

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. TUBERKULOSIS PARU

2.1.1. DEFINISI DAN EPIDEMIOLOGI

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman TB (*Mycobacterium tuberculosis*). *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri aerob maka, sebagian besar kuman TB menyerang paru, akan tetapi tidak menutup kemungkinan menyerang organ tubuh yang lainnya.¹ Ditemukan juga keterlibatan organ-organ lain pada sepertiga kasus.

Indonesia adalah penyumbang kasus penderita tuberkulosis terbesar ketiga di dunia, sesudah Cina dan India.^{1,3} 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.⁵ Di Indonesia tuberkulosis merupakan penyakit dengan jumlah penderita tertinggi.³

Pada tahun 1995, Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) menunjukkan bahwa penyakit tuberkulosis merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit kardiovaskular dan penyakit saluran pernapasan pada semua kelompok usia, dan nomor satu dari golongan penyakit infeksi, dengan angka morbiditas pada tahun 1999. Diperkirakan setiap tahun terjadi 583.000 kasus baru TB dengan angka kematian karena TB sekitar 140.000. Secara kasar, diperkirakan setiap 100.000 penduduk Indonesia terdapat 130 penderita baru TB paru BTA positif.³

2.1.2. PERMASALAHAN RESISTENSI DI INDONESIA

Pada simposium resistensi antimikroba di Indonesia, Ida parwati dan kawan-kawan 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*).⁵

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 29 pasien atau 33% mengalami MDR TB.⁵

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 seperti:²

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:²

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:²

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.^{1,3,6} 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.^{2,3} 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.^{1,2} Partikel dapat masuk ke alveolar bila ukuran partikel sekitar 5 μm atau kurang dan dapat mengandung 1-10 kuman.^{1,3} 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.²

Bila kuman menetap di jaringan paru maka akan berkembang biak dalam sitoplasma makrofag dan kemudian dapat terbawa ke organ tubuh lain.^{1,2} 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.³ 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, 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.^{1,2,6} 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 3-8 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%.^{1,2} 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.^{1,3}

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.^{2,3}

Makrofag adalah sel utama yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Patogenesis yang terjadi berupa:²

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.⁷
2. Replikasi dalam fagosom dengan memblok fusi fagosom dan lisosom.^{8,9} 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.¹⁰
4. Setelah tiga minggu infeksi, respon Th1 melawan *M.tuberculosis* memuncak dan mengaktivasi makrofag menjadi bersifat bakterisidal.^{11,12} 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 kaseosa. 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 immunokompromais, 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.⁶

2.1.4.2. Postprimary tuberculosis (Tuberkulosis sekunder)

Makrofag mungkin dapat gagal membunuh kuman secara sempurna, yang kemudian menjadi dorman di dalam makrofag. Sebagai konsekuensinya, kuman sering menetap pada makrofag pada individu yang immunokompeten.³ *Postprimary tuberculosis* biasanya sebagai hasil dari reaktivasi infeksi primer yang laten, jarang dari infeksi yang berulang pada individu yang telah tersensitisasi sebelumnya.^{1,2} 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 immunosupresi.⁶

Tuberkulosis sekunder terjadi karena imunitas (terutama sel T) menurun seperti pada malnutrisi, konsumsi alkohol, penyakit keganasan, diabetes, AIDS, gagal ginjal, orang tua.^{1,2} 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 dan kurangnya perfusi dan pembersihan limfatik di segmen ini.⁶ Invasinya adalah ke daerah parenkim paru-paru dan tidak ke nodus hiler paru.¹

Dalam waktu tiga sampai sepuluh minggu sarang ini menjadi tuberkel yaitu granuloma yang terdiri dari sel histiosit dan sel datia-langhans yang dikelilingi sel limfosit dan jaringan ikat.^{1,3} 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

1. direabsorpsi kembali dan sembuh tanpa meninggalkan cacat.

2. sarang yang mula-mula meluas, tetapi segera sembuh dengan serbukan 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 berdinding tipis, lama-lama dindingnya menebal karena infiltrasi jaringan fibroblas dalam jumlah besar, sehingga menjadi kavitas sklerotik (kronik). Terjadinya perkijuan 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 perkijuan lain yang jarang adalah *cryptic disseminata* TB yang terjadi pada imunodefisiensi dan usia lanjut. Di sini lesi sangat kecil, tetapi berisi bakteri sangat banyak.

2.1.5. Gejala Klinis

Gejala penyakit TB ada dua yaitu lokal dan sistemik.^{3,6}

- 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.

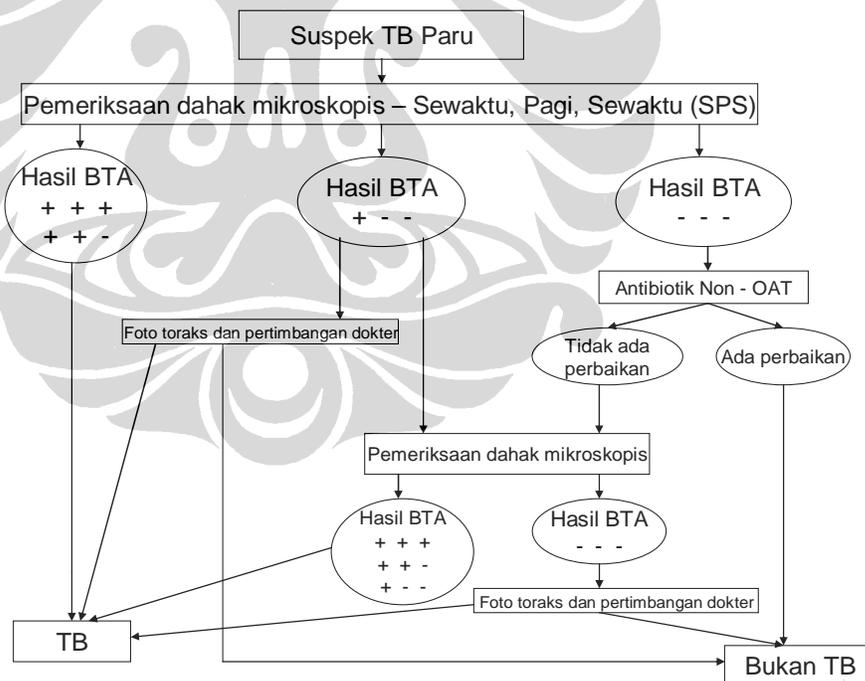
3. Sesak Napas. Tidak dirasakan pada penyakit ringan dan akan ditemukan pada penyakit yang sudah lanjut dimana infiltrasi sudah meliputi setengah bagian paru-paru.
4. Nyeri Dada. Jarang ditemukan, timbul akibat infiltrasi radang sudah sampai ke pleura sehingga menimbulkan pleuritis. Terjadi gesekan kedua 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.^{2,3} 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.² WHO tahun 1991 memberikan kriteria pasien dengan tuberkulosis paru, yaitu:^{2,3}

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 2.1.6.1 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.¹³ 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*.

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.¹⁴⁻¹⁶ 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.¹³ 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. Komplek dipeptida muramil (dari peptidoglikan) dengan asam mikolat dapat menyebabkan pembentukan granuloma; fosfolipid menginduksi nekrosis perkejuan.¹⁵ Lipid juga berperan dalam 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 membantuk 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 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

Jenis Obat Anti Tuberkulosis	Sifat	Dosis yang direkomendasikan (mg/kgBB)	
		Harian	Tiga kali seminggu
Isoniazid (I)	Bakterisid	5 (4 - 6)	10 (8 - 12)
Rifampicin (R)	Bakterisid	10 (8 - 12)	10 (8 - 12)
Pyrazinamide (Z)	Bakterisid	25 (20 - 30)	35 (30 - 40)
Streptomycin (S)	Bakterisid	15 (12 - 18)	15 (12 - 18)
Etambutol (E)	Bakteriostatik	15 (15 - 20)	30 (20 - 35)

Tabel 2.3.3.1 Panduan Obat Anti Tuberkulosis

Efek Samping Ringan Obat Anti Tuberkulosis

Efek Samping	Penyebab	Penatalaksanaan
tidak ada nafsu makan, mual, sakit perut	rifampicin	semua obat anti tuberkulosis 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)	rifampicin	tidak perlu diberi apa-apa, namun perlu penjelasan kepada pasien

Tabel 2.3.3.2 Efek Samping Ringan Obat Anti Tuberkulosis

Efek Samping Berat Obat Anti Tuberkulosis

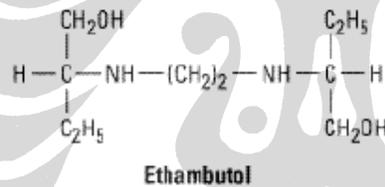
Efek Samping	Penyebab	Penatalaksanaan
gatal dan kemerahan kulit	semua jenis obat anti tuberkulosis	ikuti petunjuk penatalaksanaan di bawah *)
tuli	streptomisin	streptomisin dihentikan, ganti dengan etambutol
gangguan keseimbangan	streptomisin	streptomisin dihentikan, ganti dengan etambutol
ikterus tanpa penyebab lain	hampir semua obat anti tuberkulosis	hentikan semua obat anti tuberkulosis, sampai ikterus menghilang
bingung dan muntah-,untah (permulaan ikterus karena obat)	hampir semua obat anti tuberkulosis	hentikan semua obat anti tuberkulosis, segera lakukan tes fungsi hati
gangguan penglihatan	etambutol	hentikan etambutol
pupura dan renjatan (syok)	rifampisin	hentikan rifampisin

Tabel 2.3.3.3 Efek Samping Berat Obat Anti Tuberkulosis

*) Jika seseorang pasien dalam pengobatan obat anti tuberkulosis mulai mengeluh gatal-gatal, singkirkan dulu kemungkinan penyebab lain. Berikan dulu anti-histamin, sambil meneruskan obat anti tuberkulosis 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 obat anti tuberkulosis. Tunggu sampai kemerahan kulit menghilang. Jika gejala efek samping ini bertambah berat, pasien perlu dirujuk.

2.4.1. Etambutol

Etambutol [EMB; D-2,2'-(ethylendiimino)-di-1-butanol]^{20,21} merupakan komponen sintetik larut air dan stabil dalam panas terdispensasi dalam bentuk garam dihidroklorida. Struktur isomer dextransnya.²³



Gambar 2.4.1.1 Struktur Isomer Dextral Etambutol

Hampir semua strain dari *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium kansasii* dan beberapa strain MAC sensitif terhadap etambutol. Sensitivitas bakteri nontuberkel bervariasi. Etambutol tidak memiliki efek pada bakteri lain. Etambutol menekan pertumbuhan basil tuberkel yang resisten terhadap isoniazid dan streptomisin.²³

Etambutol bersifat bakteriostatik jika digunakan pada dosis 15 mg/kg, tetapi bersifat bakterisidal lemah pada dosis 25 mg/kg.²³ Etambutol bekerja dengan menghambat arabinosyl transferase mycobacteria yang dikode oleh *embCAB* operon. Arabinosyl transferase ini berperan dalam reaksi polimerisasi arabinoglycan, komponen dinding sel mikobakteri.^{22,23} Timbulnya resistensi terhadap etambutol disebabkan oleh mutasi akibat ekspresi berlebih dari produk

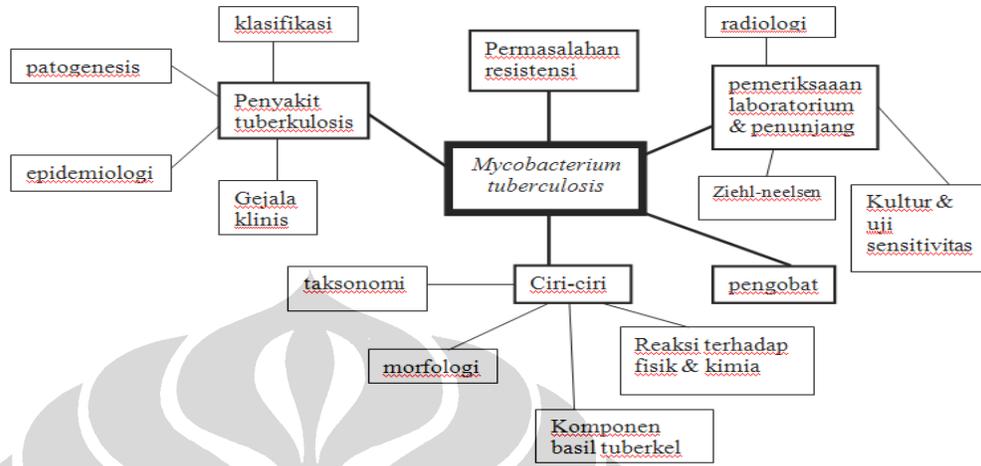
gen *emb* atau dalam gen structural *embB*. Obat ini tetap menekan pertumbuhan kuman tuberkulosis yang telah resisten terhadap isoniazid dan streptomisin.⁶

Pada pemberian oral, sekitar 70-80% etambutol diserap dari saluran cerna. Dalam waktu 24 jam, 50% etambutol yang diberikan diekskresi dalam bentuk asal melalui urin, 10 % sebagai metabolit berupa aldehid dan asam karboksilat.^{22,23} Bersihan ginjal untuk etambutol kira-kira 8,6 ml/menit/kg menandakan obat ini selain melalui filtrasi di glomerulus juga disekresi melalui tubuli. Etambutol tak dapat menembus sawar darah otak, tetapi dalam meningitis tuberkulosa dapat ditemukan kadar terapi dalam cairan otak. Etambutol dimetabolisme sebagian dihati.^{1,22,23}

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 *Mycobacterium*, infeksi oleh kompleks *M. Avium* pada pasien dengan infeksi HIV dan profilaksis infeksi *M. Avium* pada pasien HIV.¹

Etambutol memiliki beberapa efek samping, diantaranya yang sering timbul dan paling penting yaitu neuritis retrobulbar menyebabkan gangguan penglihatan dan buta warna parsial merah-hijau. Efek samping yang tergantung dosis ini lebih sering terjadi pada dosis 25mg/KgBB/hari untuk selama beberapa bulan. Dengan dosis 15mg/KgBB/hari, gangguan penglihatan sangat jarang terjadi. Etambutol dikontraindikasikan pada anak yang masih terlalu muda untuk dilakukan pemeriksaan tajam penglihatan dan diskriminasi warna merah-hijau.^{22,23}

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep

