

## BAB II KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

### 2.1 Kajian Pustaka

#### 2.1.1 *Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium* adalah genus basil gram positif dengan pewarnaan tahan asam dan merupakan agen etiologi tuberkulosis. Sebagian besar terdapat di negara yang berkembang, tuberkulosis masih menginfeksi sepertiga populasi dunia dan menyebabkan hampir 2 juta kematian setiap tahun.<sup>9</sup>

#### 2.1.1.2 Morfologi

*Mycobacterium* berbentuk basil yang ramping dan perwanaannya tahan asam. Aerob nonmotil, tidak membentuk spora. Dinding selnya mengandung peptidoglikan yang mirip dengan organisme gram positif lainnya, terdapat polisakarida rantai, lipid porin dan protein lainnya yang ditemukan di seluruh dinding sel. Terdapat juga asam lemak rantai panjang yang disebut asam mikolik (mikobakteri) dan *lipoarabinomannan* (LAM), kompleks polisakarida lipid yang terdapat dari membran plasma sampai ke permukaan. LAM secara struktural dan fungsional sama dengan lipopolisakarida pada membran luar bakteri gram negatif.

Komponen-komponen ini membuat dinding sel memiliki kandungan lipid yang tinggi lebih dari biasanya (lebih dari 60% massa dinding sel total). Sehingga dapat membuat kuat, tidak bisa ditembus, dan hidrofobik. Dinding mikobakteri hanya bisa terwarnai melalui penggunaan tindakan ekstrem yaitu waktu yang lama, panas dan zat warna membran.<sup>9</sup>

## 2.1.2 Tuberkulosis

### 2.1.2.1 Definisi

Tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan bakteri *M. tuberculosis*, yang dapat menyerang berbagai orang, terutama paru-paru.<sup>9</sup>

### 2.1.2.2 Epidemiologi

*Global Tuberculosis Report 2018*, Indonesia merupakan urutan ke-3, masuk ke dalam enam negara yang memiliki angka kejadian kasus tuberkulosis tertinggi di dunia. India (27%), Cina (9%), Indonesia (8%), Filipina (6%), Pakistan (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) dan Afrika Selatan (3%).<sup>3</sup> Di Indonesia sendiri angka kejadian TB ini cukup tinggi, provinsi dengan TB tertinggi pada tahun 2017 yaitu Jawa Barat 78.698 kasus, Jawa Timur 48.323, dan Jawa Tengah 42, 272 kasus.<sup>3,4</sup>

### 2.1.2.3 Faktor Risiko

Faktor risiko dari penyakit TB antara lain, kondisi immunosupresi, malnutrisi, umur muda, diabetes, pekerja, sosioekonomi dan faktor kebiasaan, merokok, jenis kelamin, tingkat pendidikan.<sup>9</sup>

Kondisi immunosupresi misalnya terjadi pada pasien HIV. HIV adalah faktor risiko terbesar untuk perkembangan penyakit TB aktif. Amerika Selatan memiliki prevalensi terbesar infeksi HIV dan tertinggi dalam insidensi TB sebelum era HIV/AIDS.<sup>9</sup>

Malnutrisi, penelitian memperlihatkan malnutrisi (baik mikro dan makro defisiensi) meningkatkan risiko TB karena gangguan pada respon imun. Penyakit

TB itu sendiri dapat membuat *malnourishment* karena penurunan nafsu makan dan perubahan metabolisme.<sup>9</sup>

Umur muda, anak-anak memiliki faktor risiko tertinggi terinfeksi TB dan penyakit. Penelitian menunjukkan 60–80% terekspos *sputum smear-positive* menjadi terinfeksi dibandingkan dengan hanya 30–40% yang terkespos *sputum smear-negative*. Risiko terbesar pada TB mengakibatkan kematian diikuti sejak infeksi primer saat mengandung. Insidensi tuberkulosis paru biasanya mengenai usia dewasa, penyakit TB paru sebagian besar terjadi pada orang dewasa yang telah mendapatkan infeksi primer pada waktu kecil dan tidak ditangani dengan baik. Adanya hubungan dengan pekerjaan dan tingkat aktivitas sebagai seorang pekerja produktif yang rentan terjadi penularan dengan *M. tuberculosis* setiap saat dari penderita TB, serta meningkatnya kebiasaan merokok pada usia muda di negara-negara miskin juga menjadi salah satu faktor banyaknya kejadian tuberkulosis pada usia produktif.<sup>10</sup>

Diabetes, diabetes terlihat dapat meningkatkan risiko terinfeksi TB aktif. Saat ini, 70% orang dengan diabetes hidup di negara rendah dan menengah pendapatan. Penurunan IFN- $\gamma$  dan sitokin lainnya menekan sel T imunitas serta mengurangi kemotaksis dari neutrophil di pasien diabetes.

Pekerja, kesehatan meningkatkan risiko terpajan TB sehingga risiko terkena TB pun semakin tinggi.<sup>9</sup>

Sosioekonomi dan faktor kebiasaan, urbanisasi di negara berkembang dan status sosioekonomi pada masyarakat mempunyai pengaruh terhadap infeksi. Penjara meningkatkan risiko terkena TB dikarenakan hidup yang berdesakan juga bersamaan, *coinfection* HIV, dan penggunaan jarum suntik.<sup>9</sup>

Merokok, adanya gangguan saat *mucosa clearance*, berkurangnya kemampuan fagositosis alveolar makrofag dan penurunan imun respon dan/atau CD4+ lymphopenia diakibatkan nikotin dalam rokok memberi kemungkinan terserangnya infeksi TB.<sup>9</sup>

Jenis kelamin, insidensi TB diduga ada hubungan dengan jenis kelamin, salah satu faktornya adalah konsumsi rokok yang secara signifikan menyebabkan terjadinya perbedaan proporsi jenis kelamin terhadap kejadian TB paru di dunia.<sup>15</sup> Adanya perbedaan terhadap suatu pajanan *M. tuberculosis* yang dihubungkan dengan adanya perbedaan aktivitas interaksi sosial serta pola kehidupan memungkinkan pajanan infeksi tuberkulosis lebih banyak terhadap laki-laki.<sup>10</sup>

Tingkat pendidikan, tingkat pendidikan yang rendah dihubungkan dengan rendahnya tingkat kewaspadaan terhadap penularan TB paru. Tingkat pendidikan juga mempengaruhi terhadap pengetahuan seseorang diantaranya mengenai lingkungan dan rumah yang mendukung kesehatan, serta kesadaran akan perilaku sehat dan bersih.<sup>11</sup>

#### **2.1.2.4 Etiologi**

Tuberkulosis paru disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*<sup>12</sup>

#### **2.1.2.5 Klasifikasi**

Klasifikasi TB berikut ini,<sup>13</sup>

1. Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomi dari penyakit tuberkulosis:

a) Tuberkulosis paru

Tuberkulosis yang terjadi pada parenkim (jaringan) paru. TB milier dianggap sebagai TB paru karena adanya lesi pada jaringan paru.

b) Tuberkulosis ekstra paru

Tuberkulosis yang terjadi pada organ selain paru, misalnya: pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kencing, kulit, sendi, selaput otak dan tulang. Diagnosis TB ekstra paru dapat ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis. Diagnosis TB ekstra paru harus diupayakan berdasarkan penemuan *M. tuberculosis*.

2. Hasil pemeriksaan dahak mikroskopis, terutama ditujukan pada TB paru:

a) Tuberkulosis paru BTA positif

- sekurang-kurangnya dua dari tiga spesimen dahak sewaktu-pagi-sewaktu (SPS) hasilnya basil tahan asam (BTA) positif;
- satu spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto toraks dada menunjukkan gambaran tuberkulosis;
- satu spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan biakan kuman TB positif;
- satu atau lebih spesimen dahak hasilnya positif setelah tiga spesimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya hasil BTA negatif dan tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non obat anti tuberkulosis (OAT).

b) Tuberkulosis paru BTA negatif

- 1) Paling tidak tiga spesimen dahak SPS hasilnya BTA negatif.
- 2) Foto toraks abnormal sesuai dengan gambaran tuberkulosis.
- 3) Tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT, bagi pasien dengan HIV negatif.
- 4) Dipertimbangkan oleh dokter untuk pengobatan.

3. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya

a) Pasien baru TB adalah pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah pernah menelan OAT namun kurang dari satu bulan ( $< 28$  dosis).

b) Pasien yang pernah diobati TB adalah pasien yang sebelumnya pernah menelan OAT selama satu bulan atau lebih ( $\geq 28$  dosis).

Pasien ini selanjutnya diklasifikasikan berdasarkan hasil pengobatan TB terakhir, yaitu:

- Pasien kambuh: pasien TB yang pernah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap dan saat ini didiagnosis TB berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis (baik karena benar-benar kambuh atau karena reinfeksi).
- Pasien yang diobati kembali setelah gagal: pasien TB yang pernah diobati dan dinyatakan gagal pada pengobatan terakhir.
- Pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (*lost to follow-up*)<sup>10</sup>

#### 2.1.2.6 Pathogenesis

##### 1. Primary Tuberkulosis

*Mycobacterium tuberculosis* adalah patogen intraseluler fakultatif yang dapat bertahan ketika terhindar dari fagosit profesional. Tuberkulosis primer adalah infeksi awal di mana nukleus droplet inhalasi yang mengandung basil *tubercle* disimpan dalam alveoli pernapasan perifer, paling sering berasal dari zona midlung berventilasi baik pada *mid-dle* dan lobus bawah. Pada tahap paling awal, protein permukaan dapat memfasilitasi pengikatan pada laminin pada membran basal sel epitel alveolar. Dalam alveoli, bakteri tersebut dikenali oleh

reseptor komplemen makrofag alveolar dan difagositosis. Terdapat dua tahap dalam makrofag, yang dapat diselesaikan dalam beberapa minggu atau berlangsung selama beberapa dekade. Tahap pertama adalah gangguan *M. tuberculosis* dengan fagosom atau lisosom fusi dan dengan mekanisme digestive makrofag. Dalam proses ini, *M. tuberculosis* melalui kemampuannya dapat mengganggu pengasaman yang diperlukan untuk efisiensi maksimal enzim lisosom. Produksi antioksidan seperti superoksida dismutase yang mengganggu mekanisme reaktif bakterisida oksigen juga penting. Tindakan ini memungkinkan bakteri berkembang biak secara bebas dalam fagosom makrofag yang tidak aktif. Tahap kedua adalah pemicu respon imun TH1, dimulai dengan pencernaan dan permukaan langsung dari komponen mikobakteri dan berakhir dengan aktivasi sitokin dari makrofag. Hasil jangka pendek dan jangka panjang dari infeksi tergantung pada kemampuan proses aktivasi makrofag untuk membalikkan tepi intraseluler yang dimiliki *M. tuberculosis* sebagai hasil dari kemampuannya.<sup>9</sup>

Pada tahap awal infeksi, *M. tuberculosis* diangkut melalui saluran limfatik ke kelenjar getah bening hilar dan mediastinum yang mengeringkan tempat yang terinfeksi. Dari sana, bakteremia tingkat rendah menyebarkan bakteri ke sejumlah jaringan, termasuk hati, limpa, ginjal, tulang, otak, meninges, dan apeks paru-paru.<sup>9</sup>

Pada lesi primer sel-sel *M. tuberculosis* berkembang biak, makrofag dan sel dendritik melepaskan sitokin (faktor nekrosis tumor, interleukin 12 [IL-12], interferon gamma [IFN- $\gamma$ ]), yang menarik sel T dan sel-sel inflamasi lainnya ke lokasi. Sel T CD4 + yang direkrut memulai respons imun tipe-TH1 selama 3

hingga 9 minggu berikutnya di mana IFN- $\gamma$  adalah aktivator utama makrofag. Ini termasuk sel T sitotoksik CD8 + yang mengenali dan menghancurkan makrofag yang terinfeksi *M. Tuberculosis*. Perkembangbiakan *M. tuberculosis* juga menghasilkan protein mikobakteri yang memicu respons hipersensitivitas delayed-type (DTH) dengan fagosit, cairan, dan pelepasan enzim pencernaan. Ini menambah komponen destruktif pada proses dan merupakan satu-satunya sumber kerusakan yang diketahui dalam tuberkulosis. Besarnya DTH secara langsung berkaitan dengan ukuran populasi *M. tuberculosis*. Jika proses kekebalan TH1 efektif, sumber antigenik stimulasi DTH berkurang dan penyakit tersebut sembuh. Penentuan komponen DTH dari respons ini adalah dasar dari tes kulit tuberkulin.<sup>9</sup>

Campuran respon imun TH1 dan DTH dimanifestasikan dalam struktur mikroskopis yang disebut granuloma, yang terdiri dari limfosit, makrofag, sel epiteloid (makrofag teraktivasi), fibroblast, dan giant cell berinti banyak semuanya dalam suatu pola organisasi. Ketika granuloma tumbuh, sifat destruktif dari komponen hipersensitif menyebabkan nekrosis yang terdapat di pusat lesi. Ini disebut nekrosis kaseus karena sifat materi yang semi-padat yang halus di pusat lesi besar yang kasar.<sup>9</sup>

## 2. Latent Tuberkulosis

Infeksi primer berhasil dengan baik setelah respon imun TH1 menghentikan pertumbuhan intraseluler *M. tuberculosis*.

Multiplikasi bakteri berhenti, membaik dengan fibrosis, dan terlihat kering. Pada TBC, beberapa populasi, kompilasi dihadapkan dengan kekurangan oksigen dan nutrisi, ditambah kematian transisi dorman berkepanjangan yang

disebut latensi. Beberapa pandangan melihat kedatangan T khusus *M. tuberculosis* 3 hingga 4 minggu setelah infeksi sebagai awal dari penyembuhan. Faktor-faktor khusus yang mendukung keberhasilan bertahan hidup tidak diketahui tetapi sifat lunak dari dinding sel *M. tuberculosis* harus membantu karena berada di lingkungan. Sudah lama diasumsikan sebagai basil laten ini dimaksudkan dalam granuloma yang disembuhkan di paru-paru, tapi sekarang kita tahu basil ini diterbitkan secara luas atau tanpa bukti peradangan granulomatosa lokal. Subpopulasi *M. tuberculosis* yang bertahan hidup di paru-paru dan di tempat lain menunggu reaktivasi berbulan-bulan sampai bertahun-tahun.<sup>9</sup>

### 3. Reaktivasi (Dewasa) Tuberkulosis

Secara umum hal ini disebabkan oleh berkurangnya kekebalan secara selektif. Fokus baru biasanya terletak di area tubuh dengan tekanan oksigen yang relatif tinggi yang akan mendukung pertumbuhan aerobe *M. tuberculosis*. Puncak paru-paru adalah yang paling umum, dengan penyebaran, penggumpalan granuloma, dan area besar nekrosis kaseus. Nekrosis sering melibatkan dinding bronkus kecil dari mana bahan nekrotik dikeluarkan, menghasilkan rongga paru dan penyebaran ke bronkus. Seringkali, pembuluh darah kecil juga terkikis.<sup>9</sup>

Kerusakan ini disebabkan oleh kegagalan host untuk mengontrol pertumbuhan *M. tuberculosis* dan dengan demikian meningkatnya beban protein mikobakteri yang merangsang respon DTH autodestruktif.<sup>9</sup>

#### 2.1.2.7 Sistem Imun

Kekebalan adaptif terhadap TB terutama terkait dengan pengembangan reaksi yang dimediasi melalui limfosit T CD4 + melalui jalur TH1. Pembunuhan

intraseluler *M. tuberculosis* oleh makrofag yang diaktifkan oleh INF- $\gamma$  dan pembunuhan makrofag yang termediasi oleh CD8 + adalah langkah-langkah penting. Komponen spesifik *M. tuberculosis* yang penting dalam memulai reaksi ini tidak diketahui. Meskipun antibodi terbentuk dalam perjalanan penyakit, tidak ada bukti bahwa mereka berperan dalam kekebalan.<sup>9</sup>

### 2.1.2.8 Manifestasi Klinis

#### 1. Primary tuberkulosis

TBC primer tidak menunjukkan gejala atau hanya bermanifestasi dengan demam dan malaise. Radio-grafik dapat menunjukkan infiltrat di zona tengah paru-paru (fokus Ghon) dan kemudian memperbesar kelenjar getah bening yang mengering di daerah sekitar hilus. Ketika kelenjar getah bening ini fibrose dan kadang mengeras, mereka menghasilkan gambaran radiologis yang khas (kompleks Ghon). Pada kurang dari 5% pasien, penyakit primer tidak terkontrol dan bergabung menjadi jenis reaktivasi tuberkulosis, atau menyebar ke banyak organ. Yang terakhir juga dapat terjadi akibat tuberkulum nekrotik yang mengikis menjadi pembuluh darah kecil.<sup>9</sup>

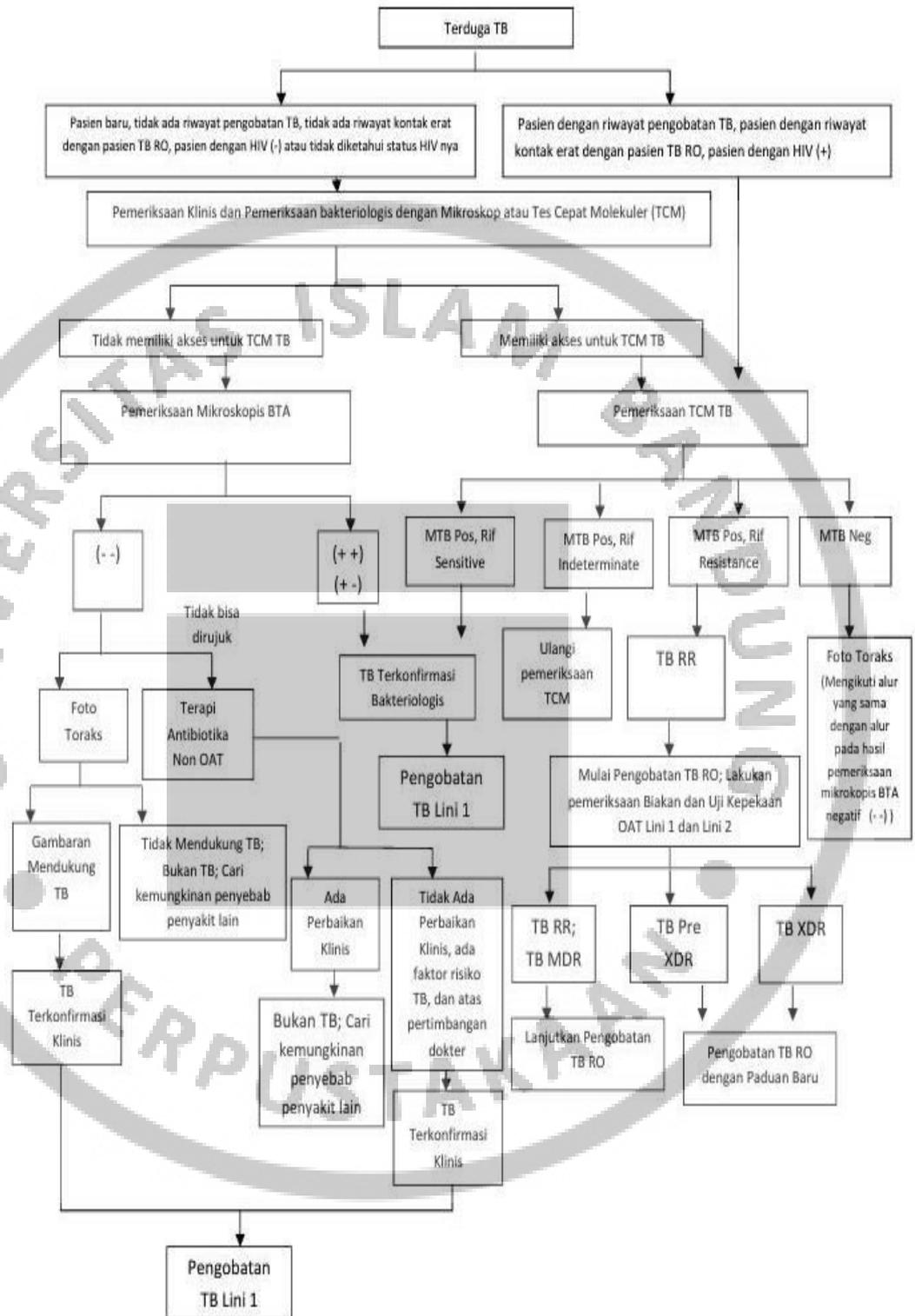
#### 2. Reactivasi Tuberkulosis

Waktu hidup seorang yang terinfeksi *M. tuberculosis* dan penyakit klinis paling mungkin cepat berkembang adalah bayi (primer), dewasa muda (primer atau reaktivasi), atau usia tua (reaktivasi). Reactivasi dikaitkan dengan periode immunosupresi yang dipicu oleh malnutrisi, alkoholisme, diabetes, usia lanjut, atau perubahan dramatis dalam kehidupan individu, seperti kehilangan pasangan. Di

daerah-daerah di mana TBC lebih lazim, reaktivasi lebih sering terlihat pada orang dewasa muda yang mengalami penekanan kekebalan yang menyertai pubertas dan kehamilan. Baru-baru ini, reaktivasi dan tuberkulosis primer progresif di antara orang dewasa muda telah meningkat sebagai komplikasi AIDS.<sup>9</sup>



2.1.2.9 Diagnosis



Gambar 2.1 Alur Diagnosis TB dan Resisten Obat TB di Indonesia  
 Dikutip: Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.67 Tahun 2016<sup>15</sup>

Prinsip penegakan diagnosis TB menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.67 Tahun 2016 :<sup>15</sup>

- Diagnosis TB Paru pada orang dewasa harus ditegakkan terlebih dahulu dengan pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis yang dimaksud adalah pemeriksaan mikroskopis, tes cepat molekuler TB dan biakan.
- Pemeriksaan TCM digunakan untuk penegakan diagnosis TB, sedangkan pemantauan kemajuan pengobatan tetap dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis.
- Tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang spesifik pada TB paru, sehingga dapat menyebabkan terjadi *overdiagnosis* ataupun *underdiagnosis*.
- Tidak dibenarkan mendiagnosis TB dengan pemeriksaan serologis.

**a. Faskes yang mempunyai Alat Tes Cepat Molekuler (TCM) TB:**

- 1) Faskes yang mempunyai akses pemeriksaan TCM, penegakan diagnosis TB pada terduga TB dilakukan dengan pemeriksaan TCM. Pada kondisi dimana pemeriksaan TCM tidak memungkinkan (misalnya alat TCM melampaui kapasitas pemeriksaan, alat TCM mengalami kerusakan, dll), penegakan diagnosis TB dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis.
- 2) Jika terduga TB adalah kelompok terduga TB RO dan terduga TB dengan HIV positif, harus tetap diupayakan untuk dilakukan penegakan diagnosis TB dengan TCM TB, dengan cara melakukan rujukan ke layanan tes cepat molekuler terdekat, baik dengan cara rujukan pasien atau rujukan contoh uji.

- 3) Jumlah contoh uji dahak yang diperlukan untuk pemeriksaan TCM sebanyak 2 (dua) dengan kualitas yang bagus. Satu contoh uji untuk diperiksa TCM, satu contoh uji untuk disimpan sementara dan akan diperiksa jika diperlukan (misalnya pada hasil indeterminate, pada hasil Rif Resistan pada terduga TB yang bukan kriteria terduga TB RO, pada hasil Rif Resistan untuk selanjutnya dahak dikirim ke Laboratorium LPA untuk pemeriksaan uji kepekaan Lini- 2 dengan metode cepat)
- 4) Contoh uji non-dahak yang dapat diperiksa dengan MTB/RIF terdiri atas cairan serebrospinal (*Cerebro Spinal Fluid/CSF*), jaringan biopsi, bilasan lambung (*gastric lavage*), dan aspirasi cairan lambung (*gastric aspirate*).
- 5) Pasien dengan hasil MTB Resistan Rifampisin tetapi bukan berasal dari kriteria terduga TB RO harus dilakukan pemeriksaan TCM ulang. Jika terdapat perbedaan hasil, maka hasil pemeriksaan TCM yang terakhir yang menjadi acuan tindakan selanjutnya.
- 6) Jika hasil TCM indeterminate, lakukan pemeriksaan TCM ulang. Jika hasil tetap sama, berikan pengobatan TB Lini 1, lakukan biakan dan uji kepekaan.
- 7) Pengobatan standar TB MDR segera diberikan kepada semua pasien TB RR, tanpa menunggu hasil pemeriksaan uji kepekaan OAT lini 1 dan lini 2 keluar. Jika hasil resistensi menunjukkan MDR, lanjutkan pengobatan TB MDR. Bila ada tambahan resistensi terhadap OAT lainnya, pengobatan harus disesuaikan dengan hasil uji kepekaan OAT.
- 8) Pemeriksaan uji kepekaan menggunakan metode LPA (*Line Probe Assay*) Lini-2 atau dengan metode konvensional.

- 9) Pengobatan TB pre XDR/ TB XDR menggunakan paduan standar TB pre XDR atau TB XDR atau menggunakan paduan obat baru.
- 10) Pasien dengan hasil TCM M.tb negatif, lakukan pemeriksaan foto toraks. Jika gambaran foto toraks mendukung TB dan atas pertimbangan dokter, pasien dapat didiagnosis sebagai pasien TB terkonfirmasi klinis. Jika gambaran foto toraks tidak mendukung TB kemungkinan bukan TB, dicari kemungkinan penyebab lain.

**b. Faskes yang tidak mempunyai Alat Tes Cepat Molukuler (TCM) TB**

- 1) Faskes yang tidak mempunyai alat TCM dan kesulitan mengakses TCM, penegakan diagnosis TB tetap menggunakan mikroskop.
- 2) Jumlah contoh uji dahak untuk pemeriksaan mikroskop sebanyak 2 (dua) dengan kualitas yang bagus. Contoh uji dapat berasal dari dahak Sewaktu-Sewaktu atau Sewaktu-Pagi.
- 3) BTA (+) adalah jika salah satu atau kedua contoh uji dahak menunjukkan hasil pemeriksaan BTA positif. Pasien yang menunjukkan hasil BTA (+) pada pemeriksaan dahak pertama, pasien dapat segera ditegakkan sebagai pasien dengan BTA (+)
- 4) BTA (-) adalah jika kedua contoh uji dahak menunjukkan hasil BTA negatif. Apabila pemeriksaan secara mikroskopis hasilnya negatif, maka penegakan diagnosis TB dapat dilakukan secara klinis menggunakan hasil pemeriksaan klinis dan penunjang (setidak-tidaknya pemeriksaan foto toraks) yang sesuai dan ditetapkan oleh dokter.
- 4) Apabila pemeriksaan secara mikroskopis hasilnya negatif dan tidak memiliki akses rujukan (radiologi/TCM/biakan) maka dilakukan pemberian terapi antibiotika spektrum luas (Non OAT dan Non kuinolon) terlebih dahulu

selama 1-2 minggu. Jika tidak ada perbaikan klinis setelah pemberian antibiotik, pasien perlu dikaji faktor risiko TB. Pasien dengan faktor risiko TB tinggi maka pasien dapat didiagnosis sebagai TB Klinis. Faktor risiko TB yang dimaksud antara lain:

- a) Terbukti ada kontak dengan pasien TB
- b) Ada penyakit komorbid: HIV, DM
- c) Tinggal di wilayah berisiko TB: Lapas/Rutan, tempat penampungan pengungsi, daerah kumuh, dll.

**c. Diagnosis TB ekstraparu:**

- 1) Gejala dan keluhan tergantung pada organ yang terkena, misalnya kaku kuduk pada Meningitis TB, nyeri dada pada TB pleura (Pleuritis), pembesaran kelenjar limfe superfisial pada limfadenitis TB serta deformitas tulang belakang (gibbus) pada spondilitis TB dan lain-lainnya.
- 2) Diagnosis pasti pada pasien TB ekstra paru ditegakkan dengan pemeriksaan klinis, bakteriologis dan atau histopatologis dari contoh uji yang diambil dari organ tubuh yang terkena.
- 3) Pemeriksaan mikroskopis dahak wajib dilakukan untuk memastikan kemungkinan TB Paru.
- 4) Pemeriksaan TCM pada beberapa kasus curiga TB ekstraparu dilakukan dengan contoh uji cairan serebrospinal (*Cerebro Spinal Fluid/CSF*) pada kecurigaan TB meningitis, contoh uji kelenjar getah bening melalui pemeriksaan Biopsi Aspirasi Jarum Halus/BAJAH (*Fine Needle Aspirate Biopsy/FNAB*) pada pasien dengan kecurigaan TB kelenjar, dan contoh uji jaringan pada pasien dengan kecurigaan TB jaringan lainnya.

#### d. Diagnosis TB Resistan Obat:

Seperti juga pada diagnosis TB maka diagnosis TB-RO juga diawali dengan penemuan pasien terduga TB-RO

##### 1) Terduga TB-RO

Terduga TB-RO adalah pasien yang memiliki risiko tinggi resistan terhadap OAT, yaitu pasien yang mempunyai gejala TB yang memiliki riwayat satu atau lebih di bawah ini:

- a) Pasien TB gagal pengobatan Kategori 2.
- b) Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan.
- c) Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua paling sedikit selama 1 bulan.
- d) Pasien TB gagal pengobatan kategori 1.
- e) Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi setelah 2 bulan pengobatan.
- f) Pasien TB kasus kambuh (relaps), dengan pengobatan OAT kategori 1 dan kategori 2.
- g) Pasien TB yang kembali setelah *loss to follow-up* (lalai berobat/default).
- h) Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB- RO, termasuk dalam hal ini warga binaan yang ada di Lapas/Rutan, hunian padat seperti asrama, barak, buruh pabrik.

i) Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak respons secara bakteriologis maupun klinis terhadap pemberian OAT, (bila pada penegakan diagnosis awal tidak menggunakan TCM TB).

## 2) Pasien dengan risiko rendah TB RO

Selain 9 kriteria di atas, kasus TB RO dapat juga dijumpai pada kasus TB baru, sehingga pada kasus ini perlu juga dilakukan penegakan diagnosis dengan TCM TB jika fasilitas memungkinkan. Pada kelompok ini, jika hasil pemeriksaan tes cepat memberikan hasil TB RR, maka pemeriksaan TCM TB perlu dilakukan sekali lagi untuk memastikan diagnosisnya. Diagnosis TB-RO ditegakkan berdasarkan pemeriksaan uji kepekaan *M. Tuberculosis* menggunakan metode standar yang tersedia di Indonesia yaitu metode tes cepat molekuler TB dan metode konvensional. Saat ini metode tes cepat yang dapat digunakan adalah pemeriksaan molekuler dengan Tes cepat molekuler TB (TCM) dan *Line Probe Assay* (LPA). Sedangkan metode konvensional yang digunakan adalah *Lowenstein Jensen* (LJ) dan MGIT.

### 2.2.2.10 Management

Untuk obat tuberculosis ini dibagi menjadi dua lini, lini pertama digunakan untuk menggambarkan obat pilihan utama (isoniazid, etambutol, rifampisin dan pirazinamid). Ketika terdapat resistensi terhadap obat lini pertama digunakan obat line kedua (*para*-Aminosalicylic acid, Ethionamide, Cycloserine, Fluroquinolones).

Pada pendekatan dengan kasus baru memulai pasien dengan obat lini pertama ketika masih menunggu hasil tes kerentanan. Ketika hasilnya keluar, rejimen disesuaikan dengan dua atau tiga agen yang dibuktikan dengan uji kerentanan untuk aktif terhadap isolat pasien.

Isoniazid dan rifampisin aktif melawan organisme intra dan ekstraseluler, dan pirazinamid bekerja pada pH asam yang ditemukan di dalam sel. Penggunaan streptomisin, antibiotik pertama yang aktif melawan *M. tuberculosis*, sekarang dibatasi oleh resistensi dan toksisitas. Fluoroquinolon, seperti ciprofloxacin dan ofloxacin, aktif melawan *M. tuberculosis* dan menembus dengan baik ke dalam sel yang terinfeksi. Mereka dalam pengobatan TB cukup berperan tetapi membutuhkan evaluasi klinis lebih lanjut. Isoniazid dan etambutol bekerja pada elemen asam mikolik (isoniazid) dan LAM (etambutol) dari sintesis dinding sel mikobakteri. Sasaran molekuler agen-agen lain belum ditentukan kecuali untuk agen antibakteri umum (rifampisin, streptomisin, dan fluoroquinolon).

Karena bakteri yang tinggi dan lamanya terapi anti-*M. tuberculosis*, kemunculan resistensi selama perawatan menjadi perhatian yang lebih besar dari pada dengan infeksi bakteri yang lebih akut. Persentase infeksi baru dengan strain yang resistan terhadap obat lini pertama bervariasi antara 5% dan 15%, meningkat terutama mereka yang telah diobati sebelumnya. Sering terjadinya multidrug-resistant (MDR-TB) yang resisten terhadap isoniazid dan rifampisin, yang menjadi andalan pengobatan utama. TB-MDR sekarang mewakili hampir 5% dari kasus di seluruh dunia, dan lebih dari setengahnya terkonsentrasi di tiga negara, Cina, India, dan Federasi Rusia.

Durasi terapi bervariasi, berdasarkan beberapa factor klinis biasanya 6 sampai 9 bulan. Pada pasien yang resisten terhadap satu atau lebih obat, dan pada orang yang terkena infeksi HIV, butuh pengobatan yang lebih intensif dan cukup lama. Kemotrapi untuk TBC adalah salah satu intervensi pengobatan yang paling berhasil dan hemat biaya. Kegagalan yang paling sering karna kurangnya kepatuhan pasien, adanya organisme resisten atau keduanya.<sup>9</sup>

### 2.1.3 Sinar Matahari

Sinar Matahari mengandung radiasi ultra violet (UV) yang tidak dapat dilihat dan dirasakan secara langsung. Berdasarkan penelitian Setati tahun 2008, menyatakan intensitas ultraviolet B (UVB) sinar matahari adalah rendah pada pukul 07.00 pagi, meningkat pada jam-jam berikutnya sampai dengan pukul 11.00; setelah pukul 11.00 intensitas ini relatif stabil dan tinggi sampai dengan pukul 14.00 untuk kemudian menurun, dan pada pukul 16.00 mencapai intensitas yang sama dengan pada pukul 07.00.<sup>6</sup> Radiasi ultraviolet (UV) dari matahari dapat dibedakan menjadi tiga jenis yaitu sinar ultraviolet A (UVA) dengan panjang gelombang 320-400nm, sinar ultra violet B (UV B) dengan panjang gelombang 290-320 nm, dan sinar ultraviolet C (UVC) dengan panjang gelombang 200-290nm. Ketika matahari berada di bawah garis horizontal (pagi atau sore), sinar matahari yang dipancarkan hanya ultraviolet A (UVA) dan hanya sedikit sinar ultraviolet B (UVB). Hal ini yang menjadi dianjurkannya berjemur pada pukul 09.00-11.00.

Dimana sinar violet dari matahari ini memiliki manfaat yang baik, salah satunya adalah untuk memenuhi kolekalsiferol (vitamin D3). Kolekalsiferol ini

berperan dalam metabolisme pembentukan tulang dan juga pertahanan sistem imun tubuh. Sinar matahari dapat meningkatkan sistem imun karena dapat merangsang sel T. Sel T merupakan salah satu sel yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh dan sel ini juga memiliki peranan penting melawan infeksi dalam tubuh manusia.

Selain itu, radiasi sinar UV dalam waktu yang cukup dan rutin dapat digunakan untuk terapi penyakit tuberkulosis, psoriasis, dan vitiligo. Tetapi jika radiasi yang berlebihan dapat mengakibatkan efek yang merugikan pada manusia. Ketika kulit yang terkena paparan sinar matahari secara terus-menerus dapat merubah struktur dan komposisi serta dapat menyebabkan timbulnya stress oksidatif pada kulit. Efek nyatanya dapat terlihat perubahan-perubahan jangka pendek yang bersifat akut seperti pigmentasi, eritema, fotosensitivitas, bahkan efek jangka panjang seperti penuaan dini dan keganasan atau kanker kulit.<sup>6,17</sup>

#### **2.1.4 Tes Cepat Molekular**

Pemeriksaan TCM adalah pemeriksaan molekular dalam waktu 2 jam menggunakan alat GenXpert dengan sistem otomatis yang mengintegrasikan proses purifikasi spesimen, amplifikasi asam nukleat, dan deteksi sekuen target sehingga dapat mengidentifikasi mutasi pada gen *rpoB* yang menyebabkan resistansi MTB terhadap rifampisin dan keberadaan MTB, dengan tujuan memberikan terapi dini yang akurat dan dapat mengurangi insiden TB secara umum. Pemeriksaan TCM dapat menemukan DNA MTB kompleks secara kualitatif dari spesimen langsung, bisa dari dahak ataupun non dahak. Hasil pemeriksaan TCM keluar secara cepat dan akurat, namun tidak dapat digunakan sebagai monitoring pada saat terapi.<sup>22</sup>

Interpretasi TCM yaitu:<sup>23</sup>

1. MTB Negatif
2. MTB Positif Sensitif Rifampisin (Low, medium, dan High)
3. MTB Positif Resisten Rifampisin

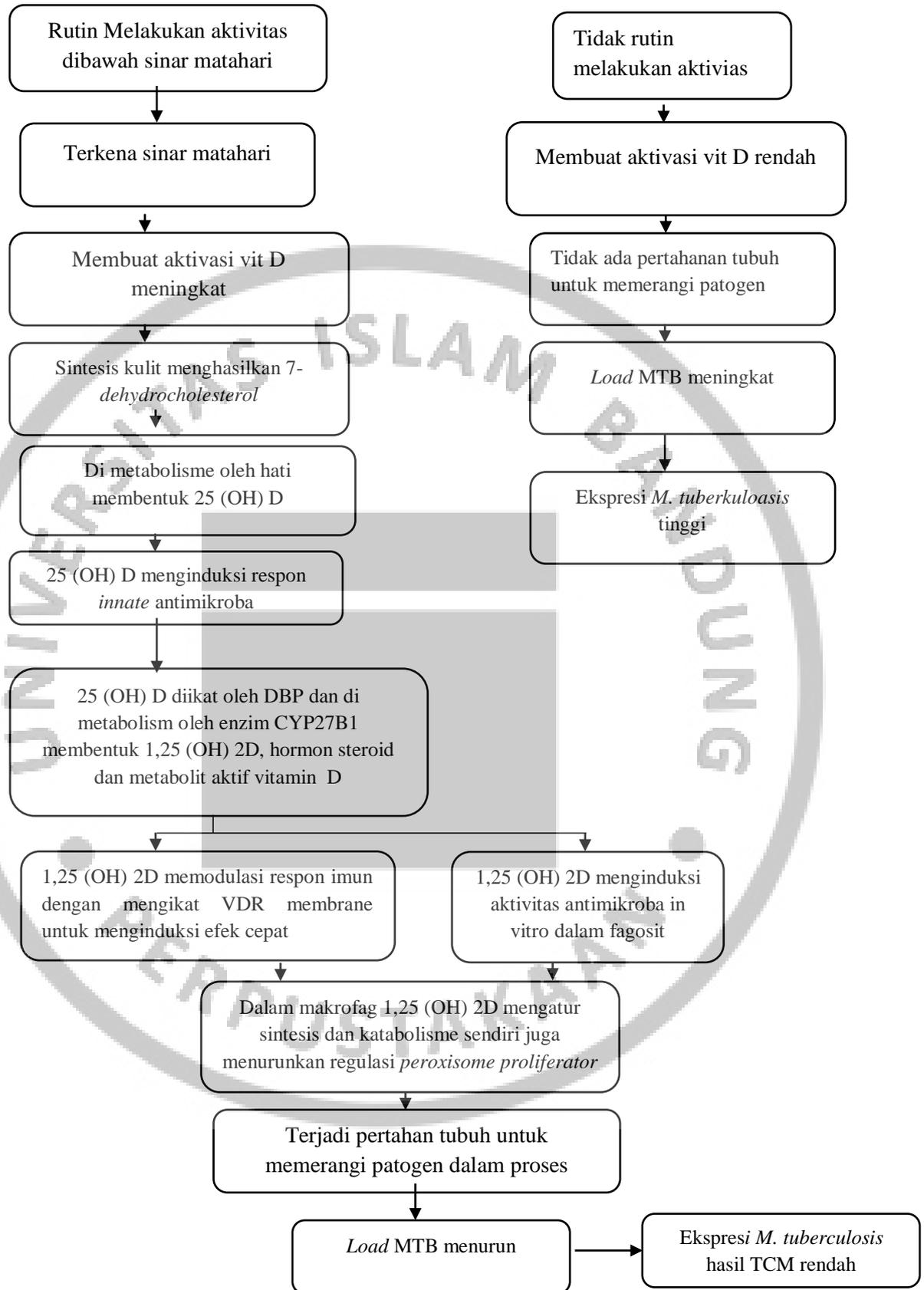
Kemampuan tes diagnostik apa pun yang menggunakan spesimen dahak untuk mendeteksi TB tergantung pada kualitas spesimen yang dikumpulkan; Oleh karena itu, seorang individu dengan hasil negatif dari TCM masih dapat menderita TB. Seseorang yang masih dicurigai menderita TB setelah pemeriksaan TCM negatif, memerlukan manajemen klinis lebih lanjut dan tes diagnostik lainnya, termasuk pemeriksaan TCM yang diulang menggunakan spesimen dahak yang berbeda.<sup>23</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh kompleks *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat menyerang paru, tetapi dapat menyerang bagian tubuh yang lainnya. Melakukan aktivitas secara rutin terutama pada waktu pukul 08-10 dapat terjadinya aktivasi vitamin D yang meningkat. Dimana vitamin D bisa didapatkan dengan melakukan aktivitas. Peranan pertama vitamin D pada respon imun *innate* berfungsi sebagai imunodulator yang dapat mengaktifasi makrofag sehingga mampu meningkatkan kemampuan untuk memerangi patogen. Peranan selanjutnya vitamin D adalah pada respon imun adaptif dalam proses diferensiasi makrofag untuk jalur antimikroba. Hasil metabolisme vitamin D dikenal berfungsi menginduksi aktivitas antimikroba in

vitro dalam fagosit *mononuclear* makrofag, dendritik, dan sel T melalui penurunan regulasi *peroxisome proliferator-Activated reseptor- $\gamma$*  yang diperlukan untuk pertumbuhan MTB. Vitamin D merupakan salah satu mikro nutrisi yang berperan dalam sistem imun. Pro vitamin D pada kulit manusia diaktivasi oleh sinar UVB dari matahari melalui sintesis kulit sebagai hasil dari aksi radiasi ultraviolet B matahari pada *7-dehydrocholesterol* dalam kulit.





**Gambar 2.2** Bagan Kerangka Pemikiran