

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kunyit

2.1.1 Deskripsi Tanaman Kunyit (*Curcuma domestica* Val.)

Tanaman kunyit berasal dari Asia Tenggara, diduga dari India Malaysia. Kunyit merupakan salah satu jenis tanaman temu-temuan yang termasuk dalam famili *Zingiberaceae* yang mempunyai batang semu yang dibentuk dari pelepah daun-daunnya. Ketinggian tanamannya dapat mencapai 1,0 -1,5 meter, panjang daunnya sekitar 20 - 40 cm dan lebarnya sekitar 15 - 30 cm. Berbentuk lancet yang lebar, bertepi rata, ujung dan pangkalnya meruncing. Kulit rimpang berwarna kecokelatan dan bagian dalamnya berwarna kuning tua, kuning jingga, atau kuning jingga kemerahan sampai kecokelatan (Hartati 2013).



Gambar 2.1 Tanaman Kunyit dan rimpang kunyit
(Sumber : (Hartati 2013))

2.1.2 Klasifikasi

Berikut klasifikasi tumbuhan kunyit (*Curcuma domestica* Val.)

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub-divisio	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledoneae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Curcuma
Species	: <i>Curcuma domestica</i> Val. atau <i>Curcuma longa</i> L (Aspan 2013).

2.1.3 Kandungan kunyit

Senyawa utama yang terkandung dalam rimpang kunyit adalah kurkuminoid dan minyak atsiri. Selain kurkuminoid dan minyak atsiri rimpang kunyit juga mengandung senyawa lain seperti pati, lemak, protein, kamfer, resin, damar, gom, kalsium. Kandungan minyak atsiri rimpang kunyit berkisar antara 2,5 - 6,0%, yang terdiri dari komponen *artumeron*, *alfa dan beta tumeron*, *tumerol*, *alfa atlanton*, *beta kariofilen*, *linalol*, *1,8 sineol*, *zingiberen*, *dd felandren*, *d-sabinen* dan *borneol*. Kandungan kurkumin berkisar antara 3,0-5,0%, terdiri dari kurkumin dan turunannya yaitu demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin. Kurkuminoid berbentuk kristal prisma atau batang pendek, membentuk emulsi atau tidak larut dalam air, dan mudah larut dalam aseton, etanol, metanol, bensen, dan khloroform. Senyawa tersebut memberikan fluoresensi warna kuning, jingga, sampai jingga kemerahan yang kuat di bawah sinar ultra violet yang

tidak stabil apabila terkena sinar matahari dan menjadi stabil apabila dipanaskan (Hartati 2013).

Kunyit kuning (*Curcuma domestica* Val.) mengandung senyawa flavanoid, terpenoid dan senyawa fenolik. Beberapa senyawa fenolik yang bersifat sebagai antimikroba adalah senyawa fenol, gingerol, zingiberen, halogen dan etiloksida. Senyawa fenolik mekanisme kerja kurkumin sebagai antibakteri mirip dengan persenyawaan fenol lainnya yaitu menghambat metabolisme bakteri. Kerja senyawa antimikroba adalah merusak dinding sel, mengubah permeabilitas membran sitoplasma sehingga menyebabkan terjadinya kebocoran nutrisi dari dalam sel. Kerusakan dinding sel akan menyebabkan gangguan permeabilitas sel sehingga menyebabkan berkurangnya kemampuan sel dalam menjaga keutuhan struktur sel. Selain itu gangguan permeabilitas membran dapat mengganggu kelangsungan metabolisme sel. Senyawa yang dapat mengganggu permeabilitas sel adalah fenol yang merupakan persenyawaan fenolik yang terdapat dalam kurkumin (Aulia et al. 2018).

2.1.4 Manfaat kunyit

Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dipercaya dapat menghilangkan tanda penuaan, menghilangkan kerutan, menghilangkan jerawat, dan lain-lain. Selain itu, telah berhasil digunakan dalam pengobatan penyakit alzheimer dan gangguan jantung. Secara farmakologi bahan aktif kunyit, kurkumin telah banyak diteliti sebagai anti inflamasi ampuh, antibakteri, antioksidan, dan agen kardioprotektif. Sifat antioksidan kunyit telah

diterima secara luas sebagai salah satu rempah-rempah dengan aktivitas antioksidan tertinggi. Aktivitas antioksidan dari kunyit dapat digunakan dalam berbagai aplikasi, seperti dalam pembuatan kosmetik (Riaminanti et al. 2016).

Antioksidan dari kurkumin mungkin sebagai penetral senyawa radikal bebas, penghambat enzim reaksi oksidasi seperti sitokrom P-450, menyetop (*chelating* atau *disarming*) proses oksidasi dari ion logam seperti Fe, memadamkan (*quencing*) oksigen. Senyawa kurkumin yang terkandung dalam rimpang kunyit juga toksik terhadap beberapa jenis bakteri seperti *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus pyogenes var. aureus*, dan *Micrococcus pyogenes*. Kunyit juga dilaporkan dapat menghambat replikasi dari virus *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), Pada pengujian secara *in-vitro*, ekstrak kunyit dalam eter dan khloroform dapat menghambat pertumbuhan beberapa jamur *dermatophytes* (Hartati 2013).

2.2 Tuberkulosis

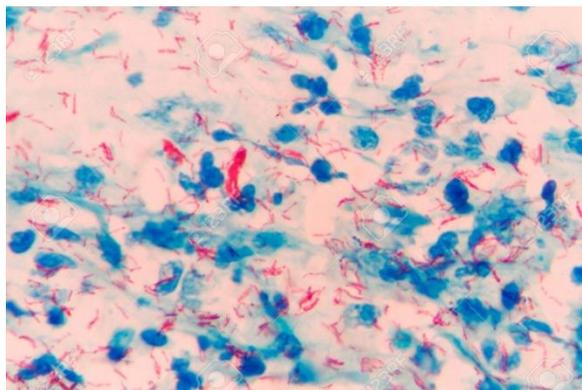
2.2.1 Etiologi

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan penyebab penyakit menular yang berbentuk batang, non motil, tidak membentuk spora, bersifat aerob dan tahan asam yang ditemukan oleh Robert Koch pada tahun 1882.

Taksonomi *Mycobacterium tuberculosis*

Kingdom	: Bacteria
Filum	: Actinobacteria
Kelas	: Actinobacteria
Ordo	: Actinomycetales
Sub ordo	: Corynebacterineae
Family	: Mycobacteriaceae
Genus	: Mycobacterium
Spesies	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Menaldi et al. 2016).

Mycobacterium tuberculosis berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung, Bakteri ini berukuran lebar 0,3 – 0,6 mm dan panjang 1 – 4 mm. Dinding *Mycobacterium tuberculosis* sangat kompleks, terdiri dari lapisan lemak cukup tinggi (60%) dan protein. Kuman ini berbentuk batang dan mempunyai sifat khusus yaitu tahan terhadap asam pada pewarnaan *Mycobacterium tuberculosis* cepat mati dengan matahari langsung, tetapi dapat bertahan hidup pada tempat yang gelap dan lembab. Dalam jaringan tubuh, kuman dapat dormant (tertidur sampai beberapa tahun). TB timbul berdasarkan kemampuannya untuk memperbanyak diri di dalam sel-sel fagosit (Kementerian Kesehatan RI 2018).



Gambar 2.2 *Mycobacterium tuberculosis* pewarnaan Ziehl Neelsen
(Sumber : Menaldi et.al 2016)

2.2.2 Penularan tuberkulosis

Lingkungan hidup yang sangat padat dan lembab pada pemukiman di wilayah perkotaan yang kumuh serta kurangnya ventilasi udara untuk sinar matahari masuk kedalam rumah, kemungkinan besar telah mempermudah proses penularan dan berperan sekali atas peningkatan jumlah kasus TB (Sudoyono 2009).

Mycobacterium tuberculosis merupakan kuman yang hidup sebagai parasit intraselluler dan berkembang biak di dalam tubuh. Penularannya dapat terjadi dari penderita ke orang lain melalui percik renik. Percik renik berdiameter 1 – 5 mikron yang terhisap dan menginfeksi paru. Percik renik dikeluarkan oleh penderita sebagai sumber infeksi pada saat bicara atau batuk dan menular ke orang lain saat terjadi kontak dan dapat bertahan di udara selama berjam – jam bahkan beberapa hari. Daya penularan dari seorang penderita ditentukan oleh banyaknya kuman yang dikeluarkan dari paru- parunya. Makin tinggi derajat positif hasil pemeriksaan dahak, makin menular penderita tersebut (Sudoyono 2009).

Infeksi terjadi apabila orang menghirup percik renik yang mengandung kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Gejala penyakit timbul beberapa saat setelah infeksi dan pada umumnya respon imun terbentuk dalam 2 – 12 minggu setelah infeksi. Kemungkinan setiap kontak tertular tuberkulosis adalah sebesar 17%. Hasil studi lainnya melaporkan bahwa kontak terdekat (keluarga serumah) akan berisiko dua kali lipat dari pada kontak biasa. Keadaan lingkungan yang lembab, ventilasi udara yang buruk,

jumlah percik renik, ukuran dan konsentrasi kuman mempengaruhi proses infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Routley 2011).

2.2.3 Patogenesis

Tempat masuk kuman *M. tuberculosis* adalah saluran pernafasan, saluran pencernaan (GI), dan luka terbuka pada kulit. Kebanyakan infeksi TB melalui udara yaitu 11 melalui inhalasi droplet yang mengandung kuman-kuman basil tuberkel yang berasal dari orang yang terinfeksi.

1. Tuberkulosis primer

Penularan kuman tuberkulosis paru terjadi karena kuman dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi percik renik dalam udara sekitar kita. Partikel infeksi ini dapat menetap dalam udara bebas selama 1 - 2 jam, tergantung ada tidaknya sinar ultraviolet, ventilasi yang buruk dan kelembapan. Dalam suasana lembab dan gelap kuman dapat tahan sehari-hari sampai berbulan-bulan. Bila partikel infeksi ini terisap oleh orang sehat, ia akan menempel pada saluran pernafasan atau jaringan paru. Partikel dapat masuk ke alveolar bila ukuran partikel <5 mikrometer. Kuman akan dihadapi pertama kali oleh neutrofil, kemudian baru oleh makrofag. Kebanyakan partikel ini akan mati atau dibersihkan oleh makrofag keluar dari percabangan trakeobronkial bersama gerakan silia dan sekretnya (Somantri 2010).

Bila kuman menetap di jaringan paru, berkembang biak dalam sitoplasma makrofag. Di sini ia dapat terbawa masuk ke organ tubuh lainnya. Kuman yang bersarang di jaringan paru akan berbentuk sarang tuberkulosis pneumonia kecil dan disebut sarang primer atau saran

(fokus) Ghon. Sarang primer ini dapat terjadi di setiap bagian jaringan paru. Bila menjalar sampai pleura maka terjadilah efusi pleura. Dari sarang primer akan timbul peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal), dan juga diikuti pembesaran kelenjer getah bening hilus (limfadenitis regional) (Muttaqin 2009).

2. Tuberkulosis Sekunder

Tuberkulosis yang dormant pada tuberkulosis primer, akan muncul bertahun – tahun kemudian sebagai infeksi endogen menjadi tuberkulosis dewasa (TB pasca primer = TB post primer = TB sekunder). Mayoritas reinfeksi mencapai 90%. Reinfeksi TB sekunder terjadi karena imunitas menurun seperti : malnutrisi, penyakit maligna, diabetes mellitus, AIDS, gagal ginjal dll. Tuberkulosis pasca primer ini dimulai dengan sarang dini yang berlokasi di region atas paru (bagian apical – posterior lobus superior atau inferior). Invasinya adalah kedaerah parenkim paru – paru dan tidak ke nodus hiler paru Sarang dini ini mula – mula juga berbentuk sarang pneumonia kecil. Dalam 3 – 10 minggu sarang ini menjadi tuberkel yakni suatu granuloma yang terdiri dari sel – sel histiosit dan sel Datia – Langhans (sel besar dengan banyak inti) yang dikelilingi oleh sel – sel limfosit dan berbagai jaringan ikat (Somantri 2010).

Tuberkulosis pasca primer juga dapat berasal dari infeksi eksogen dari usia muda menjadi TB usia tua (*elderly tuberculosis*). Tergantung dari jumlah kuman, virulensinya, dan imunitas pasien, sarang dini ini dapat menjadi:

1. Direabsorpsi kembali dan sembuh tanpa meninggalkan cacat
2. Sarang yang mula – mula meluas, tetapi segera menyembuh dengan serbuk jaringan fibrosis. Ada yang membungkus diri menjadi keras, menimbulkan perkapuran. Sarang dini yang meluas sebagai granuloma berkembang menghancurkan jaringan ikat sekitarnya dan bagian tengahnya mengalami nekrosis. Menjadi lembek membentuk jaringan keju. Bila jaringan keju dibatukkan keluar maka akan terjadi kavitas. Kavitas ini berdinding tipis, dindingnya menebal karena infiltrasi jaringan fibroblast dalam jumlah besar, sehingga menjadi kavitas sklerotik (kronik). Terjadinya perkejuan dan kavitas adalah karena hidrolisis protein lipid dan asam nukleat oleh enzim yang diproduksi oleh makrofag, dan proses yang berlebihan sitokin dengan TNF nya. Bentuk perkejuan lain yang jarang adalah *cryptic disseminate* TB yang terjadi pada immunodefisiensi dan usia lanjut (Somantri 2010).

2.2.4 Epidemiologi Tuberkulosis

Tahun 2017, diperkirakan ada 10 juta baru (Insiden) kasus TB di seluruh dunia, di mana 5,8 juta adalah laki-laki, 3,2 juta adalah perempuan dan 1 juta adalah anak-anak. Orang yang hidup dengan HIV menyumbang 9% dari total. Delapan negara menyumbang 66% dari kasus baru: India, Cina, Indonesia, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh, dan Afrika Selatan. Pada 2017 Sebanyak 1,6 juta orang meninggal karena TB, termasuk 0,3 juta di antara orang dengan HIV.

Secara global, angka kematian Tb turun antara 42% pada tahun 2000 dan 2017 (WHO 2018).

Jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 (data per 17 Mei 2018). Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus baru TB tahun 2017 pada laki-laki 1,4 kali lebih besar dibandingkan pada perempuan. Bahkan berdasarkan survey prevalensi Tuberkulosis prevalensi pada laki-laki 3 kali lebih tinggi dibandingkan pada perempuan. Begitu juga yang terjadi di negara-negara lain. Hal ini terjadi kemungkinan karena laki-laki lebih terpapar pada faktor resiko TB misalnya merokok dan kurangnya ketidapatuhan minum obat. Survei ini menemukan bahwa dari seluruh partisipan laki-laki yang merokok sebanyak 68,5% dan hanya 3,7% partisipan perempuan yang merokok (Kementerian Kesehatan RI 2018).

Berdasarkan Survei Prevalensi Tuberkulosis tahun 2013-2014, prevalensi TB dengan konfirmasi bakteriologis di Indonesia sebesar 759 per 100.000 penduduk berumur 15 tahun ke atas dan prevalensi TB BTA positif sebesar 257 per 100.000 penduduk berumur 15 tahun ke atas. Berdasarkan survey Riskesdas 2013, semakin bertambah usia, prevalensinya semakin tinggi. Kemungkinan terjadi re-aktivasi TB dan durasi paparan TB lebih lama dibandingkan kelompok umur di bawahnya (Kementerian Kesehatan RI 2018).

2.2.5 Gejala Tuberkulosis

Gejala penyakit TB dapat dibagi menjadi 2 yaitu gejala umum dan gejala khusus yang timbul sesuai dengan organ yang terlibat. Gejala secara klinis tidak terlalu khas terutama pada kasus baru, sehingga cukup sulit untuk menegakkan diagnosa secara klinik.

Gejala sistemik/umum:

1. Batuk-batuk selama lebih dari 3 minggu (dapat disertai dengan darah)
2. Demam tidak terlalu tinggi yang berlangsung lama, biasanya dirasakan malam hari disertai keringat malam. Kadang-kadang serangan demam seperti influenza dan bersifat hilang timbul
3. Penurunan nafsu makan dan berat badan
4. Perasaan tidak enak (malaise), lemah

Gejala khusus:

1. Tergantung dari organ tubuh mana yang terkena, bila terjadi sumbatan sebagian bronkus (saluran yang menuju ke paru-paru) akibat penekanan kelenjar getah bening yang membesar, akan menimbulkan suara “mengi”,suara nafas melemah yang disertai sesak.
2. Kalau ada cairan dirongga pleura (pembungkus paru-paru), dapat disertai dengan keluhan sakit dada.
3. Bila mengenai tulang, maka akan terjadi gejala seperti infeksi tulang yang pada suatu saat dapat membentuk saluran dan

bermuara pada kulit di atasnya, pada muara ini akan keluar cairan nanah.

4. Pada anak-anak dapat mengenai otak (lapisan pembungkus otak) dan disebut sebagai meningitis (radang selaput otak), gejalanya adalah demam tinggi, adanya penurunan kesadaran dan kejang-kejang (Werdhani 2012).

2.2.6 Diagnosa Tuberkulosis

1. Pemeriksaan Jasmani

Pada pemeriksaan jasmani kelainan yang akan dijumpai tergantung dari organ yang terlibat. Pada tuberkulosis paru, kelainan yang didapat tergantung luas kelainan struktur paru. Pada permulaan (awal) perkembangan penyakit umumnya tidak (atau sulit sekali) menemukan kelainan. Kelainan paru pada umumnya terletak di daerah lobus superior terutama daerah apex dan segmen posterior, serta daerah apex lobus inferior. Pada pemeriksaan jasmani dapat ditemukan antara lain suara napas bronkial, amforik, suara napas melemah, ronki basah, tanda-tanda penarikan paru, diafragma & mediastinum.

Pada pleuritis tuberkulosa, kelainan pemeriksaan fisik tergantung dari banyaknya cairan di rongga pleura. Pada perkusi ditemukan pekak, pada auskultasi suara napas yang melemah sampai tidak terdengar pada sisi yang terdapat cairan. Pada limfadenitis tuberkulosa, terlihat pembesaran kelenjar getah bening, tersering di daerah leher (pikirkan kemungkinan metastasis tumor), kadang-

kadang di daerah ketiak. Pembesaran kelenjar tersebut dapat menjadi “*cold abscess*” alur diagnosis dan tindak lanjut TB (Routley 2011).

2. Pemeriksaan Dahak dengan Mikroskopis

Diagnosis TB Paru Gejala utama pasien TB paru adalah batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan. Gejala-gejala tersebut diatas dapat dijumpai pula pada penyakit paru selain TB, seperti bronkiektasis, bronkitis kronis, asma, kanker paru, dan lain-lain.

Mengingat prevalensi TB paru di Indonesia saat ini masih tinggi, maka setiap orang yang datang ke UPK dengan gejala tersebut diatas, dianggap sebagai seorang tersangka (suspek) pasien TB, dan perlu dilakukan pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung pada pasien remaja dan dewasa, serta skoring pada pasien anak.

Pemeriksaan dahak berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan pengobatan dan menentukan potensi penularan. Pemeriksaan dahak untuk penegakan diagnosis pada semua suspek TB dilakukan dengan mengumpulkan 3 spesimen dahak yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan yang berurutan berupa dahak Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS):

1. S (sewaktu): Dahak dikumpulkan pada saat suspek TB datang berkunjung pertama kali. Pada saat pulang, suspek membawa

sebuah pot dahak untuk mengumpulkan dahak pagi pada hari kedua,

2. P (Pagi): Dahak dikumpulkan di rumah pada pagi hari kedua, segera setelah bangun tidur. Pot dibawa dan diserahkan sendiri kepada petugas di UPK,
3. S (sewaktu): Dahak dikumpulkan di UPK pada hari kedua, saat menyerahkan dahak pagi (Werdhani 2012).

Bahan pemeriksaan/spesimen yang berbentuk cairan dikumpulkan/ditampung dalam pot yang bermulut lebar, berpenampang 6 cm atau lebih dengan tutup berulir, tidak mudah pecah dan tidak bocor. Apabila ada fasilitas, spesimen tersebut dapat dibuat sediaan apus pada gelas objek (difiksasi) sebelum dikirim ke laboratorium. Bahan pemeriksaan hasil BJH, dapat dibuat sediaan apus kering di gelas objek atau untuk kepentingan biakan dan uji resistensi dapat ditambahkan NaCl 0,9% 3-5 ml sebelum dikirim ke laboratorium. Spesimen dahak yang ada dalam pot (jika pada gelas objek dimasukkan ke dalam kotak sediaan) yang akan dikirim ke laboratorium, harus dipastikan telah tertulis identitas penderita yang sesuai dengan formulir permohonan pemeriksaan laboratorium (Routley 2011).

Interpretasi pemeriksaan mikroskopis dibaca dengan skala IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*):

1. Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang, disebut negatif
2. Ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang, ditulis jumlah kuman yang ditemukan

3. Ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang disebut + (1+)
4. Ditemukan 1-10 BTA dalam 1 lapang pandang, disebut ++ (2+)
5. Ditemukan >10 BTA dalam 1 lapang pandang, disebut +++ (3+)

(Kementerian Kesehatan RI 2018).

3. Pemeriksaan kultur dahak pada media

Untuk mendiagnosis TB MDR dan TB XDR (Tuberculosis Extensively Drug Resistant) diperlukan pemeriksaan biakan, identifikasi yang kemudian dilanjutkan dengan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT. Dengan meningkatnya kasus-kasus HIV/AIDS maka masalah *Mycobacterium other than tuberculosis* (MOTT) juga meningkat. Diagnosis MOTT pada kasus HIV/AIDS secara mikroskopis mempunyai sensitivitas yang rendah, karena itu diperlukan pemeriksaan biakan. Pemeriksaan biakan dapat meningkatkan sensitivitas untuk diagnosis dan sekaligus membedakan *Mycobacterium tuberculosis* dan MOTT (Kemenkes RI 2012).

Pemeriksaan biakan *Mycobacterium tuberculosis* dengan metode konvensional ialah dengan cara :

- a. Egg base media (Lowenstein-Jensen, Ogawa, Kudoh)
- b. Agar base media : *Middle brook*

Pada kasus kronik atau gagal pengobatan maka dilakukan pemeriksaan kultur atau biakan yang merupakan pemeriksaan baku emas dan berperan pada pemeriksaan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) . Melakukan biakan dimaksudkan untuk mendapatkan diagnosis pasti, dan dapat

mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* dan juga *Mycobacterium other than tuberculosis* (MOTT). Untuk mendeteksi MOTT dapat digunakan beberapa cara, baik dengan melihat cepatnya pertumbuhan, menggunakan uji nikotinamid, uji niasin maupun pencampuran dengan cyanogen bromide serta melihat pigmen yang timbul (Werdhani 2012).

4. Pemeriksaan kepekaan

Kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT berguna untuk mengarahkan jenis obat yang akan diberikan kepada pasien. Uji ini sangat penting karena pemberian OAT yang tidak tepat, tidak hanya akan menyebabkan kegagalan pengobatan, tetapi juga menyebabkan penularan terus berlangsung dan mempercepat kejadian dan penyebaran TB MDR dan TB XDR. Banyak metode untuk melakukan uji kepekaan; menggunakan media padat atau cair, metode radiometrik atau nirradioisotop, metode seluler atau molekuler.

Metode yang digunakan mempunyai keunggulan dan kelemahan. Karena itu apapun caranya, hasil akan mempunyai arti jika cara yang dipakai telah terstandarisasi. Di antara cara yang terstandarisasi adalah cara proporsi pada media LJ, cara radiometric dengan alat Bactec, cara end point inhibition pada media semi solid, cara “*break point* “ pada media cair seperti MGIT, NRA (*Nitrate Reduction Assay*), MODS, kalorimetrik. Hasil uji kepekaan dengan cara yang tidak terstandarisasi menimbulkan kerugian keluarga, masyarakat, dan pemerintah.

Pada saat ini Kementerian Kesehatan mengambil kebijakan untuk melakukan uji kepekaan menggunakan cara proporsi pada media LJ dan

cara break point (MGIT) dengan mempertimbangkan berbagai faktor termasuk ketersediaan sumber daya laboratorium (Kemenkes RI 2012).

5. Pemeriksaan foto toraks

Pemeriksaan standar ialah foto toraks PA dengan atau tanpa foto lateral. Pemeriksaan lain atas indikasi : foto apiko-lordotik, oblik, CT-Scan. Pada pemeriksaan foto toraks, tuberkulosis dapat memberi gambaran bermacam-macam bentuk (multiform). Gambaran radiologik yang dicurigai sebagai lesi TB aktif : bayangan berawan / nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah. Kaviti, terutama lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau nodular. Bayangan bercak milier dan efusi pleura unilateral (umumnya) atau bilateral (jarang).

Gambaran radiologik yang dicurigai lesi TB inaktif adalah terdapat fibrotik pada segmen apikal dan atau posterior lobus atas, Kalsifikasi, Kompleks ranke, Fibrotoraks/Fibrosis parenkim paru dan atau penebalan pleura.

Luluh Paru (*Destroyed Lung*) adalah adanya gambaran radiologik yang menunjukkan kerusakan jaringan paru yang berat, biasanya secara klinis disebut luluh paru. Gambaran radiologik luluh paru terdiri dari atelektasis, multikaviti dan fibrosis parenkim paru. Sulit untuk menilai aktiviti lesi atau penyakit hanya berdasarkan gambaran radiologik tersebut. Perlu dilakukan pemeriksaan bakteriologik untuk memastikan aktiviti proses penyakit.

Luas lesi yang tampak pada foto toraks untuk kepentingan pengobatan dapat dinyatakan (terutama pada kasus BTA dahak negatif) apabila lesi minimal, bila proses mengenai sebagian dari satu atau dua paru dengan luas tidak lebih dari volume paru yang terletak di atas chondrosternal junction dari iga kedua depan dan prosesus spinosus dari vertebra torakalis 4 atau korpus vertebra torakalis 5 (sela iga 2) dan tidak dijumpai kaviti. Lesi luas bila proses lebih luas dari lesi minimal (Werdhani 2012).

6. Pemeriksaan tambahan

Uji diagnosis lain yang tersedia di pasaran sudah banyak. Diperlukan kehati-hatian yang sangat tinggi agar uji tersebut tidak disalahgunakan untuk diagnosis. Banyak uji yang belum terstandarisasi atau sangat selektif penggunaannya. Di antaranya adalah :

- a. Uji serologi untuk mendeteksi/mengukur kadar antibodi terhadap komponen *mycobacteria*. Pada tahun 2011, WHO mengeluarkan pernyataan bahwa uji serologis yang tersedia tidak direkomendasikan untuk diagnosis paru dan ekstra paru.
- b. Uji serologi untuk mendeteksi antigen. Sampai saat ini belum ada kit yang direkomendasikan oleh WHO untuk diagnosis TB paru dan ekstra paru.
- c. Uji deteksi/pengukuran interferon gamma. Uji ini dapat dilakukan dengan jalan mengukur kadar interferon gamma pada serum atau plasma dan mengukur kadar interferon gamma yang dihasilkan oleh sel limfosit T yang diisolasi dari pasien dan direaksikan dengan

komponen *Mycobacterium tuberculosis* Sensitifitas dan spesifisitas uji ini dalam menegakkan diagnosis TB paru dewasa juga masih lebih rendah dibandingkan dengan pemeriksaan BTA mikroskopis SPS. Sampai saat ini uji deteksi interferon gama tak dapat membedakan antara sakit dan infeksi TB laten.

- d. Amplifikasi asam nukleat *Mycobacterium tuberculosis* dari spesimen. Sudah banyak cara yang dikembangkan. Misalnya dengan cara reaksi rantai polimerasa konvensional (konvensional PCR), realtime PCR, NASBA, SDA PCR, PCR isothermal dan sebagainya. Untuk TB paru uji amplifikasi asam nukleat yang bukan “real time“ telah dibuktikan tidak lebih sensitif dibandingkan dengan pewarnaan BTA tiga kali. Kelebihan cara amplifikasi asam nukleat adalah kemampuannya mendeteksi beberapa species *Mycobacteria* lain dengan cepat. Pada tahun 2012, WHO merekomendasikan LPA (*Line Probe Assay*) untuk penapisan kasus TB MDR. Pada tahun 2011, WHO merekomendasikan penggunaan teknologi PCR real time yaitu GenXpert yang lebih sensitif dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopik. Namun baru digunakan untuk kasus TB pada HIV dan dugaan TB MDR. Apabila dibandingkan dengan GeneXpert, LPA lebih sukar pelaksanaannya, tetapi memiliki kelebihan dibanding GeneXpert yaitu mampu mendeteksi kekebalan terhadap obat lini kedua (Kemenkes RI 2012).

2.2.7 Pengobatan Tuberkulosis

Pengobatan tuberkulosis terbagi menjadi 2 fase yaitu fase intensif (2-3 bulan) dan fase lanjutan 4 atau 7 bulan. Paduan obat yang digunakan terdiri dari paduan obat utama dan tambahan. Saat ini, penyakit TB aktif diobati dengan terapi kombinasi yang terdiri atas 3 atau lebih obat (biasanya 4). Selama terapi, pasien dengan TB aktif umumnya diberikan isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) dan etambutol (EMB) selama 2 minggu yang merupakan fase intensif. Kemudian terapi dilanjutkan dengan pemberian isoniazid dan rifampisin selama 4 bulan lagi (fase lanjutan) untuk memusnahkan sisa bakteri yang telah masuk kedalam kondisi *dormant* (Kemenkes RI 2011)

1. Rifampisin

Rifampisin adalah salah satu golongan antibakteri paling efektif dan digunakan secara luas dalam terapi TB saat ini. Suatu inhibitor sintesis RNA, aktif melawan bakteri baik yang sedang memperbanyak diri maupun tidak (*replicating* dan *non replicating bacteria*). Aktivitas bakterisida dikaitkan dengan kemampuan obat ini untuk menghambat transkripsi akibat ikatan dengan afinitas tinggi pada DNA-dependent RNA polimerase. Walaupun target molekuler rifampin telah dikarakterisasi dengan baik, mekanisme tepatnya dari kelas obat ini masih belum terlalu jelas (Yasin et al. 2016).

2. Isoniazid

Suatu inhibitor sintesis dinding sel, membunuh secara aktif bakteri yang sedang tumbuh dan memerankan peran kunci dalam pembasmian populasi yang sedang memperbanyak diri (*replicating bacteria*). Isoniazid masuk ke dalam sel MTB dalam bentuk prodrug. INH akan diaktivasi oleh enzim katalase peroksidase (KatG) yang dikode oleh gen *KatG*. Spesies aktif INH kemungkinan adalah suatu radikal isonicotinic acyl yang selanjutnya membentuk *adduct* (produk dari penambahan langsung dua atau lebih molekul berbeda sehingga terbentuk produk reaksi tunggal dengan kandungan semua atom dari semua komponen dengan radikal NAD). *Adduct* ini bersifat toksik di dalam sel bakteri dan berturut-turut mempengaruhi target intraseluler seperti biosintesis asam mikolat yang merupakan komponen penting pada dinding sel bakteri. Isoniazid memiliki aktifitas bakterisida cepat. Isoniazid mampu membunuh bakteri sedang tumbuh secara aktif dan menyebabkan penurunan kandungan bacilli secara cepat di dalam dahak setelah 2 minggu pertama terapi (Yasin et al. 2016).

3. Pirazinamid

Suatu inhibitor proton motive force, hanya muncul dalam bentuk aktif di bawah kondisi asam selama 2 bulan pertama terapi. Mekanisme aksi pirazinamid masih belum jelas. Asam pirazinoat diperkirakan bekerja melalui penghambatan sistem enzim *fatty acid synthase* (FAS) I yang berperan penting dalam sintesis asam mikolat

Mycobacterium tuberculosis yang sedang memperbanyak diri. Berdasarkan mekanisme tersebut, pirazinamid hanya aktif melawan *Mycobacterium tuberculosis* pada pH asam dimana asam pirazinoat terakumulasi di dalam sitoplasma (Yasin et al. 2016).

4. Etambutol

Etambutol membunuh secara aktif bacilli yang sedang memperbanyak diri dan memiliki aktivitas sterilisasi sangat lemah. Obat ini hanya sedikit berperan dalam memperpendek waktu terapi. Fungsi utama EMB adalah untuk mencegah munculnya resistensi terhadap obat lain di dalam terapi kombinasi (Yasin et al. 2016).

2.2.8 Tuberkulosis Multi Drug Resisten (TB MDR)

Multi drug resistance (MDR) adalah suatu kondisi dimana obat rifampisin dan isoniazid sudah tidak efektif dalam membunuh kuman *mycobacterium tuberculosis* dikarenakan kuman yang sudah resisten terhadap obat tersebut. TB MDR saat ini sudah mulai menyebar, pemberitahuan terbaru dari WHO menyatakan bahwa secara global 5% dari kasus TB diperkirakan telah memiliki multidrug-resistant TB (MDR-TB) pada tahun 2013 (Nunkaidah et al. 2017).

Secara umum resistensi terhadap obat tuberkulosis dibagi menjadi :

1. Resistensi primer ialah apabila penderita sebelumnya tidak pernah mendapat pengobatan TB
2. Resistensi insial ialah apabila kita tidak tahu pasti apakah penderitanya sudah pernah ada riwayat pengobatan sebelumnya atau tidak

3. Resistensi sekunder ialah apabila penderita telah punya riwayat pengobatan sebelumnya.

Ada beberapa penyebab terjadinya TB *multi drug resitant* terhadap obat tuberkulosis, yaitu :

1. Pemakaian obat tunggal dalam pengobatan tuberkulosis
2. Penggunaan paduan obat yang tidak adekuat, baik karena jenis obatnya yang tidak tepat misalnya hanya memberikan INH dan etambutol pada awal pengobatan, maupun karena di lingkungan tersebut telah terdapat resistensi yang tinggi terhadap obat yang digunakan, misalnya memberikan rifampisin dan INH saja pada daerah dengan resistensi terhadap kedua obat tersebut sudah cukup tinggi
3. Pemberian obat yang tidak teratur, misalnya hanya dimakan dua atau tiga minggu lalu stop, setelah dua bulan berhenti kemudian berpindah dokter dan mendapat obat kembali selama dua atau tiga bulan lalu stop lagi, demikian seterusnya
4. Fenomena "*addition syndrom*" yaitu suatu obat ditambahkan dalam suatu paduan pengobatan yang tidak berhasil. Bila kegagalan itu terjadi karena kuman TB telah resisten pada paduan yang pertama, maka "penambahan" (*addition*) satu macam obat hanya akan menambah panjangnya daftar obat yang resisten
5. Penggunaan obat kombinasi yang pencampurannya tidak dilakukan secara baik, sehingga mengganggu bioavailabiliti obat
6. Penyediaan obat yang tidak reguler, kadang obat datang ke suatu daerah kadang terhenti pengirimannya sampai berbulan-bulan

7. Pemakaian obat antituberkulosis cukup lama, sehingga kadang menimbulkan kebosanan
8. Pengetahuan penderita kurang tentang penyakit TB
9. Belum menggunakan strategi DOTS
10. Kasus TB MDR rujuk ke ahli paru.

Kategori Resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT:

Terdapat empat jenis kategori resistensi terhadap obat TB :

- a. Mono-resistance : kebal terhadap salah satu OAT.
- b. Poly-resistance : kebal terhadap lebih dari satu OAT, selain kombinasi isoniazid dan rifampisin.
- c. Multidrug-resistance (MDR) : kebal terhadap sekurang-kurangnya isoniazid dan rifampisin.
- d. Extensive drug-resistance (XDR) : TB MDR ditambah kebal terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon, dan sedikitnya salah satu dari OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, kanamisin, amikasin) (Priyanti Z 2010).

2.3 Biakan dan Identifikasi *Mycobacterium tuberculosis*

Untuk mendiagnosis TB MDR dan TB XDR diperlukan pemeriksaan biakan, identifikasi yang kemudian dilanjutkan dengan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT. Pemeriksaan biakan dapat meningkatkan sensitivitas untuk diagnosis dan sekaligus membedakan *Mycobacterium tuberculosis* dan MOTT. Pada saat ini Kementerian Kesehatan mengambil kebijakan untuk melakukan uji kepekaan menggunakan cara proporsi pada media LJ.

Lowenstein Jensen adalah media yang digunakan untuk isolasi dan kultur yang basis selektif untuk *Mycobacterium tuberculosis*. Media *Lowenstein Jensen* yaitu media berbasis telur yang digabungkan dengan penggunaan elektrolit dan malachite green. Prinsip dari media LJ adalah L-Asparagine dan tepung kentang adalah sumber nitrogen dan vitamin dalam Lowenstein-Jensen Medium. Monopotassium Fosfat dan Magnesium Sulfat meningkatkan pertumbuhan organisme dan bertindak sebagai buffer. Glycerol dan telur mengandung asam lemak dan protein yang dibutuhkan untuk metabolisme mikobakteri. Koagulasi albumin telur selama sterilisasi menyediakan media padat untuk keperluan inokulasi. Malachite Green adalah agen selektif untuk mencegah pertumbuhan mikrobakteri kontaminan dan sebagai indikator pH (Via Vandhani, 2011).

Komposisi dari media LJ adalah Potassium dihydrogen phosphate, Magnesium sulfate heptahydrate, Tri-magnesium dicitrate 14-hydrate, L-asparagin, Potato meal, Malachite green 2%, Aquadest, Glyserol, Telur. Identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* dimulai dengan menilai waktu pertumbuhan, warna pigmen morfologi koloni dan hasil pewarnaan BTA. Langkah awal untuk identifikasi *Mycobacterium* adalah:

1. Seleksi koloni
 - a. Amati jumlah dan jenis koloni. Deskripsikan apakah kasar, halus cumbung, halus menyebar, halus dengan tepi berkeriput, kasar transparan, kasar keruh dan sebagainya.
 - b. Amati pigmen pasca inkubasi ditempat gelap

- c. Jika terdapat lebih dari satu jenis koloni, dilakukan subkultur untuk tiap jenis koloni.
2. Pewarnaan BTA dengan Ziehl-Neelsen
3. Kecepatan tumbuh. Rapid grower akan tumbuh dalam 7 hari atau kurang, sedangkan slow grower akan tumbuh setelah itu. Namun hal tersebut tidak selalu jelas batasnya *M. chelonae* atau *M. thermoresistible* pada suhu 35 - 37°C akan tampak sebagai slow grower.
4. Pencahayaan. *Mycobacterium* yang termasuk photokromogen akan menghasilkan pigmen jika dipaparkan cahaya. Namun pigmen hanya optimal jika koloni kuman terpisah, jika pertumbuhannya sangat padat pigmen tidak akan muncul (Kemenkes RI 2012).



Gambar 2.3 Media Lowenstein Jensen positif *Mycobacterium tuberculosis*
(Sumber : Yuni Nur Hidayati and Nugrahani 2013)

2.4 Interpretasi hasil uji kepekaan

Pembacaan pertama kali dilakukan pada hari ke 28, jika hasilnya adalah “resisten” tidak perlu diadakan pembacaan ulang. Kuman tersebut dapat diklasifikasikan sebagai “resisten”. Jika hasilnya adalah “sensitif” maka perlu diadakan pembacaan ulang pada hari ke 42 untuk meyakinkan hasil pembacaan pada hari ke 28. Jadi pembacaan pada hari ke 42 berfungsi

pula sebagai alat kontrol. Jumlah koloni pada permukaan media harus dihitung dengan tepat. Hasil ini mungkin teramati pada media tanpa obat pada pengenceran 10^{-5} dan pada media dengan obat pada pengenceran 10^{-3} . Idealnya jumlah koloni antara 50-100 terdapat pada salah satu pengenceran yang ditanam pada media tanpa obat. Hindari pendugaan jumlah koloni pada permukaan media, kecuali sangat padat

Tabel 2.1 Skala pembacaan koloni bakteri pada media LJ

Pembacaan	Laporan
> 500 koloni	4 + (konfluen)
200 – 500 koloni	3 + (hampir konfluen)
100 - 200 koloni	2 +
20 – 100 koloni	1 + (hitung jumlah koloni)
1 – 19 koloni	Tulis jumlah koloni

*Jika jumlah koloni pada pengenceran 10^{-5} lebih dari 100, uji kepekaan harus diulang

Hasil perhitungan koloni layak dilaporkan sebagai sensitif atau resisten jika:

1. Jumlah koloni pada media tanpa obat pada pengenceran 10^{-3} dan 10^{-5} berbeda secara proporsional.
2. Jumlah koloni pada permukaan media dapat dihitung tepat.
3. Jumlah koloni minimal pada media tanpa obat adalah 5.

Jika jumlahnya kurang dari 5, hasil tidak dapat disimpulkan.

Untuk media tanpa obat, jumlah koloni berdasarkan prioritas sbb:

1. 20 – 100 koloni, jika tidak ada yang seperti ini, pilih yang ke 2
2. 5 – 19 koloni
4. Untuk perhitungan, pakai jumlah koloni tertinggi, bukan jumlah rata-rata.

Perhitungan penetapan resistensi Jumlah koloni pada permukaan media yang mengandung obat menandakan jumlah kuman yang resisten. Jumlah koloni pada permukaan media yang mengandung obat dibagi dengan jumlah koloni pada permukaan media yang tanpa obat akan menghasilkan proporsi kuman yang resisten untuk galur tersebut. Jika proporsi kuman terhadap obat tertentu dibawah 1 (satu) persen, maka kuman dinyatakan sensitif terhadap obat tersebut. Jika proporsinya $\geq 1\%$ maka kuman dinyatakan resisten terhadap obat tersebut. Untuk menilai proporsi kuman yang resisten, tetapkan angka tertinggi pada media tanpa obat, baik yang didapat pada hari ke 28 atau hari ke 42. Untuk media yang mengandung obat, pilih pengenceran yang menghasilkan jumlah koloni antara 20-100 sebagai prioritas utama, jika tak ada pilih pengenceran dengan jumlah koloni 5-19 (Kemenkes RI 2012).

Berdasarkan kriteria diatas, proporsi dapat dihitung sbb;

$$\% \text{ Resistensi} = \frac{\text{Jumlah koloni pada media dengan obat}}{\text{Jumlah koloni pada media tanpa obat}} \times 100 \%$$

2.5 Uji Aktivitas Antibakteri pada Tanaman Obat

Indonesia memiliki permasalahan besar dalam menghadapi penyakit Tuberkulosis. Penyakit Tuberkulosis ini apabila tidak diobati atau pengobatannya tidak selesai dengan tuntas dapat mengakibatkan komplikasi berbahaya/ Tuberkulosis resisten obat (Tuberkulosis *Multi Drug Resisten/ TB MDR*) hingga terjadi kematian. Pengembangan pengobatan nampaknya diperlukan untuk menyelesaikan problematika dunia ini sebagai alternatif pengobatan TB. Masalah ini tidak dapat

diselesaikan selama belum ada agen antimikroba baru yang ditemukan. Bahan alam, khususnya tumbuhan dan mikroorganisme menjadi kandidat yang potensial untuk menyelesaikan problem ini. Metode yang tepat untuk mengetahui potensi tanaman sebagai agen antibakteri (Garmana et al. 2011).

Metode skrining aktivitas antibakteri pada tanaman obat yaitu dengan suatu bahan alam dan senyawa murni dapat dideteksi dengan pengamatan respon pertumbuhan berbagai mikroorganisme terhadap sampel yang kontak langsung dengan mikroba uji tersebut. Metode uji antibakteri secara umum diklasifikasikan dalam tiga kelompok antara lain: difusi, dilusi, dan bioautografi.

Pemilihan bakteri yang akan digunakan dalam uji bergantung pada tujuan spesifik penelitian. Pada skrining primer, sebaiknya dipilih galur yang sensitif terhadap obat pembanding dan mewakili spesies patogen tertentu. Boleh dilakukan kombinasi bakteri uji namun setidaknya harus melibatkan kelompok gram-positif dan gram-negatif.

Tabel 2.2 Tabel pemilihan bakteri uji pada Skrining

Skrining bakteriologi	Spesies	BSL	Kultur	Obat referensi
Kokus Gram positif	<i>Staphylococcus aureus</i>	BSL 3	Axenic pada agar Mueller Hinton	Antibiotika spectrum luas seperti penicillin, ampicillin, norfloxacin, kanamycin.
Batang Gram positif membentuk spora	<i>Bacillus cereus</i> atau <i>Bacillus subtilis</i>			
<i>Enterobacteriaceae</i> tidak berkapsul	<i>Escherichia coli</i>			
<i>Enterobacteriaceae</i> berkapsul	<i>Klebsiella pneumonia</i>			
Non- <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Bakteri tahan asam	<i>Mycobacterium spp.</i>	BSL 2 atau 3	Axenic atau Seluler	Rifampicin

2.6 Antituberkulosis Ekstrak Kunyit Terhadap *Mycobacterium tuberculosis*

Strategi dalam mengembangkan obat dilakukan dengan memodifikasi struktur senyawa dari alam melalui sintesis untuk menghasilkan senyawa dengan potensi tinggi dan aktivitas yang lebih spesifik. Senyawa yang telah diisolasi dan diaplikasikan modifikasi struktur ke atasnya adalah kunyit [1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksi) heptadiena-3,5-dion]. Bahan yang digunakan adalah kunyit yang telah diekstraksi kemudian dilakukan pengenceran. Kunyit memiliki aktivitas antioksidan, anti inflamasi, anti kolesterol, anti infeksi, anti kanker, anti viral dan antibakteri terhadap *Escherichia coli*, *Bacillus Subtilis*, *Helicobacter pylori*, dan *Mycobacterium tuberculosis* (Ikhda Nur Hamidah Safitri, Rintiswati, and Kaneko 2017)

Kunyit dilaporkan sebagai obat anti-TB yang potensial, meskipun sebagian besar mekanisme anti-TB masih belum diketahui. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kunyit dapat menghambat peradangan dan oksidasi, menginduksi sel apoptosis dan juga menghambat ekspresi gen dan berfungsi sebagai *Toll Like Receptor 2* (TLR2) mungkin melalui proses oksidasi. Kunyit memiliki kemampuan yang berperan dalam apoptosis makrofag yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Bai *et al.* 2016)