

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Dasar Teori**

##### **2.1.1 Definisi Tuberkulosis**

Tuberculosis atau biasa disingkat TB adalah penyakit yang disebabkan oleh berbagai strain *Mycobacteria*, umumnya oleh *Mycobacterium tuberculosis*. (Mitchell RN,2007)

*Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri sejenis basil aerobik kecil yang non-motil.(Raphael,2010). Bakteri ini dapat berkembang biak dengan cara membelah diri dengan selang waktu 16-20 jam. Hal ini menandakan bahwa perkembangan biakan bakteri Tuberkulosis tergolong lambat bila dibandingkan dengan bakteri lain yang dapat berkembang biak dalam hitungan kurang dari satu jam (Romica Latawa,2011). Bakteri ini masuk ke dalam bakteri gram positif, karena pada saat dilakukan uji pewarnaan gram, bakteri ini tidak menunjukkan warna sama sekali karena terdapat kandungan lemak dan asam mikolat yang tinggi pada dinding selnya. (Madison B,2001). Selain bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, terdapat bakteri lain yang dapat menyebabkan TB, diantaranya adalah *M. bovis* , *M. africanum*, *M. canetti* dan *M. microti*. (Van Soolingen D, 1997)

Tuberkulosis biasanya menyerang paru – paru, akan tetapi bakteri ini juga dapat menginfeksi bagian tubuh lainnya yang disebut TB ekstra paru. Tuberkulosis menyebar melalui udara ketika seseorang yang terinfeksi mengalami batuk, bersin, ataupun menyebarkan butiran ludah mereka ke udara . Infeksi Tuberkulosis bersifat asimtomatik dan laten (tidak muncul gejala dan berlangsung lama). Kasus yang terjadi pada penderita Tuberkulosis sebanyak satu dari sepuluh dapat mengalami infeksi aktif, dan apabila tidak diobati 50% lebih penderita bisa mengalami kematian.

Gejala umum pada penderita Tuberkulosis adalah diantaranya yaitu batuk kronis (batuk yang tidak kunjung sembuh) yang disertai bercak darah dan dahak, demam, berkeringat di malam hari, dan mengalami penurunan berat badan.

Untuk mendapatkan bukti data yang bersifat objektif seseorang apakah terinfeksi Tuberkulosis aktif atau tidaknya, data tersebut hanya bisa didapatkan menggunakan *scan* oleh sinar X di Laboratorium Radiologi, selain itu juga dapat dilakukan uji mikroskopis dan pembuatan kultur mikrobiologis cairan tubuh.

### **2.1.2 Sejarah Tuberkulosis**

Tuberkulosis telah ditemukan sejak zaman prasejarah. Pada awalnya bakteri tuberkulosis ditemukan pada bangkai bison yang telah mati sekitar 17.000 tahun lalu (Martin LD,2001) akan tetapi belum ada kepastian yang valid mengenai ditemukannya bakteri ini ditularkan dari sapi(bovin) ke manusia, sehingga muncul dugaan lain yang menyatakan bahwa bakteri tuberkulosis bisa menginfeksi manusia pada zaman revolusi neolitik. (Comas,2009). Setelah dilakukan penelitian uji perbandingan gen MTbc pada hewan dengan MTbc (complex) pada manusia, ternyata terbukti salah bahwa DNA pada bakteri MTbc hewan berbeda dengan strain bakteri MTbc pada manusia, bakteri Tuberkulosis sudah dapat saling di tularkan antara manusia dengan manusia sejak zaman revolusi neolitik (Comas,2009).

Peneliti juga menemukan sisa kerangka orang prasejarah mengandung bakteri tuberkulosis, kerangka tersebut diperkirakan telah ada sejak tahun 4000 sebelum masehi, kerangka tersebut ditemukan bakteri tuberkulosisnya dari sisa – sisa pembusukan tubuh yang dilakukan oleh bakteri TB dalam tulang spina mumi mesir pada tahun 3000 – 2400 SM. (Nerlich A,2003)

Pada zaman dahulu di Yunani, penyakit Tuberkulosis Paru diberi nama “Phtisis” yang artinya “konsumsi”. Sekitar tahun 460 SM Hippocrates mengidentifikasi pemyakit Pthisis merupakan pemyakit paling mudah menular pada saat itu. Orang

yang mengidap Phtisis akan mengalami gejala seperti demam dan batuk berdarah, penyakit ini hampir selalu berakibat fatal. (Hippocrates Aphorism)

Di Amerika penelitian gen ditemukan bahwa bakteri tuberkulosis sudah ada sejak tahun 100 AD, penelitian ini dilakukan terhadap DNA Mycobacterium yang ada pada mumi andean di Amerika. (Konomi N, 2002).

Sebelum Revolusi Industri, penyakit tuberkulosis sering di kaikan dengan hal yang berbau mistis, seperti gigitan Vampir, hal ini menjadikan cerita rakyat oleh masyarakat barat. Mereka percaya bahwa jika ada satu orang yang terjankit, maka seluruh keluarganya juga perlahan akan mati dan jiwanya termakan (Paul S,1994).

Pada tahun 1689 ilmwan yang bernama Dr. Richard Morton mengemukakan pernyataan baru hasil penelitiannya bahwa penyakit ini berkaitan dengan tuberkel yang ditetapkan sebagai keadaan patologi baru (Trail RR, 1970). Namun, TB memiliki berbagai macam gejala yang dirasakan penderita, sehingga TB tidak dapat diidentifikasi sebagai suatu jenis penyakit spesifik hingga akhir 1820 –an. TB belum diberi nama pada saat itu, hingga akhirnya pada tahun 1839 penyakit itu diberi nama tuberculosis oleh J.L Schonlein. (J.L Schonleim, 1839).

Pada tanggal 24 Maret 1882 Bacilus yang menyebabkan Tuberculosis diidentifikasi oleh Robert Koch dan diberi nama “*Mycobacterium tuberculosis*” dia diberi penghargaan hadiah nobel di bidang fisiologi dan kedokteran pada tahun 1905 atas penemuan ini (Nobel Foundation,1905).

Koch menyatakan ketidakpercayaannya terhadap penyakit tuberkulosis yang terjadi pada sapi dan manusia adalah sama. Keyakinan ini menunda pengakuan bahwa susu sapi adalah sumber penularan penyakit infeksi. Kemudian setelah dikemukakan teori tersebut, susu dinyatakan aman dikonsumsi karena adanya penemuan proses pasteurisasi yang dapat membunuh bakteri patogen di dalam susu. Koch juga menjelaskan bahwa ekstrak gliserin dalam basil tuberculosis dapat berkhasiat sebagai

“obat” tuberculosis pada tahun 1890, dia menamakannya “tuberkulin”. Meskipun “tuberkulin” tidak efektif, tuberkulin diadaptasi dengan tes penapisan sehingga dapat digunakan untuk mendeteksi tuberculosis prasintomatik. (Waddington K, 2004).

Pada tahun 1906 Albert Camette dan Camille Guérin, menerima kesuksesan pertamanya dalam penemuan vaksin anti tuberculosis. Mereka menggunakan galur bovin di – atenuasi dan kemudian mereka menamakan vaksin tersebut BCG (Basil Camette dan Guérin). Vaksin BCG pertama digunakan pada manusia pada tahun 1921 di Perancis ( Bonah C, 2005). Kemudian pada tahun 1945 setelah terjadinya perang dunia ke 2, vaksin BCG dapat diterima luas dan tersebar ke Amerika Serikat, Inggris, dan Jerman. (Comstock , 1994).

Sampai pada abad ke-19 dan abad ke-20 hingga sekarang, Tuberkulosis menjadi kekhawatiran yang lebih besar, karena penyakit ini mulai tersebar luas ke berbagai wilayah, sehingga penyakit ini menjadi endemik masyarakat perkotaan miskin. Pada tahun 1815 di Inggris , satu dari empat orang meninggal di sebabkan oleh penyakit “pthisis” atau yang sekarang dikenal sebagai TB. Pada tahun 1918 diketahui satu dari enam angka kematian disebabkan oleh TB, ilmuwan menetapkan penyebaran bakteri TB disebarkan pada tahun 1880, TB dimasukkan ke dalam penyakit wajib lapor di Inggris. Kampanye untuk orang-orang agar tidak meludah sembarangan diterapkan, sedangkan masyarakat miskin yang terjangkit penyakit ini harus masuk ke dalam Sanatorium, yaitu tempat semacam sel tahanan. Sanatorium untuk kalangan menengah ke atas akan diberikan perawatan yang baik dan pemeriksaan medis terus menerus. Sanatorium tersebut seharusnya memberikan udara bersih dan pekerjaan layak. Akan tetapi dalam kondisi terbaik, 50% pasien di dalamnya meninggal dunia setelah 5 tahun lamanya (Mc Carthy OR, 2001).

Di Eropa infeksi TB meningkat pada tahun 1600-an. Infeksi TB meningkat pada puncaknya pada tahun 1800-an ketika penyakit ini menyebabkan 25% total kematian di seluruh dunia (Barry , 1994). Sampai pada tahun 1950-an angka kematian menurun

drastis hingga 90%. (Sheryl, 2010). Peningkatan kesehatan ini berefek sangat baik, sebelum diperkenalkannya antibiotik Streptomisin dan Antibiotik lainnya, akan tetapi penyakit ini masih menjadi ancaman serius bagi kesehatan masyarakat.

Pada tahun 1946 pengobatan yang efektif telah dikembangkan, yaitu penemuan antibiotik Streptomisin. Merupakan penemuan yang dapat berguna bagi kelangsungan hidup manusia, obat ini menggantikan pengobatan satu satunya yang bernama “sanatorium” akan tetapi saat ini telah berubah menjadi intervensi bedah. Kemudian mulai dikenalkannya teknik “pneumotorax” yang dapat membuat paru – paru yg terinfeksi menjadi *collapse* dan memberikan efek “jeda” sehingga lesi yang ada pada paru – paru akan pulih. (Thomas , 2009). Kemunculan TB – MDR menjadikan intervensi bedah menjadi opsi standar dalam upaya pengobatan infeksi TB. Intervensi bedah saat ini meliputi pengangkatan kavitas (“bula” ) patologis di dalam paru-paru untuk mengurangi jumlah bakteri dan meningkatkan pajanan obat bagi bakteri yang masih ada di dalam darah. Intervensi bedah ini membantu mengurangi jumlah bakteri total dan meningkatkan efektivitas antibiotik sistemik.(Abraham A,2006).

Dengan adanya penemuan tersebut, para ahli berharap penyakit TB dapat dimusnahkan selamanya, akan tetapi kemunculan galur bakteri TB yang resisten, membuat pemberantasan TB menjadi semakin sulit. Kemunculan kasus baru Tuberculosis di seluruh dunia dan kemunculan TB – MDR mendorong deklarasi emergensi kesehatan global yang dibuat oleh WHO pada tahun 1993.

### **2.1.3 Diagnosis Tuberkulosis**

- **Tuberkulosis aktif**

Penyakit ini sulit didiagnosis hanya dengan melihat gejala yang dirasakan saja, sulit juga mendiagnosis penyakit ini pada orang – orang yang mengalami immunosupresi (contoh menderita HIV). (Escalante, 2002). Gejala umum yang dapat terlihat pada seseorang yang menderita batuk yang berlangsung

lebih dari 2 minggu, dugaan diagnosis TB dapat terjadi pada orang tersebut. (Escalante,2002).

Untuk dapat mengetahui diagnosis TB aktif, dapat dilakukan menggunakan scan sinar X dada. Jika seseorang yang telah mengalami batuk selama lebih dari dua minggu dan gejala lainnya yang mirip dengan gejala penyakit TB, maka dokter biasanya akan merekomendasikan scan sinar X dada. Untuk melihat adanya kultur sputum yang terbentuk karena respon dari infeksi bakteri basil tahan asam. Selain itu, diagnosis ini dapat dilakukan dengan melakukan uji pelepasan interferon gamma(IGRAs) dan tes kulit tuberkulin, akan tetapi cara ini memiliki kelemahan yaitu IGRA akan kesulitan bereaksi pada penderita HIV sedangkan tes tuberkulin tidak dapat dilakukan di negara berkembang, karena harga nya yang relatif mahal. (Sester M,2011),(Chen,2011).

Diagnosis TB yang tepat dapat diketahui dengan pasti melalui uji kultur bakteri TB pada beberapa sampel uji seperti dahak, nanah atau biopsi jaringan. Akan tetapi untuk melakukan kultur organisme ini, memerlukan waktu yang lama, yaitu berkisar dua minggu hingga enam minggu untuk kultur darah dan dahak saja. (*WHO Special Program for Research and Training Tropical disease*). Karena waktu pengecekan yang begitu lama, maka pasien biasanya akan diperintahkan untuk melakukan pengobatan TB sebelum hasil kultur nya keluar. (*National institute of health and clinical excellent*).

- **Tuberkulosis laten**

Tes kulit tuberkulin mantoux biasa dilakukan sebagai penapisan terhadap seseorang dengan risiko TB yang tinggi, tes ini dilakukan dengan cara menanamkan satu per sepuluh ml antigen TB disuntikan ke bawah kulit (Escalante ,2002). Orang yang pernah diimunisasi sebelumnya dapat menunjukkan hasil positif yang palsu. (Rothel J, 2005). Hasil tes negatif palsu

dapat terjadi pada seseorang yang menderita sarkoidosis, limfoma hodgkin, dan malagizi, tetapi hasil negatif palsu ini sudah dipastikan hasil TB aktifnya juga negatif (Kumar V, 2007). Untuk seseorang yang mendapatkan hasil mantoux positif, agar dapat mengetahui secara pasti tes itu positif palsu atau bukan, maka dapat dilakukan tes *Interferon Gamma Release Assay* (IGRAs). IGRAs tidak dipengaruhi oleh immunisasi apapun sebagian besar mikobakteri dari lingkungan, sehingga potensi menghasilkan hasil tes positif palsu menjadi lebih sedikit.(Menzies, 2008).

### **2.1.3 Tinjauan Pengobatan Tuberkulosis**

#### **A.Pengobatan Dengan Menggunakan Kombinasi Antibiotik**

Saat ini pengobatan Tuberkulosis dapat dilakukan menggunakan Antibiotik untuk membunuh bakteri penyebab Tuberkulosis. Pengobatan tuberkulosis juga terbilang sulit karena sifat dinding sel bakterinya yang begitu sulit untuk di tembus oleh obat, obat antibiotik hanya dapat berkhasiat apabila zat aktif dari obat antibiotik tersebut dapat masuk ke dalam tubuh bakteri. Dinding sel pada bakteri TB dapat menahan untuk masuk, sehingga menyebabkan antibiotik menjadi tidak efektif.(Nikkaido H,1995).

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah salah satu bakteri gram positif dengan basil tahan asam, dan memiliki dinding sel yang tebal. Dinding sel bakteri TB tersusun atas peptidoglican. (Ryan KJ, 2004).

Penggunaan kombinasi obat antibiotik untuk membunuh bakteri TB, adalah satu – satunya cara untuk dapat mencegah penyakit ini semakin parah dan mencegah bakteri untuk melakukan mekanisme resistensi khususnya pada penderita TB aktif. (Lawd SD,2011) Pasalnya bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, adalah bakteri yang sangat mudah resisten terhadap antibiotik, sedangkan pada pasien penderita TB laten dapat dilakukan pengobatan menggunakan antibiotik tunggal, guna mencegah kekambuhan yang mungkin terjadi di masa yang akan datang (Menzies D,2008).

Bakteri TB akan semakin rentan menjadi resisten apabila pengobatan tidak dilakukan secara tidak benar, tidak patuh dengan aturan pakai yang sudah ditetapkan, atau karena kualitas obat yang sudah menurun. (O'Brien R,1994).

Dalam upaya pengobatan TB, WHO merekomendasikan sistem *directly observed therapy* atau pengawasan terapi langsung terhadap pasien TB, pengawasan dilakukan oleh seorang petugas kesehatan yang akan mengunjungi penderita TB di rumah untuk mengawasi penggunaan obat TB dan memastikan bahwa pasien tersebut patuh cara meminum obatnya. Petugas kesehatan yang bertugas adalah seorang Apoteker atau Dokter yang melakukan *Home Care*. (Arch G,2010).

## **B. Tahap Pengobatan TB**

Kombinasi antibiotik yang sering digunakan untuk pengobatan TB tergantung dari kondisi patologis yang sedang derita oleh penderita TB, sehingga pengobatan untuk TB dibagi menjadi dua, yaitu Pengobatan Tahap Intensif dan Pengobatan Tahap Lanjutan. (Irianti, 2016)

- **Tahap Intensif**

Pada tahap ini pasien TB mengalami keadaan di mana bakteri TB dalam tubuhnya secara aktif dapat menularkan kepada orang lain. Pada tahap ini gejala penyakit yang dirasakan terlihat sangat jelas. Tahap ini menunjukkan bahwa orang tersebut menderita Tuberkulosis Aktif.

Pada tahap ini juga pasien akan diperintahkan oleh dokter untuk mengkonsumsi antibiotik TB dengan kombinasi yang bermacam - macam pada 2 bulan pertama, sehingga Pelayanan Informasi Obat yang perlu diberikan oleh petugas kefarmasian kepada pasien harus dapat dimengerti dengan jelas oleh pasien, mengingat bahwa pasien tergolong baru dalam melakukan pengobatan.



- **Tahap Lanjutan**

Tahap ini adalah tahap lanjutan dari tahap intensif, pada tahap ini jika pasien melakukan pengobatan dengan baik, dan mematuhi aturan yang diberikan oleh dokter untuk meminum obat TB dengan baik dan benar, maka pengobatan obat kombinasi antibiotik nya dapat dikurangi, akan tetapi pengobatan tahap lanjutan ini dilakukan selama 4 bulan setelah berakhirnya tahap intensif. Jadi total pengobatan TB adalah selama 6 bulan.

#### **2.1.4 Penggunaan Obat – obatan Anti Tuberkulosis**

Terdapat berbagai macam obat antibiotik untuk memberantas bakteri penyebab TB. Masing – masing obatnya memiliki ciri khas tersendiri dalam upaya melawan bakteri penyebab TB. Macam – macam obat yang dikombinasikan memiliki aturan tersendiri untuk mengatur bagaimana pola pemakaian obatnya. Terdapat dua lini antibiotik tuberkulosis yang digunakan untuk memberantas bakteri TB. Regimen penggunaan antibiotiknya juga dilakukan berdasarkan hasil pemeriksaan BTA (Bakteri Tahan Asam) dan riwayat pengobatan. (Irianti, 2016)

##### **A. Lini pertama pengobatan Tuberkulosis**

Obat – obatan anti tuberkulosis pada lini pertama:

- **Isoniazid**

Isoniazid adalah antibiotik yang memiliki sifat bakteristatik (menghambat pertumbuhan bakteri) dan berspektrum sempit, antibiotik ini bekerja dengan mencegah sintesis asam mikolat pada bakteri *Mycobacterium avium* yang memiliki ciri fisik yang sama seperti *Mycobacterium tuberculosis*. (Vimlesh Seth, 2006). Obat ini tersedia dalam dosis 100 mg dan 300 mg. Saat ini isoniazid masih menjadi antibiotik yang dapat mencegah bakteri TB dengan baik, selama pasien patuh dan tepat dosis dalam melakukan pengobatan dengan menggunakan obat ini. Pada pasien yang sudah mengalami resisten dengan

antibiotik ini, maka antibiotik ini tidak akan lagi efektif untuk menyembuhkan, dan perlunya pergantian antibiotik ke lini kedua. (Vimlesh Seth,2006)

Pada pasien ibu menyusui, isoniazid tidak masuk ke dalam ASI dalam jumlah yang banyak sehingga tidak akan menyebabkan reaksi toksisitas, sehingga obat ini aman untuk dikonsumsi dan sangat direkomendasikan untuk pengobatan TB terhadap pasien TB menyusui. (Bothamley G,2001)

Efek samping yang sering terjadi antara lain peningkatan enzim hati, mati rasa pada tangan dan kaki, sakit kepala, pusing, mual, muntah, gangguan pencernaan. Kasus efek samping paling berat adalah hepatitis, kebutaan, gangguan syaraf, sedangkan pada ibu hamil belum diketahui secara pasti efek samping yang akan terjadi, sehingga pengobatan terhadap ibu hamil memerlukan pemantauan khusus. Antibiotik ini juga harus dikonsumsi bersamaan dengan vit B6 (piridoxin) untuk mencegah kerusakan pada sel saraf dan meredakan mual akibat efek samping obat ini. (*Handbook of American Social Health System – Pharmacy*)

- Rifampicin

Rifampicin adalah antibiotik yang bersifat bakterisid dan berspektrum luas, antibiotik ini bekerja dengan cara menghambat sintesis protein pada tahap transkripsi DNA. (Scold O, 2011).

Rifampicin tersedia dalam kekuatan dosis 300,450,dan 600mg. Antibiotik ini dapat digunakan untuk mencegah pertumbuhan beberapa jenis bakteri, diantaranya *Mycobacterium tuberculosis*, Bakteri meningokokus, dan lepra. Antibiotik ini dikombinasikan dengan antibiotik TB lainnya untuk mencegah terjadinya resistensi, tetapi bukan berarti antibiotik ini dapat selalu efektif untuk mencegah pertumbuhan bakteri TB, pasalnya antibiotik ini juga bisa

berpotensi mengalami resistensi apabila pasien tidak bisa melakukan pengobatan TB dengan baik dan benar. (Scold O,2011)

Efek samping mengonsumsi obat ini antara lain mual, muntah, diare, kehilangan nafsu makan, air kencing berwarna merah, air mata merah, sering berkeringat, pada kasus efek samping paling berat adalah kerusakan hati. (*Handbook of American Social Health System – Pharmacy*).

- Pirazinamid

Pirazinamid adalah antibiotik yang bersifat bakterisid atau membunuh bakteri, pirazinamid ini tidak direkomendasikan untuk pengobatan TB laten, antibiotik ini lebih direkomendasikan pada pasien TB aktif dalam keadaan tahap intensif. Antibiotik ini diduga bekerja menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara menghambat sintesis asam lemak pada bakteri TB, sehingga dinding sel akan mengalami kerusakan karena peptidoglikan tidak dapat dibentuk, tetapi mekanisme secara pastinya belum diketahui sepenuhnya, (Y.Zhang,2014).

Obat ini memiliki beberapa efek samping, umumnya penderita akan mengalami nyeri otot, ruam, dan kehilangan nafsu makan, pada kasus efek samping pirazinamid yang berat, penderita mengalami asam urat, toksisitas hati dan sensitif terhadap sinar matahari, obat ini tidak dianjurkan untuk ibu hamil, tetapi aman untuk ibu menyusui (Y. Zhang, 2014)

- Etambutol

Etambutol adalah antibiotik yang bersifat bakterisid, dengan mekanisme kerjanya menghambat arabinosil transferase yang memiliki peran penting dalam pembentukan dinding sel bakteri *Mycobacterium*. Arabinosil transferase

adalah enzim yang diperlukan dalam reaksi polimerisasi arabinoglycin pada dinding sel dari *arabinogalactan* dan *lipoarabinomannan* dan dikode oleh operon *embCAB*. (Katzung BG,2009).

Obat ini memiliki efek samping yang cukup serius, efek samping yang umum terjadi adalah gangguan pencernaan, pusing,kehilangan nafsu makan, mual, dan muntah, sedangkan pada efek samping yang berat dapat menyebabkan neuritis optik,gangguan kardiovaskular dan neurologi. Obat ini tidak boleh dikonsumsi oleh anak usia dibawah 6 tahun, karena rentan terkena efek samping etambutol yang berat, terutama kelainan aneurisma retina, sehingga dapat menyebabkan kebutaan (Katzung BG, 2009).

Etambutol masuk kedalam obat dengan kategori C terhadap ibu hamil. Obat ini belum ada penelitian lebih lanjut mengenai dampak obat pada ibu hamil. Obat ini boleh diberikan kepada ibu hamil apabila manfaat lebih tinggi daripada risiko terhadap janin, (*Therapeutic good administration Australia,1999*).

- Streptomisin

Streptomisin adalah antibiotik yang bersifat bakterisid dan berspektrum luas yang kuat, sehingga dapat membunuh berbagai macam bakteri (Zhu M, 2001). Obat ini hanya tersedia dalam bentuk sediaan injeksi. Obat ini tidak tersedia dalam bentuk oral karena dapat merusak lapisan lambung (Zhu M,2001). Pada kasus penderita TB, streptomisin adalah terapi tambahan bagi seorang penderita yang melakukan kekeliruan dalam penggunaan obat-obatan kombinasi TB, misalnya seseorang yang lupa minum obat Rifampicin selama 1 hari, sehingga terjadi kekosongan antibiotik pada 1 hari tersebut, sehingga muncul kekhawatiran akan terjadinya resistensi yang terjadi terhadap kombinasi obat yang dikonsumsi sebelumnya (Zhu M,2001).Obat ini diinjeksikan setiap hari selama 56 hari atau 8 minggu lamanya pada saat

tahap TB intensif, setelah itu dilanjutkan seperti biasa mengonsumsi kombinasi pengobatan TB. (Zhu M, 2001).

Obat ini masuk ke dalam golongan aminoglikosida yang memiliki mekanisme kerja menghambat sintesis protein dengan berikatan secara permanen pada sub unit ribosom 30s dan 16s RNA bakteri. Terjadinya ikatan tersebut dapat mengganggu pembentukan kode asam amino oleh mRNA sehingga urutan asam amino pada polipeptida bakteri tidak sesuai, hal ini yang akan menyebabkan sel bakteri tidak dapat melakukan pembelahan sel. (Hasan Sadilly, Ensiklopedia Indonesia Jilid 6. 2016).

## **B. Lini Kedua Pengobatan Tuberkulosis**

Obat – obatan antituberkulosis lini kedua :

- **Antibiotik Golongan Aminoglikosida**

Golongan ini meliputi amikasin, gentamisin, neomisin, netilmisin, streptomisin dan tobramisin. Semua aminoglikosida bersifat bakterisidal dan terutama aktif terhadap kuman bakteri gram negatif. Amikasin, gentamisin dan tobramisin juga aktif terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. Streptomisin aktif terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dan penggunaannya sekarang sebagai cadangan untuk tuberkulosis. Pemberian obat ini melalui injeksi terhadap vena ataupun otot karena tidak dapat diserap oleh usus apabila diberikan secara oral. (Matthew E, 2008)

Aminoglikosida berada dalam kategori kehamilan D, yaitu, ada bukti positif risiko janin manusia berdasarkan data reaksi yang merugikan dari penyelidikan atau pengalaman pemasaran atau studi pada manusia, tetapi potensi manfaat dapat menjamin penggunaan obat pada wanita hamil meskipun ada potensi risiko. (Matthew E, 2008).

Obat ini bekerja dengan cara menghambat sintesis protein dengan berikatan secara permanen pada sub unit ribosom 30s dan 16s RNA bakteri. Terjadinya

ikatan tersebut dan pembentukan kode asam amino oleh mRNA, sehingga urutan asam amino pada polipeptida bakteri tidak sesuai, hal ini yang akan menyebabkan sel bakteri tidak dapat melakukan pembelahan sel. (Hasan Sadilly, Ensiklopedia Indonesia Jilid 6. 2016).

- Antibiotik Golongan Fluorokuinolon

Antibiotik golongan ini dalam upaya melawan bakteri TB, biasanya menggunakan obat – obatan seperti Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin, dan Moxifloxacin. Semua obat golongan ini bersifat bakterisid , efektif untuk membunuh bakteri gram negatif dan positif. (MacGowan AP, 2003).

Fluorokuinolone memiliki mekanisme kerja menghambat topoisomerase II (DNA gyrase) dan topoisomerase IV yang diperlukan oleh bakteri untuk replikasi DNA. Mekanisme kerja dari fluorokuinolon termasuk siprofloksasin berbeda dengan antimikroba lainnya seperti beta laktam, makrolida, tetrasiklin atau aminoglikosida. Oleh karena itu, organisme resisten terhadap antibiotik tersebut dapat masih sensitif dengan siprofloksasin. (Heeb S, 2011)

Efek samping obat sering belum diketahui pada awal obat itu diperkenalkan dan baru terlihat jelas setelah digunakan oleh banyak orang. Laporan penelitian menunjukkan sekitar 51% dari obat yang telah disetujui FDA tidak diketahui mempunyai efek samping serius pada awal obat diperkenalkan di antaranya antibiotik fluorokuinolon. Semua antibiotik mempunyai efek samping tetapi golongan fluorokuinolon mempunyai potensi efek samping yang paling serius, dapat menyebabkan kerusakan permanen dan bahkan kematian. (Heeb S, 2011)

- Antibiotik Golongan Polipeptida

Actinomycin-D diyakini menghasilkan efek sitotoksiknya dengan mengikat DNA dan menghambat sintesis RNA. Mekanisme kerja antibiotik polipeptida lainnya diperkirakan diarahkan ke membran bakteri, tetapi rinciannya sebagian besar tidak diketahui.(Axelsen PH , 2008). Antibiotik ini juga diduga bersifat toksik terhadap membran sel bakteri, sehingga menyebabkan permeabilitas membran sel meningkat, dan mudah mengalami kerusakan. (Brian J,2020). Selain Actinomycin, obat yang tergolong dalam polipeptida antara lain Colistin, Bacitracin, dan polimiksin B. Tetapi itupun belum diketahui secara sepenuhnya manfaat dan risiko toksisitas yang akan terjadi, sehingga antibiotik ini di larang digunakan untuk digunakan ke dalam tubuh. (Mississippi Univerci: Journal Of Antibiotic, 2008)

### 2.1.5 Pengobatan TB Berdasarkan Kategori Pasien

Dalam upaya program pengobatan TB, terdapat paket obat – obattan yang ditetapkan untuk masing–masing terapi sesuai dengan kategori pasien penderita TB berdasarkan hasil tes BTA (Bakteri Tahan Asam) dalam sputum (dahak) yang dilakukan.

Tabel 2.1 : Waktu Pemeriksaan Sputum untuk tes BTA

Pemeriksaan	Regimen 6 bulan	Regimen 8 bulan
Pada Fase Intensif	Akhir bulan kedua	Akhir bulan kedua
Pada fase lanjutan	Akhir bulan keempat	Akhir bulan kelima
Akhir pengobatan	Akhir bulan keenam	Akhir bulan kedelapan

Sumber : Pusat Informasi Obat Badan Pemeriksaan Obat dan Makanan

Pemeriksaan sputum positif BTA dilakukan dua kali pemeriksaan menunjukkan hasil BTA positif, atau satu kali pemeriksaan dengan hasil BTA positif dan hasil pemeriksaan radiologis sesuai dengan TB paru, atau satu kali sputum BTA positif dan hasil kultur positif. *Sputum BTA negatif*, bila: Dua kali pemeriksaan dengan jarak 2 minggu dengan hasil BTA negatif. Pemeriksaan radiologis sesuai dengan TB paru dan gejala klinis tidak hilang dengan pemberian antibiotik spektrum luas selama satu minggu dan dokter memutuskan untuk mengobati dengan pengobatan regimen anti TB secara penuh.(PIONAS BPOM RI,2020) . Terdapat 4 kategori pasien TB diantaranya:

1. Kategori 1 : yaitu pasien baru atau Pasien yang belum pernah mendapatkan OAT atau mendapat OAT selama kurang dari 4 minggu. *Relaps*: Pasien yang sudah dinyatakan sembuh setelah menyelesaikan regimen pengobatan, akan tetapi setelah dites BTA sputum kembali positif.
2. Kategori 2 : yaitu pasien yang mengalami kegagalan terapi, Pasien yang tetap BTA positif atau menjadi positif lagi setelah pengobatan selama 5 bulan. Dalam kategori ini termasuk juga pasien dengan BTA negatif pada awal pengobatan, tapi menjadi positif setelah bulan kedua pengobatan.
3. Kategori 3 : pasien yang mengalami pengobatan yang terputus, dalam waktu 2 bulan atau lebih dan kembali dengan keadaan cek BTA positif (terkadang BTA negatif tapi pemeriksaan radiologi memberikan kesan TB aktif).
4. Kategori 4 : Pasien dengan tes BTA tetap positif atau menjadi positif lagi setelah menjalani pengobatan ulang di bawah pengawasan meminum obat.

Masing – masing kategori mendapatkan paket kombipak obat TB yang berbeda – beda, tergantung kebutuhan yang sesuai dengan kondisi infeksi TB pada pasien. Terdapat beberapa paket kombipak OAT untuk masing – masing kategori pasien, sehingga regimen pengobatannya pun berbeda. Regimen obat yang diberikan adalah



obat program yang disediakan oleh pemerintah, yang merupakan obat-obatan TB pada lini pertama.

Tabel 2.2 : Regimen Pengobatan TB pada tiap kategori pasien TB

Kategori	Kasus	Fase intensif (setiap hari)	Fase lanjutan (3 x seminggu)
I	Kasus baru BTA positif; BTA negatif/rontgen positif dengan kelainan parenkim luas; Kasus TB ekstra paru berat	2HRZE	4H3R3
II	Relaps BTA positif; gagal BTA positif; Pengobatan terputus	2HRZES	5H3R3E3
		1HRZE	
III	Kasus baru BTA negatif/rontgen positif sakit ringan; TB ekstra paru ringan	2 HRZ	4H3R3
Sisipan	Bila pada ahir fase intensif, pengobatan pasien baru BTA positif dengan kategori 1 atau pasien BTA positif pengobatan ulang dengan kategori 2, hasil pemeriksaan dahak masih BTA positif.	1 HRZE	

Sumber : Pusat Informasi Obat Badan Pengawas Obat dan Makanan

Keterangan:

E=Etambutol; H=Isoniazid; R=Rifampisin; Z=Pirazinamid; S=Streptomisin. Angka sebelum regimen menunjukkan lamanya pengobatan dalam bulan. Angka indeks menunjukkan frekuensi pemberian per minggu. Bila tidak ada angka indeks sesudah obat berarti obat diberikan tiap hari.

#### 2.1.6 Panduan Kombinasi Dosis Tetap Obat Anti Tuberkulosis (KDT – OAT)

- Kategori 1

2HRZE / 4(HR)3

Tabel 2.3 Regimen KDT OAT untuk pasien TB kategori 1

Berat badan (dalam kg)	Tahap intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150 / 75 / 400 / 275)	Tahap lanjutan 3 kali 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

- Kategori 2

2(HRZE)S / (HRZE) / 5(HR)3E3

Tabel 2.4 Regimen KDT OAT untuk pasien TB kategori 2

Berat badan (dalam kg)	Tahap intensif tiap hari RHZE (150 / 75 / 400 / 275) + S		Tahap lanjutan 3 kali seminggu RH (150 / 150) + E(400)
	Selama 56 hari	Selama 28 hari	Selama 20 minggu
30-37	2 tablet 4KDT + 500 mg streptomisin injeksi	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT + 2 tablet etambutol
38-54	3 tablet 4KDT + 750 mg streptomisin injeksi	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT + 3 tablet etambutol
55-70	4 tablet 4KDT+ 1000 mg streptomisin injeksi	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT + 4 tablet etambutol
≥ 71	5 tablet 4KDT+ 1000 mg streptomisin injeksi	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT + 5 tablet etambutol

Catatan:

- Untuk pasien yang berumur 60 tahun ke atas, dosis maksimal untuk streptomisin adalah 500 mg tanpa memperhatikan berat badan
- Untuk wanita hamil, lihat pengobatan TB dalam keadaan khusus
- Cara melarutkan streptomisin vial 1 gram yaitu dengan menambahkan aquabidest sebanyak 3,7 mL sehingga menjadi 4 mL (1 mL = 250 mg)

KDT pengobatan sisipan

Tabel 2.5 Regimen KDT sisipan

Berat badan (dalam kg)	Tahap intensif tiap hari selama 28 hari RHZE (150 / 75 / 400 / 275)
30-37 kg	2 tablet 4KDT
38-54 kg	3 tablet 4KDT
55-70 kg	4 tablet 4KDT
≥ 71 kg	5 tablet 4KDT

## 2.2 Epidemiologi TB di Indonesia

Permasalahan penyakit TB yang terjadi di Indonesia sudah berlangsung lama sejak awal ditemukannya pada zaman penjajahan. Pada tahun 1993 WHO menetapkan bahwa Indonesia adalah salah satu negara berkembang yang mendapati kasus TB yang semakin memperihatinkan. Sehingga imbauan untuk penanggulangan TB pun mulai diberlakukan pada tahun 1995 hingga sekarang. (Permenkes No. 67 tahun 2016)

Akan tetapi di era modern ini penderita TB di Indonesia tidak kunjung menurun, melainkan terus bertambah setiap tahunnya. Tercatat menurut laporan WHO pada tahun 2015 jumlah penderita TB di Indonesia mencapai 1 juta kasus pertahun (399 per 100.000 jiwa), dengan angka kematian mencapai 100.000 jiwa pertahun ( 41 per 100.000 jiwa). Diperkirakan penderita TB dengan HIV sebanyak 63.000 jiwa (25 per 100.000 penduduk). Angka kasus yang ternotifikasi (Case Notification Rate/ CNR) dari total kasus dilaporkan sebanyak 129 per 100.000 penduduk. Jumlah seluruh kasus sebanyak 324.539 kasus, diantaranya 314.965 adalah kaus baru. Secara nasional prevalensi HIV diantara pasien TB diperkirakan sebesar 6,2%. Pada kasus resistensi obat TB (TB RO) diperkirakan sudah ditemukan sebanyak 6700 kasus

yang berasal dari 1,9% kasus TB – RO dari kasus baru TB dan ditemukan ada 12% kasus TB – RO dari pengobatan ulang. (Permenkes No.67 tahun 2016).

Dari data tersebut dapat disimpulkan bahwa saat ini beban infeksi tuberkulosis di Indonesia semakin besar dan harus dilaksanakan dengan serius penanggulangannya.

### **2.2.1 Penyebab utama meningkatnya kasus infeksi TB di Indonesia**

Beberapa hal yang menjadi penyebab utama meningkatnya kasus TN di Indonesia adalah sebagai berikut:

1. Kurangnya komitmen untuk pelaksanaan pelayanan pengobatan, pengambil kebijakan serius, pendanaan untuk operasional yang kurang, dan bahan serta sarana dan prasarana yang kurang memadai.
2. Belum memadainya tatalaksana TB di fasyankes yang belum menerapkan pedoman standar nasional dan internasional (ISTC), seperti penemuan kasus/diagnosis yang tidak baku, panduan pengobatan yang tidak baku, tidak adanya pemantauan pengobatan, tidak dilakukan pencatatan, dan pelaporan kasus yang baku
3. Kurangnya keterlibatan lintas program dan lintas sektor dalam penanggulangan TB baik kegiatan maupun pendanaan.
4. Belum semua masyarakat mendapatkan akses untuk melakukan pemeriksaan layanan TB, khususnya di daerah terpencil, perbatasan, dan kepulauan. Serta daerah yang berisiko tinggi seperti daerah kumuh di perkotaan, pelabuhan, industri, lokasi pemukiman padat seperti pondok pesantren, asrama, barak, dan lapas/rutan.
5. Besarnya masalah kesehatan lain seperti penyakit HIV yang dapat meningkatkan risiko tertular TB, selain itu masalah lain seperti gizi buruk, diabetes mellitus, merokok, serta kebiasaan lain atau kondisi lain yang dapat mempengaruhi penurunan sistem imun tubuh.

6. Meningkatnya jumlah kasus infeksi TB resisten obat, sehingga menyulitkan untuk pengobatan dan menambah biaya pengobatan.
7. Faktor sosial seperti besarnya angka pengangguran, angka pendidikan yang rendah, kesadaran akan kebersihan, sistem sanitasi yang rendah, papan, sandang dan pangan yang tidak memadai.

### **2.3 Standar ISTC untuk memerangi penyebaran TB di Dunia**

Standar ISTC (*International Standard for Tuberculosis Care*), merupakan sebuah standar prosedur tatalaksana Tuberkulosis di Dunia, yang dimulai dari diagnosis TB, pengobatan TB, pengawasan kepatuhan minum obat, peran pencegahan oleh penyedia pelayanan kesehatan, serta pelaksanaan pengobatan TB terhadap pasien yang menderita penyakit seperti HIV dan Hepatitis secara bersamaan sehingga totalnya ada 4 kategori standar ISTC. Pelaksanaan standar ISTC wajib diterapkan oleh lembaga pelayanan kesehatan khusus menangani penyakit TB, terutama Poli DOTS rumah sakit, dan pelayanan kesehatan pratama seperti pada Poli penyakit dalam, Puskesmas dan klinik - klinik daerah setempat yang menyediakan pelayanan ini. Saat ini standar ISTC menggunakan edisi yang ke-2, dirilis pada tahun 2009.(FK UNAIR,2010).

#### **2.3.1 Diagnosis TB berstandar ISTC**

Standar ISTC edisi kedua yang diterbitkan pada tahun 2009 yang menjabarkan tatalaksana TB untuk melakukan diagnosis TB. Standar ini harus dilaksanakan dengan baik dan benar di setiap lembaga tempat dilakukannya pelayanan pengobatan TB, terutama di Poli DOTS.

Berikut terdapat 6 standar ISTC untuk diagnosis TB:

1. Untuk diagnosis TB versi ISTC dijelaskan bahwa seseorang yang mengalami batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih yang tak jelas penyebabnya, wajib dievaluasi untuk pemeriksaan tuberkulosis. Khusus untuk anak-anak selain gejala batuk, harus diperhatikan gejala berupa berat badan sang anak

sulit naik dalam waktu kurang lebih 2 bulan terakhir atau adanya gizi buruk pada anak.

2. Semua pasien baik dewasa, remaja dan anak yang diduga menderita TB paru harus menjalani pemeriksaan dahak dibawah pantauan mikroskop minimal 2 kali yang diperiksa di laboratorium yang kualitasnya terjamin. Jika memungkinkan, paling tidak satu sampel pemeriksaan harus berasal dari dahak dipagi hari.
3. Diagnosis menjabarkan bahwa semua pasien baik dewasa, remaja dan anak yang diduga menderita TB ekstra paru. Sampel pemeriksaan yang diambil dari bagian tubuh yang sakit seharusnya diambil juga untuk pemeriksaan mikroskopik, pertumbuhan kuman dan histopatologi. Sebaiknya dilakukan juga pemeriksaan foto rontgen paru untuk mengetahui ada tidaknya TB paru dan Tb milier. Pemeriksaan dahak juga dilakukan bila memungkinkan pada anak.
4. Sebaiknya setiap orang dengan temuan foto rontgen paru yang diduga tuberkulosis seharusnya menjalani pemeriksaan dahak secara mikrobiologis.
5. Pada pasien dengan dugaan diagnosis TB paru dan saat dilakukan pemeriksaan mikroskopik minimal 2 kali hasilnya negatif (termasuk minimal 1 kali dahak pagi hari), sedangkan temuan foto rontgen parunya sesuai dengan diagnosis TB serta tidak ada respon terhadap antibiotika spektrum luas, maka untuk pasien yang seperti ini harus dilakukan biakan dahak untuk mencari kumannya. Sedangkan untuk pasien – pasien khusus yang sakit berat atau diketahui atau diduga terinfeksi HIV maka evaluasi diagnostik harus dilakukan dengan segera dan jika bukti klinis sangat mendukung ke arah tuberkulosis maka pengobatan tuberkulosis harus segera dilakukan.
6. Pada semua anak yang diduga menderita tuberkulosis yang berada dalam intratoraks harus dilakukan pemeriksaan dahak sebagai konfirmasi. Jika hasilnya negatif, maka harus dilihat kelainan radiografi paru apakah sesuai dengan TB, pernahkah sang anak mempunyai riwayat terpapar kasus TB yang

menular, bukti yang mendukung adanya infeksi TB dan temuan klinis yang mendukung ke arah adanya TB. Untuk anak yang diduga menderita TB paru maka sampel dari lokasi yang dicurigai harus diambil untuk dilakukan pemeriksaan mikroskopis, dibiakkan dan juga secara histopatologis.

### **2.3.2 Terapi pengobatan TB berstandar ISTC**

Standar ISTC edisi ke-2 juga menjabarkan tatalaksana terapi pengobatan TB yang harus ditetapkan oleh setiap lembaga pelayanan kesehatan yang melayani pengobatan ini.

Berikut merupakan 7 standar yang diberlakukan oleh ISTC untuk pengobatan TB:

1. Semua dokter yang mengobati pasien TB harus mempunyai pemikiran pentingnya tanggung jawab kesehatan masyarakat untuk mencegah transmisi yang tengah berlangsung yang dapat berkembang ke arah resistensi obat. Untuk memenuhi tanggung jawab tersebut, dokter tidak hanya harus meresepkan regimen terapi yang sesuai tetapi juga wajib memanfaatkan layanan kesehatan masyarakat dan agen – agen pendukung lainnya, jika diperlukan, untuk menilai kepatuhan pasien dan mengatasi ketidak patuhan pasien yang terjadi.
2. Semua pasien (termasuk yang terinfeksi HIV) yang belum pernah punya riwayat pengobatan OAT harus mendapatkan regimen terapi OAT lini pertama yang terstandar internasional dan diketahui bioavailabilitasnya. Pada fase awal 2 bulan pertama pengobatan, harus terdiri dari isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) dan ethambutol (EMB). Fase lanjutan harus terdiri dari isoniazid dan rifampicin yang diberikan selama empat bulan. Dosis OAT yang diberikan harus mengikuti rekomendasi internasional. Penggunaan *Fix Dose Combinations* (FDC) dari dua (isoniazid dan rifampicin), tiga (INH, RIF dan PZA) dan empat (INH, RIF, PZA, dan EMB) sangat direkomendasikan.



3. Untuk menilai dan memelihara kepatuhan, pendekatan berpusat ke pasien dalam hal pemberian obat, berdasarkan pada kebutuhan pasien dan hubungan saling menghormati Antara pasien dan penyedia jasa, harus dikembangkan untuk semua pasien. Pengawasan dan dukungan harus bersifat individu dan mencakup semua intervensi yang direkomendasikan dan ketersediaan layanan pendukung, termasuk konseling dan edukasi pasien. Elemen pusat dari strategi berpusat ke pasien adalah penggunaan tindakan untuk menilai dan mempromosikan kepatuhan terhadap regimen pengobatan dan untuk mengatasi masalah ketidak patuhan apabila terjadi. Pengukuran ini harus bersifat menyesuaikan keadaan individu pasien dan diterima baik oleh pasien maupun penyedia jasa layanan. Pengukuran yang demikian dapat termasuk observasi langsung dalam meminum obat (DOT) dan identifikasi serta pelatihan pendukung pengobatan (untuk TB dan, jika bisa untuk HIV juga) yang data diterima dan bertanggung jawab kepada pasien dan system kesehatan. Insentif yang sesuai dan hal – hal yang memudahkan lainnya, termasuk dukungan finansial dapat digunakan untuk meningkatkan kepatuhan pengobatan.
4. Respons pasien dengan TB paru terhadap pengobatan harus dimonitor dan ditindak lanjuti dengan pemeriksaan sputum mikroskopis (dua specimen) pada saat pengobatan fase pertama selesai (dua bulan). Jika hasil pemeriksaan apusan sputum masih positif setelah fase pertama, harus dilakukan kembali pemeriksaan apusan sputum setelah tiga bulan kemudian, dan jika masih positif, kultur dan uji resistensi obat harus dilakukan. Pada kasus ekstra paru dan pada anak – anak, respons pengobatan yang terbaik dinilai dari klinis.
5. Penilaian kemungkinan resistensi obat harus bisa dilakukan ke semua pasien dan harus didasarkan pada riwayat pengobatan sebelumnya, paparan terhadap kasus TB resisten obat, dan prevalensi resistensi obat dalam komunitas. Uji resistensi obat harus dilakukan pada saat awal terapi ke pasien yang punya riwayat pengobatan sebelumnya. Pasien yang hasil uji apusan sputumnya

masih positif setelah selesainya pengobatan tiga bula pertama dan pasien yang pernah gagal pengobatan, atau kambuh setelah satu atau lebih dari satu periode pengobatan harus diperiksa dengan kecurigaan resistensi obat. Pada pasien yang mana TB resisten obat dicurigai, kultur dan uji resistensi pada setidaknya INH dan RIF harus dilakukan. Konseling dan edukasi pasien harus dilakukan secepatnya untuk meminimalisir potensi transmisi. Kendali infeksi pada semua setting harus bisa dilakukan.

6. Pasien dengan atau dengan kecurigaan tinggi memiliki TB resisten obat (terutama MDR/XDR) harus bisa diobati dengan regimen khusus yang mencakup OAT lini kedua. Pilihan regimen bisa distandardisasi atau berdasarkan pada kecurigaan atau pola kerentanan OAT yang telah dikonfirmasi. Setidaknya empat jenis obat yang mana organisme masih diketahui atau dianggap rentan, termasuk OAT yang diinjeksikan, harus bisa diaplikasikan dan pengobatan harus diberikan setidaknya selama 18-24 bulan diluar konversi kultur. Pengukuran berpusat ke pasien, termasuk observasi pengobatan sangat dibutuhkan untuk meningkatkan kepatuhan. Kasus ini harus bisa dikonsultasikan pada penyedia jasa layanan TB yang berpengalaman menangani kasus MDR/XDR.
7. Semua pengobatan yang diberikan, respons bakteriologis, dan efek samping pengobatan harus tercatat dan dilakukan pada semua pasien.

### **2.3.3 Pengobatan TB pada pasien komorbid HIV dan kondisi lainnya berstandar ISTC**

Pada pasien khusus yang menjadi mengalami kondisi seperti ini, standar ISTC edisi kedua juga menetapkan tatalaksana khusus untuk pelayanan pengobatan ini.

Berikut terdapat 4 standar yang ditetapkan oleh ISTC:

1. Tes dan konseling HIV harus direkomendasikan ke semua pasien atau yang dicurigai TB. Tes HIV sangat penting sebagai bagian dari tatalaksana rutin

kepada semua pasien di wilayah yang prevalensi HIV-nya tinggi, pada pasien dengan tanda dan/atau gejala terkait HIV, dan pada pasien yang mempunyai riwayat terpapar HIV. Karena terdapat hubungan yang erat antara TB dengan HIV, maka pada area dengan prevalensi HIV tinggi, pendekatan terintegrasi untuk mencegah dan mengobati infeksi keduanya sangat direkomendasikan.

2. Semua pasien dengan TB dan HIV harus dievaluasi untuk menentukan jika terapi antiretroviral (ARV) dibutuhkan selama periode terapi OAT. Pasien dengan indikasi harus diterapi ARV harus mendapatkan pengaturan yang sesuai untuk bisa mengakses ARV. Bagaimanapun juga, inisiasi pengobatan TB tidak boleh terlambat. Pasien dengan TB dan HIV harus menerima profilaksis kotrimoksazol untuk pencegahan infeksi lainnya.
3. Orang dengan infeksi HIV yang mana setelah evaluasi ketat, tidak ditemukan kondisi TB aktif harus diterapi dan dianggap sebagai infeksi laten TB dengan terapi isoniazid 6-9 bulan.
4. Semua penyedia jasa layanan kesehatan harus melakukan penilaian menyeluruh terhadap kondisi komorbiditas yang berpengaruh terhadap respons atau luaran pengobatan TB. Pada waktu rencana pengobatan dikembangkan, penyedia jasa layanan kesehatan harus bisa mengidentifikasi layanan tambahan yang dapat mendukung luaran yang optimal untuk tiap pasien dan menggabungkan layanan ini kedalam rencana pengobatan. Rencana ini sudah harus termasuk penilaian dan rujukan terhadap pengobatan penyakit lain dengan perhatian khusus terutama pada yang mempengaruhi luaran pengobatan, sebagai contoh perawatan diabetes mellitus, program penyalahgunaan alkohol dan obat-obatan, program berhenti merokok, dan layanan pendukung psikososial lainnya, atau layanan antenatal atau perawatan bayi.

#### **2.3.4 Pelayanan kesehatan masyarakat berstandar ISTC**

Berikut merupakan 4 standar ISTC untuk pelayanan kesehatan masyarakat:

1. Semua penyedia jasa layanan kesehatan untuk pasien TB harus memastikan bahwa orang yang punya riwayat kontak dengan pasien TB harus dievaluasi dan ditangani sesuai dengan rekomendasi internasional. Penentuan prioritas untuk investigasi kontak berdasarkan kemungkinan kontak yang: (1) tidak terdiagnosis TB; (2) beresiko tinggi TB; (3) beresiko terhadap kejadian TB berat jika terkena penyakit TB; dan (4) beresiko tinggi menderita TB berdasarkan indeks kasus. Prioritas tertinggi untuk evaluasi kontak adalah:

Orang dengan gejala yang mengarah ke TB:

- Anak usia < 5 tahun
  - Kontak penderita dengan status immunocompromised, terutama infeksi HIV
  - Riwayat kontak dengan penderita XDR/MDR-TB
  - Riwayat kontak lainnya berada pada prioritas dibawahnya
2. Anak usia kurang dari 5 tahun dan orang (usia berapapun) yang menderita HIV dan mempunyai riwayat kontak dengan penderita TB dan mereka yang setelah evaluasi ketat ditentukan bukan sebagai penderita TB aktif, harus ditangani dan dianggap sebagai penderita TB laten dengan pengobatan isoniazid.
  3. Setiap fasilitas pelayanan kesehatan yang merawat pasien atau mereka yang dicurigai mengidap TB harus mengembangkan dan mengimplementasikan rencana pengendalian infeksi TB.
  4. Semua penyedia jasa layanan kesehatan harus melaporkan baik kasus baru maupun kasus ulangan TB dan juga luaran pengobatan kepada otoritas kesehatan masyarakat setempat, dengan menyesuaikan pada aturan legal setempat.

## **2.4 Upaya pemberantasan infeksi TB di Indonesia**

Dalam upaya pemberantasan TB di Indonesia , menteri kesehatan RI menetapkan beberapa program pemberantasan TB di Indonesia. Dijelaskan pada Permenkes No.67 tahun 2016 pasal 2 yang berbunyi “*Penanggulangan Tuberkulosis yang selanjutnya disebut penanggulangan TB adalah segala upaya kesehatan yang mengutamakan aspek promotif dan preventif , tanpa mengabaikan aspek kuratif dan rehabilitatif yang ditujukan untuk melindungi kesehatan masyarakat, menurunkan angka kesakitan, kecacatan atau kematian, memutuskan penularan , mencegah resistensi obat, dan mengurangi dampak negatif yang ditimbulkan akibat tuberkulosis*”. Upaya penanggulangan TB ini dilakukan diseluruh kabupaten atau kota tiap provinsi di Indonesia, sehingga diharapkan kasus penderita TB akan mudah ditemukan dengan cepat, agar segera dilakukan terapi pengobatan secepat mungkin sampai sembuh. Dengan mengikuti standar ISTC yang telah ditetapkan oleh WHO sebagai langkah tindakan melawan pandemi TB yang tidak kunjung usai.

Berpedoman pada standar ISTC, pemerintah Indonesia mengadakan program yang bernama TOSS dan DOTS. Program ini berisikan tatalaksana alur pelayanan pengobatan TB yang disediakan oleh lembaga kesehatan tertentu.

### **2.4.1 Program TOSS (Temukan Obati Sampai Sembuh)**

Berdasarkan data yang bersumber dari *World Health Organization* (WHO), tercatat pada tahun 2019 diperkirakan mencapai 1 juta penderita, sedangkan yang ternotifikasi baru sebanyak 65% nya saja sedangkan sisanya belum ternotifikasi keberadaan kasusnya, dalam hal ini pemerintah tergerak untuk melakukan penemuan kasus – kasus TB yang belum ternotifikasi dengan cara melakukan gerakan TOSS TB.

Program TOSS adalah promosi kesehatan yang diadakan oleh pemerintah untuk menginformasikan kepada seluruh masyarakat dan tenaga medis di Indonesia untuk melakukan kegiatan preventif dan pengobatan yang cepat dalam penanganan kasus infeksi Tuberkulosis. (Promkes Kemenkes RI,2019)

Langkah – langkah TOSS TBC yang perlu diketahui adalah sebagai berikut:

1. Temukan gejala di Masyarakat

Hal ini mengimbau masyarakat untuk segera memeriksakan diri apabila merasakan gejala yang mirip dengan infeksi Tuberkulosis

2. Obati TBC dengan tepat dan cepat

Dalam hal ini setelah diketahui secara pasti Tuberkulosis menginfeksi seseorang, maka orang tersebut harus melakukan pengobatan Tuberkulosis dengan segera dan harus dilakukan dengan benar dan rasional.

3. Pantau pengobatan TBC sampai sembuh

Pengobatan TB yang memiliki efek samping yang banyak dan kekhawatiran resistensi bakteri TB terhadap OAT, memerlukan pengawasan dari tenaga medis dan kerabat terdekat untuk mengawasi jalannya pengobatan yang dilakukan oleh pasien. Untuk melaksanakan pengawasan maka dibentuk divisi baru di Rumah Sakit dengan membentuk program DOTS.

Masyarakat juga perlu mengetahui apa saja yang menjadi gejala umum Tuberkulosis yang perlu diwaspadai, sehingga dengan diketahuinya gejala tersebut, seseorang yang merasa beresiko terinfeksi TB akan memunculkan kesadaran untuk melakukan pemeriksaan kesehatan (Promkes Kemenkes RI,2019). Gejala TB pada umumnya meliputi:

1. Batuk yang berlangsung lama, bisa lebih dari 2 minggu.
2. Mengalami gangguan pernafasan seperti sesak.
3. Berkeringat di malam hari tanpa ada aktifitas.

Dengan ditemukannya kasus TB yang semakin parah, seperti TB MDR (*Multi Drug Resistant*), dan TB XDR (*Extensively Drug Resistant*) kementerian kesehatan RI sangat

memberikan perhatian khusus yang bersifat darurat. Sehingga pelayanan pengobatannya harus semaksimal mungkin dilakukan oleh lembaga pelayanan kesehatan, dan selalu memberikan edukasi kepada seluruh masyarakat akan bahaya penyakit ini.

Oleh sebab itu pemerintah melakukan pengembangan TCM (Test Cepat Molekuler) untuk melakukan pemeriksaan TB dengan cepat. TCM merupakan metode yang digunakan untuk penemuan kasus bakteri TB baru yang dilakukan dengan metode *Real Time Polymerase Chain Reaction Assay* (RT – PCR). Penggunaan teknologi ini sudah digunakan sejak tahun 2015. Saat ini tahun 2020 penggunaan TCM sudah banyak digunakan di 34 provinsi di Indonesia, jumlah kota atau kabupaten yang sudah tersedia pelayanan TCM sebanyak 514 kota/kabupaten dan fasyankes primer sebanyak 2023 faskes primer yang telah mengadakan TCM ini. (Kemenkes RI TOSS TB, 2020)

#### **2.4.2 Penyelenggaraan Poli DOTS (Directly Observed Treatment, Short-Course)**

Poli DOTS adalah salah satu bagian pelayanan kesehatan di Rumah Sakit yang melayani pengobatan TB secara langsung kepada pasien, dimulai dari ditetapkannya diagnosis, kontrol pengobatan rawat jalan, hingga pengawasan pengobatan TB sampai pasien tersebut sembuh. Poli DOTS adalah lembaga yang dibentuk di Rumah Sakit seluruh Provinsi di Indonesia untuk mengikuti imbauan yang dikeluarkan oleh WHO, karena prioritas utama darurat infeksi TB yang terjadi di Indonesia. (Aditama TY,2001)

Program DOTS didukung oleh pemerintah, dengan memaksimalkan upaya untuk kebutuhan pengobatan TB diseluruh Indonesia termasuk anggaran yang digunakan untuk menjalankan program tersebut, program DOTS dan TOSS secara bersamaan berusaha untuk mewujudkan pemberantasan TB di Indonesia dengan baik. (Aditama TY,2001)

Strategi yang dijalankan oleh program DOTS diantaranya sebagai berikut:

1. Pemerintah harus memprioritaskan kebutuhan pengobatan dan pengawasan Tuberkulosis.
2. Penemuan kasus pasien yang diduga terinfeksi Tuberkulosis dengan menggunakan pemeriksaan Sputum (dahak) di Laboratorium ke fasilitas kesehatan yang menyediakan seperti puskesmas dan klinik terdekat. Setelah itu pasien akan dirujuk ke Poli DOTS di Rumah Sakit untuk dilakukan upaya terapi pengobatan.
3. Pengobatan standar dilakukan dengan menggunakan obat – obatan program yang merupakan OAT lini pertama, terapi dilakukan dalam kurun waktu 6 – 12 bulan paling lama. Serta pengawasan secara langsung untuk sekurang – kurangnya selama 2 bulan pertama pada kasus pasien positif baru.
4. Penyediaan OAT yang menyeluruh, efektif, teratur dan tepat waktu.
5. Pencatatan dan pelaporan pengobatan yang baik untuk menilai jalannya pengobatan dan pengawasan yang dilakukan. Dengan melihat angka keberhasilan terapi atau ada pengulangan terapi.

Program DOTS juga hendaknya dilakukan bukan oleh tenaga media saja, seseorang yang menjadi kerabat terdekat pasien pun harus ikut serta untuk menjadi PMO (Pengawas Meminum Obat) di Rumah, untuk selalu memastikan pasien meminum obat tepat waktu sesuai dengan aturan pakai yang ditetapkan oleh dokter.

Pada pasien yang mengalami resistensi terhadap obat – obatan TB lini pertama yang diberikan oleh Poli DOTS, maka pengobatan akan dilanjutkan di Poli DOTS Plus. Berbeda dengan Poli DOTS biasa, Poli DOTS plus menyediakan pelayanan khusus untuk pengobatan TB MDR (*Multi Drug Resistant*). Penggunaan OAT di Poli DOTS plus menggunakan OAT lini kedua karena OAT lini pertama sudah tidak berfungsi lagi untuk memberantas bakteri TB yang telah mengalami resistensi.

Pada tahun 1998, WHO dan beberapa organisasi lain mulai meluncurkan strategi DOTS plus yang terus dikembangkan dan diuji keampuhannya dalam melawan



bakteri TB MDR sampai sekarang. Pemeriksaan pasien yang mengalami infeksi TB MDR ini diperlukan manajemen yang sangat rumit, dan tentunya biaya yang tinggi untuk melaksanakan program ini (Aditama TY,2001).