

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang dapat dicegah dan dapat disembuhkan. Tuberkulosis disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis* yang menyebar ketika penderita TB mengeluarkan bakteri ke udara (contoh : melalui batuk). Menurut *World Health Organization (Global TB Report, 2024)*, TB masih menjadi masalah kesehatan di dunia hingga saat ini. Tuberkulosis menjadi penyebab kematian tertinggi kedua di dunia setelah COVID-19 pada tahun 2022. Lebih dari 10 juta orang terjangkit penyakit TB setiap tahun. Jumlah orang yang baru didiagnosis sakit TB secara global adalah 7,5 juta pada tahun 2022.¹

Tuberkulosis merupakan penyakit menular kronik yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat dan salah satu penyakit yang paling banyak ditemukan di Indonesia. Berdasarkan *Global TB Report* tahun 2023, Indonesia berada pada posisi kedua dengan jumlah beban kasus TB terbanyak di dunia setelah India, diikuti oleh Cina.¹ Jumlah kasus TB diperkirakan sebanyak 1.060.000 kasus TB dan 134.000 kematian akibat TB per tahun di Indonesia (terdapat 17 orang yang meninggal akibat TB setiap jam). Sekitar 85% kasus TB dapat disembuhkan dengan pengobatan yang direkomendasikan WHO.²

Infeksi tuberkulosis diketahui mempengaruhi perubahan hemostasis, termasuk perubahan pada parameter koagulasi. Perubahan-perubahan ini meliputi peningkatan aktivitas prokoagulan, penurunan ekspresi faktor antikoagulan dan supresi sistem fibrin. Pada kondisi yang berat dapat menyebabkan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dan trombosis mikrovaskular. Mekanisme yang menjelaskan perubahan aktivitas prokoagulan pada TB paru masih belum dipahami secara menyeluruh, namun diduga berkaitan dengan inflamasi kronik yang terjadi pada pasien TB.^{3,4}

Penelitian mengenai parameter koagulasi pada pasien TB yang mendapat Obat Anti Tuberkulosis (OAT) masih sangat terbatas. Suryakusumah *et al.* melakukan studi yang menunjukkan bahwa kadar *Prothrombin Time* (PT), *activated Partial Thromboplastin Time* (aPTT) dan D-dimer sebelum terapi OAT lebih tinggi pada pasien dengan lesi luas dibandingkan lesi minimal. Penelitian tersebut juga menemukan terdapat perbaikan signifikan pada nilai PT, fibrinogen, dan D-dimer yang kembali normal setelah pemberian terapi. Temuan serupa juga dilaporkan oleh Kutiyal *et al.* di India yang meneliti hubungan antara terapi OAT dengan parameter koagulasi meliputi PT, aPTT, faktor VIII, fibrinogen dan D-dimer pada pasien TB. Hasil penelitian tersebut memperlihatkan penurunan yang signifikan pada nilai PT dan fibrinogen setelah 2 bulan pemberian terapi OAT.^{5,8}

Inflamasi mengaktivasi kaskade koagulasi dan menurunkan aktivitas mekanisme antikoagulan. Inflamasi pada traktus respirasi bawah seperti yang terjadi pada TB paru menyebabkan penumpukan fibrin dan menghasilkan thrombin sistemik serta pulmonal. Hal ini ditunjukkan dengan peningkatan fibrinogen dan produk degradasi fibrin akibat gangguan fibrinolisis.⁴ Berdasarkan latar belakang tersebut dan penelitian terkait profil koagulasi darah pada pasien TB paru masih terbatas, maka penulis tertarik untuk melakukan studi terkait perubahan faktor-faktor pada panel koagulasi seperti kadar PT (*prothrombin time*), aPTT (*activated partial thromboplastin time*), fibrinogen dan trombosit pada pasien dengan TB paru yang telah mendapat terapi OAT fase intensif.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu bagaimana perubahan profil koagulasi PT, aPTT, fibrinogen dan trombosit sebelum dan setelah terapi OAT fase intensif pada pasien TB paru terkonfirmasi bakteriologis.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perubahan profil koagulasi pada pasien TB paru sebelum dan setelah pengobatan OAT fase intensif.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui perubahan kadar PT (*prothrombin time*) dan aPTT (*activated partial thromboplastin time*) pada pasien TB paru sebelum dan setelah pengobatan OAT fase intensif.
2. Mengetahui perubahan kadar trombosit pada pasien TB paru sebelum dan setelah pengobatan OAT fase intensif.
3. Mengetahui perubahan kadar fibrinogen pada pasien TB paru sebelum dan setelah pengobatan OAT fase intensif.
4. Mengetahui hubungan kadar PT, aPTT, trombosit dan fibrinogen terhadap manifestasi klinis, radiologi thoraks dan prognosis pasien TB paru.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah terdapat penurunan kadar PT, aPTT, trombosit dan fibrinogen pada pasien TB paru setelah pengobatan OAT fase intensif dibandingkan sebelum pengobatan.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat bagi Peneliti

Peneliti memperoleh pengalaman dalam merancang, melaksanakan dan menganalisis penelitian observasional terkait perubahan profil koagulasi pada pasien TB paru sebelum dan setelah terapi OAT fase intensif. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan kemampuan akademik dan klinis dalam bidang pulmonologi.

1.5.2. Manfaat bagi Pendidikan

Hasil penelitian tentang pemeriksaan profil koagulasi pada pasien TB paru diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam khasanah ilmiah dalam dunia pendidikan mengenai risiko koagulopati pada pasien TB paru dan pengaruh pengobatan OAT pada sistem koagulasi.

1.5.3. Manfaat bagi Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan khasanah rujukan ilmiah bagi penelitian yang akan datang tentang profil koagulasi pada pasien TB paru sebelum dan setelah pengobatan OAT fase intensif.

1.5.4. Pelayanan/ Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat, terutama bagi pasien TB paru dengan risiko koagulopati dan praktisi kesehatan dalam rangka menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien TB paru dengan koagulopati sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien di masa yang akan datang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Tuberkulosis dan Koagulopati

Menurut pedoman diagnosis dan penatalaksanaan tuberkulosis paru, tuberkulosis didefinisikan sebagai penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis complex*. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan tuberkulosis paru oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) mendefinisikan kasus terduga TB sebagai seseorang dengan gejala atau tanda TB. Kasus TB definitif didefinisikan sebagai pasien TB dengan ditemukan *Mycobacterium tuberculosis complex* yang diidentifikasi dari spesimen klinik (jaringan, cairan tubuh, usap tenggorok dan lain-lain) dan kultur.^{5,6}

Hemostasis adalah proses yang mencegah dan menghentikan pendarahan serta penting untuk menjaga darah tetap berada di dalam pembuluh darah yang rusak. Sistem hemostatik normal terdiri atas vaskulatur, platelet, faktor koagulasi dan protein fibrinolitik. Kerusakan pada salah satu dari komponen ini dapat mengakibatkan koagulopati. Koagulopati dapat diklasifikasikan sebagai primer atau sekunder. Gangguan hemostasis primer meliputi kerusakan pada pembuluh darah atau platelet. Gangguan sekunder melibatkan kualitatif atau kuantitatif pada faktor koagulasi atau penghambat. Penghambat ini dapat berupa antikoagulan, penghambat faktor spesifik, penghambat trombin langsung, atau penghambat non-spesifik.⁷

2.2. Epidemiologi Tuberkulosis dan Koagulopati

Tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan di dunia hingga saat ini. Menurut data WHO tahun 2023, jumlah orang yang baru didiagnosis sakit TB secara global adalah 7,5 juta pada tahun 2022. Tiga puluh negara dengan beban TB tinggi menyumbang 87% kasus TB dunia pada tahun 2022 dan dua pertiga dari total global terjadi di delapan negara: India

(27%), Indonesia (10%), Cina (7.1%), Filipina (7,0%), Pakistan (5,7%), Nigeria (4,5%), Bangladesh (3,6%) dan Republik Demokratik Kongo (3,0%). Pada tahun 2022, 55% pasien TB adalah laki-laki, 33% perempuan, dan 12% adalah anak-anak (usia 0–14 tahun). Di Indonesia, jumlah kasus TB diperkirakan sebanyak 1.060.000 kasus TB dan 134.000 kematian akibat TB per tahun di Indonesia (terdapat 17 orang yang meninggal akibat TB setiap jam).^{1,2}

Studi yang meneliti panel koagulasi pada pasien TB ataupun yang mendapat terapi TB masih sangat sedikit. Salah satu studi oleh Suryakusumah *et al.* di Indonesia meneliti subjek TB paru yang mendapat terapi obat anti tuberkulosis (OAT) fase intensif. Studi tersebut menemukan bahwa nilai PT, aPTT dan D-dimer sebelum terapi lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan sputum negatif dan kadar fibrinogen lebih tinggi pada pasien sputum positif. Studi tersebut juga menunjukkan bahwa kadar PT, aPTT dan D-dimer sebelum terapi jauh lebih tinggi pada pasien dengan lesi luas dibandingkan lesi minimal. Lebih lanjut, didapatkan perbaikan signifikan dari nilai PT, fibrinogen dan D-dimer yang menjadi normal setelah terapi. Hasil ini memperjelas bahwa terdapat kondisi hiperkoagulopati pada pasien dengan TB paru dan dapat kembali normal setelah terapi.⁵

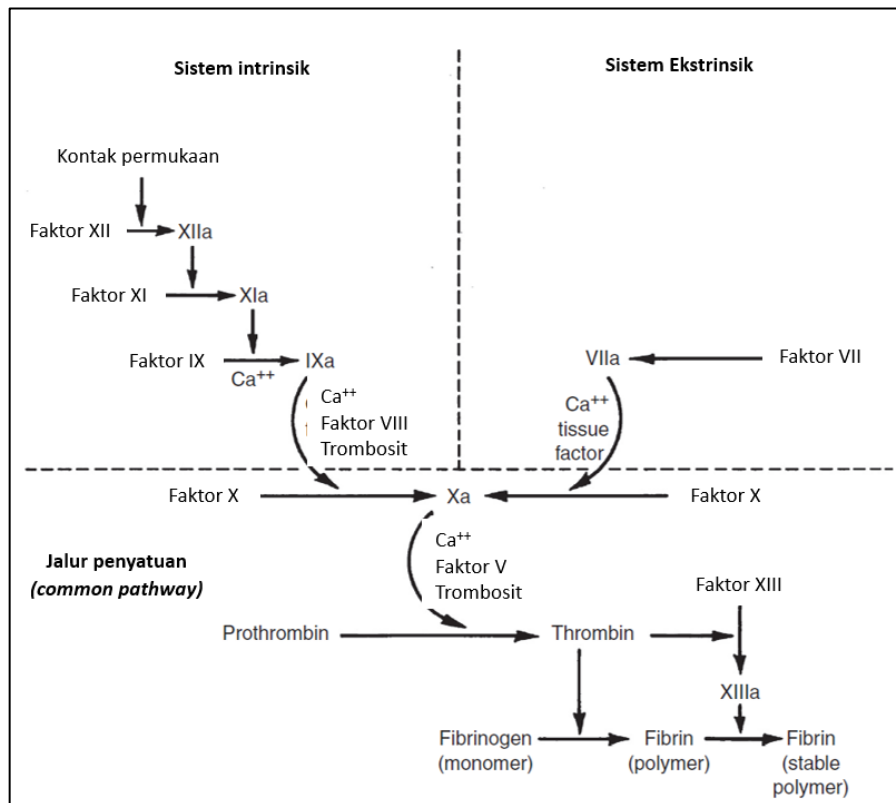
Studi lain oleh Kutiyal *et al.* di India meneliti pasien yang terdiagnosis TB dan mendapat terapi OAT terkait dengan nilai PT, aPTT, faktor VIII, fibrinogen dan D-dimer. Studi tersebut menunjukkan bahwa terdapat penurunan signifikan pada nilai PT dan fibrinogen setelah 2 bulan terapi OAT. Sebanyak 50% subjek mengalami penurunan nilai PT, aPTT (18%), faktor VIII (35.15%), fibrinogen (57%) dan D-dimer (57.8%). Serupa dengan studi Suryakusumah *et al.*, studi Kutiyal *et al.* juga menyimpulkan terdapat perbaikan signifikan pada parameter koagulasi setelah memulai terapi OAT. Studi lain oleh Raychaudhuri *et al.* yang meneliti profil koagulasi pada pasien limfadenitis TB juga menunjukkan hal yang serupa, dimana

didapatkan peningkatan PT pada 87% kasus dan peningkatan aPTT pada 45% kasus, namun nilai platelet normal pada 88% kasus.^{8,9}

2.3. Mekanisme Koagulasi

Mekanisme hemostasis berperan untuk menghentikan perdarahan dari pembuluh darah yang cedera. Peristiwa ini melibatkan serangkaian reaksi kompleks yang saling bergantung antara: (1) permukaan vaskular; (2) trombosit; dan (3) protein koagulasi yang menghasilkan pembentukan bekuan atau trombus, lebih lanjut dapat dihilangkan melalui (4) fibrinolisis. Inisiasi pembekuan darah terjadi baik secara intrinsik melalui reaksi yang dimediasi permukaan pembuluh darah atau secara ekstrinsik karena jaringan yang berkontak dengan pembuluh darah yang menyebabkan kerusakan dinding vaskular melalui faktor yang berasal dari jaringan (*tissue factor*). Lebih lanjut, terjadi pembentukan trombin dan *insoluble* gel fibrin ketika trombin bekerja pada fibrinogen.¹⁰

Koagulasi terjadi melalui “kaskade” dimana faktor-faktor yang normal tidak aktif (seperti, faktor XII) menjadi aktif secara enzimatik setelah kontak permukaan atau setelah pemecahan proteolitik oleh enzim lain (contoh: kontak permukaan mengaktifkan faktor XII menjadi faktor XIIa). Enzim yang teraktivasi kemudian mengaktifkan molekul prekursor yang tidak aktif lain, mempercepat produksi trombin yang mengarah pada aktivasi trombosit, pembentukan fibrin dan penghentian perdarahan. Proses ini bersifat lokal karena faktor-faktor yang diaktifkan diencerkan oleh aliran darah, dihambat oleh inhibitor dan beberapa langkah reaksi hanya efektif ketika dikatalisis pada permukaan trombosit yang diaktifkan atau di lokasi jaringan yang cedera.¹⁰



Gambar 1. Mekanisme interaksi faktor koagulasi. Faktor-faktor koagulasi (proenzim) berinteraksi dalam serangkaian reaksi aktivasi enzimatik berurutan (kaskade koagulasi) yang mengarah pada produksi enzim trombin secara teramplifikasi. Trombin kemudian memecah fibrinogen untuk membentuk polimer fibrin yang menstabilkan bekuan atau trombus.

Dikutip dari (10)

2.4. Inflamasi pada Tuberkulosis

Inflamasi dan reaksi imun sebagai respons terhadap patogen sebagian dimediasi oleh sitokin. Respons inflamasi melawan *M. tuberculosis* membantu mengendalikan infeksi dan berperan penting dalam tahapan infeksi kronik. Infeksi MTB ditentukan oleh interaksi berbagai sitokin pada waktu infeksi yang berbeda dan efek dari sitokin-sitokin ini pada sel *host* dan MTB. *Tumor necrosis factor* (TNF) merupakan komponen penting mekanisme imun *innate* dari *host* melawan patogen dan diketahui penting dalam pengendalian MTB. TNF merupakan suatu sitokin autokrin yang dihasilkan oleh makrofag, sel dendritik dan sel T yang berfungsi

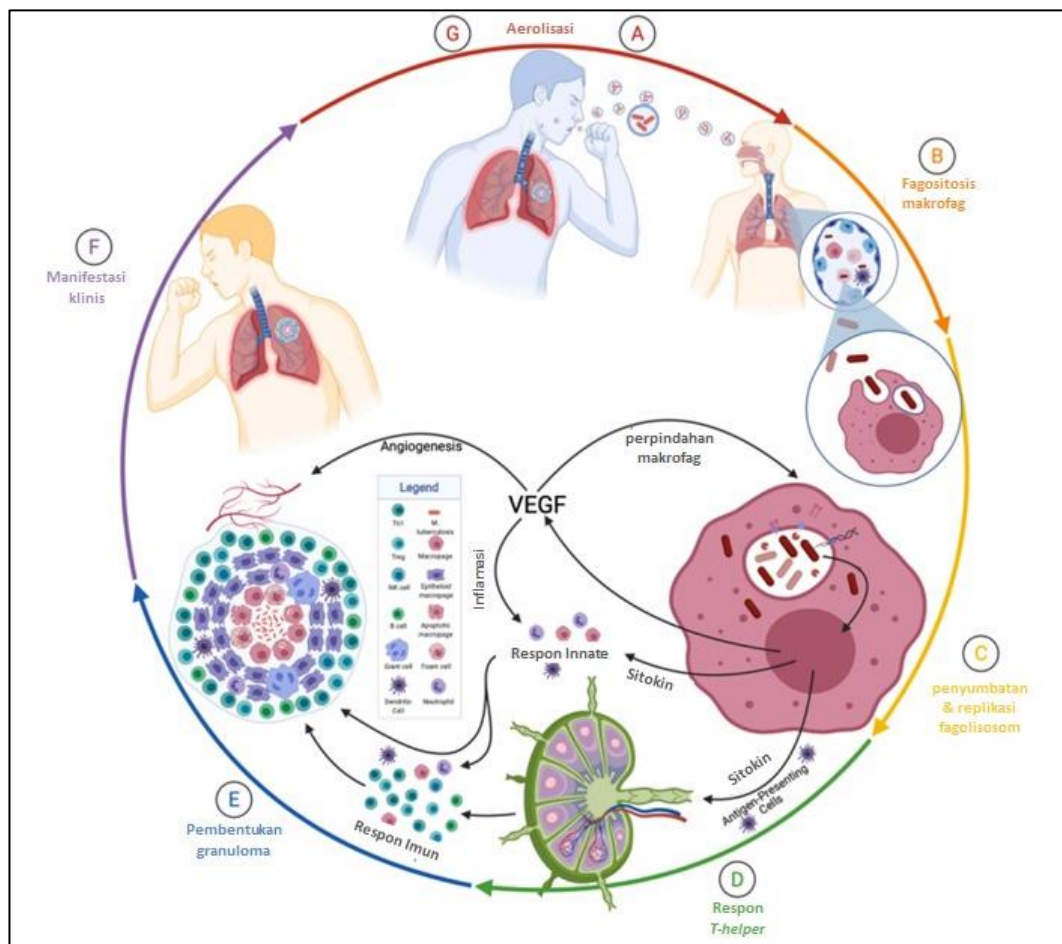
seperti kemotaksis dan pembentukan granuloma. Jika tidak diregulasi, TNF bisa menyebabkan kerusakan jaringan dan menyebabkan imunopatologi.¹¹

Interferon tipe 1 meregulasi berbagai aspek respons imun dengan mencetuskan imunitas yang dimediasi sel. Pada infeksi *M. tuberculosis*, sel-sel imun dan reseptornya mencetuskan produksi IFN- α dan IFN- β serta mempromosikan *priming* sel T CD8⁺ dan CD4⁺. Studi menunjukkan bahwa peningkatan produksi IFN- α/β berkontribusi terhadap kerentanan *host* terhadap infeksi *M. tuberculosis* akibat respons inflamasi yang berlebihan. Akan tetapi, studi terbaru menunjukkan bahwa *M. tuberculosis* menghambat produksi IFN- α/β sebagai respons terhadap persinyalan TLR9 yang menunjukkan mekanisme pengendalian respons imun yang bermanfaat untuk menghambat respons imun berlebih.¹¹

Interferon- γ tipe II yang dilepaskan oleh MA, sel T CD4, CD8, sel NK dan sel T $\gamma\delta$ dianggap sebagai sitokin kunci yang terlibat dalam pengendalian *M. tuberculosis*. IFN- γ mengaktifasi makrofag dan meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi, meningkatkan regulasi ekspresi permukaan reseptor sitokin/ kemokin, molekul adhesi dan kostimulasi molekul MHC-I dan II serta meningkatkan presentasi antigen makrofag ke sel T. IFN- γ dianggap sebagai suatu korelasi untuk resistensi *host* terhadap infeksi *M. tuberculosis*. Studi juga menunjukkan bahwa individu dengan defektif IFN- γ atau reseptornya memiliki peningkatan kerentanan terhadap infeksi dengan manifestasi penyakit yang berat sehingga menunjukkan keterkaitan dengan progresi penyakit TB.¹¹

Sitokin lain seperti IL-1, IL-6, IL-17 dan IL-32 memiliki dampak pada pengendalian infeksi *M. tuberculosis*. IL-1 β merupakan sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh monosit, makrofag, sel dendritik, sel B dan sel NK. IL-1 β meningkatkan regulasi mediator esensial yang diperlukan untuk pengendalian infeksi *M. tuberculosis*, termasuk iNOS dan produksi NO, asidifikasi fagosomal dan maturasi, molekul adhesi dan aktivitas enzimatik seperti *fosfolipase A2* dan *siklooksigenase*. IL-6 dianggap sebagai sitokin proinflamasi yang terlibat dalam diferensiasi makrofag dan sel T sitotoksik.

Infeksi yang mengalami defisiensi IL-6 dengan *M. tuberculosis* mengindikasikan bahwa IL-6 penting untuk pengendalian infeksi *M. tuberculosis*.¹¹



Gambar 2. Patofisiologi Tuberkulosis

Dikutip dari (12)

2.5. Hubungan Tuberkulosis dan Faktor Koagulasi

Mekanisme hubungan antara tuberkulosis dan faktor-faktor koagulasi masih belum dipahami secara menyeluruh. Diduga bahwa inflamasi kronik yang terjadi pada TB menyebabkan sistem fagositik mononuklear hiperplastik dan menyebabkan hemolisis ekstravaskular. Hal ini menyebabkan aktivasi intima vaskular yang lebih trombogenik.

Tuberkulosis dicirikan secara imunologis oleh respons fase akut dan secara hematologis oleh gangguan fibrinolisis yang konsisten dengan kondisi hiperkoagulopati. Berbagai kelainan koagulasi telah dilaporkan pada pasien dengan TB seperti hiperkoagulasi dan hipokoagulopati. Mekanisme yang mendasari meliputi peningkatan produksi fibrinogen, produk degradasi fibrin dan *tissue plasminogen activator*. Perubahan biokimiawi lain yang menyebabkan kondisi hiperkoagulopati adalah aktivasi faktor prokoagulan faktor VIII, penurunan kadar antithrombin dan protein S serta peningkatan aktivasi trombosit.^{6,13}

Mekanisme hiper-agregabilitas kemungkinan terjadi karena peningkatan aktivitas trombosit organ infark, perubahan vaskular dan faktor hormonal. Plasma fibrinogen juga mengalami gangguan sehingga pasien dengan TB mengalami hiper-fibrinogenemia. Pemberian terapi OAT akan menyebabkan pemulihan endotel yang rusak akibat infeksi. Hal ini akan menurunkan produksi PAI-1 serta inaktivasi inhibitor fibrinolisis yang akan menahan aktivitas fibrinolitik berlebih. Dengan demikian, hubungan antara TB dan faktor pembekuan darah didasarkan pada inflamasi kronik yang terjadi dan dibuktikan dengan pemulihan setelah mendapat terapi OAT.^{6,8}

Banyak bukti yang menunjukkan bahwa saat terjadi infeksi paru akut, selain dari aktivasi jalur inflamasi, juga terjadi perubahan hemostatik. Perubahan-perubahan ini meliputi peningkatan aktivitas prokoagulan, penurunan ekspresi faktor antikoagulan dan supresi sistem fibrinolitik. Selain itu, pada mayoritas kasus yang berat dapat menyebabkan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dan trombosis mikrovaskular. Pada pasien dengan infeksi saluran nafas bawah akut, perubahan prokoagulan juga ditemukan pada lokasi primer infeksi yaitu di ruang bronkoalveolar. Penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa TB paru dapat berkaitan dengan aktivasi koagulasi di sirkulasi yang ditunjukkan oleh peningkatan kadar fibrinogen plasma.³

Pada kondisi normal, sistem koagulasi diseimbangkan dengan antikoagulasi yang adekuat. Namun, pada kondisi proinflamasi seperti

pneumonia akut dan sepsis, gangguan mekanisme antikoagulan diketahui terjadi baik di paru maupun secara sistemik. Bentuk teraktivasi dari protein C (APC) merupakan antikoagulan penting dengan sifat anti-inflamasi independen-koagulasi. Aktivasi protein C menjadi APC diinisiasi oleh pengikatan thrombin ke thrombomodulin. Studi menunjukkan bahwa jalur antikoagulan mengalami gangguan selama infeksi TB paru yang dilihat dari penurunan antithrombin, protein C, dan *free protein S*. Penurunan konsentrasi protein S bisa dijelaskan oleh peningkatan kadar *C4b-binding protein* pada pasien TB. Studi menunjukkan penurunan kadar inhibitor protein C pada pasien TB yang mengindikasikan terdapat gangguan APC dan hubungan TB paru dengan gangguan mekanisme antikoagulan.³

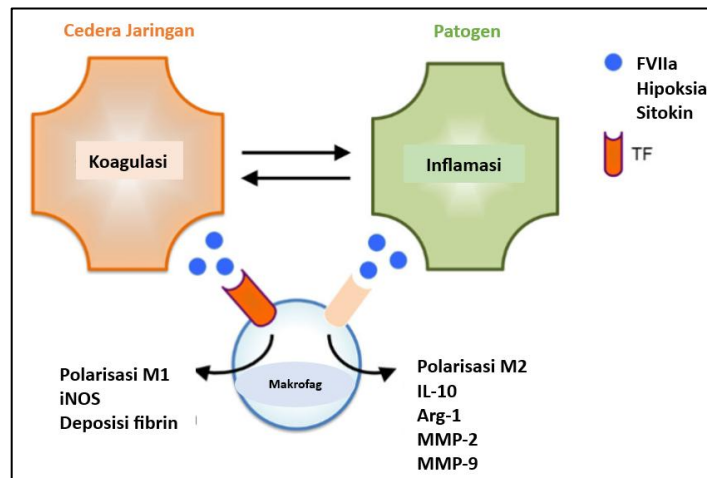
Inflamasi mengaktivasi kaskade koagulasi serta menurunkan aktivitas mekanisme antikoagulan. Inflamasi di traktus respirasi bawah menyebabkan penumpukan fibrin yang merupakan kondisi khas pada pneumonia dan sindroma distress respirasi akut dan menyebabkan pembentukan thrombin pulmonal dan sistemik. Fenomena ini diketahui juga terjadi pada tuberkulosis yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar produk degradasi fibrinogen dan fibrin akibat gangguan fibrinolisis dan penurunan kadar anti-thrombin III. Kondisi hiperkoagulopati bertahan selama 2 minggu setelah inisiasi obat anti-tuberkulosis dan membaik seiring dengan pemberian terapi lanjutan.^{4,18}

Studi lain oleh Venkata-subramanian *et al.* menunjukkan bahwa ekspresi *tissue factor* (glikoprotein transmembran yang terlibat dalam hemostasis dengan mengaktivasi koagulasi) pada makrofag mengendalikan pertumbuhan dan penyebaran *M. tuberculosis* dan memberikan bukti bahwa molekul ini berkontribusi terhadap respons imun yang efektif terhadap patogen intrasel. *Tissue factor* (TF) merupakan inisiator utama kaskade koagulasi yang merupakan suatu reseptor glikoprotein transmembran 47 kDa yang ditemukan di permukaan berbagai sel, seperti trombosit, leukosit, fibroblas, sel endotel dan sel otot halus di dinding pembuluh darah.¹⁴

Tissue factor diketahui diekspresikan sebagai respons terhadap cedera seperti infeksi, inflamasi, pertumbuhan tumor dan aterosklerosis serta terhadap sejumlah stimulus ekstrasel seperti TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , lipoprotein, FVIIa, plasmin, angiotensin-II dan hipoksia. TF memiliki berbagai peran yaitu mempromosikan koagulasi darah, terlibat dalam perkembangan embrionik, angiogenesis, metastasis tumor, adhesi/migrasi sel, inflamasi dan imunitas *innate*. Dengan peran multifungsional ini, TF menjadi komponen penting dalam berbagai proses biologis yang krusial bagi tubuh baik dalam keadaan fisiologis maupun patologis.¹⁴

Ekspresi TF pada monosit dan sel endotel ditunjukkan terjadi pada beberapa infeksi bakteri. TF memiliki peran ganda yaitu berkontribusi pada mortalitas terkait infeksi dan inflamasi seperti pada kasus *Toxoplasma* dan *Listeria* serta berperan protektif dengan menghambat beban patogen dan penyebarannya seperti pada kasus infeksi *Yersinia* dan *Escherichia coli*. Peran TF pada respons inflamasi yang dicetuskan oleh *M. tuberculosis* menunjukkan bahwa infeksi *M. tuberculosis* tidak meningkatkan ekspresi TF di paru tetapi terjadi peningkatan kadar TF pada lesi paru granulomatosa.¹⁴

Pada saat transisi menjadi penyakit TB aktif, granuloma padat akan membentuk nekrosis sentral dan mengubah *M. tuberculosis* menjadi aktif secara metabolik dan sangat replikatif. TF merupakan elemen kunci dalam pembentukan fibrin yang berperan penting dalam pembentukan granuloma maka terdapat kemungkinan bahwa saat terjadi infeksi *M. tuberculosis*, ekspresi TF pada permukaan makrofag yang teraktivasi dapat berkontribusi terhadap *containment* infeksi *mycobacterium* melalui pembentukan fibrin. Studi lain oleh Okoroiwu *et al.* juga menyatakan bahwa imun kompleks dan infeksi *M. tuberculosis* mencetuskan ekspresi TF pro-koagulan pada monosit/makrofag dan endotel yang kemungkinan menyebabkan peningkatan PT karena aktivasi TF menyebabkan aktivasi jalur ekstrinsik yang melibatkan PT.^{14,15}



Gambar 3. TF diekspresikan sebagai respons terhadap kerusakan jaringan (kiri) dan berbagai stimulus ekstrasel.

Dikutip dari (16)

Aktivasi koagulasi sistemik

Tuberkulosis primer diketahui berkaitan erat dengan aktivasi sistem koagulasi yang dibuktikan oleh sejumlah studi yang menunjukkan peningkatan konsentrasi plasma kompleks thrombin-antithrombin dan D-dimer. Peningkatan kadar D-dimer ini juga dilaporkan terjadi secara signifikan pada pasien yang mengalami TB rekuren yang menandakan terdapat gangguan dalam mekanisme koagulasi yang berulang. Selain itu, sebuah studi juga menunjukkan penurunan kadar faktor VII dan faktor X pada pasien TB baik fase primer maupun rekuren yang semakin memperkuat bukti bahwa TB berhubungan dengan gangguan mekanisme koagulasi.³

Penelitian lebih lanjut mengungkapkan bahwa pada pasien dengan TB primer maupun rekuren terjadi pemanjangan PT dan aPTT yang merupakan indikator disfungsi jalur koagulasi. PT dan APTT yang memanjang menandakan koagulasi intravaskular diseminata (KID) laten yang mendasari pada pasien tuberkulosis sehingga pasien ini lebih rentan terhadap komplikasi trombohemoragik. Penurunan aktivitas antitrombin III dan peningkatan pembentukan trombin mungkin berperan pada kondisi ini.^{3,18}

Trombosit

Efek TB pada trombosit meliputi trombositosis, trombositopenia dan perubahan indeks platelet serta gangguan aktivitas fungsional. Penurunan trombosit secara umum disebabkan oleh infiltrasi sumsum tulang oleh TB, DIC, *immune thrombocytopenic purpura (ITP)*, obat-obatan dan *thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)*. Trombositosis diketahui dapat terjadi pada TB. Derajat keparahan berkaitan dengan derajat inflamasi yang dialami. Trombositosis reaktif dimediasi oleh peningkatan kadar trombopoietin endogen sebagai reaksi fase akut. Trombositosis membaik seiring dengan perbaikan inflamasi dengan terapi anti tuberkulosis yang efektif.^{13,19}

Trombositopenia juga dapat terjadi pada pasien TB dan merupakan komplikasi terapi dibandingkan penyakit itu sendiri. Terdapat berbagai mekanisme yang menyebabkan penurunan hitung trombosit pada pasien dengan TB aktif. Trombositopenia imun diduga diakibatkan oleh supresi sel T yang dimediasi oleh TB sehingga memungkinkan perkembangan dan ekspresi antibodi antiplatelet. Faktor tambahan yang dapat berkontribusi adalah perkembangan antibodi antiplatelet yang terpapar selama infeksi aktif. Trombositopenia juga dapat terjadi akibat percepatan penghancuran trombosit akibat berbagai mekanisme. ITP merupakan manifestasi yang langka dari TB dan penghancuran trombosit bisa terjadi akibat sekuestrasi pada hipersplenisme.¹³

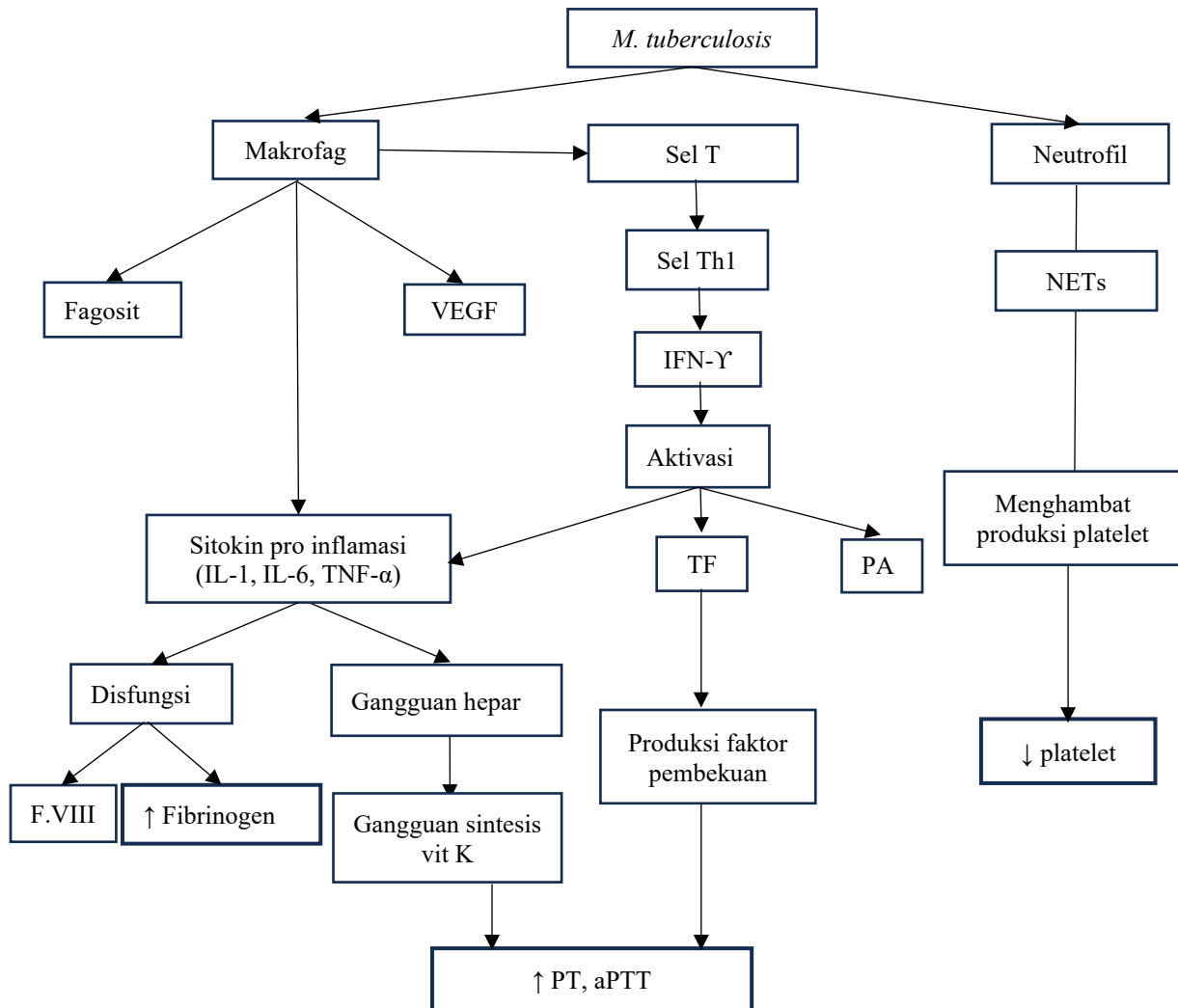
2.6. Terapi Tuberkulosis dan Sistem Koagulasi

Studi menunjukkan setelah terapi fase intensif terdapat penurunan kadar PT, aPTT, fibrinogen dan D-dimer yang signifikan. Hal yang mendasari penurunan ini menurut Suryakusumah *et al.* adalah bahwa tujuan terapi fase intensif merupakan eliminasi *M. tuberculosis* dan memperbaiki gejala; penurunan *M. tuberculosis* akan mempengaruhi faktor pembekuan yang pada fase awal menurun sehingga pulih menjadi kadar normal. Hal ini menyebabkan resolusi dari pemanjangan PT dan aPTT

seiring terapi berlanjut. Selain itu, penurunan fibrinogen diduga terjadi karena respons fase akut hepatik mengalami supresi setelah terapi dengan obat anti-tuberkulosis.⁶

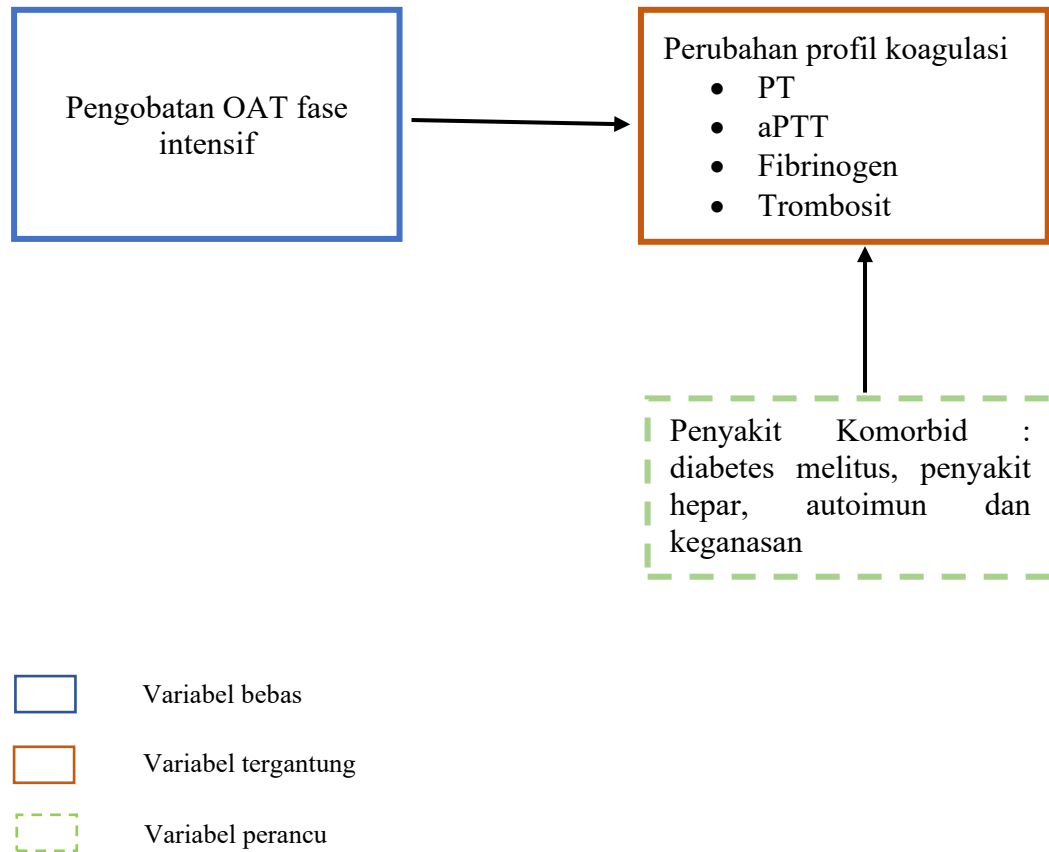
Studi lain oleh Akpan *et al.* menunjukkan bahwa setelah periode terapi selama 2 bulan, faktor platelet 4 didapatkan lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok tanpa terapi sedangkan konsentrasi fibrinogen menurun secara signifikan dan *thrombin clotting time* meningkat secara signifikan setelah terapi. Penurunan konsentrasi fibrinogen pada pasien yang diterapi memberikan kesan bahwa obat anti tuberkulosis menghambat pengikatan thrombin ke thrombomodulin sehingga thrombin menjadi tersedia untuk mengikat fibrinogen. Respons fase akut juga ditahan oleh klirens patogen yang menyerang sehingga fibrinogen (yang merupakan protein fase akut) tidak lagi dihasilkan dalam jumlah banyak oleh hepar.^{6,16}

2.7. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep