

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1 Kajian Pustaka

##### 2.1.1 *Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium* adalah bakteri berbentuk batang bersifat aerob yang tidak membentuk spora. *Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri yang berbentuk batang dengan ukuran  $0.4 \times 3 \mu\text{m}$  bila dilihat dalam jaringan, namun, pada media buatan, tampak *coccoid* berbentuk filament-filamen. *Mycobacterium* tidak dapat diklasifikasikan menjadi gram positif ataupun gram negative, tetapi dikarakterisasi ke dalam bakteri tahan asam. Ketahanan asam bergantung pada integritas *waxy envelope* bakterinya. Untuk mengidentifikasi bakteri tahan asam digunakan pewarnaan teknik Ziehl-Neelsen.<sup>12</sup>

Media utama untuk mengkultur terdiri dari media yang selektif dan non-selektif. Media selektif memiliki antibiotik untuk mencegah pertumbuhan berlebih dari bakteri dan jamur yang mengkontaminasi. Media-media yang digunakan yaitu media agar semisintetik, media *inspissated egg*, dan media *broth*.<sup>12</sup>

*Mycobacterium* adalah aerob obligat dan mendapatkan energi dari oksidasi karbon sederhana. Peningkatan tekanan  $\text{CO}_2$  mendukung pertumbuhan bakteri ini. Kecepatan pertumbuhan *mycobacterium* lebih lambat dibanding kebanyakan bakteri.

*Mycobacterium* dengan bentuk *saprophytic* cenderung tumbuh lebih cepat dan kurang tahan asam dibandingkan dengan bentuk yang patogenik.<sup>12</sup>

*Mycobacterium* cenderung lebih resisten terhadap agen-agen kimiawi dibandingkan bakteri lain karena permukaannya bersifat hidrofobik dan pertumbuhannya yang bergumpal. *Tuberculum bacilli* tahan kekeringan dan bertahan hidup dalam periode lama pada sputum yang kering.<sup>12</sup>

Dinding sel *tuberculli bacilli* mengandung unsur-unsur lipid, protein, dan polisakarida. Dinding sel *mycobacterium* dapat menyebabkan tertundanya reaksi hipersensitivitas dan resistensi terhadap infeksi.<sup>12</sup>

### 2.1.2 Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang penularannya melalui udara disebabkan oleh kompleks *M. tuberculosis*. Selain di dalam paru, *M. tuberculosis* juga dapat menyebabkan penyakit di luar paru. Infeksi *M. tuberculosis* dapat berkembang dari keadaan infeksi tuberkulosis laten (tidak bergejala dan tidak dapat menularkan) sampai tuberkulosis aktif, yaitu keadaan menular di mana pasien menunjukkan gejala-gejala khas seperti batuk terus menerus, batuk berdarah, demam, keringat malam, kelelahan, penurunan selera makan, dan penurunan berat badan. Namun, beberapa pasien dengan tuberkulosis aktif dan kultur positif bisa bersifat tidak bergejala, atau yang disebut tuberkulosis subklinik. Keadaan menular hanya dapat terjadi pada bakteri tuberkulosis yang aktif.<sup>13</sup>

#### 2.1.2.1 Faktor Risiko

Beberapa faktor dapat menyebabkan kejadian Tuberkulosis berdasarkan studi epidemiologi, terdiri dari pejamu (*host*), penyebab (*agent*), dan lingkungan (*environment*).<sup>4</sup>

a) *Host*

1) Kondisi immunosupresi

Koinfeksi HIV adalah faktor risiko terbesar untuk perkembangan penyakit tuberkulosis aktif. Koinfeksi HIV sangat meningkatkan kemungkinan reaktivasi infeksi tuberkulosis laten dan meningkatkan pengembangan tuberkulosis cepat setelah infeksi primer atau infeksi ulang dengan tuberkulosis umumnya menghasilkan penyebaran luas yang menyebabkan *extrapulmonary tuberculosis* (EPTB).<sup>4</sup>

2) Malnutrisi

Penelitian memperlihatkan malnutrisi (baik mikro dan makro defisiensi) meningkatkan risiko tuberkulosis karena gangguan pada respon imun. Penyakit tuberkulosis itu sendiri dapat membuat *malnourishment* karena penurunan nafsu makan dan perubahan metabolisme.

3) Usia muda

Kelompok usia muda seperti anak-anak memiliki faktor risiko tertinggi terinfeksi tuberkulosis dan penyakit bila dibandingkan dengan kelompok usia lain. Namun, insidensi tuberkulosis paru biasanya mengenai usia dewasa. Hal ini disebabkan karena penyakit tuberkulosis paru pada orang dewasa sebagian besar terjadi pada individu yang telah mendapatkan infeksi primer pada waktu kecil dan tidak ditangani dengan baik. Anak-anak dengan infeksi primer sebelum 2 tahun atau setelah 10 tahun berada pada peningkatan risiko untuk pengembangan penyakit. Risiko tertinggi untuk kematian terkait tuberkulosis setelah infeksi primer terjadi selama masa bayi. Risiko menurun menjadi 1% antara 1 dan 4 tahun, sebelum naik menjadi lebih dari 2% dari 15 hingga 25 tahun.<sup>4</sup>

#### 4) Diabetes

Diabetes terbukti dapat meningkatkan risiko terinfeksi tuberkulosis 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 dalam neutrophil di pasien diabetes dianggap berperan dalam meningkatkan kecenderungan pasien diabetes untuk mengembangkan tuberkulosis aktif.<sup>4</sup>

#### 5) Merokok

Adanya gangguan pembersihan sekresi mukosa, berkurangnya kemampuan fagositosis makrofag alveolar, dan penurunan respons imun dan / atau limfopenia CD4<sup>+</sup> karena nikotin dalam rokok menjadi alasan untuk peningkatan kerentanan terserangnya infeksi tuberkulosis.<sup>4</sup>

#### 6) Alkohol

Orang yang mengonsumsi alkohol menyebabkan terjadinya perubahan dalam sistem kekebalan tubuh, khususnya dalam mengubah molekul pensinyalan yang bertanggung jawab untuk produksi sitokin sehingga menjadi alasan untuk peningkatan kerentanan terserangnya infeksi tuberkulosis.<sup>4</sup>

#### 7) Tingkat Pendidikan

Tingkat pendidikan yang rendah dihubungkan dengan rendahnya tingkat kewaspadaan terhadap penularan tuberkulosis paru. Tingkat pendidikan juga mempengaruhi terhadap pengetahuan seseorang diantaranya mengenai lingkungan khususnya paparan sinar matahari yang sangat berpengaruh pada system imun

seseorang dan rumah yang mendukung kesehatan, serta kesadaran akan perilaku sehat dan bersih.<sup>4</sup>

**b) Agent**

1) *Bacillary Load*

Kasus tuberkulosis paru dengan BTA positif lebih menular daripada yang lain. Pasien BTA positif yang tidak diobati dapat menginfeksi sekitar 10 orang per tahun, dan setiap kasus BTA positif dapat menyebabkan dua kasus baru tuberkulosis, setidaknya satu di antaranya akan menular.<sup>4</sup>

2) *Proximity to an Infectious Case*

Kontak erat dengan pasien tuberkulosis paru dapat menular termasuk kontak rumah tangga dan pemberi perawatan / petugas kesehatan berisiko lebih tinggi terinfeksi *M. tuberculosis* dan pengembangan tuberkulosis aktif primer.<sup>4</sup>

3) *Virulence*

Infeksi tuberkulosis normalnya terjadi dalam paru-paru oleh pembentukan granuloma di mana makrofag yang teraktivasi dan sel-sel imun lainnya mengelilingi lokasi infeksi untuk membatasi kerusakan jaringan dan penyebaran mikobakteri. Sebagian besar gen virulensi mengkode enzim-enzim beberapa jalur lipid, protein permukaan sel, regulator, dan protein sistem transduksi sinyal. Gen virulensi lainnya terlibat dalam kelangsungan hidup mikobakterium di dalam lingkungan makrofag *host* yang agresif.<sup>2</sup>

Dapat dilihat bahwa mikobakterium memiliki sedikit faktor virulensi yang khas pada patogen lain, seperti toksin. Determinan virulensi mikobakterium yaitu (1) metabolisme asam lemak, termasuk katabolisme kolesterol, (2) protein *cell*

*envelope*, termasuk protein dinding sel, lipoprotein, dan sistem sekresi, (3) protein-protein yang menghambat efek antimikroba makrofag, (4) protein kinase, (5) protease, (6) protein *metal-transporter*, (7) regulor ekspresi gen, (8) protein dengan fungsi yang tidak diketahui, dan (9) protein virulensi lainnya.<sup>2</sup>

### c) Lingkungan

#### 1) Polusi udara dalam ruangan

Di negara-negara berkembang, persentase penggunaan bahan bakar padat untuk memasak adalah lebih dari 80%. Asap kayu bakar atau biomassa sebelumnya telah diakui sebagai faktor risiko independen untuk penyakit tuberkulosis.<sup>4</sup>

#### 2) Pekerja

Pekerja kesehatan meningkatkan risiko terpajan tuberkulosis sehingga risiko terkena tuberkulosis pun semakin tinggi.<sup>4</sup>

#### 3) Sosioekonomi dan Faktor Kebiasaan

Urbanisasi yang cepat di negara-negara berkembang dan status sosial ekonomi individu juga telah terbukti memiliki pengaruh terhadap kerentanan seseorang terhadap infeksi. Orang dengan status sosial ekonomi rendah cenderung terpapar beberapa faktor risiko (termasuk gizi buruk, polusi udara dalam ruangan, alkohol, dll.) yang meningkatkan risiko mereka terhadap tuberkulosis.<sup>4</sup>

#### 4) Masalah Sistem Kesehatan

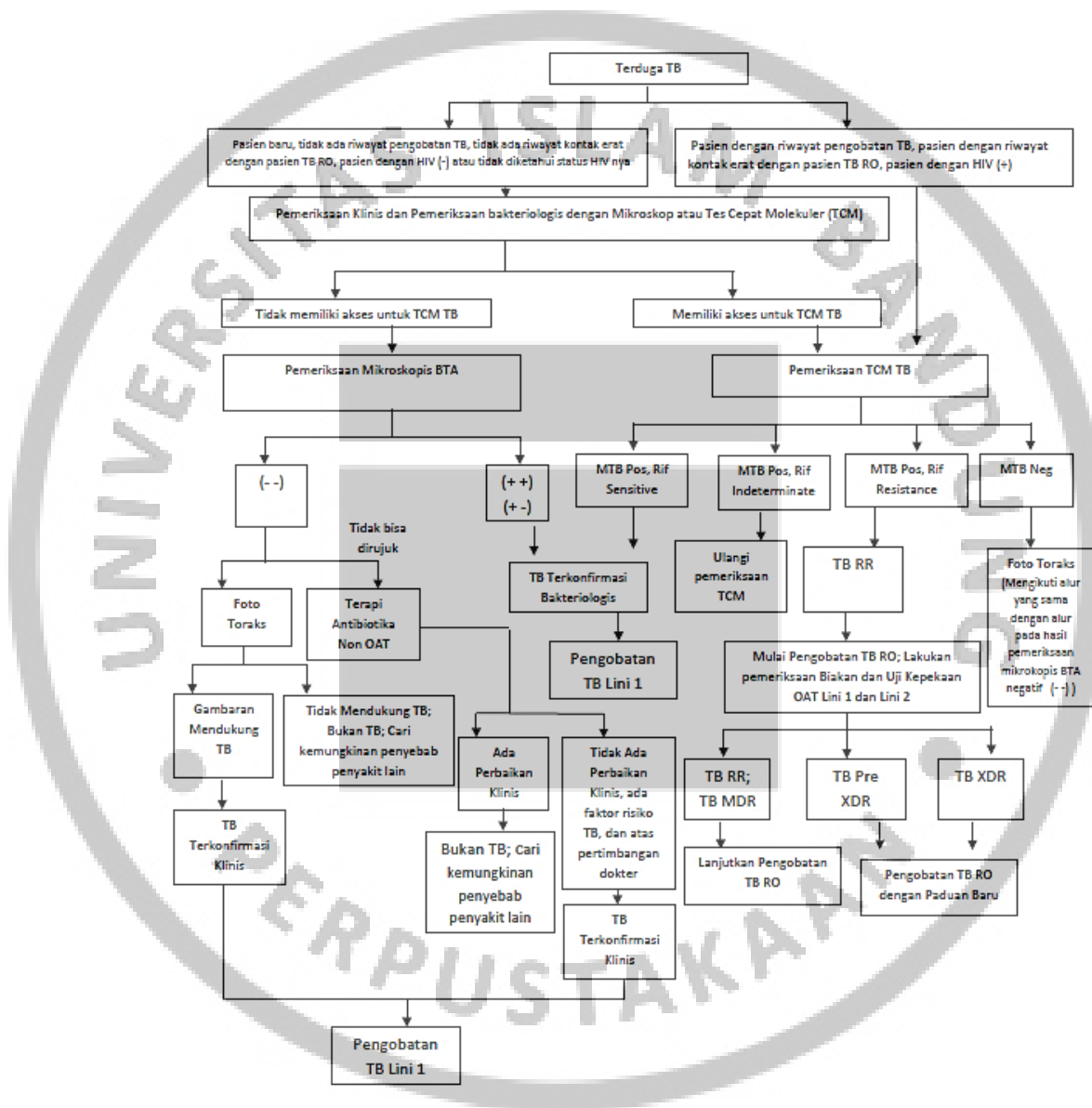
Masalah sistem kesehatan, seperti keterlambatan diagnosis dan pengobatan, meningkatkan durasi di mana kasus aktif menular, sehingga mempertahankan kejadian penularan tuberkulosis.<sup>4</sup>

### 2.1.2.2 Patogenesis

Jalur masuk *M. tuberculosis* adalah melalui saluran respirasi dengan inhalasi, kemudian ditranslokasikan ke saluran respiratori bagian bawah sehingga akan bertemu dengan sel yang dominan diinfeksi yaitu makrofag alveolar. Sel-sel makrofag alveolar akan melakukan fagositosis yang dimediasi oleh reseptor-reseptor berbeda. Setelah difagosit, *M. tuberculosis* secara aktif akan menggagalkan proses fusi fagosom dengan lisosom, sehingga terjadi *survival*. *Mycobacterium tuberculosis* mengganggu membran fagosom sehingga dapat menyebabkan keluarnya produk-produk bakteri termasuk DNA *mycobacterium* ke dalam sitosol makrofag. *Mycobacterium tuberculosis* akan meningkatkan akses ke interstisium paru, di mana proses infeksi berkembang. Terdapat dua kemungkinan cara *M. tuberculosis* masuk ke parenkim paru, pertama, secara langsung menginfeksi sel-sel epitel, dan ke dua, terjadinya transmigrasi makrofag yang telah terinfeksi *M. tuberculosis* melalui epitelium. Karena masuknya *M. tuberculosis* ke parenkim paru, respon multiselular inang yang disebut granuloma kemudian dikerahkan ke situs infeksi. Baik sel dendritik yang sudah terinfeksi ataupun monosit inflamatori, akan membawa *M. tuberculosis* ke sel T kelenjar getah bening. Pada pasien yang terinfeksi HIV, jumlah CD4<sup>+</sup> sel T berkurang sehingga menjadi faktor risiko progresi dari infeksi *M. tuberculosis* menjadi penyakit tuberkulosis aktif. Di dalam granuloma, bakteri terus bereplikasi sampai jumlahnya semakin banyak dan menyebabkan granuloma gagal menahan infeksi sehingga bakteri dapat menyebar ke organ lain termasuk ke otak. Pada fase ini *M. tuberculosis* dapat masuk ke aliran darah atau masuk kembali ke

saluran respiratori untuk dirilis. Inang yang terinfeksi jadi infeksius, memiliki gejala, dan penyakit tuberkulosis aktif.<sup>13</sup>

### 2.1.2.3 Diagnostik



**Gambar 2.1 Alur Diagnosis Tuberkulosis**

Dikutip dari: Permenker No. 67 tahun 2016<sup>14</sup>



Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia no. 67 tahun 2016, alur diagnosis tuberkulosis menggunakan prinsip:

- a) Diagnosis tuberkulosis paru pada orang dewasa harus ditegakkan terlebih dahulu dengan pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis yang dimaksud adalah pemeriksaan mikroskopis, tes cepat molekuler tuberkulosis dan biakan.
- b) Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) digunakan untuk menegaskan diagnosis tuberkulosis, sedangkan pemantauan kemajuan pengobatan tetap dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis.
- c) Tidak dibenarkan mendiagnosis tuberkulosis hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang spesifik pada tuberkulosis paru, sehingga dapat menyebabkan terjadi *overdiagnosis* ataupun *underdiagnosis*.
- d) Tidak dibenarkan mendiagnosis tuberkulosis dengan pemeriksaan serologis.<sup>14</sup>

Pilihan alat diagnostik bergantung pada tujuan uji, yaitu mendeteksi infeksi tuberkulosis laten, penyakit tuberkulosis aktif, atau resistensi obat. Untuk mengidentifikasi infeksi tuberkulosis laten terdapat dua uji, yaitu *Tuberculin Skin Test* (TST) dan *Interferon-Gamma Release Assay* (IGRA). *Tuberculin Skin Test* dilakukan menggunakan teknik mantoux yang terdiri dari injeksi 5 *tuberculin unit* (5TU) atau *purified protein derivate* (PPD) intradermal. Pada individu yang memiliki *cell-mediated* imun, reaksi hipersensitivitas tertunda akan muncul dalam 48-72 jam. Interpretasi dari uji TST memperhitungkan ukuran indurasi, *pre-test* probabilitas

infeksi *M. tuberculosis*, dan risiko pengembangan penyakit tuberkulosis aktif. Kebanyakan individu dengan hasil tes TST positif tidak berprogres menjadi penyakit tuberkulosis aktif. Sedangkan IGRA adalah tes darah in vitro untuk respon imun *cell-mediated*. *Interferon-Gamma Release Assay* mengukur pelepasan sel T oleh IFN $\gamma$  diakibatkan stimulasi antigen RD1 yang bersifat lebih spesifik terhadap *M. tuberculosis* dibandingkan PPD.<sup>13</sup>

Diagnosis penyakit tuberkulosis aktif dapat dilakukan dengan empat teknologi utama, yaitu teknik pencitraan (*X-ray* dada dan *PET-CT*), mikroskop (apus sputum), metode berdasarkan kultur, dan uji molekular. Radiografi dada didirikan untuk uji *screening*, melihat lesi paru-paru. Untuk diagnosis dibutuhkan pemeriksaan mikrobiologi. Karena spesifisitas *x-ray* kurang, abnormalitas *x-ray* harus diikuti uji mikrobial. Untuk uji molecular WHO merekomendasikan *Xpert MTB/RIF* yang didasari teknologi *GeneXpert* otomatis.<sup>13</sup>

#### 2.1.2.4 Pengobatan

Pasien tuberkulosis aktif harus ditatalaksana dengan multi agen untuk mencapai *bacterial clearance*, mengurangi risiko transmisi, dan pencegahan terjadinya resistensi obat. Obat-obatan untuk menangani tuberkulosis diklasifikasikan ke dalam lini pertama dan lini kedua, di mana lini pertama terdiri dari isoniazid, rifampisin, *pyrazinamide*, dan *ethambutol*. Turunan rifampisin; rifapentin dan rifabutin juga dipertimbangkan di antara obat lini pertama. Sedangkan lini kedua terdiri dari Streptomisin aminoglikosida, kanamisin, dan amikasin; polipeptida kapreomisin; asam p-aminosalisilat; *cycloserine*; *thioamides ethionamide* dan *prothionamide*; dan

beberapa fluoroquinolon. Empat regimen pengobatan direkomendasikan untuk pasien dengan penyakit rentan terhadap obat, pengobatan bersifat individual berdasarkan kondisi klinis masing-masing pasien. Empat regimen ini dilakukan pada fase 2 bulan pertama kemudian diikuti fase lanjutan yaitu 4 atau 7 bulan. Pengobatan awal biasanya bersifat empiris, dan untuk mencegah adanya resistensi obat serta memaksimalkan efektivitas pengobatan, fase awal pengobatan harus termasuk 4 obat-obatan yang telah disebutkan di atas.<sup>15</sup>

#### 2.1.2.5 *Follow Up* Pengobatan TB dan Konversi Sputum

Negara Indonesia secara nasional menerapkan strategi DOTS untuk pengendalian tuberkulosis sejak tahun 1995 untuk memastikan pasien menyelesaikan pengobatan sesuai ketentuan sampai dinyatakan sembuh. Adapun strategi DOTS terdiri dari 5 komponen, yaitu

- 1) Komitmen politis yang berkesinambungan,
- 2) Penemuan kasus melalui pemeriksaan dahak mikroskopis yang terjamin mutunya,
- 3) Pengobatan standar dengan *supervise* dan dukungan bagi pasien,
- 4) Keteraturan penyediaan obat yang dijamin kualitasnya
- 5) Sistem pencatatan dan pelaporan yang mampu memberikan penilaian terhadap hasil pengobatan pasien dan kinerja keseluruhan program.<sup>6</sup>

Studi bakteriologi adalah metode yang superior untuk melihat respon dari pengobatan yang telah dilakukan pada pasien tuberkulosis paru dengan apus sputum positif BTA. Saat ini proses *follow up* dilakukan pada akhir bulan ke dua, empat, dan

enam dari pengobatan dengan studi apus sputum untuk melihat basil tahan asam (BTA). Pasien yang masih belum mengalami konversi dalam waktu lima bulan pengobatan dapat dikatakan mengalami kegagalan pengobatan. Negativitas apus sputum adalah tanda yang mengindikasikan adanya reaksi terhadap pengobatan obat anti tuberkulosis. Konversi sputum menjadi negatif adalah penanda atau *marker* terbaik untuk mengevaluasi reaksi dari pengobatan.<sup>16</sup>

Konversi kultur sputum merupakan salah satu indikator dari keberhasilan pengobatan tuberkulosis paru secara bakteriologis. Pengobatan tuberkulosis paru yang adekuat akan memberikan hasil negatif bakteri *M. tuberculosis* pada kultur sputum penderita tuberkulosis setelah masa dua bulan pengobatan.<sup>17</sup>

### **2.1.3 Konversi Sputum dan Karakteristik Pasien Tuberkulosis**

Keberhasilan pengendalian tuberkulosis paru bergantung pada pencegahan transmisi *Mycobacterium tuberculosis* yang segera dan efektif dari pasien yang infeksius. Sterilisasi sputum merupakan indeks utama keberhasilan pengobatan dan ketidakefektifan pasien rendah, dan digunakan untuk menentukan/menetapkan waktu untuk isolasi penyebaran udara pada pasien rawat jalan dan pasien rawat inap.<sup>18</sup>

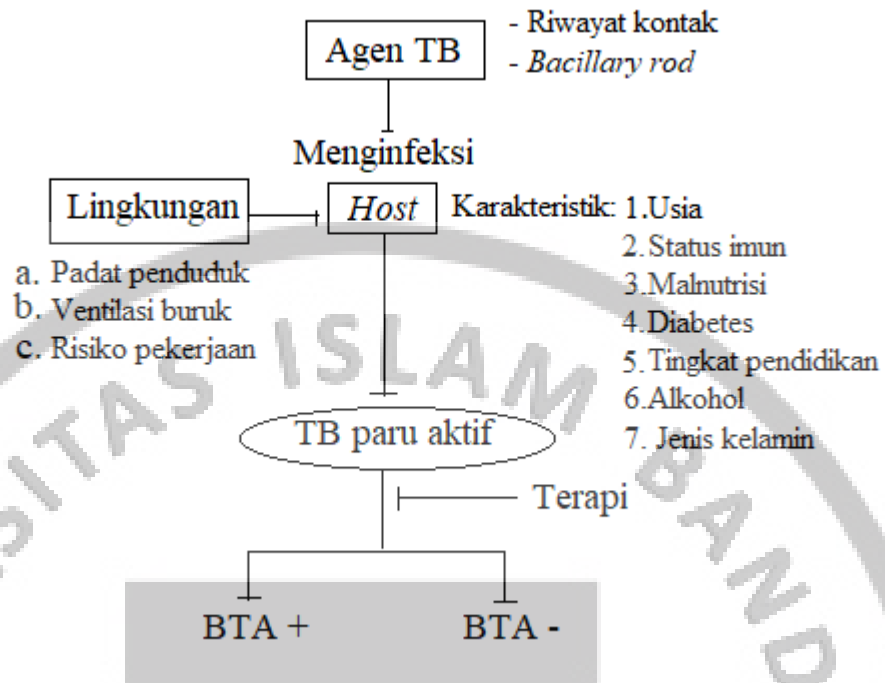
Apus dahak mikroskopik dikatakan lebih cepat, lebih sederhana, dan lebih murah untuk dilakukan dibandingkan kultur, dan sudah banyak digunakan untuk mendiagnosis dan menatalaksana.<sup>18</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran

Berdasarkan teori-teori yang berkaitan dengan faktor risiko penyakit tuberkulosis dan konversi sputum, maka dapat dibuat kerangka pemikiran sebagai berikut.

Seorang individu memiliki multi faktor risiko terpapar tuberkulosis yang berbeda dengan individu lain, baik dari segi *host*, *agent*, dan lingkungan.<sup>4</sup> Faktor-faktor risiko tersebut dibentuk oleh karakteristik yang dimiliki pasien tuberkulosis, seperti Riwayat kontak, *bacterial load*, usia, jenis kelamin, status imun, malnutrisi, diabetes, tingkat pendidikan, alkohol, rokok, lingkungan padat penduduk, ventilasi buruk, dan risiko pekerjaan.<sup>4</sup> Pasien yang didiagnosis tuberkulosis akan menjalankan pengobatan sesuai program DOTS dan melakukan *follow up* dengan dilakukan tes ulang sputum sehingga didapatkan apakah hasilnya konversi atau tidak konversi.

Kerangka pemikiran yang sudah disusun di atas oleh penulis dapat dituangkan ke dalam bagan seperti di bawah.



**Gambar 2.2 Kerangka Pemikiran**

Keterangan karakteristik yang akan diteliti pada penelitian ini:

a. Lingkungan padat penduduk

1. Usia

4. Diabetes (komorbid)

5. Tingkat Pendidikan

7. Jenis Kelamin