

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Konsep dasar Tuberkulosis

##### 2.1.1 Definisi dan Patofisiologi TB

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan tuberkulosis. Bakteri ini dapat menyebabkan tuberkulosis paru (TB Paru) dan tuberkulosis ekstraparau (TB Ekstraparau) pada organ lain seperti saluran kemih, kulit, tulang belakang, kelenjar getah bening, dan otak. *Mycobacterium tuberculosis* adalah basil kecil berukuran  $0.4 \times 3 \mu\text{m}$  yang bersifat aerobobligat, yang berarti bahwa itu mendapatkan energi dari proses oksidasi dengan mengubah komponen karbonnya. Bakteri ini juga tahan asam. Menurut (WHO,2011) dalam (Mirzani, 2020).

Apabila seseorang menghirup bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, bakteri akan masuk ke alveoli melalui jalan nafas. Alveoli adalah tempat bakteri berkumpul dan berkembang biak. *Mycobacterium tuberculosis* juga dapat masuk ke bagian tubuh lain melalui sistem limfa dan cairan tubuh, seperti ginjal, tulang, korteks serebri, dan bagian lain dari paru-paru (lobus atas). Sistem kekebalan dan sistem imun tubuh akan menanggapi dengan melakukan reaksi inflamasi. Bakteri ditekan oleh fagosit, dan limfosit tuberkulosis menghancurkan bakteri dan jaringan normal. Reaksi ini dapat menyebabkan penumpukan eksudat di alveoli, yang dapat menyebabkan bronchopneumonia. Infeksi awal biasanya muncul dalam waktu dua hingga sepuluh minggu setelah terpapar bakteri. Menurut (Kenedyanti, E., Sulistyorini, L. (2017) Dalam (Biologi J et al., 2021).

Menurut (Nardell., 2022) Infeksi tuberkulosis dapat terjadi dalam tiga tahap:

###### 1. Infeksi TB primer

Partikel kecil dihirup untuk melewati pertahanan pernapasan bagian atas dan mengendap di dalam paru-paru, biasanya di ruang udara subpleura di lobus tengah atau bawah. Droplet yang lebih besar cenderung bersarang di saluran udara yang lebih proksimal dan biasanya tidak menyebabkan infeksi. Dalam kebanyakan kasus, infeksi dimulai dari satu inti droplet, yang biasanya membawa sedikit organisme.

Orang yang rentan mungkin hanya dapat terinfeksi oleh satu organisme, tetapi orang yang kurang rentan mungkin memerlukan paparan berulang untuk terinfeksi.

Makrofag alveolar harus menelan basil *Mycobacterium tuberculosis* untuk memulai infeksi. Basil yang tidak dibunuh oleh makrofag sebenarnya bereplikasi di dalamnya, membunuh makrofag inang dengan bantuan limfosit CD8 dan menyebabkan pneumonitis fokal yang menyatu menjadi tuberkel yang jelas.

Beberapa makrofag yang terinfeksi masuk ke kelenjar getah bening regional (seperti hilus dan mediastinum) pada minggu-minggu awal infeksi, di mana mereka dapat masuk ke aliran darah. Organisme kemudian dapat menyebar secara hematogen ke bagian tubuh mana pun, terutama epifisis tulang panjang, ginjal, badan vertebra, meningen, dan bagian apikal-posterior paru-paru. Pasien dengan kekebalan parsial karena vaksinasi atau infeksi alami sebelumnya dengan *Mycobacterium tuberculosis* atau mikobakteri lingkungan lebih mungkin mengalami penyebaran hematogen.

## 2. Infeksi TB laten

Terjadi setelah kebanyakan infeksi awal. Pada sekitar 95% kasus, sistem kekebalan menekan replikasi basil setelah sekitar tiga minggu pertumbuhan lancar. Ini terjadi biasanya sebelum munculnya gejala atau tanda. Di paru-paru atau tempat lain, fokus basil berubah menjadi granuloma sel epiteloid, yang mungkin memiliki pusat nekrotik dan perkecambahan. Basil tuberkel dapat bertahan hidup dalam zat-zat ini selama bertahun-tahun. Apakah infeksi akhirnya sembuh tanpa pengobatan, tetap dorman, atau kembali aktif bergantung pada keseimbangan antara daya tahan inang dan virulensi mikroba. Fokus infeksi dapat meninggalkan area konsolidasi kecil atau jaringan parut fibronodular di apeks satu atau kedua paru-paru (fokus Simon, yang biasanya disebabkan oleh penyebaran hematogen dari tempat infeksi lain). Kompleks Ghon, yang terlibat dengan kelenjar getah bening, disebut kompleks Ranke jika mengalami kalsifikasi. Selama tahap laten infeksi, tes kulit tuberkulin dan tes darah pelepasan interferon-gamma (IGRA) menunjukkan hasil positif. Seperti yang diperkirakan sebelumnya, lokasi infeksi laten terus berubah dan aktif.

Lebih jarang, fokus utama berkembang dengan segera, menyebabkan penyakit akut dengan pneumonia (terkadang berongga), efusi pleura, dan pembesaran kelenjar getah bening mediastinum atau hilus yang nyata (yang dapat menekan bronkus pada anak-anak). Efusi pleura kecil biasanya terdiri dari sedikit organisme dan hilang dalam beberapa minggu. Urutan ini mungkin lebih sering terjadi pada anak kecil dan pasien dengan imunosupresi yang baru terinfeksi atau terinfeksi ulang.

Terkadang, TB ekstra paru dapat muncul di mana saja tanpa bukti infeksi paru-paru. Manifestasi ekstra paru yang paling umum adalah limfadenopati TB; namun, meningitis adalah yang paling ditakuti karena tingkat kematian yang tinggi pada orang yang sangat muda dan sangat tua.

### 3. Infeksi aktif

Reaktivasi dapat terjadi di mana saja di organ yang awalnya disemai, tetapi karena tekanan oksigen yang tinggi dan kondisi lokal yang baik lainnya, reaktivasi paling sering terjadi di apeks paru-paru. Fokus Ghon dan kelenjar getah bening hilus yang terkena memiliki kemungkinan yang jauh lebih kecil untuk menjadi tempat reaktivasi. Kondisi yang mengganggu imunitas seluler, yang penting untuk melawan TB, sangat membantu reaktivasi. Oleh karena itu, pasien yang terinfeksi HIV dan tidak menerima terapi antiretroviral (ART) yang tepat memiliki risiko 10% untuk mengembangkan penyakit aktif setiap tahunnya. Faktor risiko lain yang mendorong reaktivasi, tetapi tidak sebanyak infeksi HIV.

#### 2.1.2 Etiologi (*Mycobacterium Tuberculosis*)

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang merupakan basil tahan asam dan alkohol, menyebabkan tuberkulosis paru, juga dikenal sebagai TBC paru. *M. tuberculosis* adalah bakteri intraseluler yang bersifat aerobik obligat dan fakultatif. Dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* memiliki kandungan lipid yang tinggi, yang membuatnya resisten terhadap beberapa jenis antibiotik dan membuatnya sulit diwarnai dengan pewarna gram atau pewarnaan lainnya.

*Mycobacterium tuberculosis* dapat bertahan dalam kondisi intraseluler, tingkat oksigen yang rendah, dan kondisi asam dan basa ekstrem. Bakteri ini

biasanya menginfeksi paru-paru, tetapi dapat menginfeksi tulang, otak, hati, ginjal, dan saluran pencernaan juga. Satu-satunya host *Mycobacterium tuberculosis* adalah manusia. Bakteri ini dapat menyebar melalui droplet aerosol. Ukuran droplet infeksius pasien tuberkulosis paru berkisar dari 0,65  $\mu\text{m}$  hingga  $>7,0 \mu\text{m}$ .

Partikel aerosol yang lebih kecil dapat masuk ke saluran napas distal setelah melewati nasofaring hingga trachea dan bronkus. Di sisi lain, partikel aerosol yang lebih besar dapat masuk ke saluran napas atas atau orofaring, menyebabkan tuberkulosis di nodus limfatisik servikal atau orofaring (Jocelyn Prima Utami, 2024).

### **2.1.3 Cara Penularan**

Jika orang lain menghirup kuman TB yang tersebar di udara, mereka dapat menular atau terinfeksi. Seseorang yang menderita TB batuk atau bersin tanpa menutup mulut, bakteri dapat menyebar ke udara dalam bentuk percikan dahak atau droplet. Batuk sebanyak tiga ribu percikan dahak dapat mengandung hingga tiga ribu kuman *Mycobacterium tuberculosis*, dan bersin sebanyak empat ribu hingga satu juta kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri masuk ke paru-paru melalui saluran pernapasan dan dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya. 6–14 minggu setelah infeksi, daya tahan tubuh akan muncul. Lesi biasanya sembuh sepenuhnya, tetapi kuman dapat tetap hidup di sana dalam keadaan tidur dan mungkin aktif kembali pada suatu titik tergantung pada daya tahan tubuh (Kemenkes, 2021).

### **2.1.4 Diagnosis TB**

Berkeringat pada malam hari, nyeri dada, kelelahan, penurunan berat badan, demam, dan batuk berdahak dan terkadang batuk bercampur darah adalah gejala umum TB paru-paru aktif. Jika orang lain menghirup kuman TB yang tersebar di udara, mereka dapat menular atau terinfeksi. Jika seseorang yang menderita TB batuk atau bersin tanpa menutup mulut, bakteri dapat menyebar ke udara dalam bentuk percikan dahak atau droplet. Tes cepat yang disarankan oleh WHO adalah Asai Xpert MTB/RIF Ultra dan Truenat.(word Health Organization, 2024)

### **2.1.5 Pengobatan lini pertama**

Pertama kali dikembangkan pada tahun 1940-an, rejimen pengobatan TB yang efektif telah berubah dari waktu ke waktu. Saat ini, standar perawatan yang direkomendasikan untuk orang dengan penyakit tuberkulosis yang rentan terhadap obat adalah rejimen enam bulan dari empat obat lini pertama: isoniazid, rifampisin, etambutol, dan pirazinamid (Global Tuberculosis Report, 2021).

## **2.2 Konsep Dasar *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)**

### **2.2.1 Definisi**

MDR-TB adalah jenis tuberkulosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap setidaknya dua obat antituberkulosis lini pertama yang paling efektif, yaitu isoniazid dan rifampisin . yang merupakan bagian penting dari pengobatan tuberkulosis. Resistensi ini dapat muncul karena mutasi genetik pada bakteri, yang mengurangi efektivitas terapi konvensional. (WHO, 2024)

Ketika pengobatan TB tidak adekuat, TB MDR berkembang selama pengobatan. Hal ini dapat terjadi karena beberapa alasan, seperti pasien menghentikan pengobatan setelah merasa lebih baik, stok obat habis atau langka, atau pasien lupa minum obat mereka. Resistensi ini awalnya muncul karena ketidakpatuhan pengobatan. Transmisi strain TB MDR kemudian menyebabkan resistensi primer. Jika kultur Basil Tahan Asam (BTA) tetap positif setelah terapi tiga bulan atau jika konversi negatif kembali, tuberkulosis paru dengan resistensi dicurigai. *World Health Organization* (WHO) mendorong pendekatan baru yang disebut *Directly Observed Therapy Shortcourse* (DOTS) untuk meningkatkan keberhasilan terapi TB dan mencegah resistensi (Kemenkes, 2021).

## 2.2.2 Etiologi

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah basil aerob yang tidak membentuk spora dan bersifat fakultatif, non-motil, dan tahan asam dan alkohol. Bakteri ini tumbuh dalam kelompok paralel yang disebut cord. Dengan menggunakan pemeriksaan bakteri tahan asam (BTA), bakteri ini dapat dilihat secara mikroskopik. *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk batang dengan panjang 2-4  $\mu\text{m}$  dan lebar 0,2-0,5  $\mu\text{m}$ . Dinding sel bakteri ini mengandung mycolic acid, glikolipid, dan fosfolipoglikan, yang melindungi bakteri dari serangan dan membuat pemeriksaan BTA berwarna merah.

TB MDR biasanya disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap obat antituberkulosis (OAT) seperti Rifampisin dan Isoniazid. Mutasi genetik yang menyebabkan resistensi ini biasanya dikaitkan dengan bakteri tersebut.

## 2.2.3 Penyebab dan mekanisme Resistensi

Faktor biologis dan sosial ekonomi adalah salah satu dari banyak penyebab tuberkulosis yang resisten terhadap banyak obat (MDR-TB). Resistensi terhadap dua obat anti-tuberkulosis utama yang paling efektif, rifampisin dan isoniazid, adalah tanda utama MDR-TB. Transmisi strain resisten bukan penyebab utama perkembangan MDR-TB. Namun, ada sejumlah variabel yang berkontribusi pada perkembangan dan penyebaran MDR-TB.

Mutasi gen yang mengkode target obat atau enzim adalah mekanisme utama resistensi obat pada *M. tuberculosis*. Mutasi ini dapat berupa perubahan pada DNA yang disebabkan oleh faktor lingkungan, pengobatan yang tidak adekuat, atau infeksi sebelumnya. Mutasi pada gen *rpoB* dan *katG*, misalnya, menyebabkan resistensi terhadap Rifampisin dan Isoniazid. MDR-TB pertama-tama menyebabkan mutasi gen target obat pada individu (Ni Made Nirmaniasih, 2010).

### 1. Isoniazid (INH), target kerja dan resistensi *Mycobacterium tuberculosis*

Mycolic acid, tahap pertama sintesis dinding sel, adalah target kerja isoniazid. Isoniazid, suatu pro-obat sintetik, diaktifkan oleh produk gen struktural

katG penyandi enzim catalase peroxidase M.tuberculosis. Resistensi terhadap isoniazid kompleks termasuk empat gen katG, inhA, ahpC (penyandi *alkyl hydroperoxide reductase*), kasA, ndh, oxyR (regulator stress oksidatif yang penting), dan NADH atau NAD. Enzim enoyl-ACP (COA) reductase, yang disandi oleh gen inhA, dapat dihambat oleh komponen aktif (Imam *et al.*, 2020).

## 2. Rifampycin, target kerja dan resistensi pada *Mycobacterium tuberculosis*

TB dan infeksi bakteri lainnya dapat diobati dengan antibiotik yang disebut rifampicin. Rifampicin bekerja dengan mengikat subunit  $\beta$  dari enzim RNA polymerase pada *Mycobacterium tuberculosis*. Mengikat enzim ini menghambat transkripsi DNA menjadi RNA, yang menghambat sintesis protein dan akhirnya mengakhiri kehidupan bakteri. Dalam kebanyakan kasus, resistensi terhadap rifampicin disebabkan oleh mutasi pada gen rpoB, yang mengkode subunit RNA polymerase. Mutasi ini mengubah konformasi protein subunit, yang mengurangi kemampuan rifampicin untuk berikatan dengan enzim tersebut. Ini memungkinkan bakteri untuk tetap hidup meskipun rifampicin digunakan.

Lebih dari 97% isolat klinis *M. tuberculosis* yang menunjukkan resistensi terhadap rifampicin memiliki mutasi pada gen rpoB. Di Inggris, lebih dari 90% isolat yang resisten terhadap isoniazid juga menunjukkan resistensi terhadap rifampicin, yang merupakan tanda kuat dari kasus tuberkulosis yang resisten terhadap berbagai obat (Rahman *et al.*, 2022).

### 2.2.4 Dampak MDR-TB terhadap Kesehatan Masyarakat

MDR-TB memengaruhi masyarakat Indonesia dengan meningkatkan risiko penularan, mempersulit pengobatan karena efek samping yang parah dan pengobatan yang lama, dan menyebabkan tingkat pemulihan yang rendah. Pada akhirnya, ini menghabiskan sumber daya perawatan kesehatan dan memperburuk masalah kesehatan masyarakat (Nurhayati *et al.*, 2015).

### **2.3 Faktor Terjadinya MDR-TB**

#### **2.3.1 Usia**

Menurut penelitian, usia adalah faktor penting yang meningkatkan kemungkinan terinfeksi tuberkulosis. Banyak studi menunjukkan bahwa kelompok usia produktif (15-50 tahun) memiliki prevalensi tuberkulosis yang tinggi. Di Indonesia, sekitar 75% penderita tuberkulosis berada dalam rentang usia ini. Namun, pada usia lanjut, ketika sistem imun mulai menurun, risiko TB juga meningkat. Sebuah penelitian di New York menunjukkan bahwa tuberkulosis aktif meningkat secara signifikan pada orang yang lebih tua. Pria di atas 60 tahun dan wanita di usia empat puluh hingga lima puluh tahun adalah yang paling rentan terhadap infeksi (Jendra F.J Dotulong. *et al.*, 2015).

#### **2.3.2 Jenis Kelamin**

Penyakit tuberkulosis adalah penyakit yang menular, seperti yang kita ketahui. Jenis kelamin merupakan faktor risiko yang signifikan. Di seluruh dunia, laki-laki memiliki insiden TB dua kali lipat dibandingkan perempuan. ini mungkin karena perbedaan aktivitas dan genetik. Faktor risiko tambahan seperti riwayat imunisasi sebelumnya, malnutrisi, usia muda, riwayat kontak, dan asap rokok sangat signifikan secara individual dan populasi. Selain itu, terbukti bahwa faktor sosial ekonomi, lingkungan, dan perilaku meningkatkan risiko terkena infeksi.

#### **2.3.3 Jenis Pekerjaan**

Menurut beberapa penelitian, jenis pekerjaan tertentu juga lebih rentan terhadap MDR-TB. Sebagai contoh, bahwa penelitian (Bijawati *et al.*, 2018) mayoritas responden, atau 40 persen dari responden, memiliki status pekerjaan "tidak bekerja". Ini menunjukkan bahwa pekerjaan yang tidak stabil atau tidak memiliki akses ke layanan kesehatan dan informasi tentang pengobatan.

#### **2.3.4 Riwayat Sakit TB**

Riwayat penyakit tuberkulosis sebelumnya merupakan faktor risiko penting untuk infeksi ulang atau reaktivasi penyakit. Pasien yang pernah terinfeksi tuberkulosis memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk mengalami kekambuhan,

terutama jika pengobatan sebelumnya tidak tuntas. Menurut penelitian, kepatuhan terhadap pengobatan awal sangat berpengaruh terhadap kemungkinan reaktivasi penyakit. Oleh karena itu, untuk mencegah kekambuhan, pasien dengan riwayat TB harus dipantau dan dievaluasi secara teratur.

### **2.3.5 Hasil Pengobatan TB**

Hasil pengobatan TB sangat berpengaruh terhadap insidensi MDR-TB. Riwayat pengobatan yang tidak adekuat, termasuk kambuh dan putus obat, serta lama terapi yang lebih panjang, semuanya berkontribusi pada peningkatan risiko terjadinya MDR-TB. Oleh karena itu, penting untuk melakukan pemantauan dan intervensi yang tepat bagi pasien TB untuk mencegah perkembangan MDR-TB (Putri Nurmala *et al.*, 2020).

### **2.3.6 Kepatuhan Menelan Obat**

Ketidakpatuhan terhadap pengobatan tuberkulosis dapat menyebabkan resistensi terhadap obat, yang akhirnya menyebabkan MDR-TB. Penelitian lain menemukan bahwa pasien dengan kepatuhan rendah memiliki risiko 10,73 kali lebih besar daripada pasien dengan kepatuhan tinggi untuk MDR-TB, yang menunjukkan bahwa pengobatan yang tidak konsisten dapat memperburuk hasil klinis dan meningkatkan kemungkinan resistensi (Taofan Heryadi *et al.*, 2024).

### **2.3.7 Pengawasan Menelan Obat (PMO)**

Penelitian lain menunjukkan bahwa pasien yang memiliki PMO cenderung lebih patuh dalam mengonsumsi obat mereka, sehingga risiko terjadinya putus obat atau kegagalan terapi yang dapat menyebabkan perkembangan MDR-TB dapat dikurangi dengan meningkatnya kepatuhan pengobatan melalui PMO (Hidayat & Gunawan, 2021). Pengawasan Menelan Obat (PMO) sangat penting untuk meningkatkan kepatuhan pengobatan TB dan mencegah MDR-TB. PMO dapat memastikan bahwa pasien menjalani terapi secara teratur, mengurangi risiko resistensi obat.

### **2.3.8 Kontak Dengan Pasien TB**

Dalam pencegahan dan pengendalian penyakit, hubungan antara kontak dengan pasien TB dan kasus MDR-TB tidak selalu signifikan. Risiko penularan TB

dan pengembangan resistensi obat dapat meningkat karena hubungan dekat, terutama dalam keluarga.

### **2.3.9 Akses Fasilitas Kesehatan**

Jarak rumah ke fasilitas kesehatan juga berperan dalam risiko MDR-TB. Penelitian menunjukkan bahwa responden yang menempuh jarak lebih dari 5 kilometer ke fasilitas kesehatan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami MDR-TB. Ini disebabkan oleh kesulitan mendapatkan perawatan yang tepat waktu dan konsisten, yang sangat penting dalam pengobatan TB (Nurdin, 2020). Untuk mencegah dan mengendalikan MDR-TB, akses fasilitas kesehatan sangat penting. Ini karena akses yang baik dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan dan meminimalkan risiko resistensi obat. Oleh karena itu, upaya untuk meningkatkan aksesibilitas layanan kesehatan sangat penting dalam strategi pencegahan MDR-TB.

### **2.3.10 Pengetahuan**

Faktor risiko utama untuk kejadian MDR-TB diidentifikasi sebagai pengetahuan, hasil penelitian menunjukkan bahwa risiko mengalami MDR-TB meningkat hingga 6,215 kali pada individu dengan tingkat pengetahuan rendah dibandingkan dengan individu dengan tingkat pengetahuan tinggi. Ini menunjukkan betapa pentingnya mendapatkan pendidikan kesehatan untuk mencegah perkembangan resistensi obat (Ranteallo *et al.*, 2015).

### **2.3.11 Komorbiditas**

Kehadiran komorbiditas, seperti diabetes mellitus (DM), telah diidentifikasi sebagai faktor penting yang meningkatkan risiko munculnya MDR-TB. Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan komorbiditas memiliki risiko lebih tinggi daripada pasien tanpa komorbiditas untuk mengalami MDR-TB (Alfiyani *et al.*, 2017).

### **2.3.12 Kesehatan Lingkungan**

Dalam ilmu kesehatan masyarakat, kesehatan lingkungan adalah bidang penting yang berfokus pada hubungan antara lingkungan dan kesehatan manusia. Definisi kesehatan lingkungan mencakup berbagai faktor yang memengaruhi

kesejahteraan. Kesehatan lingkungan, menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), adalah keseimbangan ekologi yang harus ada antara manusia dan lingkungan untuk menjamin kesehatan manusia.