhi Laju Endap Darah (LED)**

1. Faktor Eritrosit
  - Jumlah eritrosit kurang dari normal
  - Ukuran eritrosit yang lebih besar dari ukuran normal, sehingga lebih mudah/cepat membentuk rouleaux → LED ↑.
2. Faktor Plasma
  - Peningkatan kadar fibrinogen dalam darah akan mempengaruhi

- Peningkatan jumlah leukosit (sel darah putih) → biasanya terjadi pada proses infeksi akut maupun kronis

### 3. Faktor Teknik Pemeriksaan

- Tabung pemeriksaan digoyang/bergetar akan mempercepat pengendapan → LED ↑.
- Suhu saat pemeriksaan lebih tinggi dari suhu ideal ( $>20^{\circ}\text{C}$ ) akan mempercepat pengendapan → LED ↑.

(Gandasoebrata, 2007)

## H. Propolis

Propolis adalah substansi yang mengandung resin dan lilin lebah, bersifat lengket, yang dikumpulkan dari sumber tanaman, terutama dari bunga dan pucuk daun. Sayangnya, asal tanaman propolis belum semua bisa diketahui. Propolis digunakan untuk menutup sel-sel atau ruang heksagonal pada sarang lebah. Biasanya, Propolis menutupi celah-celah kecil berukuran 4-6 mm, sedangkan celah yang lebih besar diisi dengan lilin lebah (Adji, 2010)

Dalam 5 dekade terakhir Propolis terbukti sebagai antibiotik, bahkan di Rusia propolis dijuluki "Russian Penicilin". Efektivitasnya terutama dengan menonaktifkan bakteri, kuman-kuman yang bereaksi dengan Propolis diantaranya *M. Tuberculosis*, *Bacillus Subtilis*, *E.Choli*, *S. Aureus*. Bahkan Propolis dimanfaatkan dalam membantu kecepatan konversi maupun tingkat penyembuhan berbagai penyakit dalam dunia pengobatan. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa propolis efektif sebagai antikanker, antivirus, antiinflamasi, antifungi, antibakteri, antioksidan, meningkatkan imunitas tubuh, memperkuat dan mempercepat regenerasi sel. Dan lain-lain, karena kemampuannya antimikroba, propolis disebut "antibiotik alami" senyawa aktif yang memberikan efek antibakteri adalah nipachembin, salisin, sesquiterpen, f. a.

dan asam ferulat. Senyawa antifunginya adalah pinocembrin, pinobanskin, asam kafeat, benzil ester, sakuranetin, dan pterostilbene. Senyawa antiviralnya adalah asam kafeat, lutseolin, dan quersentin. Zat aktif yang diketahui bersifat antibiotik adalah asam ferulat. Zat ini efektif terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Asam ferulat juga berperan dalam pembekuan darah sehingga bisa dimanfaatkan untuk mengobati luka dan diberikan dalam bentuk salep (Angriani, 2006)

Kelebihan propolis sebagai antibiotik alami dibandingkan dengan bahan sintetik adalah lebih aman serta efek samping yang kecil. Satu-satunya efek samping yang terjadi dan itupun jarang terjadi timbulnya reaksi alergi yang digunakan secara local sedangkan bila diberikan secara peroral tidak menimbulkan resistensi. Selain itu propolis sebagai antibiotik memiliki selektivitas tinggi. Propolis hanya membunuh penyebab penyakit sedangkan mikroba yang berguna seperti flora normal usus tidak terganggu (Angriani, 2006)

Salah satu kandungan senyawa kimia yang penting pada propolis adalah senyawa flavonoid. Flavonoid merupakan salah satu senyawa fenol alami yang tersebar luas pada tumbuhan, yang disintesis dalam jumlah sedikit (0,5-1,5%) dan dapat ditemukan pada hampir semua bagian tumbuhan. Penelitian secara *in vitro* maupun *in vivo* menunjukkan aktivitas biologis dan farmakologis dari senyawa flavonoid sangat beragam, salah satu diantaranya yakni memiliki aktivitas antibakteri (Ardo, 2005)

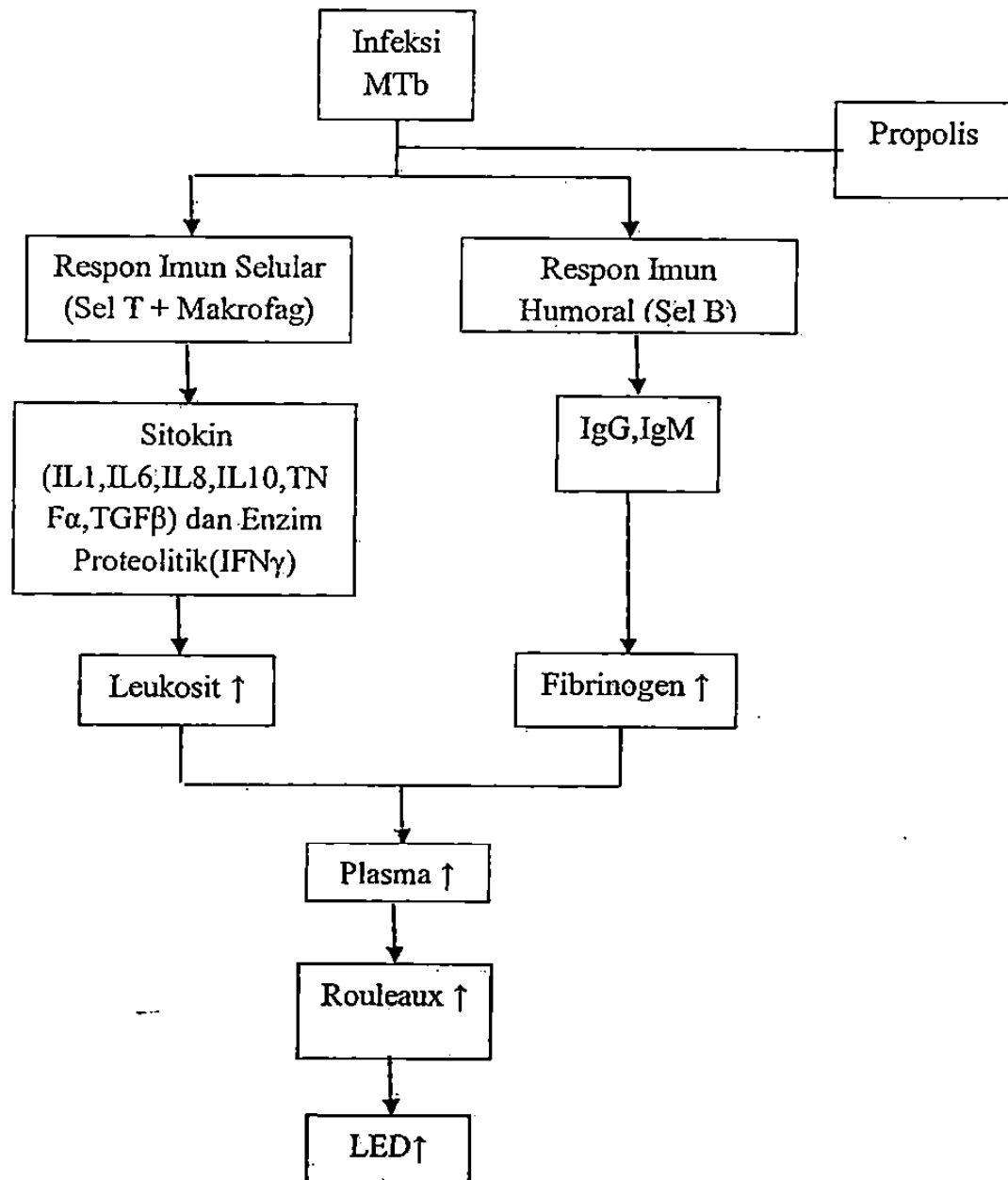
Mekanisme kerja flavonoid sebagai antibakteri adalah membentuk kompleks dengan protein seluler dan terikat dengan membran sel.

merusak membrane sel bakteri dan diikuti dengan keluarnya senyawa intraseluler). Mekanisme kerja saponin sebagai antibakteri adalah menurunkan tegangan permukaan sehingga mengakibatkan naiknya permeabilitas atau kebocoran sel dan mengakibatkan senyawa intraseluler akan keluar.

(Mekanisme kerja tanin sebagai antibakteri adalah menghambat enzim reverse transkriptase dan DNA topoisomerase sehingga sel bakteri tidak dapat



## I. Kerangka Konsep



## J. Hipotesis

Dari sumber-sumber yang telah dikemukakan di atas, maka dapat dirumuskan hipotesis penelitian ini, yaitu adanya pengaruh pemberian

suplemen Propolis pada pasien Tuberkulosis (TBC) dengan DTA 1 terdapat