

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga sering dikenal dengan Basil Tahan Asam (BTA). Tuberkulosis biasanya menular dari satu orang ke orang lain melalui droplet atau percik renik yang keluar ketika seseorang yang terinfeksi tuberkulosis paru atau tuberkulosis laring batuk, bersin, atau bicara. Setiap kali batuk dapat menghasilkan hingga 3,000 percik renik dan satu kali bersin dapat menghasilkan hingga 1 juta percik renik. Sedangkan hanya diperlukan 1 sampai 10 basil saja untuk menyebabkan terjadinya infeksi TB (Kementerian kesehatan RI, 2019).

#### 2.2 TB Resisten Obat (MDR-TB)

MDR-TB atau *Multidrug-Resistant Tuberculosis* adalah jenis TB yang resisten terhadap 2 obat anti tuberkulosis yang utama yaitu rifampisin dan isoniazid (Global Tuberculosis Report, 2023) TB MDR sangat mudah menular dan orang yang tinggal dalam keluarga yang sama (kontak rumah tangga) memiliki peluang lebih besar untuk terpapar dan mengembangkan TB aktif, kontak dengan pasien TB MDR menyebabkan prevalensi TB laten karena angka kejadian MDR tertinggi ditemukan pada kontak pasien TB MDR (Aslam *et al.*, 2023).

#### 2.3 Epidemiologi

Secara global pada tahun 2023 total kasus TB mencapai 10,8 juta dengan angka insiden TB global pada tahun 2023 adalah 134 kasus per 100.000 penduduk, 30 negara dengan beban TB tertinggi menyumbang 87% dari total kasus salah satunya adalah negara indonesia yang menempati peringkat kedua sebagai penyumbang kasus TB tertinggi di dunia. Hal ini menyebabkan sekitar 1,25 juta orang meninggal akibat TB termasuk 1,09 juta kematian terjadi pada orang tanpa adanya HIV lalu 362.000 terjadi pada orang yang menderita HIV positif. Meningkatnya kejadian TB tidak terlepas dari kejadian TB resisten obat (MDR-

TB) yang hingga kini masih menjadi tantangan besar dalam pengendalian TB, pada tahun 2023 sekitar 400.000 mengembangkan MDR-TB namun hanya 175,923 orang yang mendapatkan diagnosis dan pengobatan ((World Health Organization, 2024).

#### **2.4 Etiologi**

*Mycobacterium tuberculosis* adalah basil ramping dengan lapisan luar seperti lilin (permukaan sel berlilin) memiliki panjang 1 sampai 4  $\mu\text{m}$ , dan di bawah mikroskop, bentuknya lurus atau bentuknya sedikit melengkung. Untuk mengidentifikasi *mycobacterium tuberculosis* di bawah mikroskop dilakukan dengan cara pewarnaan Ziehl-Neelsen dengan carbol-fuchsin. Setelah pewarnaan Ziehl-Neelsen dengan carbol-fuchsin, mikroba ini tetap mempertahankan warna merah meskipun telah dicuci dengan asam-alkohol, sehingga sering disebut sebagai BTA. *Mycobacterium tuberculosis* memiliki laju pembelahan yang lebih lambat, yaitu setiap 20 jam (Dipiro *et al.*, 2008) Selain itu TB juga dapat disebabkan oleh spesies lain dari kompleks *mycobacterium tuberculosis* seperti *mycobacterium bovis*, *mycobacterium africanum*, *mycobacterium microti* dan *mycobacterium canetti*. Tuberkulosis menular lewat udara melalui percik renik atau droplet, Percik renik merupakan partikel kecil berdiameter 1 sampai 5  $\mu\text{m}$  dan dapat menampung 1-5 basil, bersifat sangat infeksius, dan dapat bertahan di udara sampai 4 jam (Kementerian kesehatan RI, 2019).

## 2.5 Patofisiologi

### 2.5.1 Respon imun

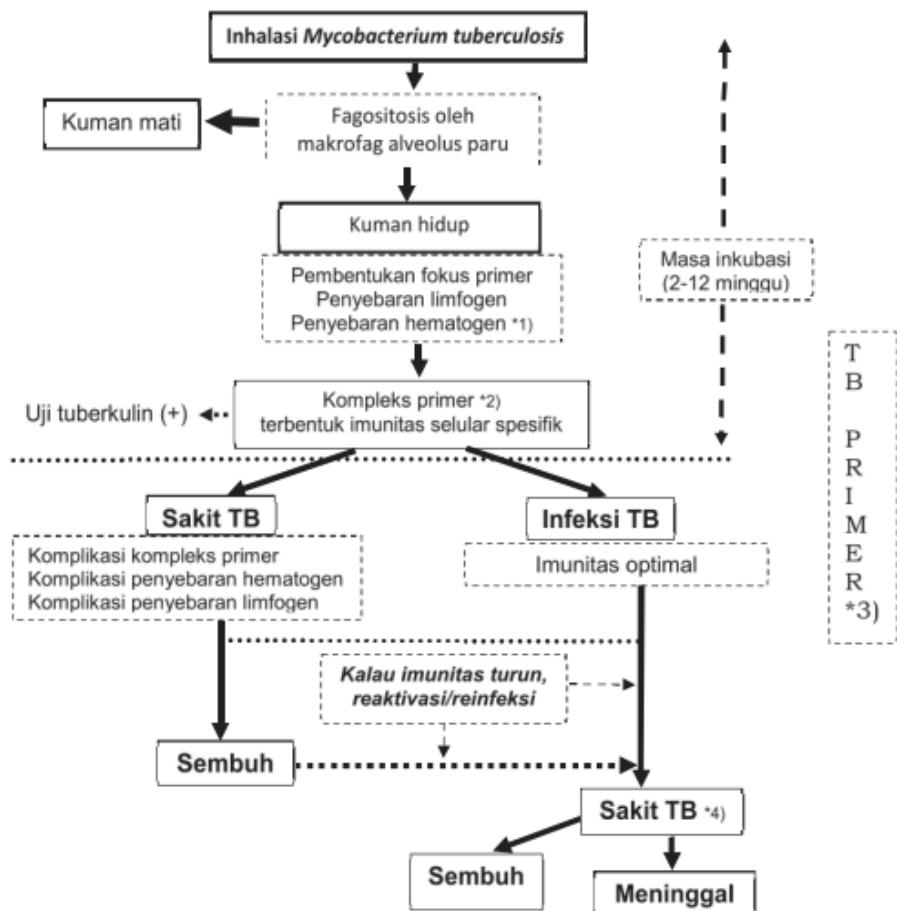
Respon limfosit T yang baik sangat penting untuk mengendalikan infeksi *Mycobacterium Tuberculosis*. Limfosit T juga dapat menghancurkan makrofag yang belum matang yang mengandung *Mycobacterium Tuberculosis* tetapi tidak membunuh. *Mycobacterium tuberculosis* memiliki beberapa cara untuk menghindari atau melawan respon imun, secara khusus *M. tuberculosis* dapat menghambat fusi lisosom ke fagosom di dalam makrofag. Hal ini mencegah enzim destruktif yang ditemukan di dalam lisosom untuk sampai ke basil yang ditangkap di fagosom. Penghambatan mekanisme destruktif tersebut memberi waktu bakteri *M. tuberculosis* untuk lolos ke dalam sitoplasma. Mekanisme bertahan hidup ini membuat bakteri *M. tuberculosis* menjadi organisme yang sangat sulit dikendalikan. Setiap cacat pada sistem imun inang membuat basil tinggal di dalam granuloma atau di dalam makrofag yang tidak terdeteksi dan mengalami lisis, meskipun beberapa basil sisa telah ditemukan di berbagai jenis sel. Sekitar 90% pasien yang terinfeksi tidak memiliki manifestasi klinis lebih lanjut. sebagian besar pasien hanya menunjukkan tes kulit positif (70%), sedangkan beberapa juga memiliki bukti radiografi granuloma stabil (20%) (Wells *et al.*, 2015).

### 2.5.2 Infeksi primer

Infeksi TB primer biasanya terjadi akibat menghirup partikel di udara yang mengandung *M. tuberculosis*. Partikel ini disebut droplet, yang mengandung 1-3 basil partikel ini cukup kecil dengan ukuran (1-5 mm) perkembangan penyakit dipengaruhi oleh 3 faktor yaitu berapa banyak bakteri yang terhirup, virulensi bakteri dan respon imun selluler tubuh ketika bakteri mencapai alveoli. Pada permukaan alveolar, basil yang dilepaskan oleh nuklei droplet dicerna oleh makrofag paru, Jika makrofag berhasil menghancurnya, infeksi akan terhenti. Namun sebaliknya Jika makrofag tidak dapat melakukannya, organisme akan terus berkembang biak. Makrofag akhirnya pecah, melepaskan banyak basil, dan mikobakteri ini kemudian difagositosis oleh makrofag lain (Dipiro *et al.*, 2008).

Siklus ini berlanjut selama beberapa minggu hingga inang mampu memberikan respons yang lebih terkoordinasi. Proses ini berlanjut hingga tubuh mampu meningkatkan respons imun yang lebih terkoordinasi. Beberapa bakteri yang terinfeksi diangkut oleh makrofag ke kelenjar getah bening regional, seperti hilus, mediastinum, dan retroperitoneal. Siklus fagositosis dan penghancuran sel terus berlanjut. Penyakit ini sering menyebar melalui darah ke seluruh tubuh dan dapat menginfeksi jaringan atau organ, paling sering pada paru-paru. Sekitar tiga minggu setelah infeksi, sel T mulai mengaktifkan dan mengeluarkan INF- $\gamma$  dan sitokin lainnya, yang memulai proses imunitas seluler (CMI) (Wells *et al.*, 2015).

Makrofag yang teraktivasi mengelilingi area infeksi nekrotik (caseous) dan mencegah penyebarannya. Pada saat yang sama, hipersensitivitas tertunda (DTH) berkembang, yang menyebabkan kematian limfosit T makrofag yang belum matang yang memungkinkan bakteri untuk bereproduksi. Setelah lebih dari tiga minggu, makrofag mulai membentuk granuloma untuk menampung bakteri dan sebagian besar infeksi dapat dikendalikan. Replikasi bakteri berkurang secara signifikan dan terkadang nekrosis dapat terjadi di lokasi infeksi dan di kelenjar getah bening regional. Setelah satu hingga tiga bulan, sel T yang diaktifkan mencapai jumlah yang cukup, menyebabkan hipersensitivitas jaringan yang ditunjukkan dengan tes kulit tuberkulin positif (Wells *et al.*, 2015).



Gambar 2.1 Patogenesis terjadinya TB

Sumber : Kemenkes RI 2016

### 2.5.3 Tahap sakit TB (TB aktif)

Tahap sakit TB atau sering disebut sebagai TB aktif ditandai dengan mulai timbulnya gejala seperti batuk berdahak selama lebih dari 2 minggu pada tahap ini juga rontgen toraks dan pemeriksaan radiologis akan memperlihatkan adanya kelainan. Lalu uji kulit tuberkulin atau IGRA menunjukkan hasil pemeriksaan yang positif. Namun pada kondisi TB aktif yang berat dengan kondisi sistem imun yang lemah hasil pemeriksaan uji kulit tuberkulin atau IGRA bisa memunjukkan hasil negatif (anergi). Pada tahap ini bukti konfirmasi bakteriologis mudah ditemukan baik dalam spesimen sputum

ataupun pada cairan cerebrospinal (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023).

## **2.6 Gejala klinis TB paru**

Penyakit TB dapat ditandai dengan gejala-gejala yang timbul (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021) sebagai berikut :

- Batuk  $\geq$  2 minggu
- Batuk berdahak dan bisa bercampur darah
- nyeri dada
- Sesak napas

Dengan gejala lain meliputi :

- Penurunan berat badan
- Menurunnya nafsu makan
- Demam
- Berkeringat di malam hari

## **2.7 Diagnosis**

untuk menghentikan penyebaran TB maka dapat dilakukan identifikasi dini individu yang terinfeksi, seperti orang yang beresiko tinggi harus melakukan tes (WHO, 2020) sebagai berikut :

- Tes kulit tuberkulin (tes mantoux)/TST
- Uji pelepasan/ IGRA
- Pemeriksaan bakteriologis
- Rontgen toraks

## **2.8 Klasifikasi Tuberkulosis**

Untuk kepentingan pengobatan pasien maka dapat dibedakan berdasarkan klasifikasi dan tipe penyakitnya (Permenkes, 2016) yaitu :

**a. klasifikasi berdasarkan lokasi anatomi penyakit**

1. tuberkulosis paru : yaitu TB yang lokasinya di parenkim paru contoh TB milier
2. tuberkulosis ekstra paru : yaitu TB yang terjadi pada organ selain paru-paru seperti pleura,abdomen,kelenjar limfatis, saluran cerna, saluran kencing, kulit,tulang dan meninges.jika terdapat TB ekstraparu di organ yang berbeda pengklasifikasian dilakukan dengan menyebutkan organ yang terdampak TB

**b. klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya**

1. kasus baru TB : pasien yang belum pernah mendapatkan OAT atau sudah mendapatkan OAT dengan dosis kurang dari 28 hari
2. kasus yang pernah diobati TB : pasien yang sebelumnya sudah pernah diberi OAT selama 1 bulan atau lebih lalu diklasifikasikan berdasar hasil pengobatan terakhir
  - a. kasus kambuh : pasien pernah dinyatakan sembuh dan sudah melakukan pengobatan lengkap namun saat ini didiagnosis kembali TB berdasar hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis
  - b. kasus pengobatan gagal : pernah diobati dengan OAT namun dinyatakan gagal dalam pengobatan terakhir
  - c. kasus putus obat : kasus yang terputus pengobatannya selama minimal 2 bulan berturut-turut
  - d. lain-lain : pasien yang pernah diobati namun hasil akhir dari pengobatan sebelumnya tidak diketahui
3. pasien yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak diketahui yaitu pasien yang tidak masuk dalam kategori (a) atau (b)

**c. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat**

1. TB sensitif obat (TB\_SO)
2. TB resisten obat (TB\_RO)
  - a. Mono resisten (TB-MR) : hanya resisten terhadap salah satu OAT lini pertama
  - b. Poli resisten (TB\_PR) : resisten lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain INH dan Rifampisins secara bersamaan
  - c. Multi drug resisten (TB\_MDR) : resesiten terhadap INH dan Rifampisins secara bersamaan
  - d. Extensive drug resisten (TB\_XDR) : TB MDR yang juga resisten terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan minimal salah satu OAT jenis suntikan ( amikasin, kapreomisin,kanamisin)
  - e. Resisten rifampisin (TB\_RR) : resisten rifampisin dengan atau tanpa adanya resisten OAT yang terdeteksi dengan metode tes cepat atau konvensional

**d. Klasifikasi pasien TB berdasarkan status HIV**

1. HIV positif
2. HIV negative
3. HIV tidak diketahui

**2.9 Definisi TPT**

TPT adalah salah satu upaya pengobatan tuberkulosis yang ditawarkan kepada orang yang beresiko terkena TB untuk mencegah perkembangan tuberkulosis laten ( ILTB) menjadi tuberkulosis aktif pada orang yang terinfeksi atau orang yang beresiko tinggi seperti penderita Hiv, kontak rumah tangga namun tidak menunjukan adanya gejala, Untuk mencapai target Strategi Mengakhiri TB, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyarankan pengobatan pencegahan tuberkulosis (TPT) (WHO, 2020).

Pengobatan untuk mencegah TB pada Orang dengan HIV (ODHA) dan kontak keluarga penderita TB sangat penting untuk mengurangi angka kematian dan kejadian TB . Pada tahun 2030, pengobatan pencegahan TB terhadap ODHA dapat menurunkan angka kematian tahunan dan kejadian tuberkulosis sebesar 1,81%. Namun dampak yang lebih besar terlihat pada kontak keluarga yang mampu menurunkan angka kejadian TB hingga 6,93% karena berkontribusi besar dalam penularan. Secara umum, pencegahan pada kedua kelompok ini penting untuk mengurangi beban TB dan mencapai tujuan pengendalian TB pada tahun 2030 (Mandal *et al.*, 2020).

### **2.9.1 Pemberian Terapi Pencegahan Tuberkulosis (TPT)**

Terapi pencegahan tuberkulosis (TPT) merupakan salah satu rejimen dalam pengendalian TB, pemberian TPT bertujuan guna mencegah terjadinya infeksi pada individu yang beresiko tinggi untuk menghentikan perkembangan dari infeksi menjadi TB aktif (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023). (Kasaie *et al.*, 2024) menyimpulkan bahwa TPT dapat mencegah kasus MDR/RR-TB di kontak rumah tangga, Implementasi TPT untuk MDR/RR-TB berpotensi mencegah satu kasus MDR/RR-TB untuk setiap 12 orang yang telah menerima TPT.

### **2.9.2 Sasaran TPT**

Prioritas sasaran pemberian TPT adalah populasi anak dan remaja yang beresiko tinggi sakit TB, (WHO, 2020)yaitu:

1. Anak dan remaja dengan HIV/AIDS
2. Anak dan remaja kontak rumah tangga dengan pasien TB terkonfirmasi bakteriologis
3. orang beresiko lainnya seperti Pasien imunokompromais selain HIV

### 2.9.3 Syarat pemberian TPT

Adapun syarat yang harus dipenuhi sebelum diberikan terapi pencegahan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023) yaitu :

1. Tidak sakit TB

sebelum diberikan TPT harus terlebih dahulu dipastikan bahwa anak/remaja tidak sedang sakit TB dan untuk remaja dengan HIV positif atau yang kontak erat dengan pasien TB (anggota rumah tangga) perlu dilakukan skrining terlebih dahulu jika hasil skrining positif maka perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut sedangkan jika hasil skrining negatif dan tidak adanya kontraindikasi TPT maka dapat diberikan TPT

2. Tidak ada kontraindikasi TPT

3. Terdapat bukti infeksi TB bukti infeksi didapatkan melalui serangkaian uji tes melalui deteksi ada tidaknya respon imunitas seluler yang spesifik terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, dapat dilakukan secara *in vivo* ataupun *in vitro*

### 2.9.4 Rejimen TPT

**Tabel 2.1 Rejimen pengobatan TPT**

Rejimen	Obat	Lama pemberian	Indikasi
6H	Isoniazid	6 bulan	Semua usia kontak TB SO
3RH	Rifampisin & Isoniazid	3 bulan	Semua usia kontak TB SO
3HP	Rifapentine & Isoniazid	3 bulan	Usia > 2 tahun kontak TB SO
4R*	Rifampisin	4 bulan	Semua usia kontak TB SO
1HP*	Isoniazid & Rifapentin	1 bulan	Usia > 2 tahun kontak TB SO
6Lfx	Levofloxcacin	6 bulan	Semua usia kontak TB RO