

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1 Definisi

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang umumnya menyerang paru-paru pada manusia. *Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri gram positif yang bersifat *aerob obligat*, yang berarti bakteri ini memerlukan oksigen bebas untuk bertahan hidup. Bakteri ini tidak memiliki endospora atau kapsul, bersifat tidak motil, dan tahan terhadap asam. Selnya berbentuk batang dengan ukuran $0,2\text{-}0,4 \times 2\text{-}10 \mu\text{m}$. Bakteri ini tumbuhnya pada suhu 37°C dengan laju pertumbuhan yang lambat, yang memerlukan waktu antara 2 hingga 60 hari. Genus bakteri ini memiliki ciri khas unik karena dinding selnya kaya akan lipid dan terdiri dari lapisan peptidoglikan yang tebal, *arabinogalaktan*, *lipoarabinomanan* dan mengandung asam mikolat. Asam mikolat ini hanya ditemukan pada dinding sel bakteri dari genus *Mycobacterium*. Tuberkulosis ditularkan oleh penderita dengan BTA positif dan menyebar melalui droplet kecil, droplet ini keluar saat penderita batuk atau bersin. Bakteri yang tersebar diudara dapat terhirup oleh orang yang sehat dan berpotensi menyebabkan infeksi (Mar'iyah, 2021).

2.1.2 Patofisiologis

Ketika seseorang menghirup bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, mikroorganisme tersebut akan masuk ke dalam paru-paru melalui saluran pernapasan dan mencapai alveoli, tempat utama mereka berkumpul dan berkembang. Dari alveoli, bakteri ini dapat menyebar ke berbagai organ tubuh seperti ginjal, tulang, korteks serebri, dan area lain melalui sistem limfatik serta cairan tubuh, bahkan dapat mencapai bagian atas paru-paru (lobus superior). Sebagai respons, sistem imun tubuh akan memicu reaksi peradangan. Sel fagosit akan berusaha menekan pertumbuhan bakteri, sedangkan limfosit spesifik terhadap TB akan menghancurkan bakteri beserta jaringan tubuh yang terinfeksi. Proses ini dapat menyebabkan akumulasi cairan eksudat di alveoli yang berpotensi menimbulkan bronkopneumonia. Infeksi primer ini biasanya mulai berkembang

dalam waktu 2 hingga 10 minggu setelah individu terpapar bakteri (Mar'iyah, 2021).

Pada fase awal infeksi, interaksi antara *Mycobacterium tuberculosis* dan sistem imun akan memicu pembentukan granuloma, yaitu kumpulan makrofag yang mengelilingi basil hidup maupun mati. Seiring waktu, granuloma tersebut mengalami transformasi menjadi jaringan fibrosa, dengan bagian tengahnya dikenal sebagai Ghon tuberkulosis. Bagian ini kemudian mengalami proses nekrosis dan membentuk material menyerupai keju (caseous), yang menjadi penanda dalam proses klasifikasi infeksi. Tahap ini berlanjut dengan pembentukan jaringan kolagen, yang menyebabkan bakteri memasuki fase dorman atau tidak aktif. Infeksi aktif bisa kembali muncul setelah fase ini, terutama jika sistem imun terganggu atau tidak mampu merespons secara efektif. Kondisi ini juga bisa dipicu oleh infeksi ulang atau reaktivasi bakteri dorman yang sebelumnya tersembunyi dalam tubuh. Jika hal ini terjadi, Ghon tuberkulosis dapat pecah dan melepaskan massa nekrotik ke dalam saluran bronkus, sehingga memungkinkan bakteri menyebar melalui udara dan menimbulkan infeksi sekunder. Proses penyembuhan TB sering kali menghasilkan jaringan parut di paru-paru, dan jika infeksi terus berlanjut, pembengkakan paru dapat berkembang menjadi bronkopneumonia yang lebih berat (Mar'iyah, 2021).

2.1.3 Gejala

Gejala umum tuberkulosis meliputi:

1. Sesak nafas
2. Demam ringan yang berlangsung 1 bulan
3. Kehilangan nafsu makan
4. Penurunan berat badan yang signifikan selama tiga bulan tanpa penyebab yang jelas
5. Berkeringat dimalam hari tanpa melakukan aktifitas fisik
6. Dahak yang bercampur darah
7. Rasa lelah yang berlebihan
8. Nyeri dada

2.1.4 Faktor – Faktor

Beberapa kelompok orang yang memiliki risiko tertinggi terkena penyakit TB, mencakup:

1. Perokok
2. Individu yang memiliki kontak erat dengan penderita TB aktif
3. Pengidap HIV
4. Orang yang mengonsumsi alkohol dalam jumlah tinggi
5. Anak-anak di bawah usia 5 tahun dan lansia
6. Tenaga kesehatan
7. Orang yang berada di lingkungan dengan risiko tinggi penularan TB
8. Pengguna obat imunosupresan jangka panjang

2.1.5 klasifikasi

1. Klasifikasi berdasarkan lokasi antonomi:

- a. TB paru adalah jenis TB yang memengaruhi parenkim paru atau saluran trakeobronkial. TB milier paru terjadi akibat adanya lesi pada paru-paru. TB paru dan TB di luar paru (ekstra paru) harus diklasifikasikan sebagai kasus TB paru.
- b. TB ekstra paru adalah jenis TB yang menyerang organ di luar parenkim paru, seperti membran otak, kelenjar getah bening, rongga perut, pleura, persendian dan tulang, saluran genitourinaria, serta kulit. Diagnosis TB ekstra paru dapat ditentukan secara klinis, dengan upaya maksimal untuk mendapatkan konfirmasi melalui pemeriksaan bakteriologis.

2. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan:

- a. Kasus baru merujuk pada pasien yang belum pernah menerima OAT sebelumnya atau yang memiliki riwayat menerima OAT kurang dari 1 bulan (< 28 dosis jika menggunakan obat program).
- b. Kasus dengan riwayat pengobatan merujuk pada pasien yang telah menerima OAT selama 1 bulan atau lebih (>28 dosis jika menggunakan obat program). Kasus ini akan diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan hasil pengobatan terakhir yang diterima.
- c. Kasus kambuh merujuk pada pasien yang sebelumnya telah menjalani pengobatan OAT dan dinyatakan sembuh atau menyelesaikan pengobatan,

namun sekarang didiagnosis kembali dengan TB, yang disebabkan oleh reaktivasi maupun infeksi ulang.

- d. Kasus pengobatan setelah gagal adalah pasien yang sebelumnya mendapatkan OAT dan dinyatakan gagal pada akhir pengobatan.
- e. Kasus setelah *loss to follow up* merujuk pada pasien yang sebelumnya telah mengonsumsi OAT selama 1 bulan atau lebih, namun menghentikan pengobatan selama lebih dari 2 bulan berturut-turut dan kemudian dinyatakan *loss to follow up* berdasarkan hasil pengobatan.
- f. Kasus lain-lain adalah pasien yang sebelumnya pernah menerima OAT, namun hasil akhir pengobatannya tidak diketahui atau tidak tercatat.
- g. Kasus dengan riwayat pengobatan yang tidak diketahui adalah pasien yang riwayat pengobatannya tidak jelas, sehingga tidak dapat dikategorikan dalam salah satu kategori yang telah disebutkan.

Identifikasi riwayat pengobatan sebelumnya sangat penting dilakukan karena dapat mempengaruhi risiko resistensi obat. Sebelum memulai pengobatan, disarankan untuk melakukan pemeriksaan kultur dan uji kepekaan obat menggunakan metode tercepat yang telah disetujui oleh WHO, seperti TCM TB MTB/Rif atau LPA (*Hain test* dan *Genoscholar*), bagi semua pasien dengan riwayat penggunaan OAT(Kemenkes, 2020).

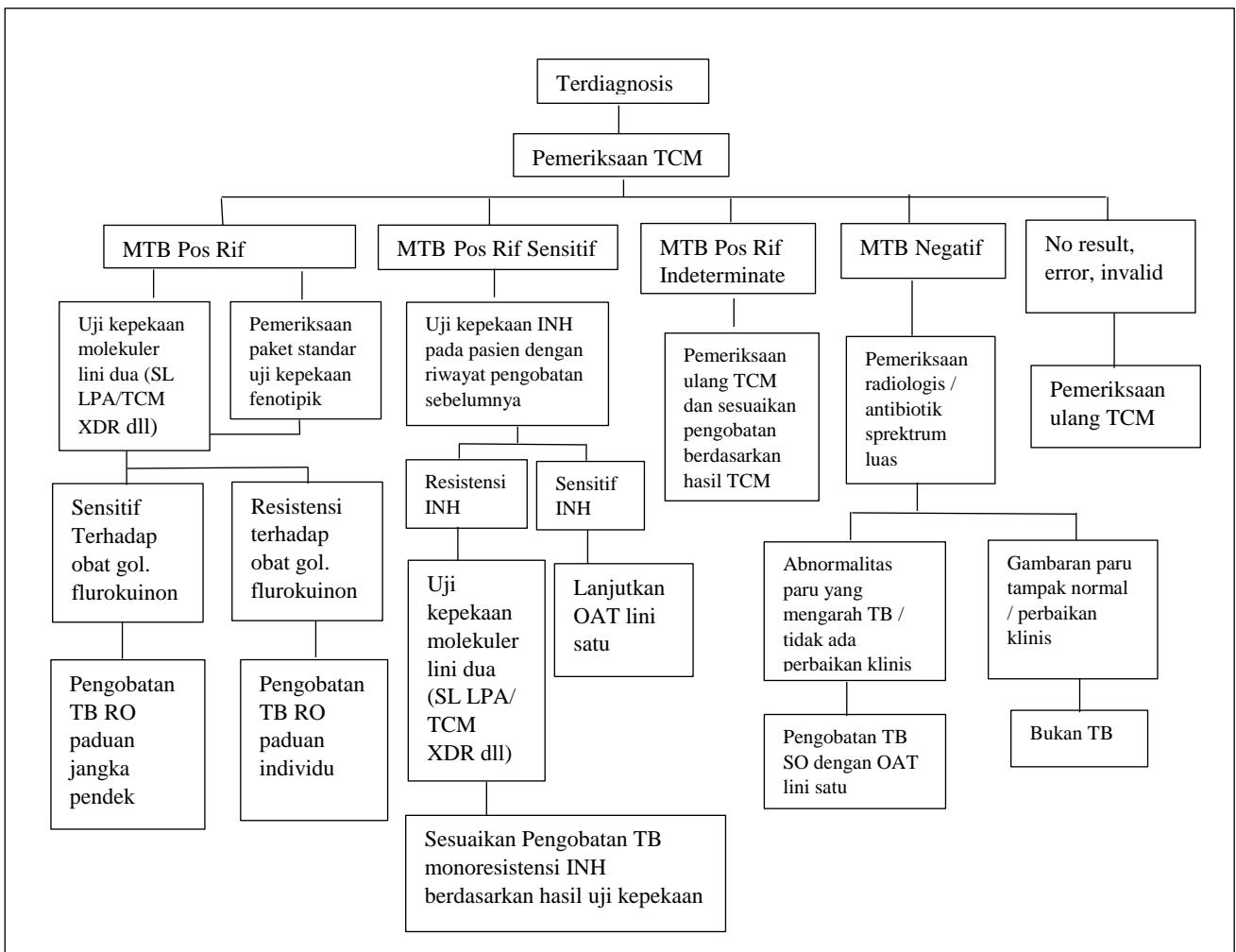
1. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat:
 - a. *Monoresisten* adalah resistensi terhadap salah satu jenis obat anti-tuberkulosis (OAT) lini pertama.
 - b. *Poliresisten* adalah resistensi terhadap lebih dari satu jenis obat anti-tuberkulosis (OAT) lini pertama, kecuali isoniazid (H) dan rifampisin (R), secara bersamaan.
 - c. *Multidrug resistant* (TB MDR) adalah kondisi bakteri TB resisten terhadap kedua obat, yaitu isoniazid (H) dan rifampisin (R), secara bersamaan.
 - d. *Extensive drug resistant* (TB XDR) adalah bentuk resisten yang resisten terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon dan salah satu obat lini kedua yang berupa suntikan, seperti kanamisin, kapreomisin, atau amikasin.

- e. *Rifampicin resistant* (TB RR) adalah kondisi bakteri TB resisten terhadap Rifampisin, yang dapat terdeteksi melalui tes genotip (tes cepat) atau tes fenotip (metode konvensional), Kelompok TB RR mencakup TB MR, TB PR, TB MDR, dan TB XDR yang menunjukkan resistensi terhadap Rifampisin.
2. Klasifikasi berdasarkan status HIV
- a. Kasus TB pada pasien HIV *positif* adalah kasus TB yang terdiagnosis klinis atau terkonfirmasi *bakteriologis* pada pasien yang hasil tes HIV-nya *positif*, baik saat diagnosis TB ditegakkan atau pasien terdaftar dalam register HIV (pra ART atau ART).
 - b. Kasus TB pada pasien HIV *negatif* adalah kasus TB yang terkonfirmasi bakteriologis atau terdiagnosis klinis pada pasien dengan hasil tes HIV *negatif* saat diagnosis TB ditegakkan. Jika di kemudian hari pasien tersebut diketahui HIV *positif*, maka klasifikasinya disesuaikan.
 - c. Kasus TB dengan status HIV tidak diketahui adalah kasus TB yang terkonfirmasi *bakteriologis* atau terdiagnosis klinis pada pasien yang tidak memiliki hasil tes HIV dan tidak tercatat dalam register HIV. Jika di kemudian hari pasien diketahui HIV positif, klasifikasinya akan disesuaikan.

Menuliskan dan menentukan status HIV merupakan langkah krusial dalam pengambilan keputusan terkait pengobatan, monitoring, dan evaluasi efektivitas program. WHO telah menetapkan bahwa kartu pengobatan dan register TB harus memuat beberapa informasi, yaitu: tanggal tes HIV dilakukan, waktu dimulainya pemberian obat pencegahan kotrimoksazol, serta waktu awal pemberian terapi antiretroviral.

2.1.6 Alur diagnosis Tuberkulosis

Alur diagnosis TB sesuai Surat Edaran (SE) Dirjen P2P Nomor HK.02.02/III.I/936/2021 tentang Perubahan Alur Diagnosis dan Pengobatan Tuberkulosis di Indonesia (Kemenkes, 2023).



Gambar 2. 1 Alur diagnosis tuberkulosis

2.1.7 Terapi Pencegahan Tuberkulosis

Terapi Pencegahan Tuberkulosis (TPT) adalah rangkaian pengobatan yang diberikan kepada individu dengan infeksi tuberkulosis laten (LTBI). Infeksi TB laten berpotensi berkembang menjadi TB aktif di kemudian hari jika tidak segera ditangani. Oleh karena itu, TPT bertujuan mencegah aktivasi bakteri laten dalam tubuh. Kelompok yang dianjurkan menerima TPT mencakup kontak serumah atau kontak erat penderita TB, pasien HIV/AIDS, anak-anak, penderita kanker dan diabetes, pasien yang menjalani dialisis atau pernah transplantasi organ, serta warga binaan pemasyarakatan, TPT bekerja dengan cara mengeliminasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* sebelum merusak organ tubuh, dan hanya efektif jika infeksi belum berkembang menjadi TB aktif (Trisno *et al.*, 2024).

2.2 Pengobatan TB

Penanganan tuberkulosis dibagi menjadi dua tahapan, yaitu tahap intensif yang berlangsung selama 2 hingga 3 bulan, serta tahap lanjutan yang dilaksanakan selama 4 sampai 7 bulan berikutnya. Kunci keberhasilan terapi TB terletak pada kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat secara konsisten sesuai durasi yang telah ditetapkan oleh tenaga medis. Hal ini dianjurkan untuk mencegah bakteri penyebab tuberkulosis menjadi resisten terhadap obat-obatan yang digunakan. Paduan obat yang digunakan dalam pengobatan tuberkulosis terdiri dari kombinasi obat utama dan obat tambahan (Kemenkes, 2020) Kualitas hidup pasien tuberkulosis yang menjalani pengobatan dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk kondisi fisik yang dialami, dukungan sosial, tekanan emosional, dari keluarga dan lingkungan sekitar, serta adanya lingkungan yang mendukung untuk menjalani kehidupan sehari-hari (Tristiana *et al.*, 2019).

2.2.1 Pengobatan Lini Pertama

1. Isoniazid

Isoniazid merupakan salah satu dari dua obat utama dalam pengobatan tuberkulosis (TB). Obat ini memiliki spesifitas tinggi terhadap mikobakteri, dengan konsentrasi hambat minimum (MIC) terhadap *Mycobacterium tuberculosis* berkisar antara 0,01 hingga 0,25 mcg/mL (mg/L; 0,07 hingga 1,82 µmol/L). Isoniazid bersifat bakterisida dan di yakini bekerja dengan menghambat

sintesis asam mikolat, yang berperan penting dalam pembentukan dinding sel, sehingga mengganggu integritas dinding sel pada bakteri yang rentan. Isoniazid diserap dengan baik melalui saluran pencernaan maupun dari lokasi penyuntikan intramuskular. Obat ini juga dapat diberikan melalui infus intravena singkat selama 5 menit, dengan syarat telah dilarutkan dalam sekitar 20 mL larutan saline normal. Sebaiknya isoniazid diminum saat perut kosong, jika memungkinkan, untuk memastikan penyerapan optimal. Isoniazid dapat mengganggu metabolisme fenitoin, karbamazepin, primidon, dan warfarin. Oleh karena itu, pasien yang menggunakan obat-obatan tersebut perlu dipantau secara ketat, dan dosisnya harus disesuaikan dengan hati-hati jika diperlukan (Joseph *et al.*, 2020).

2. Rifampisin

Penggunaan rifampisin yang dimulai pada tahun 1970-an membuka jalan bagi pengobatan TB jangka pendek yang efektif, dengan durasi 6-9 bulan. Sebelum kehadiran rifampisin, terapi TB biasanya berlangsung selama 18 bulan atau lebih. Resistensi terhadap rifampin menjadi tantangan serius karena sering kali disertai resistensi terhadap isoniazid, sehingga membatasi pilihan pengobatan yang efektif bagi pasien. Rifampisin memiliki aktivitas bakterisida terhadap *Mycobacterium tuberculosis* serta beberapa spesies mikobakteri lainnya, seperti *Mycobacterium bovis* dan *M. kansasii*. Obat ini juga efektif melawan berbagai jenis bakteri lain. Resistensi terhadap rifampisin umumnya disebabkan oleh perubahan pada situs target RNA polimerase, terutama melalui mutasi pada gen *rpoB*. Rifampisin biasanya diberikan secara oral, namun juga dapat diberikan melalui infus intravena selama 30 menit. Untuk hasil terbaik, dosis oral sebaiknya diminum saat perut kosong. Rifampisin biasanya diberikan dengan dosis 600 mg setiap hari atau secara berkala. Namun, dosis ini belum sepenuhnya memanfaatkan efek pembunuhan rifampin yang bergantung pada konsentrasi (Joseph *et al.*, 2020).

3. Pyrazinamide

Penambahan pirazinamid selama dua bulan pertama terapi dengan isoniazid dan rifampin dapat mengurangi durasi pengobatan TB menjadi enam bulan untuk sebagian besar pasien. Pirazinamid dapat bersifat bakteriostatik atau bakterisida, tergantung pada konsentrasi dan sensitivitas bakteri. Obat ini

umumnya diserap dengan baik dan memiliki waktu paruh yang cukup panjang. Efek samping paling umum dari pirazinamid meliputi gangguan saluran cerna, nyeri sendi (*artralgia*), dan peningkatan kadar asam urat serum, meskipun sebagian besar pasien tidak mengalami gejala gout. Hepatotoksitas adalah efek samping utama yang terkait dengan dosis, terutama ketika pirazinamid diberikan setiap hari. Produk kombinasi tetap seperti *Rifater* (Aventis), yang mengandung rifampin 120 mg, isoniazid 50 mg, dan pirazinamid 300 mg, dirancang untuk mencegah resistensi obat dengan memastikan pasien tidak mengonsumsi hanya satu obat dalam satu waktu. Jika pirazinamid dihentikan setelah dua bulan pengobatan, produk kombinasi Rifamate (yang mengandung isoniazid 150 mg dan rifampin 300 mg) dapat digunakan sebagai alternatif (Joseph *et al.*, 2020).

4. Ethambutol

Etambutol menggantikan asam p-aminosalisilat sebagai obat lini pertama pada tahun 1960-an karena lebih mudah ditoleransi oleh pasien. Obat ini digunakan sebagai obat keempat dalam pengobatan TB sambil menunggu hasil uji kerentanannya. Jika organisme terbukti sensitif terhadap isoniazid, rifampin, dan pirazinamid, etambutol dapat dihentikan. Etambutol efektif melawan sebagian besar mikobakteri dengan cara menghambat sintesis metabolit dan mengganggu metabolisme sel, dan umumnya bersifat bakteriostatik. Obat ini tidak boleh dikonsumsi bersama antasida. Untuk pasien dengan gagal ginjal, dosis etambutol harus dikurangi menjadi tiga kali per minggu. Efek samping utama dari etambutol adalah neuritis retrobulbar, yang dapat menyebabkan pasien merasakan perubahan ketajaman penglihatan, ketidakmampuan membedakan warna hijau, atau keduanya. Pasien yang mengonsumsi obat ini harus dipantau setiap bulan dengan pemeriksaan ketajaman penglihatan menggunakan bagan Snellen dan tes diskriminasi warna merah-hijau Ishihara (Joseph *et al.*, 2020).

2.2.2 Obat Lini Kedua

1. Streptomycin

Streptomisin merupakan salah satu dari tiga antibiotik aminoglikosida (bersama amikasin dan kanamisin) yang efektif melawan mikobakteri. Obat ini cukup aktif terhadap *Mycobacterium avium complex* (MAC) dan beberapa mikobakteri lainnya, serta bakteri seperti *enterokokus*, *Brucella*, *Yersinia*, dan

berbagai bakteri lainnya. Meskipun biasanya diberikan secara intramuskular, streptomisin juga dapat diberikan melalui infus IV (100 mL dekstrosa 5% dalam air atau salin fisiologis) selama 30 menit, mirip dengan aminoglikosida lainnya. Seperti halnya aminoglikosida lainnya, streptomisin dikeluarkan oleh ginjal melalui filtrasi glomerulus, sehingga dosisnya perlu dikurangi pada pasien dengan gangguan ginjal. Streptomisin dapat menyebabkan nefrotoksisitas, meskipun biasanya bersifat ringan dan dapat pulih, serta ototoksisitas (baik vestibular maupun koklea), yang dapat menjadi permanen jika digunakan terus-menerus. Pasien usia lanjut dan mereka yang menjalani pengobatan jangka panjang berisiko lebih tinggi mengalami gangguan pendengaran, sedangkan toksisitas vestibular sangat bervariasi. Resistensi terhadap amikasin dan kanamisin sering terjadi bersamaan, tetapi tidak terkait dengan resistensi terhadap streptomisin maupun kapreomisin. Oleh karena itu, uji kerentanan bakteri harus digunakan sebagai acuan dalam pemilihan obat suntik ini (Joseph *et al.*, 2020).

2. Sikloserin

Sikloserin hanya digunakan untuk mengobati resisten. Obat ini diserap dengan baik melalui saluran pencernaan dan sebaiknya dikonsumsi saat perut kosong. Obat ini sebagian besar dikeluarkan melalui ginjal melalui filtrasi glomerulus, sehingga dosisnya perlu dikurangi pada pasien dengan gagal ginjal. Sikloserin dapat menyebabkan toksisitas sistem saraf pusat (SSP) yang terkait dengan dosis, seperti kelesuan, kebingungan, atau perilaku yang tidak biasa. Sebagian besar pasien dapat mencapai dosis 750 mg per hari, yang dibagi menjadi dua dosis tidak merata. Ini bisa dimulai dengan 250 mg per hari selama dua hari, kemudian ditingkatkan sebesar 250 mg setiap dua hari. Dosis ini dapat dipertahankan jika pasien hanya mengalami efek samping SSP ringan, seperti kesulitan berkonsentrasi. Konsentrasi serum dapat diperiksa 1 hingga 2 minggu setelah memulai pengobatan. Menambahkan piridoksin 50 mg setiap hari dapat membantu meningkatkan toleransi pasien terhadap sikloserin (Joseph *et al.*, 2020).

3. Ethionamide

Ethionamida memiliki struktur yang mirip dengan dua agen antimikobakteri lainnya, isoniazid dan, lebih jauh lagi, tiasetazon. Obat ini hanya efektif melawan

organisme dari genus *Mycobacterium* dan lebih cenderung bersifat bakteriostatik karena sulit untuk mencapai konsentrasi serum yang dapat membunuh bakteri. Dosis etionamida harus diberikan secara bertahap, dengan peningkatan 250 mg. Biasanya, pasien jarang dapat mentoleransi lebih dari 1.000 mg per hari dalam dosis oral terbagi. Etionamida dapat diminum bersama makanan ringan atau sebelum tidur untuk mengurangi intoleransi saluran pencernaan, dan makanan tidak memengaruhi penyerapan obat secara signifikan. Sebagian kecil etionamida ditemukan dalam urin, sehingga dosisnya tidak perlu disesuaikan pada pasien dengan gagal ginjal. Efek samping etionamida meliputi gondok dengan atau tanpa hipotiroidisme (terutama bila diberikan bersama asam p-aminosalisilat), ginekomastia, alopecia, impotensi, menoragia, fotodermatitis, dan jerawat (Joseph *et al.*, 2020).

4. Clofazimine

Klofazimin adalah obat yang efektif melawan *Mycobacterium leprae* dan memiliki beberapa aktivitas terhadap *M. tuberculosis* dan *M. avium*. Obat ini digunakan dalam dosis 100 mg setiap hari untuk pengobatan resisten atau MAC pada tahap lanjut, terutama ketika pilihan terapi terbatas. Klofazimin memiliki waktu paruh eliminasi terminal yang cukup panjang, yang dapat berlangsung beberapa minggu. Efek samping utama obat ini meliputi gangguan saluran pencernaan dan perubahan warna kulit. Meskipun jarang, nyeri saluran pencernaan yang parah dapat terjadi akibat pengendapan kristal klofazimin di dalam usus, yang mungkin memerlukan penanganan bedah (Joseph *et al.*, 2020).

5. Quinolones

Kadang-kadang levofloxacina, moxifloxacina, dan gatifloxacina digunakan untuk mengobati resisten karena efektivitasnya yang sangat baik terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Beberapa penelitian menunjukkan potensi moxifloxacina sebagai pengganti yang mungkin untuk beberapa agen lini pertama. *Moxifloxacina* telah dibandingkan dengan isoniazida dan etambutola selama delapan minggu pertama pengobatan TB paru. Obat ini tidak menunjukkan peningkatan signifikan dalam negativitas kultur setelah delapan minggu jika dibandingkan dengan isoniazida, namun waktu konversi kultur lebih cepat dibandingkan dengan etambutola. *Quinolones* berguna karena sebagian besar tersedia dalam bentuk

sediaan oral dan IV, yang memungkinkan penggunaannya pada pasien dengan kondisi kritis. Namun, resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap fluoroquinolone menjadi perhatian utama, yang terkait dengan mutasi pada gen gyrA dan gyrB, dan dapat berkembang dalam waktu relatif singkat (Joseph *et al.*, 2020).

Tabel 2. 1 Dosis rekomendasi OAT lini pertama (Kemenkes, 2013).

	Dosis rekomendasi harian		3 Kali perminggu	
	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Etambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomisin	15 (12-18)	-	15 (112-18)	-

Tabel 2. 2 Pendekatan berdasarkan gejala untuk mengobati efek samping OAT (Kemenkes, 2013).

Efek samping	Kemungkinan obat penyebab	Pengobatan
Berat		
Ruam kulit disertai atau tanpa gatal	Streptomisin, isoniazid, rifampissin, pirazinamid	Hentikan OAT
Tuli	Streptomisin	Hentikan Streptomisin
Pusing vertigo dan Nistagmus	Streptomisin	Hentikan Streptomisin
Ikterik tanpa penyakit hepar (hepatitis)	Streptomisin, isoniazid, rifampissin, pirazinamid	Hentikan OAT

Bingung	Isoniazid, rifampissin, pirazinamid (sebagian besar OAT)	Hentikan OAT
Gangguan Penglihatan	Etambutol	Hentikan Etambutol
Syok	Rifampissin	Hentikan Rifampissin
Oligouria	Streptomisin	Hentikan Streptomisin
Ringan		Lanjutkan OAT dan cek dosis OAT
Anoreksia, mual nyeri perut	Isoniazid, rifampissin, pirazinamid	Berikan obat dengan sedikit makanan atau konsumsi OAT sebelum tidur, dan anjurkan untuk menelan pil secara perlahan dan bertahap. Jika terdapat tandatanda perdarahan, pertimbangkan kemungkinan efek samping berat (ETD mayor) dan segera rujuk ke dokter spesialis. Jika gejala tetap ada atau memburuk, atau terjadi muntah, segera cari pertolongan medis.
Nyeri sendi	Isoniazid	Aspirin, obat antiinflamasi non-steroid (NSAID), atau parasetamol.
Rasa terbakar, kesemutan ditangan dan kaki	Isoniazid	Piridoksin 50 hingga 75 mg per hari.
Mengantuk	Isoniazid	Obat dapat diberikan sebelum waktu tidur.

Alir kemih berwarna kemerahan	Rifampissim	Pasien diinformasikan sebelum memulai pengobatan dan dijelaskan bahwa hal ini merupakan kondisi yang normal.
Sindrom flu (demam, menggigil, sakit kepala, nyeri tulang)	Pemberian Rifampissim intermiten	Ubah pemberian rifampisin yang semula intermiten menjadi setiap hari.

2.3 Resistensi Obat Tuberkulosis

2.3.1 Definisi

Resistensi obat tuberkulosis adalah kondisi di mana *Mycobacterium tuberculosis* tidak lagi merespons obat anti-tuberkulosis (OAT), sehingga pengobatan menjadi tidak efektif dalam membunuh bakteri tersebut. Secara umum, resistensi merupakan kemampuan alami suatu organisme untuk bertahan terhadap agen yang dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangannya, TB resisten obat umumnya terjadi akibat kesalahan manusia, terutama dalam pengobatan yang tidak adekuat. Jika terapi tidak dilakukan dengan benar, bakteri yang rentan akan mati, sementara bakteri yang lebih kuat bertahan dan berkembang, membentuk populasi yang resistensi terhadap obat (Yuwono *et al.*, 2018).

2.3.2 Kriteria terduga Resistensi Obat TB

Kriteria terduga resistensi menurut program pengelolaan TB resisten obat di Indonesia, sebagai berikut:

1. Pasien tuberkulosis kategori 2 dinyatakan mengalami kegagalan pengobatan apabila hasil pemeriksaan dahak menunjukkan positif pada bulan kelima atau pada akhir masa pengobatan.
2. Pasien tuberkulosis kategori 2 dikategorikan tidak mengalami konversi apabila hasil pemeriksaan dahak masih menunjukkan hasil positif setelah menjalani pengobatan selama tiga bulan.
3. Riwayat pengobatan tuberkulosis menjadi indikator risiko apabila pasien menjalani pengobatan tidak sesuai standar, termasuk penggunaan kuinolon dan obat injeksi lini kedua minimal selama satu bulan.

4. Kegagalan pengobatan pada pasien tuberkulosis kategori 1 diidentifikasi melalui hasil pemeriksaan dahak yang menunjukkan positif pada bulan kelima atau pada akhir masa pengobatan.
5. Pasien tuberkulosis kategori 1 dinyatakan tidak mengalami konversi apabila hasil pemeriksaan dahak tetap menunjukkan hasil positif setelah menyelesaikan tahap awal pengobatan.
6. Kasus kambuh atau relaps pada kategori 1 dan 2 terjadi pada pasien yang sebelumnya dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, namun kembali terdiagnosis tuberkulosis berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis.
7. Pasien tuberkulosis yang kembali setelah loss to follow up merupakan pasien yang mengalami putus berobat selama dua bulan berturut-turut.
8. Faktor risiko tuberkulosis resistan obat meningkat pada individu yang memiliki riwayat kontak erat dengan penderita tuberkulosis resistan obat.
9. Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak menunjukkan respon klinis maupun bakteriologis terhadap pengobatan OAT (jika diagnosis awal tidak menggunakan TCM) pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak menunjukkan perbaikan klinis setelah dua minggu pengobatan OAT.

2.3.3 Resistensi Rifampisin

Rifampisin bekerja dengan menargetkan subunit beta dari enzim RNA polimerase, sehingga menghambat tahap elongasi dalam proses transkripsi. Mekanisme ini menyebabkan kematian bakteri, baik pada bakteri yang sedang aktif berkembang maupun yang dalam kondisi tidak aktif. Enzim RNA polimerase terdiri dari empat subunit berbeda: α , β , β' , dan σ , masing-masing dikodekan oleh gen groA, groB, rpoC, dan rpoD. Mutasi pada gen rpoB merupakan penyebab utama timbulnya resistensi terhadap rifampisin pada isolat *Mycobacterium tuberculosis*, karena perubahan tersebut menurunkan afinitas obat terhadap targetnya. Sekitar 96% isolat menunjukkan resistensi akibat mutasi pada daerah inti sepanjang 81 pasangan basa (bp) dalam gen rpoB, yang dikenal sebagai rifampicin resistance-determining region (RRDR), terletak pada kodon 507 hingga 533. Mutasi jenis missense yang terjadi pada kodon 513, 526, dan 531

terbukti memberikan kontribusi besar terhadap resistensi tingkat tinggi terhadap rifampisin.(Rifani *et al.*, 2024).

2.3.4 Resistensi Isoniazid

Mekanisme Resistensi Isoniazid pada tahap pertama adalah untuk menyintesis dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* yang terdiri dari asam mikolat. Isoniazid memerlukan produk gen struktural katG untuk mengkode enzim katalase peroksidase dari *myctobacterium tuberculosis*, sehingga dapat mengaktifkan isoniazid. Resistensi terhadap isoniazid disebabkan oleh mutasi pada beberapa gen, yaitu katG, inhA (mengkode enzim enoyl-ACP CoA rektase), ahpC (mengkode alkil hidroperoksidase reductase), kasA, ndh, dan oxyR (berfungsi sebagai regulator stres oksidatif). Mutasi yang signifikan dalam mekanisme molekuler resistensi isoniazid terjadi pada gen katG dan inhA. Pada gen katG, mutasi terjadi pada asam amino serin yang berubah menjadi asam amino treonin pada kodon 315 (Ser315Thr). Selain itu, mutasi pada gen inhA yang terletak pada posisi -15C/T merupakan salah satu penyebab terjadinya resistensi silang dengan etionamid, karena keduanya memiliki target obat yang sama (Rifani *et al.*, 2024).