

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. TUBERKULOSIS**

##### 1. Pengertian Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* atau kuman TB. Sebagian bakteri ini menyerang paru, tetapi dapat juga menyerang organ tubuh lainnya (Depkes RI, 2011). Manusia adalah satu-satunya tempat untuk bakteri tersebut menyerang. Bakteri ini berbentuk batang dan termasuk bakteri aerob obligat (Todar, 2009).

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* tidak menghasilkan spora dan toksin. Bakteri ini memiliki panjang dan tinggi antara 0,3 - 0,6 dan 1 - 4  $\mu\text{m}$ , pertumbuhan bakteri ini lambat dan bakteri ini merupakan bakteri pathogen makrofag intraselluler (Ducati dkk, 2006).

Pada saat penderita TB batuk dan bersin kuman menyebar melalui udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*) dimana terdapat 3.000 percikan dahak dalam sekali batuk (Depkes RI, 2007). *M. tuberculosis* ditularkan melalui percikan ludah. Infeksi primer dapat terjadi di paru-paru, kulit dan usus (Hull, 2008).

## 2. Patofisiologi Tuberkulosis

Bila terinplantasi *Mycobacterium tuberculosis* melalui saluran nafas, maka mikroorganisme akan membelah diri dan terus berlangsung walaupun cukup pelan. Nekrosis jaringan dan klasifikasi pada daerah yang terinfeksi dan nodus limfe regional dapat terjadi, menghasilkan radiodens area menjadi kompleks Ghon. Makrofag yang terinaktivasi dalam jumlah besar akan mengelilingi daerah yang terdapat *Mycobacterium tuberculosis* sebagai bagian dari imunitas yang dimediasi oleh sel. Hipersensitivitas tipe tertunda, juga berkembang melalui aktivasi dan perbanyakan limfosit T. Makrofag membentuk granuloma yang mengandung organisme (Sukandar dkk., 2009).

Setelah kuman masuk ke dalam tubuh manusia melalui pernafasan, bakteri TB tersebut dapat menyebar dari paru kebagian tubuh lainnya, melalui sistem peredaran darah, sistem saluran limfa, saluran nafas, atau penyebaran langsung ke bagian-bagian tubuh lainnya (Depkes RI, 2005).

## 3. Tanda dan Gejala

Gejala TB pada umumnya penderita mengalami batuk dan berdahak terus-menerus selama 2 minggu atau lebih, yang disertai dengan gejala pernafasan lain, seperti sesak nafas, batuk darah nyeri dada, badan lemah, nafsu makan atau pernah batuk darah, berat

badan menurun, berkeringan malam walaupun tanpa kegiatan, dan demam meriang lebih dari sebulan (WHO, 2009).

#### 4. Klasifikasi TB

Klasifikasi TB ditentukan dengan tujuan agar penetapan Obat Antituberkulosis (OAT) sesuai dan sebelum pengobatan dilakukan, penderita TB diklasifikasikan menurut Depkes RI, 2014:

##### a. Lokasi anatomi dari penyakit

- 1) Tuberkulosis paru adalah TB yang terjadi pada parenkim paru. Limfadenitis TB di rongga dada atau efusi pleura tanpa terdapat gambaran radiologis yang mendukung TB pada paru, dinyatakan sebagai TB ekstra paru. Pasien yang menderita TB paru dan menderita TB ekstra paru diklasifikasikan sebagai pasien TB paru.

##### b. Riwayat pengobatan dari penyakit sebelumnya

- 1) Pasien baru TB adalah pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah pernah mengonsumsi Obat Antituberkulosis (OAT) namun kurang dari 1 bulan atau kurang dari 28 dosis.
- 2) Pasien yang pernah diobati TB adalah pasien yang sebelumnya sudah pernah mengonsumsi OAT selama 1 bulan atau lebih ( $\geq 28$  dosis). Kemudian pasien diklasifikasikan berdasarkan hasil pengobatan TB terakhir, yaitu:

- a) Pasien kambuh adalah pasien TB yang pernah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap kemudian didiagnosis TB berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis.
  - b) Pasien yang diobati kembali setelah gagal adalah pasien TB yang pernah diobati kemudian dinyatakan gagal pada pengobatan terakhir.
  - c) Pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (*lost to follow-up*) adalah pasien yang pernah diobati dan dinyatakan *lost to follow* (klasifikasi ini sebelumnya dikenal sebagai pengobatan pasien setelah putus berobat).
  - d) Lain-lain adalah pasien TB yang pernah diobati namun hasil pengobatan akhir pengobatan sebelumnya tidak diketahui.
- 3) Pasien yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak diketahui.
- c. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat
- Pada klasifikasi ini pasien dikelompokkan berdasarkan hasil uji kepekaan contoh uji dari *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT dan dapat berupa:
- a) Mono resistan (TB MR) adalah resistan terhadap salah satu jenis OAT lini pertama.
  - b) Poli resistan (TB PR) adalah resistan terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain isoniazid (H) dan rifampisin (R) secara bersamaan.

- c) Multi drug resistan (TB MDR) adalah resisten terhadap isoniazid (H) dan rifampisin (R) secara bersamaan.
  - d) Extensive drug resistan (TB XDR) adalah TB MDR yang juga resisten terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan resistan minimal salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan seperti kanamisin, kapreomisin, dan amikasin.
  - e) Resistan Rifampisin (TB RR) adalah resistan terhadap rifampisin dengan atau tanpa resistan terhadap OAT jenis lain yang terdeteksi menggunakan uji genotip (tes cepat) atau metode fenotip (konvensional).
- d. Klasifikasi pasien TB berdasarkan status *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)
- 1) Pasien TB dengan HIV positif (pasien ko-infeksi TB/HIV) adalah pasien TB dengan hasil tes HIV positif sebelumnya atau sedang mengonsumsi Obat Antiretroviral (ART) atau hasil tes HIV positif pada saat pasien tersebut didiagnosis TB.
  - 2) Pasien TB dengan HIV negatif sebelumnya atau hasil tes HIV negatif pada saat pasien tersebut didiagnosis TB dengan catatan:  
Apabila pada pemeriksaan yang dilakukan selanjutnya ternyata hasil tes HIV menjadi positif, pasien tersebut harus disesuaikan kembali klasifikasinya sebagai pasien TB dengan HIV positif.

3) Pasien TB dengan status HIV tidak diketahui adalah pasien TB tanpa *ada* bukti pendukung dari hasil tes HIV yang telah dilakukan saat diagnosis TB ditetapkan dengan catatan:

Apabila pada saat pemeriksaan selanjutnya dapat diperoleh hasil tes HIV, pasien harus disesuaikan kembali klasifikasinya berdasarkan hasil tes HIV terakhir yang dilakukan.

Berikut klasifikasi TB menurut Depkes RI, 2011 sebagai berikut:

a. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan dahak mikroskopis, yaitu pada TB paru.

1) Tuberkulosis paru Basil Tahan Asam (BTA) positif

a) Sekurang-kurangnya spesimen dahak Sewaktu - pagi - sewaktu (SPS) 2 dari 3 spesimen dahak hasilnya positif.

b) Satu spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan menunjukkan gambaran tuberkulosis pada foto toraks penderita.

c) Satu spesimen dahak SPS hasilnya BTA dan biakan kuman TB positif.

d) Satu atau lebih spesimen dahak hasilnya positif setelah 3 spesimen dahak SPS pada pemeriksaan yang dilakukan sebelumnya negatif dan tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotik non OAT.

2) Tuberkulosis paru BTA negatif

b. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan penderita sebelumnya dibagi menjadi beberapa tipe, yaitu:

1) Kasus baru

Merupakan Penderita yang belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (empat minggu).

2) Kambuh (*Relaps*)

Merupakan Penderita TB yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, didiagnosis kembali dan hasilnya BTA positif.

3) Kasus setelah putus berobat (*Default*)

Penderita yang telah berobat dan putus berobat dua bulan atau lebih dengan hasil BTA positif.

4) Kasus setelah gagal (*Failure*)

Penderita yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali menjadi positif pada bulan kelima atau lebih selama penderita menjalani pengobatan

5) Kasus pindahan (*Transfer In*)

Penderita yang dipindahkan dari UPK yang memiliki register TB lain untuk melanjutkan pengobatannya lagi.

#### 6) Kasus lainnya

Semua kasus TB lain yang tidak termasuk ketentuan di atas. Kelompok ini termasuk kasus kronik, yaitu penderita dengan hasil pemeriksaan masih menunjukkan BTA yang masih positif setelah selesai pengobatan ulang kategori 2.

### 5. Diagnosis Tuberkulosis

Berikut pemeriksaan untuk mendiagnosis TB menurut Depkes 2014:

#### a. Pemeriksaan dahak mikroskopis

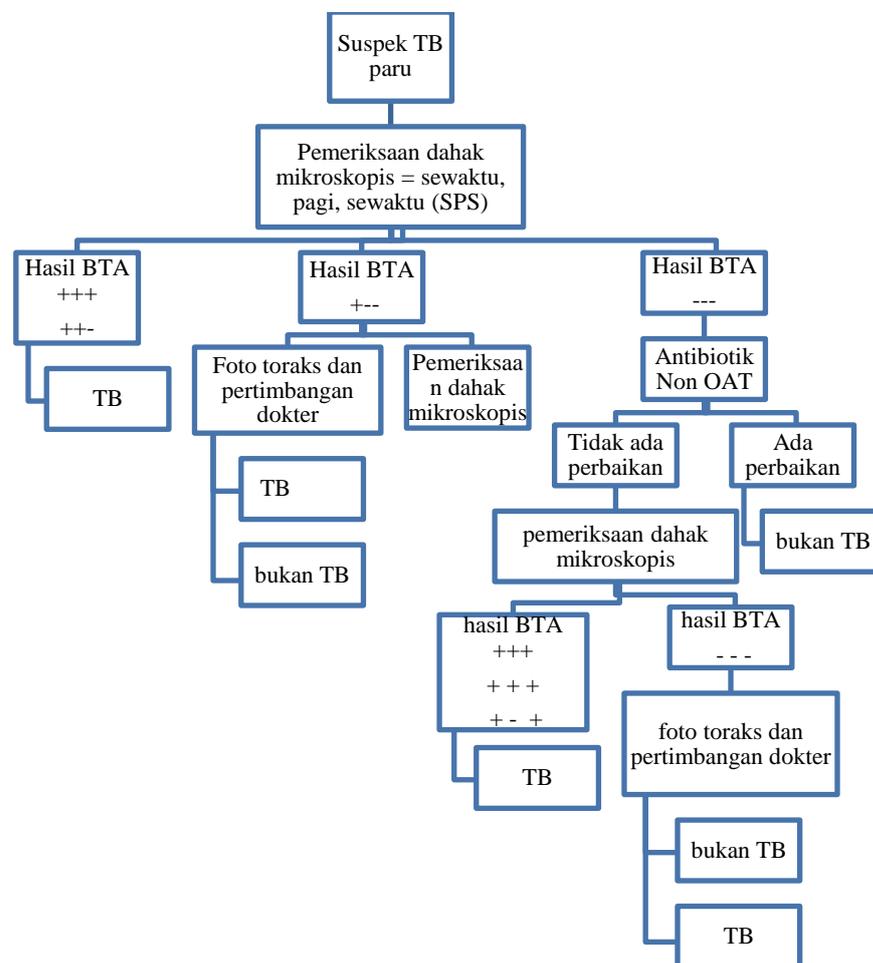
Pemeriksaan ini berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai pengobatan yang telah dilakukan, dan menentukan potensi penularan TB. Dilakukan dengan mengumpulkan tiga spesimen dahak yang dikumpulkan dalam dua hari berupa Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS).

- a) S (Sewaktu): Dikumpulkan pada saat suspek TB datang berkunjung pertama kali dan pada saat pulang diberi sebuah pot dahak untuk mengumpulkan dahak pagi di hari kedua.

- b) P (Pagi): Dikumpulkan di rumah pada hari kedua di pagi hari. Pada saat bangun tidur segera dikumpulkan dan diserahkan sendiri ke petugas di Fasyankes.
  - c) S (Sewaktu): Dikumpulkan di hari kedua pada saat mengumpulkan dahak pagi.
- b. Pemeriksaan penunjang
- a) Tes Tuberkulin Intradermal (Mantoux): Dilakukan dengan cara penyuntikan pada intakutan. Bila positif, menunjukkan adanya infeksi TB. Namun, uji tuberkulin dapat negatif pada anak TB berat dengan anergi (malnutrisi, penyakit sangat berat, pemberian immunosupresif, dan lain-lain) (Raharjo dan Setyanto, 2008).
  - b) Reaksi cepat BCG (*Bacille Calmette-Guerin*): Disuntikkan ke kulit. Bila dalam penyuntikan BCG terjadi reaksi cepat (dalam 3-7 hari) berupa kemerahan dan indurasi  $> 5$  mm, maka orang tersebut telah terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Depkes RI, 2005).
  - c) Pemeriksaan Radiologi: Pada pemeriksaan ini sering menunjukkan adanya TB, tetapi hampir tidak dapat mendiagnosis karena hampir semua manifestasi klinis TB dapat menyerupai penyakit-penyakit lainnya (Price dan Standridge, 2005).

d) Pemeriksaan Bakteriologik: Pada pemeriksaan ini yang paling penting adalah pemeriksaan sputum (Price dan Standridge, 2005).

Berikut alur diagnosis TB paru dalam bentuk skema menurut Depkes RI tahun 2014 (Gambar 1).



**Gambar 1.** Alur Diagnosis TB Paru

Keterangan gambar pada gambar 1:

1. Suspek TB paru: seseorang dengan batuk berdahak selama 2 - 3 minggu atau lebih dengan atau tanpa gejala lain

2. Antibiotik non OAT: Antibiotik spektrum luas yang tidak memiliki efek anti TB (jangan gunakan fluorokuinolon).

## **B. Pengobatan Tuberkulosis**

Pengobatan TB bertujuan untuk menyembuhkan pasien, memperbaiki kualitas hidup, meningkatkan produktivitas pasien, mencegah kematian, kekambuhan dan memutuskan rantai penularan dan mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap obat antituberkulosis (OAT) (WHO, 2009).

Panduan OAT disediakan dalam bentuk paket kombinasi berupa Kombinasi Dosis Tetap (KDT). Tablet OAT KDT ini terdiri dari kombinasi 2 atau 4 jenis obat yang dikemas dalam satu tablet. Dosisnya disesuaikan dengan berat badan penderita TB. Sediaan seperti ini dibuat dengan tujuan agar memudahkan dalam pemberian obat dan menjamin kelangsungan pengobatan sampai pengobatan tersebut selesai dilakukan (Depkes, 2014).

### **a. Prinsip pengobatan**

- 1) Diberikan dalam bentuk kombinasi beberapa jenis obat dengan jumlah yang cukup dan dosis yang tepat. Jangan menggunakan OAT tunggal (monoterapi).
- 2) Dilakukan pengawasan langsung (DOT = *Direct Observed Treatment*) oleh seorang Pengawas Menelan Obat (PMO).
- 3) Diberikan dalam dua tahap, yaitu tahap intensif dan lanjutan (Depkes, 2011).

## b. Tahap Pengobatan TB

### 1) Tahap Awal

Pada tahap ini, penderita mendapatkan OAT setiap hari dan perlu diawasi secara langsung. Penderita TB tidak akan menular dalam kurun waktu dua minggu jika pengobatan yang diberikan pada tahap intensif ini tepat. Sebagian besar penderita TB BTA positif menjadi BTA negatif dalam dua bulan (Depkes, 2014).

### 2) Tahap Lanjutan

Pada tahap ini, penderita mendapatkan obat yang lebih sedikit dari tahap awal namun pengobatan yang dilakukan lebih lama yaitu selama 4-6 bulan. Tahap lanjutan diperuntukkan agar kuman persister (dormant) mati sehingga tidak menyebabkan kekambuhan. (Depkes, 2014).

## c. Panduan OAT lini pertama

Paduan OAT menurut Depkes RI tahun 2014

### 1) Kategori-1 (2(HRZE)/ 4(HR)3)

Kombinasi OAT ini diberikan untuk penderita TB pasien baru, pasien TB paru terkonfirmasi bakteriologis, pasien TB paru terdiagnosis klinis dan TB ekstra-paru. Sediaan ini dalam bentuk paket obat kombinasi dosis tetap (KDT) yang terdiri dari isoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z), dan etambutol (E). Dalam satu tablet dosisnya telah disesuaikan dengan berat badan

pasien yang dikemas dalam satu paket untuk satu pasien. Tabel 1 menjelaskan tentang paduan OAT KDT kategori-1:

**Tabel 1. Paduan Dosis OAT KDT Kategori-1**

Berat Badan (kg)	Tahap Intensif Tiap hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap lanjutan 3x seminggu selama 16 minggu RH (150/150)
30-37	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT
38-54	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT
55-70	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT
≥71	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT

2) Kategori-2 (2HRZES/ HRZE/ 5H3R3E3)

Untuk kategori ini, tahap intensif dilakukan selama 3 bulan terdiri dari 2 bulan INH, rifampisin, pirazinamid, ethambutol, dan streptomisin kemudian dilanjutkan dengan INH, Rifampisin, Pirazinamid, dan Ethambutol selama 1 bulan. Setelah itu melalui berikutnya yaitu tahap lanjutan selama 5 bulan dengan HRE diberikan tiga kali seminggu.

Penggunaan OAT diberikan pada penderita TB dengan BTA positif yang telah diobat sebelumnya, misalnya penderita TB yang kambuh (*relaps*), mengalami kegagalan terapi (*failure*), dan dengan pengobatan setelah putus berobat (*after default*). Sediaan pada Tabel 2 di bawah ini berbentuk KDT yang telah dikemas satu paket untuk satu pasien dengan dosis yang telah ditetapkan menurut berat badan pasien. Tabel 2 menjelaskan tentang dosis OAT KDT kategori 2:

**Tabel 2. Dosis Untuk Paduan OAT KDT Kategori 2**

Berat Badan	Tahap Intensif Tiap Hari RHZE (150/75400/275)		Tahap Lanjutan 3 kali seminggu RH (150/150) + E (400)
	Selama 56 hari	Selama 28 hari	Selama 20 minggu
30-37 kg	2 tab 4KDT + 500mg Streptomisin inj	2 tab 4KDT	2 tab 2KDT + 2 tab Ethambutol
38-54 kg	3 tab 4KDT + 750mg Streptomisin inj	3 tab 4KDT	3 tab 2KDT + 3 tab Ethambutol
56-70 kg	4 tab 4KDT + 1000mg Streptomisin inj	4 tab 4KDT	4 tab 2KDT + 4 tab Ethambutol
≥71 kg	5 tab 4KDT + 1000mg Streptomisin inj	5 tab 4KDT	5 tab 2KDT + 5 tab Ethambutol

### C. Obat Tuberkulosis (OAT)

Obat-obat yang banyak digunakan dalam pengobatan TB, yaitu isoniazid, rifampisin, pirazinamid, streptomisin, dan ethambutol.

#### a. Isoniazid

Isoniazid atau biasa sering disebut dengan Isonikotinil Hidrazid (INH). Obat ini adalah *prodrug* yang diaktifkan oleh katalase-peroksida (KatG) mikrobakterium bersifat tuberkulostatik. Mekanisme kerja INH menghambat biosintesis asam mikolat, INH juga mencegah perpanjangan rantai asam lemak yang sangat panjang yang merupakan bentuk awal molekul asam mikolat. Absorpsi obat terganggu bersama dengan makanan, khususnya karbohidrat, atau dengan antasida yang mengandung aluminium. Efek samping yang paling sering terjadi, seperti

neuritis perifer diakibatkan oleh defisiensi piridoksin, penanganannya diberikan piridoksin (Vitamin B6) (Magliozzo, 2009).

b. Rifampisin

Rifampisin berasal dari jamur *Streptomyces*. Mekanisme kerja rifampisin menghalangi transkripsi dengan berinteraksi dengan subunit B bakteri, menghambat sintesis mRNA dengan menekan langkah inisiasi. Obat ini bersifat bakterisidal. Efek samping yang sering terjadi, seperti mual, muntah, dan ruam namun dapat ditoleransi. Rifampisin dapat menginduksi sejumlah enzim sitokrom p450, rifampisin dapat memendekkan waktu paruh obat lain yang diberikan secara bersamaan (Magliozzo, 2009).

c. Pirazinamid

Pirazinamid adalah agen antituberkulosis sintetis yang bersifat bakterisidal dan digunakan dalam kombinasi dengan isoniazid, rifampisin, dan etambutol. Pirazinamid aktif melawan basil tuberkel dalam lingkungan asam lisosom dan juga dalam makrofag (Magliozzo, 2009).

d. Streptomisin

Obat ini bersifat bakteriostatik dan bakterisid terhadap bakteri TB. Farmakokinetiknya, hampir semua streptomisin berada dalam plasma dan hanya sedikit yang berada dalam eritrosit. Efek samping streptomisin adalah ototoksik, nefrotoksik, dan anemia aplastic (Magliozzo, 2009).

e. Ethambutol

Ethambutol bersifat bakteriostatik. Mekanisme kerjanya menghambat sintesis metabolit sel sehingga metabolisme sel terhambat dan sel mati. Obat ini dapat diberikan kombinasi bersama pirazinamid, rifampisin, dan isoniazid. Efek sampingnya, turunnya kemampuan penglihatan, hilangnya kemampuan membedakan warna, dan halusinasi. Penghentian obat memulihkan gejala optik (Magliozzo, 2009).

D. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis

Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis dari Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014 dibuat dengan tujuan untuk menurunkan angka kasus dan kematian yang disebabkan oleh TB dalam rangka pencapaian tujuan pembangunan kesehatan agar derajat kesehatan masyarakat meningkat (Depkes, 2014).

Sasaran strategi dari Pedoman Nasional ini mengacu pada rencana strategis kementerian kesehatan dari tahun 2009 sampai dengan tahun 2014 yaitu menurunkan prevalensi TB dari 235 per 100.000 penduduk menjadi 224 per 100.000 penduduk (Depkes, 2011).

Sasaran pengguna pedoman ini ditujukan kepada petugas kesehatan dan manager yang bertanggung jawab dalam manajemen pengendalian program TB ini pada tingkat pusat, provinsi, kabupaten/kota dan pada tingkat pelayanan kesehatan lainnya. Pedoman Penanggulangan TB ini juga bisa ditujukan kepada mereka yang bekerja pada institusi pemerintahan dan swasta maupun lembaga swadaya masyarakat yang bergerak dalam penanggulangan TB (Depkes, 2007).

#### E. Pengobatan Rasional

Pengobatan rasional adalah pengobatan yang sesuai dengan kebutuhannya untuk periode waktu yang adekuat dan dengan harga yang paling murah untuk pasien dan masyarakat (BinFar, 2011).

##### a) Tepat diagnosis

Untuk diagnosis yang tepat agar obat yang diberikan sesuai dengan indikasi yang seharusnya.

##### b) Tepat indikasi penyakit

Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik. Misalnya antibiotik, diindikasikan untuk infeksi bakteri.

Dengan demikian, pemberian obat ini hanya untuk pasien yang memberi gejala adanya infeksi bakteri.

c) Tepat pemilihan obat

Keputusan ini dilakukan setelah diagnosis ditegakkan dengan benar.

d) Tepat dosis

Kesesuaian dosis yang diberikan kepada pasien berdasarkan kondisi pasien tersebut.

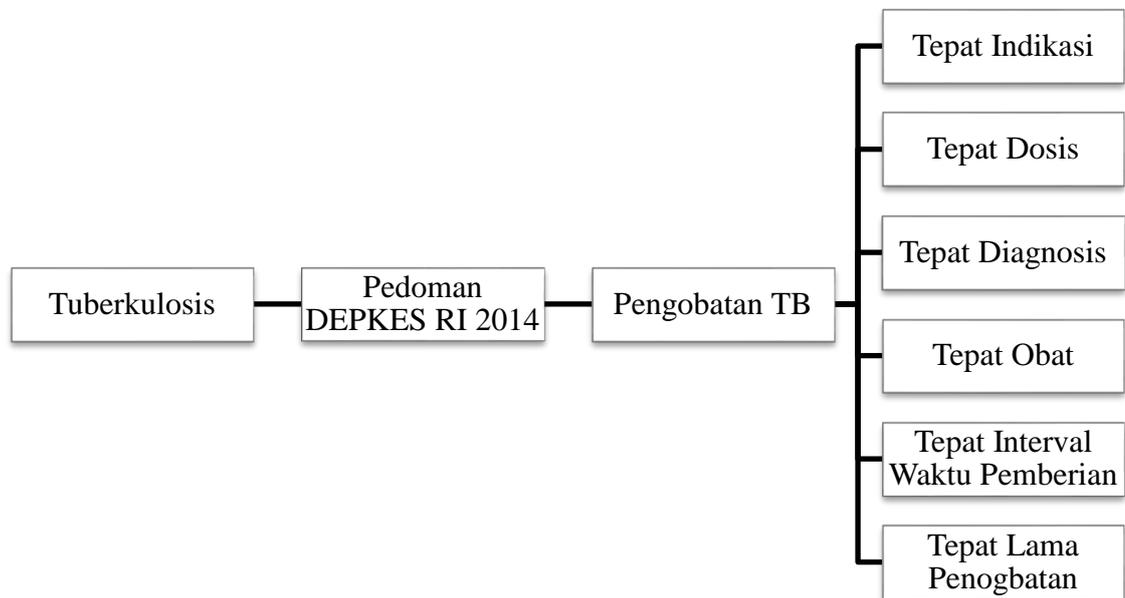
e) Tepat interval waktu pemberian

Cara pemberian obat hendaknya dibuat sesederhana mungkin dan praktis agar mudah ditaati oleh pasien.

f) Tepat lama pemberian

Lama pemberian obat harus tepat sesuai penyakitnya masing-masing.

## F. Kerangka Konsep



**Gambar 2. Kerangka Konsep**

## G. Keterangan Empirik

Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi terapi penggunaan Antituberkulosis pada pasien Tuberkulosis, meliputi penggunaan terapi OAT, macam-macam kategori penggunaan OAT, serta tatalaksana terapi OAT di RSP Sidawangi periode 1 Januari - 30 Juni 2015.