
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, tetapi organ tubuh lain juga dapat terserang 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

Sebanyak 8,9 juta penderita TBC dengan proporsi 80% pada 22 negara berkembang dengan kematian 3 juta orang per tahun.⁴⁵ 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

Dari laporan WHO tahun 2005 dinyatakan bahwa estimasi insidens TBC di Indonesia dengan dasar hasil pemeriksaan sputum adalah 128 per 100.000 (2003) dengan perkiraan prevalens sebesar 295 per 100.000. Di Indonesia angka penemuan kasus (*Case Detection Rate*) mencapai 33% dengan angka kesembuhan (*Cure Rate*) adalah 86% dengan metoda DOTS (*Directly Observed Treatment of Short Course*).²⁸

Metoda DOTS telah diterapkan di Indonesia mulai tahun 1995 dengan 5 komponen yaitu komitmen politik kebijakan dan dukungan dana penanggulangan TBC, diagnosis TBC dengan pemeriksaan secara mikroskopik, pengobatan dengan obat anti TB yang diawasi langsung oleh pengawas menelan obat (PMO), ketersediaan obat dan pencatatan hasil kinerja program TBC.²⁹

2.1.2 Permasalahan Resistensi Isoniazid 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 MDR TB (*Multi Drug Resistant Tuberculosis*).⁶ Pada kasus yang sebelumnya pernah terkena tuberkulosis (n = 88), sebanyak 32 pasien atau 36.4 % resisten terhadap isoniazid.⁶

Penelitian epidemiologi genetik yang dilakukan dr. Budy Alamsjah MSc dengan mengambil contoh dahak dan wawancara penderita TB di Rumah Sakit Umum Persahabatan, Jakarta, RSU dr Wahidin Sudirohusodo, Makassar, dan RSU dr M Jamil, Padang, mendapatkan prevalensi kuman TB yang resisten terhadap isoniazid (INH) di rumah sakit tiga provinsi itu berkisar 11.9 - 15.6 %.⁴⁵

Angka resisten terhadap isoniazid pada penelitian Ida Parwati *et al.* tahun 2006 di Jawa Barat, sekitar 7.8 % (n = 644), tetapi lebih rendah dibandingkan angka resisten terhadap Isoniazid pada kasus TB sekunder, sekitar 36.4 %.⁶ Pada penelitian lain yang dilakukan oleh T. Dam *et al.* pada tahun 2004 di India, didapatkan bahwa angka resistensi terhadap Isoniazid mencapai 20.18 % (n = 263).¹⁶ Penelitian oleh Hassan dan Behrooz di Iran tahun 2002, didapatkan angka resisten total terhadap isoniazid sebesar 7.43 %.³⁹ Sementara pada penelitian di Belanda oleh van Doorn *et al.* di Belanda dalam periode 1999-2002, didapatkan angka resisten terhadap isoniazid sebesar 7 % (n = 8332) dalam strain *Mycobacterium tuberculosis* dengan mutasi gen *katG* di asam amino posisi 315 (A315).⁴⁴

2.1.3 Klasifikasi Tuberkulosis

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

2.1.4.1 Tuberkulosis Primer

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 sehari-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 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 penjaran 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. 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}

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 (< tiga 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 mengaktivasi 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

2.1.4.2 Postprimary Tuberculosis (Tuberkulosis sekunder)

Makrofag mungkin dapat gagal membunuh kuman secara sempurna, yang kemudian menjadi dorman di dalam makrofag, sehingga kuman sering didapatkan dalam makrofag pada individu yang imunokompeten.⁵ *Postprimary tuberculosis* biasanya sebagai hasil dari reaktivasi infeksi primer yang laten, jarang dari infeksi yang berulang pada individu yang telah tersensitisasi sebelumnya.^{1,4} Terminologi *postprimary tuberculosis* adalah untuk reaktivasi. Sekitar 90 % dari semua pasien yang terinfeksi cenderung untuk reaktivasi, dan risiko yang terbesar adalah dalam dua tahun pertama setelah infeksi primer atau kondisi imunosupresi.⁸

Tuberkulosis sekunder terjadi karena imunitas (terutama sel T) menurun seperti pada malnutrisi, konsumsi alkohol, penyakit keganasan, diabetes, AIDS, gagal ginjal, orang tua.^{1,4} Tuberkulosis post-primer ini biasanya dimulai dengan sarang dini yang berlokasi di regio atas paru (bagian apikal-posterior lobus

superior atau inferior).¹ Hal ini mungkin karena tekanan oksigen yang lebih tinggi, kurangnya perfusi, dan pembersihan limfatik di segmen ini.⁸ Invasinya adalah ke daerah parenkim paru-paru dan tidak ke nodus hiler paru.¹

Proliferasi dari mikobakteria menghasilkan nekrosis yang cepat karena adanya hipersensitivitas sebelumnya dari infeksi primer. Hal ini dapat berhenti secara spontan, tapi umumnya penyakit menjadi progresif. Tergantung dari jumlah kuman, virulensi dan imunitas pasien, sarang dini ini dapat menjadi:¹ direabsorpsi kembali dan sembuh tanpa meninggalkan cacat. Sarang yang mula-mula meluas, tetapi segera sembuh dengan serbuk jaringan fibrosis, ada yang menimbulkan perkapuran. Sarang dini yang meluas sebagai granuloma berkembang menghancurkan jaringan ikat sekitarnya dan bagian tengahnya mengalami nekrosis, menjadi lembek membentuk jaringan keju. Bila jaringan keju dibatukkan keluar akan terjadilah kavitas. Kavitas ini mula-mula ber dinding tipis, lama-lama dindingnya menebal karena infiltrasi jaringan fibroblas dalam jumlah besar, sehingga menjadi kavitas sklerotik (kronik). Terjadinya perkejuan dan kavitas adalah karena hidrolisis protein, lipid, dan asam nukleat oleh enzim yang diproduksi oleh makrofag, dan produksi yang berlebihan dari sitokin dan TNF. Bentuk perkejuan lain yang jarang adalah *cryptic disseminata* TB yang terjadi pada imunodefisiensi dan usia lanjut. Di sini lesi sangat kecil, tetapi berisi bakteri sangat banyak.

2.1.4.3 Tuberkulosis Ekstrapulmonal

Lokasi ekstrapulmonal yang paling sering terjadi dalam tuberkulosis adalah nodus limfe, pleura, traktus genitourinari, tulang dan sendi, meninges, peritoneum, dan perikardium.

Tuberkulosis nodus limfe (tuberkulosis limfadenitis) merupakan kasus yang paling sering dan umum dalam penyakit tuberkulosis (sekitar > 40 % kasus di Amerika Serikat). Terkadang penyakit ini berhubungan dengan pasien dengan HIV positif. Gejala klinis yang timbul adalah pembengkakan nodus limfe yang tidak terasa sakit, terutama di daerah servikal posterior dan supraklavikula. Nodus limfe biasanya diskret dan tidak nyeri, tetapi dapat meradang dan membentuk

saluran fistula yang dapat mengeluarkan materi kaseosa. Diagnosis ditegakkan dengan *fine-needle aspiration* atau biopsi.

Tuberkulosis pleura ($\pm 20\%$ kasus tuberkulosis ekstrapulmonal), umum terjadi pada tuberkulosis primer dan dapat disebabkan dari inflamasi parenkim paru yang bersebelahan atau penetrasi langsung basil tuberkel ke rongga pleura. Pada pemeriksaan fisik didapatkan pudarnya perkusi dan suara nafas. Diagnosis dapat ditegakkan dengan biopsi jarum pada pleura.

Tuberkulosis saluran napas atas merupakan komplikasi tuberkulosis kavitas paru. Sangat sering mengenai laring, faring, dan epiglotis. Gejala-gejala yang dapat timbul adalah suara parau, disfonia, disfagia, dan batuk produktif yang kronik. Ulserasi sering terlihat pada laringoskopi. Diagnosis dengan pulsan tahan asam dan biopsi.

Tuberkulosis genitourinari dapat terjadi di semua bagian traktus genitourinari. Gejala klinik yang sering timbul adalah peningkatan frekuensi buang air kecil, disuria, nocturia, hematuria, dan nyeri pada panggul dan perut. Tuberkulosis genitourinari ini lebih sering terjadi pada wanita, di mana tuba falopi dan endometrium sering terlibat dan menyebabkan infertilitas, nyeri pelvis, dan menstruasi yang tidak normal. Pada laki-laki sering mengenai epididimis yang dapat menyebabkan orchitis dan prostatitis. Infeksi dapat menyebar ke rongga perinefrik dan turun ke otot psoas, terkadang menyebabkan abses pada paha bagian anterior.⁴⁶ Diagnosis dapat dilakukan dengan biopsi dan kultur spesimen dari saluran genitourinari; serta dapat dilakukan *fine-needle aspiration* pada epididimitis atau epididimoorkitis.⁴⁷

Tuberkulosis tulang disebabkan karena reaktivasi dari fokus hematogen atau penyebaran melalui nodus limfe paravertebral yang bersebelahan. Sendi yang sering menahan beban (spinal, panggul, dan lutut) sering kali terkena. Tuberkulosis spinal (*Pott's Disease* atau tuberkulosis spondilitis) biasanya melibatkan dua atau lebih korpus vertebra yang bersebelahan. Pada anak kecil, toraks spinal bagian atas yang paling sering terkena, sedangkan pada dewasa yang paling sering terkena adalah toraks spinal bagian bawah dan lumbal bagian atas. Pada penyakit yang kronik, korpus vertebra dapat kolaps yang menyebabkan kifosis (gibbus). Komplikasi yang palig parah dari *Pott's Disease* adalah

paraplegia, dimana biasanya berhubungan dengan abses atau lesi yang menekan medula spinalis.

Tuberkulosis meningitis sering terjadi pada anak-anak dan dewasa, terutama yang terinfeksi HIV. Tuberkulosis meningitis disebabkan karena penyebaran hematogen dari tuberkulosis primer atau sekunder atau dari rupturnya tuberkel subependimal ke rongga subaraknoid. Gejala klinis yang biasa muncul adalah sakit kepala, perubahan mental, demam, malaise, anoreksia, dan mudah marah. Dalam keadaan yang kronik dapat menimbulkan sakit kepala yang hebat, letargi, dan kekakuan leher. Ini adalah satu TB yang dipercaya dapat dicegah sejak kecil melalui vaksinasi BCG. Tanda Kernig dan Brudzinski biasanya positif karena keterlibatan meninges.⁴⁶ Diagnosis dapat dilakukan dengan pungsi lumbal dan pada CSF ditemukan leukosit yang tinggi, kandungan protein yang tinggi, dan konsentrasi glukosa yang rendah.

Tuberkulosis gastrointestinal jarang ditemukan, dapat disebabkan karena menelan langsung sputum yang terinfeksi, penyebaran hematogen, atau meminum susu sapi yang terinfeksi tuberkulosis bovin. Semua traktus gastrointestinal dapat terinfeksi, tetapi ileum terminal dan sekum merupakan area yang umumnya terinfeksi. Gejala klinik yang sering ditemukan adalah nyeri abdomen, obstruksi, hematochezia, demam, penurunan berat badan, anorexia, dan keringat malam. Jika ada keterlibatan dinding intestinal, ulserasi dan fistula dapat menstimulasi *Chron's Disease*.

Tuberkulosis perikarditis disebabkan dari progresivitas dari fokus primer ke perikardium, reaktivasi fokus laten, atau ruptur dari nodus limfe subcarina. Gejala klinik saat akut adalah dyspnea, demam, nyeri retrosternal, dan *pericardial friction rub*.

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, anoreksia, 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).
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.

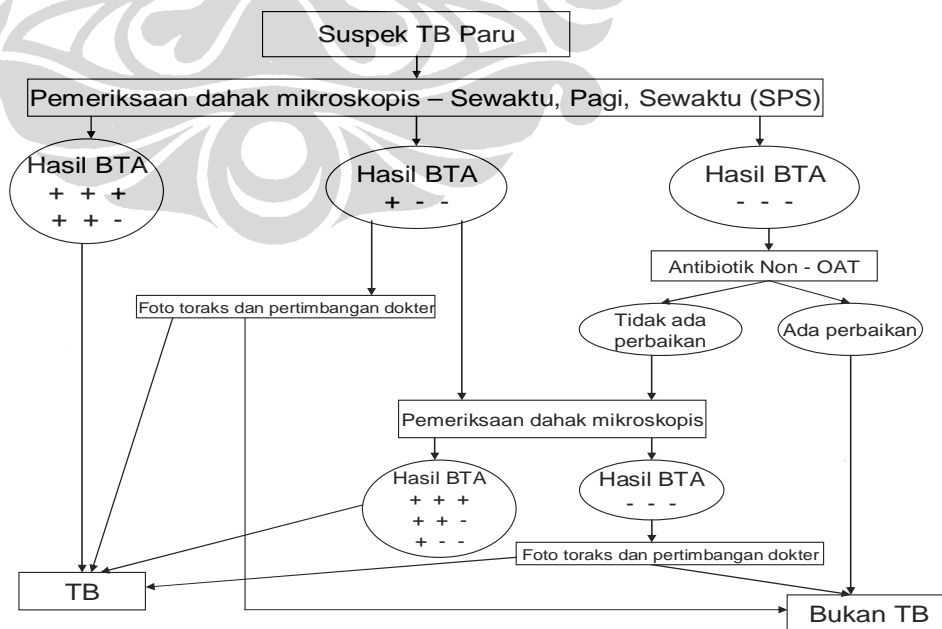
2.1.6 Diagnosis

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 1. Alur diagnosis TB paru¹

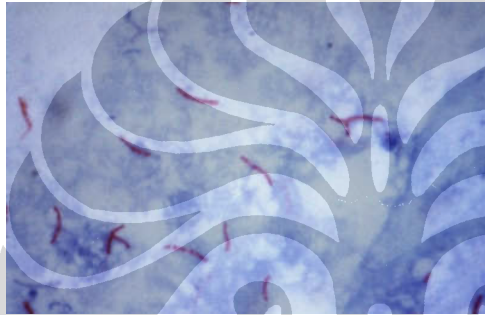


2.2 *Mycobacterium tuberculosis*

2.2.1 Morfologi

Mycobacterium tuberculosis berbentuk batang dengan ukuran sekitar 0,4 x 3 µm, 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*.

Gambar 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 bakteristatik 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.

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.

Tabel 1. Dosis rekomendasi OAT

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

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).
- 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 persisten 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)

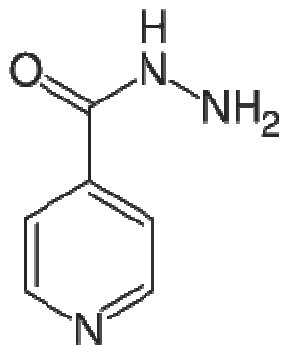
- Kategori anak: 2HRZ/4HR

2.4 Isoniazid (INH)

Isoniazid atau asam hidrazid isonikotinic (nidrazid) merupakan obat utama dalam kemoterapi tuberkulosis dan setiap pasien dengan infeksi basil tuberkel yang sensitif terhadap isoniazid harus mendapatkan pengobatan ini.

Isoniazid adalah bentuk hidrazid dari asam isonikotinic dengan struktur formula sebagai:

Gambar 3. Struktur kimia isoniazid



Derivat isopropil dari isoniazid, seperti iproniazid menghambat multiplikasi basil tuberkel; namun, komponen yang berperan sebagai *inhibitor* poten monoamin oksidase terlalu toksik untuk digunakan oleh manusia.

Isoniazid bersifat bakterisidal yang menginhibisi 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*.^{17,18}

2.4.1 Aktivitas Antibakterial

Isoniazid bersifat bakteriostatik bagi basil yang "istirahat" namun bersifat bakterisidal bagi mikroorganisme yang sedang aktif membelah diri.^{3,19} Sifat bakterisidal yang dimilikinya dilakukan dengan menginhibisi sintesis asam mikolat pada dinding sel *M. tuberculosis*.¹⁹

Konsentrasi bakteristatik adalah 0.025 - 0.05 µg/mL.¹⁹ Bakteri melakukan 1 - 2 kali pembelahan dahulu sebelum multiplikasi berhenti. Isoniazid secara selektif digunakan untuk mikobakterium dan pada konsentrasi besar (melebihi 500 µg/ml) dapat digunakan untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme lain.¹⁹

Isoniazid melakukan penetrasi pada sel dengan mudah dan sangat efektif dalam melawan basil yang hidup dalam sel tubuh manusia seperti yang dilakukan dalam percobaan pada media kultur.¹⁹ Obat ini diindikasikan untuk semua bentuk tuberkulosis dengan kuman yang sensitif baik untuk pencegahan maupun pengobatan.¹

2.4.2 Resistensi Bakteri

Pada percobaan secara *in vitro*, ketika konsentrasi isoniazid ditingkatkan, maka bakteri mutan akan secara cepat tumbuh dan bersifat resisten terhadap isoniazid. Meskipun begitu, resistensi silang antara isoniazid dan OAT lain tidak terjadi.¹⁹ Mekanisme resistensi terhadap isoniazid yang paling sering terjadi adalah mutasi pada katalase-peroksidase yang akan menurunkan aktivitas isoniazid dan mencegah konversi isoniazid dalam bentuk *prodrug* menjadi metabolit aktif.¹⁹ Mekanisme lain yang menimbulkan resistensi adalah mutasi *missense* dalam gen *inhA* mikobakterium yang berperan dalam biosintesis asam mikolat.¹⁹ Insidensi resistensi terhadap INH kebanyakan disebabkan pada mutasi asam amino 135 dari gen *KatG*.^{19,20}

Pengobatan dengan hanya menggunakan isoniazid akan menyebabkan munculnya *strain* yang bersifat resisten. Perubahan *strain* dari yang sensitif menjadi resisten berlangsung dalam beberapa minggu setelah pengobatan dimulai namun munculnya gejala dapat bervariasi.³ Sekitar 1 dari 10^6 basil tuberkel akan resisten terhadap isoniazid secara genetik.¹⁹ Mengingat bahwa dalam kavitas tuberculosis mengandung $10^7 - 10^9$ mikroorganisme, maka tidak mengherankan pengobatan dengan isoniazid tunggal akan menyebabkan terjadinya resistensi.¹⁹ Insidens terjadinya resistensi primer di Amerika Serikat adalah 2 – 5 % dari *M. tuberculosis* yang diisolasi.¹⁹

2.4.3 Mekanisme Aksi

Takayama *et al.* (1975) menjelaskan bahwa mekanisme aksi utama dari isoniazid adalah dengan menghambat biosintesis dari asam mikolat yang merupakan komponen penting pada dinding sel mikobakterium.¹⁹ Mekanisme aksi isoniazid sangat kompleks, di mana resistensi memiliki hubungan dengan mutasi lima gen yang berbeda (*katG*, *inhA*, *ahpC*, *kasA*, dan *ndh*).¹⁹ Isoniazid adalah sebuah *pro-drug* yang membutuhkan aktivasi oleh enzim katalase-peroksidase yang dikode oleh gen *katG*.²⁰ Isoniazid yang aktif akan merusak sintesis asam mikolat esensial dengan menghambat enzim *NADH-dependent enoyl-ACP reductase* yang dikode oleh gen *inhA*.²⁰

Pada sebuah penelitian setelah isoniazid diperkenalkan tahun 1950an, didapatkan bahwa isolat yang resisten terhadap isoniazid seringkali kehilangan aktivitas katalase dan peroksidase meskipun belum dapat dibuktikan hingga awal 1990an, dimana gen katalase-peroksidase primer (*katG*) mikobakteria diklon dan disekuens.^{21,22} Selain itu, sering ditemukan juga mutasi pada gen *Ser315Thr* dimana pada sekitar 40 % kasusnya adalah strain yang resisten isoniazid.²³⁻²⁵ Mutasi gen *Ser315Thr* terjadi pada enzim tanpa kemampuan untuk mengaktivasi isoniazid, tetapi masih dapat mempertahankan sekitar 50 % aktivitas katalase-peroksidase.²⁶ Namun, katalase-peroksidase yang berubah mengakibatkan resistensi tingkat tinggi terhadap isoniazid sementara mempertahankan level perlindungan oksidatif yang dapat organisme mempertahankan aktivitas detoksifikasi melawan radikal antibakterial pejamu. Isolat lain yang terdapat mutasi gen *katG* menunjukkan tingkat resistensi terhadap isoniazid dan aktivitas katalase-peroksidase yang bervariasi.²³⁻²⁶

Gen *inhA* mengkode *enoyl-ACP reductase* dari *fatty acid synthase II*, yang mengubah $\Delta 2$ yang tidak tersaturasi menjadi asam lemak yang tersaturasi dalam sebuah jalur biosintesis asam mikolat. Oleh karena asam mikolat unik terhadap mikobakteria, maka aksi ini menjelaskan tingginya selektivitas aktivitas antimikroba dari isoniazid. Pajanan terhadap isoniazid menyebabkan hilangnya ketahanan terhadap asam dan penurunan kuantitas lemak dari mikroorganisme.¹⁹

2.4.4 Absorpsi, Distribusi, dan Ekskresi

Isoniazid dapat secara cepat diabsorpsi dengan pengonsumsiannya secara oral ataupun parenteral.³ Antasid yang mengandung aluminium dapat mempengaruhi kemampuan absorpsinya.¹⁹ Konsentrasi puncak pada plasma adalah sekitar 3 - 5 $\mu\text{g/mL}$ dan terjadi setelah 1 - 2 jam pengonsumsiannya secara oral dosis biasa.^{6,19}

Isoniazid berdifusi ke dalam seluruh cairan tubuh dan sel tubuh sehingga obat ini dapat dideteksi dalam jumlah tertentu dalam cairan pleura, cairan asites, dan CSF.¹⁹ Isoniazid melakukan penetrasi dengan baik pada nekrosis kaseosa yang terjadi. Konsentrasi isoniazid dalam plasma dan otot lebih tinggi bila dibandingkan dengan konsentrasinya dalam jaringan yang terinfeksi namun dalam

penggunaan jangka panjang maka konsentrasi pada jaringan terinfeksi akan meningkat pula melebihi konsentrasi bakterostatik yang dibutuhkan.¹⁹

Dari 75 – 95 % dosis isoniazid yang dikonsumsi akan diekskresi melalui urin dalam 24 jam dan sebagian besar dalam bentuk metabolitnya.¹⁹ Produk ekskretori yang utama pada manusia merupakan hasil dari asetilasi enzimatik (asetilisoniazid) dan hidrolisis enzimatik (asam isonikotinic). Konjugat asam nikotinic (seperti isonikotinil glisin), satu atau lebih isonikotinil hidrazon, dan buangan *N-metilisoniazid* dalam jumlah kecil juga dapat terdeteksi di urin.¹⁹

Populasi manusia menunjukkan pola genetik yang heterogen dalam kemampuan asetilasi isoniazid. Perbedaan genetik dalam hal *slow inactivator* dan *rapid inactivator* akan menyebabkan perbedaan pada aktivitas asetiltransferase.¹⁹ Kecepatan asetilasi secara signifikan mengganggu pencapaian konsentrasi obat dalam plasma dan mengganggu waktu paruh obat dalam sirkulasi. Waktu paruh isoniazid dapat memanjang pada pasien dengan gangguan hepar.¹⁹

2.4.5 Efek Terapi

Isoniazid masih merupakan obat terpenting dalam pengobatan tuberkulosis. Efek toksiknya dapat diatasi dengan pemberian terapi profilaksis dengan piridoksin.¹⁹ Isoniazid harus dikonsumsi secara kombinasi dengan obat lain namun dapat digunakan secara tunggal sebagai profilaksis.¹⁹

Isoniazid tersedia dalam bentuk oral dan parenteral. Dosis yang biasa digunakan dalam sehari adalah 5 mg/kgBB dengan maksimum dosis sebesar 300 mg dan berlaku sama baik untuk oral maupun suntikan intravena.^{1,19} Isoniazid biasanya diberikan sekali sehari secara oral namun dapat pula diberikan dalam dosis terbagi sebanyak dua kali. Dosis anak adalah 10 - 20 mg/kgBB per hari dengan dosis maksimum sebesar 300 mg.^{1,19} Isoniazid dapat digunakan sebagai terapi intermiten dalam pengobatan tuberkulosis. Namun hal ini dilakukan apabila pasien telah mengkonsumsi minimal 2 bulan terapi harian bagi kuman yang sensitif kemudian dilanjutkan dengan pemberian 2 kali per minggu isoniazid (15 mg/kgBB oral) dengan rifampisin (10 mg/kgBB sampai 600 mg setiap dosisnya) selama 4 bulan.¹⁹

Piridoksin sebanyak 15 - 50 mg setiap harinya perlu diberikan bersamaan dengan isoniazid untuk memperkecil efek samping terutama pada pasien kurang gizi dan predisposisi neuropati (usia tua, wanita hamil, penderita HIV-AIDS, penderita diabetes, dan pengonsumsi alkohol).¹⁹

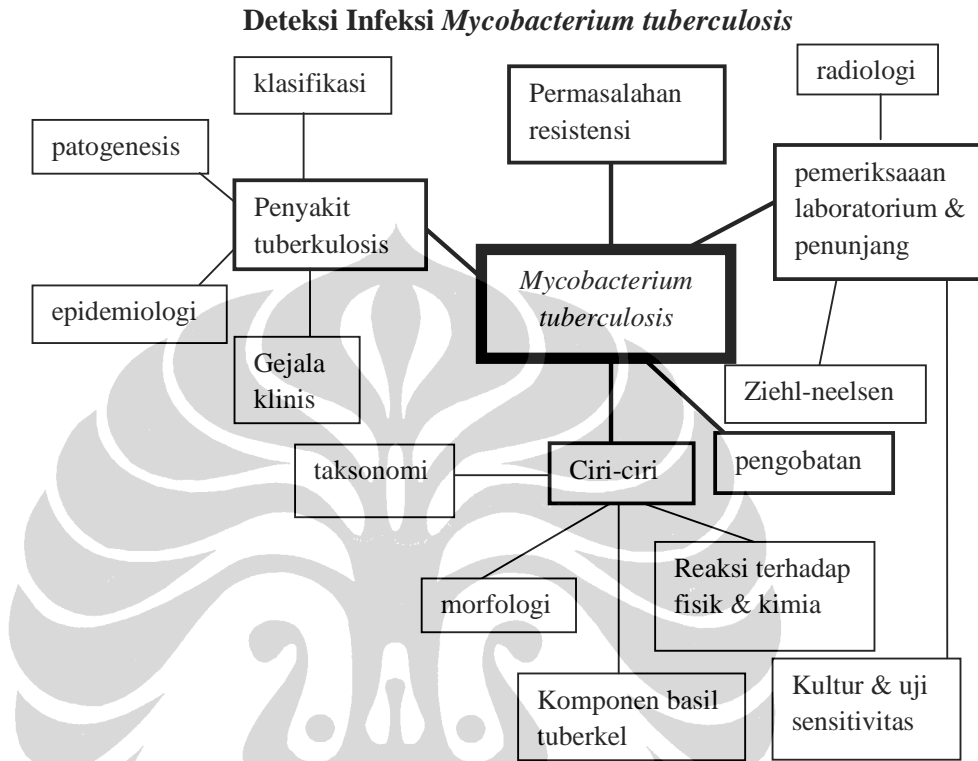
2.4.6 Efek Samping

Insiden efek samping terapi isoniazid ditemukan sekitar 5.4 % dari 2000 pasien yang dirawat dengan isoniazid, dimana efek yang paling banyak terjadi antara lain *rash* (2 %), demam (1.2 %), *jaundice* (0.6 %), dan neuritis perifer (0.2%).¹⁹ Hipersensitivitas terhadap isoniazid dapat menyebabkan demam, erupsi kulit, hepatitis, dan morbiliform, makulopapular, purpura, dan *rash* urtikaria, serta berbagai reaksi hematologi. Selain itu, gejala-gejala artritis mungkin timbul karena penggunaan isoniazid. Bila terjadi kesemutan hingga rasa terbakar pada kaki karena terapi isoniazid, dapat dilakukan tatalaksana dengan memberikan piridoksin. Administrasi piridoksin berguna pula terhadap kelainan sistem saraf yang ditimbulkan oleh terapi isoniazid selama 2 tahun.¹⁹

Isoniazid juga dapat menimbulkan kejang pada pasien dengan riwayat kejang maupun pasien tanpa riwayat kejang. Abnormalitas mental, seperti euforia dan impairment memori, ditemukan pada beberapa kasus. Meskipun *jaundice* telah lama diketahui sebagai salah satu efek samping dari isoniazid, tetapi baru di awal 70an mulai diketahui bahwa isoniazid dapat menyebabkan kerusakan hepatic yang parah yang dapat menyebabkan kematian (Garibaldi *et al.*, 1972). Penerusan terapi isoniazid setelah timbul disfungsi hepatic akan memperparah kerusakan yang ditimbulkan. Selain itu, ada beberapa laporan kasus tentang efek samping terapi isoniazid; seperti mikturisi, konstipasi, dan hemoptisis; dengan persentase yang sangat kecil.¹⁹

2.5 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

2.5.1 Kerangka Teori



2.5.2 Kerangka Konsep

