
BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis Paru

2.1.1 Definisi dan Epidemiologi

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh bakteri TB (*Mycobacterium tuberculosis*). Sebagian besar bakteri TB menyerang paru-paru, akan tetapi tidak menutup kemungkinan menyerang organ tubuh lain pada sepertiga kasus.¹ Penyakit ini bisa bersifat fatal dalam lima tahun pada lebih dari setengah kasus.⁴ Penyakit tuberkulosis dapat dieliminasi apabila dilakukan pengobatan dengan tepat. Transmisi penyakit ini melalui droplet pernapasan yang keluar dari penderita tuberkulosis paru-paru yang infeksius.⁷

Indonesia adalah penyumbang kasus penderita tuberkulosis terbesar ketiga di dunia, sesudah Cina dan India.^{1,5} Menurut laporan penanggulangan TB global yang dikeluarkan oleh WHO pada tahun 2004, angka insidensi TB pada tahun 2002 mencapai 550 000 kasus (256 kasus/ 100 000 penduduk) dan 46% diantaranya diperkirakan merupakan kasus baru.⁶ Di Indonesia, tuberkulosis merupakan penyakit dengan jumlah penderita tertinggi.⁵

Pada tahun 1995, Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) menunjukkan bahwa penyakit tuberkulosis merupakan penyebab kematian ketiga setelah penyakit kardiovaskular dan penyakit saluran pernapasan pada semua kelompok usia dan pertama dari golongan penyakit infeksi. Diperkirakan setiap tahun terjadi 583 000 kasus baru TB dengan angka kematian karena TB sekitar 140 000 kasus. Secara kasar, diperkirakan setiap 100 000 penduduk Indonesia terdapat 130 penderita baru TB paru BTA positif.⁵

2.1.2 Permasalahan Resistensi di Indonesia

Pada simposium resistensi antimikroba di Indonesia, Ida parwati, *et al.* dalam penelitiannya di Jawa Barat menyatakan bahwa pada kasus tuberkulosis baru (n= 644) sebanyak 50 pasien resisten terhadap isoniazid. Sebanyak 43 pasien atau 6.7% resisten terhadap rifampisin. Sekitar 28 pasien atau 4.3% resisten

terhadap etambutol. Sebanyak 44 pasien atau 6.8% resisten terhadap streptomisin. Sebanyak 24 orang atau 3.7% mengalami *Multi Drug Resistant Tuberculosis* (MDR TB).⁶ MDR TB merupakan istilah untuk menggambarkan penyakit tuberculosis yang disebabkan oleh *M.tuberculosis* dimana kuman tersebut telah resisten pada dua obat utama tuberculosis yaitu Isoniazid dan Rifampisin dengan atau tanpa resisten terhadap obat lainnya.^a

Pada kasus yang sebelumnya pernah terkena tuberkulosis (n=88), sebanyak 32 pasien atau 36.4% resisten terhadap isoniazid, sebanyak 36 pasien atau 41% resisten terhadap rifampisin, sebanyak 19 pasien atau 21.6% resisten terhadap etambutol, sebanyak 16 pasien atau 18.2% resisten terhadap streptomisin, dan sebanyak 29 pasien atau 33% mengalami MDR TB.⁶

2.1.3 Klasifikasi

Sampai sekarang, belum ada kesepakatan di antara para klinikus, radiolog, patolog dan ahli mikrobiologi tentang keseragaman klasifikasi tuberkulosis. Dari sistem lama diketahui beberapa klasifikasi diantaranya:⁴

1. Pembagian secara patologis
 - a. Tuberkulosis primer (*childhood tuberculosis*)
 - b. Tuberkulosis sekunder (*adult tuberculosis*)
2. Pembagian secara aktivitas radiologis tuberkulosis paru (*Koch Pulmonum*)
 - a. Aktif
 - b. Non-aktif
 - c. Quiescent (bentuk aktif yang mulai membaik)

Klasifikasi tuberkulosis yang banyak dipakai di Indonesia adalah berdasarkan aspek klinis, radiologis dan mikrobiologis:⁴

1. Tuberkulosis paru
2. Bekas tuberkulosis paru
3. Tuberkulosis paru tersangka, yang terbagi dalam :
 - a. Tuberkulosis paru tersangka yang diobati
Di sini sputum BTA negatif, tetapi tanda-tanda lain positif
 - b. Tuberkulosis paru tersangka yang tidak diobati
Di sini sputum BTA negatif dan tanda-tanda lain juga meragukan

Dalam 2-3 bulan, TB tersangka ini sudah harus dipastikan apakah termasuk TB paru aktif atau bekas TB paru. Dalam klasifikasi ini perlu dicantumkan :

1. status bakteriologi
2. mikroskopik sputum BTA
3. biakan sputum BTA
4. status radiologi, kelainan yang relevan untuk tuberkulosis paru
5. status kemoterapi, riwayat pengobatan dengan obat anti tuberkulosis

WHO 1991 berdasarkan terapi membagi tuberkulosis dalam 4 kategori, yakni:⁴

1. Kategori I
 - Kasus baru dengan sputum positif
 - Kasus baru dengan bentuk TB berat
2. Kategori II
 - Kasus kambuh
 - Kasus gagal dengan sputum BTA positif
3. Kategori III
 - Kasus BTA negatif dengan kelainan paru yang tidak luas
 - Kasus tuberkulosis non-paru selain dari yang disebut kategori I
4. Kategori IV
 - Tuberkulosis kronik

2.1.4 Patogenesis Tuberkulosis

Penularan tuberkulosis paru terjadi karena kuman dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi *droplet nuclei* dalam udara.^{1,5,8} Partikel infeksi ini dapat menetap dalam udara bebas selama satu hingga dua jam, tergantung pada ada tidaknya sinar ultraviolet, ventilasi yang buruk, dan kelembaban. Dalam suasana lembab dan gelap, kuman dapat tahan berhari-hari sampai berbulan-bulan.^{4,5} Kontak dengan penderita, tempat yang kumuh, tempat yang sempit dan tertutup atau dengan ventilasi yang kurang dan keadaan nutrisi yang kurang dapat meningkatkan risiko infeksi.¹

Bila partikel infeksi ini terisap oleh orang sehat, ia akan melewati jalan napas menuju ke parenkim paru.^{1,4} Partikel dapat masuk ke alveolar bila ukuran partikel sekitar 5 μm atau kurang dan dapat mengandung 1-10 kuman.^{1,5} Kuman akan dihadapi pertama kali oleh neutrofil dan kemudian makrofag.¹ Kebanyakan partikel akan mati atau dibersihkan oleh makrofag dan keluar dari percabangan trakeobronkial bersama gerakan silia dan sekret. Meskipun satu kuman dapat menyebabkan penyakit, sekitar 5-200 kuman biasanya dibutuhkan untuk infeksi.⁴

Bila kuman menetap di jaringan paru maka akan berkembang biak dalam sitoplasma makrofag dan kemudian dapat terbawa ke organ tubuh lain.^{1,4} Akibat efek gravitasi maka tempat predileksi di paru adalah di lobus bawah. Dengan demikian tuberkulosis primer umumnya terjadi di lobus bawah, namun kuman bisa terkumpul di lobus manapun.⁵ Kuman yang bersarang di jaringan paru-paru akan berbentuk sarang tuberkulosis pneumonia kecil dan disebut sarang primer atau fokus *Ghon*. Sarang primer ini dapat terjadi di setiap bagian jaringan paru. Bila menjalar sampai ke pleura, maka terjadilah efusi pleura.¹ Kuman dapat juga masuk melalui saluran gastrointestinal, jaringan limfe, orofaring, dan kulit sehingga terjadi limfadenopati regional. Kemudian bakteri masuk ke dalam vena sistemik dan menjalar ke seluruh organ seperti paru, hati, limpa otak, ginjal, tulang atau tulang belakang.^{1,4,8} Bila masuk ke arteri pulmonalis maka terjadi penjarangan ke seluruh bagian paru menjadi tuberkulosis milier.¹

Dari sarang primer akan timbul peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal), dan juga diikuti pembesaran kelenjar getah bening hilus (limfadenitis regional). Sarang primer limfangitis lokal ditambah dengan limfadenitis regional disebut kompleks primer (Ranke). Semua proses ini memakan waktu tiga hingga delapan minggu.¹

Faktor utama dari patogenesis tuberkulosis adalah kemampuan pertahanan tubuh individu, termasuk makrofag dan respon hipersensitivitas tipe lambat. Sebagian besar orang yang terinfeksi dengan *M. tuberculosis* tidak berkembang menjadi penyakit yang aktif. Pada individu yang imunokompeten, kemungkinan untuk berkembangnya penyakit adalah 5-10%.^{1,4} Penyakit berkembang pada golongan minoritas yang sistem imunnya tidak mampu untuk mengatasi infeksi primer. Pada beberapa keadaan, seperti usia yang ekstrim, kerusakan imunitas

seluler seperti infeksi HIV, malnutrisi, pemberian kemoterapi, pemakaian steroid jangka panjang, tuberkulosis dapat terjadi.^{1,5}

Infeksi dapat sembuh sendiri atau sering subklinis. Infeksi pada individu yang imunokompeten ini disebut tuberkulosis primer. Tuberkulosis primer paling sering dijumpai pada anak-anak di daerah endemis. Namun sejak berkembangnya AIDS, orang dewasa dapat memperlihatkan gambaran radiografis yang mirip dengan gambaran tuberkulosis primer.^{4,5}

Makrofag adalah sel utama yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Patogenesis yang terjadi berupa:⁴

1. Endositosis kuman oleh makrofag yang dimediasi oleh beberapa reseptor makrofag, seperti reseptor manose yang mengikat lipoarabinomanan (glikolipid pada dinding sel bakteri) dan komplemen akan mengopsonisasi kuman.⁹
2. Replikasi dalam fagosom dengan memblok fusi fagosom dan lisosom.^{10,11} Mikobakteria memblok formasi fagolisosom. Tahap awal tuberkulosis primer (<3 minggu) pada individu yang tidak tersensitisasi ditandai dengan proliferasi bakteri pada makrofag alveolar pulmoner sehingga menyebabkan bakterimia dan deposisi pada tempat lain. Pada tahap ini pasien bersifat asimtomatik atau gejala flu ringan.
3. Genetik pejamu dapat mempengaruhi terjadinya penyakit. Pada beberapa orang dengan polimorfisme pada gen NRAMP1, penyakit dapat berkembang dari titik ini tanpa perkembangan respon imun efektif. Protein NRAMP1 adalah protein transmembran yang ditemukan pada endosom dan lisosom yang memompa kation bervalensi dua ke dalam lisosom. Hal ini akan menyebabkan generasi radikal oksigen yang bersifat anti mikroba.¹²
4. Setelah tiga minggu infeksi, respon Th1 melawan *M.tuberculosis* memuncak dan mengaktifasi makrofag menjadi bersifat bakterisidal.^{13,14} Sel Th1 yang distimulasi oleh antigen mikrobisidal dibawa melalui nodus limfa yang dipresentasikan oleh MHC kelas II melalui APC. Diferensiasi sel Th1 bergantung pada keberadaan IL-12 yang diproduksi oleh APC yang telah menyelubungi kuman.

5. Sebagai tambahan untuk mendukung makrofag membunuh kuman TB, respon sel Th1 menstimulasi pembentukan granuloma dan nekrosis perkejuan. IFN- γ akan menginduksi produksi TNF yang akan merekrut monosit. Monosit akan menjadi histiosit epiteloid yang menjadi karakteristik respon granuloma.

Pada beberapa pasien, makrofag tidak berhasil proliferasi dan membunuh kuman. Hal ini memicu munculnya gambaran klinis dari infeksi. Hal ini umumnya terjadi pada pasien yang imunokompromais, terutama populasi dengan HIV/AIDS. Bentuk dari tuberkulosis ini disebut *progressive primary tuberculosis*. Pasien dengan *progressive primary tuberculosis* dapat memperlihatkan manifestasi di paru (sering dengan tuberkulosis milier) atau dengan manifestasi sistemik atau menyebar ke organ lain.⁸

2.1.5 Gejala Klinis

Gejala penyakit TB ada dua yaitu lokal dan sistemik:^{5,8}

- Gejala respiratorik: merupakan gejala lokal. Batuk selama dua minggu atau lebih, batuk darah (hemoptisis), dispnea, dan nyeri dada. Gejala bervariasi tergantung luasnya lesi sedangkan jika bronkus tidak terlibat maka tidak akan timbul batuk.
- Gejala sistemik: demam, malaise, keringat malam, anorexia dan berat badan menurun

Gejala klinis terbanyak yang terjadi pada penderita TB antara lain:¹

1. Demam. Biasanya bersifat subfebril menyerupai demam influenza. Tetapi terkadang panas dapat mencapai 40-41°C. Serangan demam pertama dapat sembuh sebentar tetapi kemudian dapat timbul kembali. Keadaan ini terjadi terus menerus dan dipengaruhi oleh daya tahan tubuh pasien dan berat ringannya kuman TB yang masuk.
2. Batuk/ batuk darah. Sering ditemukan dan terjadi karena adanya iritasi pada bronkus. Respon batuk diperlukan untuk membuang produk-produk radang keluar. Karena terlibatnya bronkus pada setiap penyakit tidak sama maka mungkin saja batuk baru ada setelah penyakit berkembang dalam jaringan paru (berminggu-minggu sampai berbulan-bulan sejak peradangan yang

pertama). Sifat batuk yang terjadi dimulai dengan batuk kering (non-produktif) kemudian setelah timbul peradangan menjadi lebih produktif (menghasilkan sputum). Keadaan lanjut dapat berupa batuk darah akibat pembuluh darah yang pecah. Kebanyakan batuk darah pada tuberkulosis terjadi pada kavitas namun bisa juga terjadi pada ulkus dinding bronkus.

3. Sesak napas. Tidak dirasakan pada penyakit ringan dan akan ditemukan pada penyakit yang sudah lanjut dimana infiltrasi sudah meliputi setengah bagian paru-paru.
4. Nyeri dada. Jarang ditemukan, timbul akibat infiltrasi radang sudah sampai ke pleura sehingga menimbulkan pleuritis. Terjadi gesekan kedua pleura sewaktu pasien menarik dan menghembuskan napas.
5. Malaise. Sering ditemukan berupa anoreksia (tidak nafsu makan) akibat dihasilkannya *cachexin* (TNF pada penyakit kronik), sakit kepala, meriang, nyeri otot, dan keringat malam. Gejala malaise ini terjadi semakin lama semakin berat dan terjadi hilang timbul secara tidak teratur.

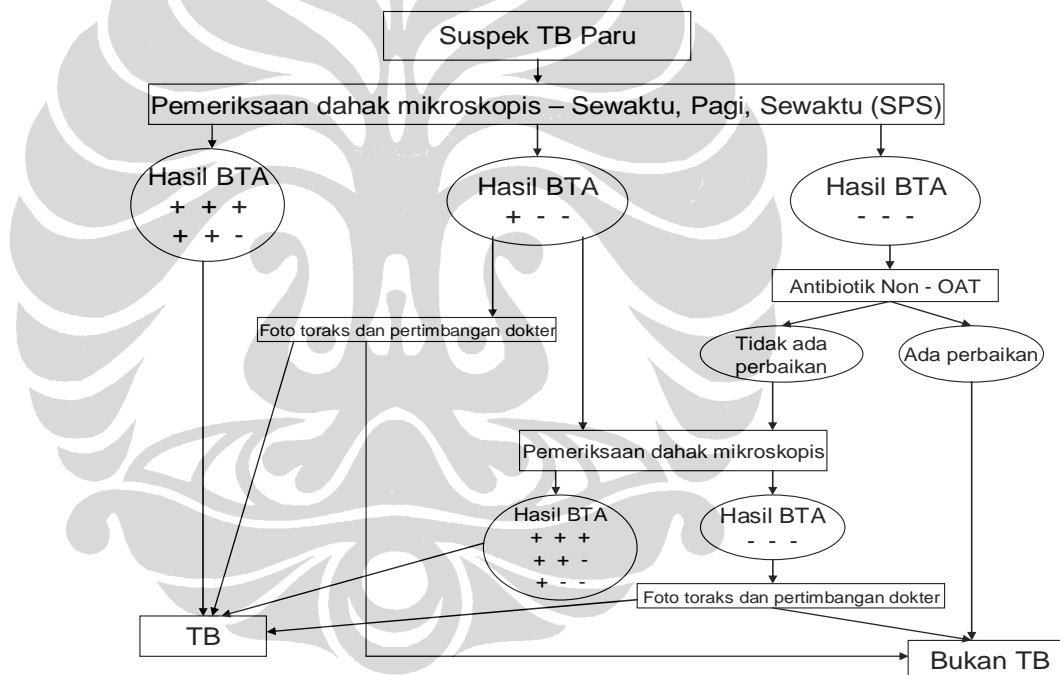
2.1.6 Diagnosis

Diagnosis TB dapat dilakukan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan jasmani/ fisik, pemeriksaan bakteriologi, pemeriksaan radiologi, dan pemeriksaan penunjang lainnya.¹ Menurut *American Thoracic Society* dan WHO 1964, diagnosis pasti tuberkulosis paru adalah dengan menemukan kuman *Mycobacterium tuberculosis* dalam sputum atau jaringan paru secara biakan.^{4,5} Diagnosis tuberkulosis paru masih banyak ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan radiologis saja. Kesalahan diagnosis dengan cara ini telah memberikan efek pengobatan yang sebenarnya tidak diperlukan. Oleh sebab itu, dalam diagnosis tuberkulosis paru sebaiknya dicantumkan status klinis, status bakteriologis, status radiologis, dan status kemoterapi.⁴ WHO tahun 1991 memberikan kriteria pasien dengan tuberkulosis paru, yaitu:^{4,5}

1. Pasien dengan sputum BTA positif:
 - a. pasien yang pada pemeriksaan sputumnya secara mikroskopis ditemukan BTA sekurang-kurangnya dua kali pemeriksaan, atau

- b. satu sediaan sputum positif dengan kelainan radiologis yang sesuai dengan gambaran TB aktif, atau
 - c. satu sediaan sputum positif dengan biakan yang positif
2. Pasien dengan sputum BTA negatif:
- a. Pasien yang pada pemeriksaan sputumnya secara mikroskopis tidak ditemukan BTA sedikitnya pada 2x pemeriksaan tetapi gambaran radiologisnya sesuai dengan TB aktif, atau
 - b. Pasien yang pada pemeriksaan sputum secara mikroskopis tidak ditemukan BTA sama sekali tetapi pada biakannya positif

Gambar 2.1. Alur diagnosis TB paru¹



2.2 *Mycobacterium tuberculosis*

2.2.1 Morfologi

Mycobacterium tuberculosis berbentuk batang dengan ukuran sekitar 0,4 x 3µm, merupakan bakteri aerob yang tidak membentuk spora.¹⁵ Ketika diwarnai, mereka dapat tahan terhadap dekolorisasi oleh asam atau 95% etil alkohol mengandung 3% asam hidroklorat sehingga disebut basil tahan asam. Teknik

pewarnaan yang dikembangkan untuk identifikasi bakteri tersebut adalah teknik *Ziehl-neelsen*.⁸

Gambar 2.2. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan pewarnaan BTA⁸



2.2.2 Reaksi terhadap Agen Fisik dan Kimia

Mikobakteria cenderung lebih resisten terhadap agen kimia daripada bakteri lain karena sifat hidrofobik dari permukaan sel dan pertumbuhan yang berkelompok. *M. tuberculosis* pada medium perbenihan menghasilkan pertumbuhan seperti korda.¹⁶⁻¹⁸ Dye seperti *malachite green* atau agen antibakteri (seperti penisilin) yang bersifat bakteriostatik terhadap bakteri lain dapat diinkorporasi ke dalam media tanpa menghambat pertumbuhan basil tuberkel. Basil tuberkel masih dapat hidup dalam asam dan alkali sehingga digunakan untuk membantu eliminasi organisme terkontaminasi.¹⁵ Basil tuberkel resisten terhadap kering dan dapat hidup dalam periode yang lama pada sputum yang kering.

2.2.3 Komponen Basil Tuberkel

1. Lipid

Dinding mikobakteria kaya akan lipid, termasuk asam mikolat (asam lemak rantai panjang C78-C90), *wax*, dan fosfatidat. Di sel, lipid terikat pada protein dan polisakarida. Kompleks dipeptida muramil (dari peptidoglikan) dengan asam mikolat dapat menyebabkan pembentukan granuloma, fosfolipid menginduksi nekrosis perkejuan.¹⁵ Lipid juga berperan dalam kemampuan tahan asam. Ketika lipid dihilangkan dengan asam panas maka sifat tahan asam juga

hilang, faktor lain yang mempengaruhi adalah integritas dinding sel. Analisis lipid dengan gas kromatografi dapat membantu klasifikasi spesies yang berbeda.

Strain virulen dari basil tuberkel membentuk *serpentine cord* mikroskopik dimana basil tahan asam tersusun dalam rantai paralel.¹⁵ Pembentukan korda berhubungan dengan virulensi, sebuah faktor korda (trehalose-6,6'-dimikolat) telah diekstrak dari basil virulen dengan petroleum. Faktor tersebut menghambat migrasi leukosit, menyebabkan granuloma kronik, dan dapat digunakan sebagai adjuvan imunologik.

2. Protein

Setiap tipe mikobakteria mengandung beberapa protein yang menimbulkan reaksi tuberkulin. Protein berikatan dengan fraksi wax, ketika disuntikkan, menginduksi sensitivitas tuberkulin. Mereka juga dapat menginduksi pembentukan antibodi yang bervariasi.

3. Polisakarida

Mikobakteria mengandung polisakarida yang bervariasi. Peran mereka dalam patogenesis penyakit belum jelas. Mereka dapat menginduksi hipersensitivitas tipe segera dan berperan sebagai antigen dalam reaksi dengan serum orang terinfeksi.

2.3 Pengobatan Tuberkulosis Paru

Terdapat beberapa macam obat yang digunakan dalam penyakit tuberkulosis. Obat-obatan tersebut sering disebut dengan istilah OAT (Obat Anti Tuberkulosis). OAT diberikan secara kombinasi sesuai dengan kategori penyakitnya.

2.3.1 Prinsip Pengobatan

Pengobatan tuberkulosis dilakukan dengan prinsip-prinsip sebagai berikut:¹

- OAT harus diberikan dalam bentuk kombinasi beberapa jenis obat, dalam jumlah cukup dan dosis tepat sesuai dengan kategori pengobatan. Jangan gunakan OAT tunggal (monoterapi). Pemakaian OAT-Kombinasi Dosis Tetap (OAT-KDT) lebih menguntungkan dan sangat dianjurkan.

- Untuk menjamin kepatuhan pasien menelan obat, dilakukan pengawasan langsung (DOT = Directly Observed Treatment) oleh seorang Pengawas Menelan Obat (PMO).

2.3.2 Tahap Pengobatan

Pengobatan TB diberikan dalam 2 tahap, yaitu:¹

1. Tahap awal (intensif)

- Pada tahap intensif (awal) pasien mendapat obat setiap hari dan perlu diawasi secara langsung untuk mencegah terjadinya resistensi obat.
- Bila pengobatan tahap intensif tersebut diberikan secara tepat, biasanya pasien menular menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu.
- Sebagian besar pasien TB BTA positif menjadi BTA negatif (konversi) dalam 2 bulan.

2. Tahap Lanjutan

- Pada tahap lanjutan pasien mendapat jenis obat lebih sedikit, namun dalam jangka waktu yang lebih lama
- Tahap lanjutan penting untuk membunuh kuman persister sehingga mencegah terjadinya kekambuhan

2.3.3 Paduan OAT yang Digunakan di Indonesia

Paduan OAT yang digunakan oleh program nasional penanggulangan tuberkulosis di Indonesia:¹

- Kategori 1 : 2(HRZE)/4(HR)3.
- Kategori 2 : 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3.

Disamping kedua kategori di atas, disediakan paduan obat sisipan (HRZE)

- Kategori anak: 2HRZ/4HR

2.4 Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Tabel 2.1. Obat Anti Tuberkulosis (OAT)¹

Jenis OAT	Sifat	Dosis yang direkomendasikan (mg / kg BB)	
		Harian	Tiga kali seminggu
Isoniazid (I)	Bakterisid	5 (4 – 6)	10 (8 -12)
Rifampisin (R)	Bakterisid	10 (8 -12)	10 (8 -12)
Pyrazinamide (Z)	Bakterisid	25 (20 – 30)	35 (30 -40)
Streptomisin (S)	Bakterisid	15 (12 -18)	15 (12 -18)
Etambutol (E)	Bakteriostatik	15 (15 – 20)	30 (20 – 35)

Tabel 2.2. Efek samping ringan OAT¹

Efek Samping	Penyebab	Penatalaksanaan
tidak ada nafsu makan, mual, sakit perut	Rifampisin	semua OAT diminum malam sebelum tidur
nyeri sendi	Pirazinamid	beri Aspirin
kesemutan hingga rasa terbakar di kaki	Isoniazid	beri Vitamin B6 (piridoxin) 100 mg / hari
warna kemerahan pada air seni (urin)	Rifampisin	tidak perlu diberi apa-apa, namun perlu penjelasan kepada pasien

Tabel 2.3. Efek samping berat OAT¹

Efek Samping	Penyebab	Penatalaksanaan
Gatal dan kemerahan kulit	semua jenis OAT	ikuti petunjuk penatalaksanaan di bawah *)
Tuli	Streptomisin	streptomisin dihentikan, ganti dengan etambutol
Gangguan keseimbangan	Streptomisin	streptomisin dihentikan, ganti dengan etambutol
Ikterus tanpa penyebab lain	hampir semua OAT	hentikan semua OAT, sampai ikterus menghilang
Bingung dan muntah-muntah (permulaan ikterus karena obat)	hampir semua OAT	hentikan semua OAT, segera lakukan tes fungsi hati
Gangguan penglihatan	Etambutol	hentikan etambutol
Pupura dan renjatan (syok)	Rifampisin	hentikan rifampisin

*) Jika seseorang pasien dalam pengobatan OAT mulai mengeluh gatal-gatal, singkirkan dulu kemungkinan penyebab lain. Berikan dulu anti-histamin, sambil meneruskan OAT dengan pengawasan ketat. Gatal-gatal tersebut pada sebagian pasien hilang, namun pada sebagian pasien malahan terjadi suatu kemerahan kulit. Bila keadaan seperti ini, hentikan semua OAT. Tunggu sampai kemerahan kulit menghilang. Jika gejala efek samping ini bertambah berat, pasien perlu dirujuk.

2.4.1 Isoniazid (INH)

Isoniazid bersifat bakterisidal yang menghambat sintesis asam mikolat pada dinding sel *M. tuberculosis*. Absorpsi sempurna pada keadaan perut kosong dan berkurang setelah makan. *First pass metabolism* di usus dan hati mengurangi bioavailabilitas. Obat didistribusi dengan luas dan melewati *blood brain barrier*.

Enzim utama yang mengkatalisasi metabolismenya adalah asetil transferase, yang mempunyai ekspresi yang variabel, menyebabkan variasi yang luas pada masa paruhnya.^{3,6} Obat ini diindikasikan untuk semua bentuk tuberkulosis dengan kuman yang sensitif baik untuk pencegahan maupun pengobatan.¹ Insidensi resistensi terhadap INH kebanyakan disebabkan pada mutasi asam amino 135 dari gen *KatG*.^{19,20}

2.4.2 Pirazinamid

Pirazinamid bersifat bakterisidal, terutama pada subpopulasi bakteri yang berada intraselular. Pirazinamid dalam tubuh dihidrolisis oleh enzim pirazinamidase menjadi asam pirazinoat yang aktif sebagai tuberkulostatik hanya pada media yang bersifat asam. In vitro, pertumbuhan kuman dalam monosit dihambat sempurna pada kadar pirazinamid 12,5 µg/ml. Mekanisme kerja obat ini belum diketahui.^{1,4}

Pirazinamid mudah diserap di usus dan tersebar luas ke seluruh tubuh. Dosis satu gram menghasilkan kadar plasma sekitar 45 µg/ml pada dua jam setelah pemberian obat. Eksresinya terutama melalui filtrasi glomerulus. Asam pirazinoat yang aktif kemudian mengalami hidrosilasi menjadi asam hidrosipirazinoat yang merupakan metabolit utama. Masa paruh eliminasi obat ini antara 10-16 jam.⁷

2.4.3 Etambutol

Etambutol bersifat bakteriostatik jika digunakan pada dosis 15 mg/ kg, tetapi bersifat bakterisidal lemah pada dosis 25 mg/ kg. Obat ini bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel dengan mempengaruhi biosintesis *arabinogalactan*. Obat ini tetap menekan pertumbuhan kuman tuberkulosis yang telah resisten terhadap isoniazid dan streptomisin.¹

Pada pemberian oral, sekitar 70-80% etambutol diserap dari saluran cerna. Dalam waktu 24 jam, 50% etambutol yang diberikan diekskresi dalam bentuk awal melalui urin, 10 % sebagai metabolit berupa aldehid dan asam karboksilat. Bersihan ginjal untuk etambutol kira-kira 8,6 ml/menit/kg menandakan obat ini selain melalui filtrasi di glomerulus juga disekresi melalui tubuli. Etambutol

tidak dapat menembus sawar darah otak, tetapi dalam meningitis tuberkulosa dapat ditemukan kadar terapi dalam cairan otak. Etambutol dimetabolisme sebagian dihati.¹

Etambutol dapat melewati barrier plasenta sehingga kadar etambutol pada janin sebanding sekitar 30 % dari yang terabsorpsi pada ibu. Etambutol juga diekresikan melalui ASI. Obat ini diindikasikan untuk pengobatan tuberkulosis dalam kombinasi dengan obat lain, meningitis tuberkulosis, infeksi atipikal oleh mikobakterium, infeksi oleh kompleks *M. Avium* pada pasien dengan infeksi HIV dan profilaksis infeksi *M. Avium* pada pasien HIV.¹

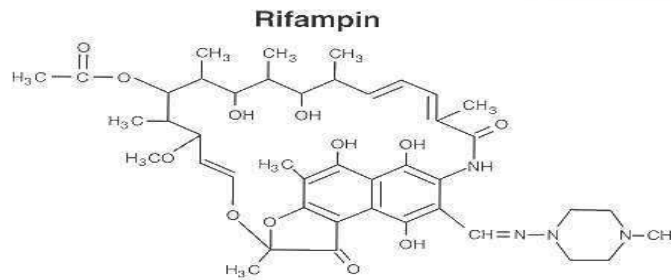
2.4.4 Streptomisin

Obat ini bersifat bakterisidal lemah sebagai hasil pengaruhnya dengan protein ribosom yang menyebabkan hambatan sintesis protein.¹

Untuk mendapatkan kadar sistemik yang efektif, streptomisin perlu diberikan secara parenteral. Kadar dalam sekret dan jaringan rendah, kadar tinggi dalam korteks ginjal, endolimfe dan perilimfe telinga, menerangkan toksisitasnya terhadap alat tersebut. Penetrasi ke sekret saluran nafas dan mata buruk. Difusi ke cairan pleura dan sinovium lambat. Distribusi ke dalam cairan otak sangat terbatas. Ekskresi melalui ginjal terutama filtrasi glomerulus. Streptomisin diekskresi dalam jumlah yang cukup besar melalui empedu.⁷

2.4.5 Rifampisin

Rifampisin merupakan golongan rifampin yang merupakan derivat semisintetik dari *rifamycin-B*.¹⁹ Rifampisin bersifat bakterisidal dengan mempengaruhi subunit β dari *ribosomal RNA polymerase*.¹ Rifampisin berikatan secara kuat dengan *DNA-dependent RNA polimerase* sehingga menghambat sintesis RNA bakteri.^{1,3} RNA polimerase manusia tidak dipengaruhi.¹ Rifampisin larut dalam pelarut organik dan pada air dengan pH asam.¹⁹

Gambar 2.3. Struktur kimia Rifampin¹⁹

Rifampin menghambat pertumbuhan sebagian besar bakteri gram positif dan bakteri gram negatif, seperti *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, dan *Klebsiella*.¹⁹ Konsentrasi bakterisidal Rifampin berkisar antara 3-12 ng/ml.¹⁹ Rifampin pada konsentrasi 0.005-0.2 µg/ml menghambat pertumbuhan *M.tuberculosis* secara *in vitro* dan pengkonsumsiannya dapat meningkatkan aktivitas streptomisin dan isoniazid namun tidak untuk aktivitas etambutol.¹⁹

Mikroorganisme, termasuk Mikobakterium, dapat mengembangkan resistensi terhadap rifampin secara cepat pada *in vitro* hanya dalam satu langkah sehingga satu dari setiap 10⁷ sampai 10⁸ basil tuberkel resisten terhadap obat.¹⁹ Pada sebagian besar kasus, resistensi terjadi akibat mutasi pada kodon 507 dan 533 pada gen polimerase *rpoB*.¹⁹ Hal inipun terjadi secara *in vivo*, sehingga perlu dihindari pengkonsumsi obat secara tunggal dalam pengobatan tuberkulosis.¹⁹ Resistensi mikroba terhadap rifampin disebabkan oleh adanya perubahan target obat yaitu *DNA-dependent* RNA polimerase.¹⁹ Tuberkulosis yang disebabkan oleh bakteri yang resisten terhadap rifampin ditemukan pada pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan kemoterapi sebelumnya (resistensi primer).¹⁹ Resistensi umumnya terjadi akibat pengobatan TB yang tidak baik atau kemoterapi yang inefektif.²⁰

Rifampin menghambat enzim *DNA-dependent* RNA polimerase mikobakterium dan mikroorganisme lain dengan membentuk kompleks obat-enzim yang stabil sehingga menyebabkan supresi pada inisiasi formasi rantai (namun bukan pada pemanjangan rantai) pada sintesis RNA.^{1,3,19} Secara lebih spesifik, subunit β dari kompleks obat-enzim meskipun rifampin hanya berikatan pada bagian holoenzimnya.¹⁹ RNA polimerase pada inti sel eukariot tidak

mengikat rifampin sehingga sintesis RNA pun tidak akan terpengaruh oleh rifampin. Meskipun begitu, RNA polimerase pada mitokondria dapat dihambat namun memerlukan konsentrasi yang lebih tinggi. Rifampin bersifat bakterisidal baik untuk mikroorganisme intraseluler maupun mikroorganisme ekstraseluler.^{3,19}

2.6 Multi Drug Resistance (MDR) dan Multiresisten Tuberkulosis

Multi Drug Resistance (MDR) TB adalah strain yang telah resisten terhadap isoniazid dan rifampisin dengan atau tanpa resisten terhadap obat lainnya. Sedangkan, istilah monoresisten dan poliresisten digunakan untuk menggambarkan strain yang telah resisten pada satu atau lebih obat tuberkulosis selain isoniazid dan rifampisin.⁶ Poliresisten dapat pula dikatakan secara khusus bagi strain yang telah resisten terhadap etambutol dan streptomisin.⁵

MDR TB sendiri dibagi menjadi tiga, yaitu MDR TB primer, MDR TB inisial, dan MDR TB sekunder. MDR TB primer bila penderita sebelumnya tidak pernah mendapatkan pengobatan tuberkulosis, MDR TB inisial bila terdapat keraguan apakah penderita telah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya, sedangkan MDR TB sekunder apabila penderita telah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya.^{5,7}

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh dr. Edi Sampurno, SpP di Rumah Sakit dr Rotinsulu Bandung, dari 174 kultur TB positif yang ada didapatkan sebanyak 28,2% penderita resisten terhadap rifampisin dan isoniazid; 17,8% resisten terhadap rifampisin, isoniazid, dan etambutol; serta 13,8% resisten terhadap rifampisin, isoniazid, etambutol, dan pirazinamid.⁵ MDR TB merupakan faktor penyulit dalam mengobati penyakit TB dan berisiko kematian yang tinggi (50-60% dalam lima tahun). Dari hasil survey yang diperoleh, resistensi *M.tbc* pada 64 negara yang dilaporkan oleh WHO-IUATLD didapatkan terdapat 273.000 kasus baru MDR TB yang terjadi di seluruh dunia pada tahun 2000.¹⁰

Penelitian lain di RS dr. Wahidin Sudirohusodo (n=70 kultur positif), Makassar didapatkan angka kejadian MDR TB yang cukup tinggi, yaitu sekitar 57,1% resisten terhadap isoniazid dan rifampisin; sebanyak 40% resisten

terhadap isoniazid, rifampisin, dan streptomisin; serta 28,6% resisten terhadap isoniazid, rifampisin, etambutol, dan streptomisin.⁷

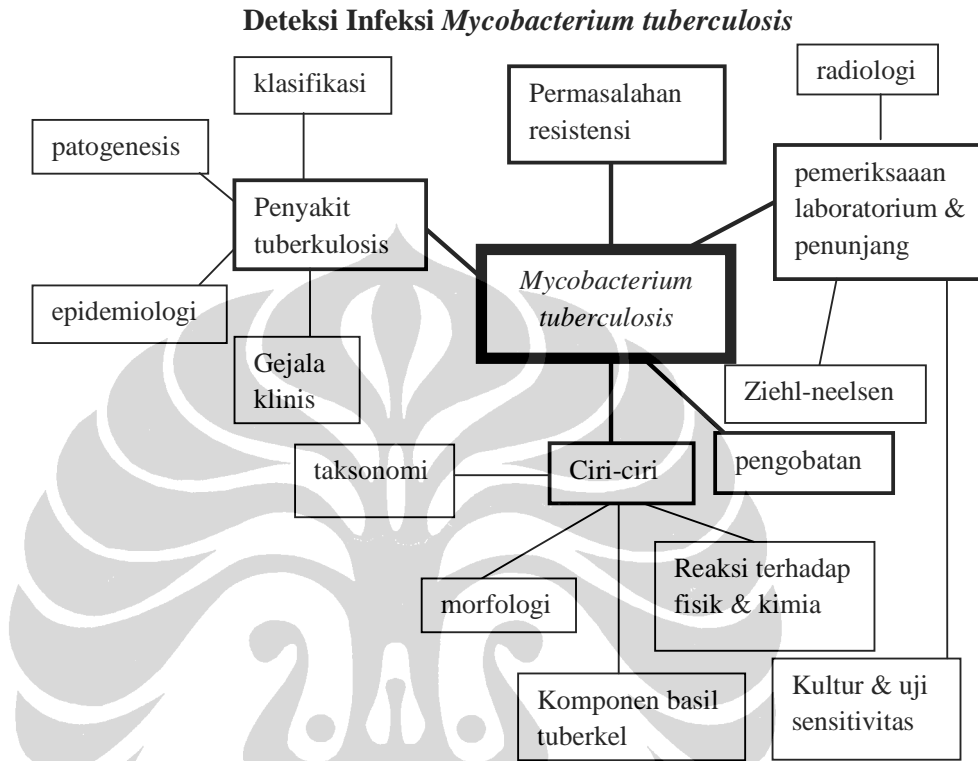
Peningkatan jumlah angka kejadian MDR TB merupakan akibat dari pengonsumsi obat tuberkulosis yang tidak memadai dan kurang tepat, baik dalam hal waktu serta dosisnya atau dapat pula disebabkan karena tingginya angka resistensi yang terjadi pada suatu lingkungan tertentu sehingga dengan mudah menyebarkan kuman strain resisten kepada orang lain.^{5,10}

Meskipun dari berbagai penelitian didapatkan bahwa angka kejadian monoresisten terhadap rifampisin tergolong rendah bila dibandingkan dengan monoresisten terhadap obat lain, berdasarkan *American Journal and Critical Care Medicine* yang diterbitkan oleh *New York University of Medical School* terdapat beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya monoresisten terhadap rifampisin. Faktor risiko tersebut antara lain adalah komorbiditas penderita dengan penyakit lain terutama HIV dan adanya riwayat tuberkulosis sebelumnya. Hal ini dapat disesuaikan dengan keadaan di Indonesia dimana angka penderita tuberkulosis yang tinggi dan angka insidens HIV yang kian meningkat. Antara tuberkulosis dan HIV seolah telah menjadi kesatuan penyakit akibat imunitas penderita HIV yang menurun dan memudahkan terjadinya infeksi terutama infeksi terhadap *M.tuberculosis*.¹⁵

Monoresisten terhadap rifampisin lebih berupa resistensi sekunder mengingat bahwa rifampisin merupakan salah satu kemoterapi tuberkulosis yang bersifat bakterisidal bila dibandingkan dengan obat lain yang bersifat bakteriostatik. Oleh karena itu, resistensi terhadap rifampisin lebih pada pasien dengan riwayat pengobatan sebelumnya (resistensi sekunder). Namun, tetap saja angka kejadian monoresisten terhadap rifampisin tergolong rendah.^{6,7}

2.7 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

2.7.1 Kerangka Teori



2.7.2 Kerangka Konsep

