

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Tuberculosis

World Health Organization (WHO) telah mengembangkan definisi standar untuk mengukur hasil TB guna memonitor dan membandingkan efektivitas strategi pengobatan TB dari waktu ke waktu dan lintas geografi. Istilah yang umum digunakan untuk merujuk pada infeksi TB adalah infeksi tuberkulosis laten, yang didefinisikan sebagai "keadaan respon imun yang berkelanjutan terhadap rangsangan antigen *Mycobacterium tuberculosis* melalui tes seperti tes tuberkulin (TST) atau tes pelepasan interferon- γ (IGRA) tanpa adanya TB aktif secara klinis." Namun, bukti terbaru menunjukkan bahwa spektrum dari infeksi TB hingga penyakit TB jauh lebih kompleks, melibatkan berbagai situasi yang dapat digambarkan sebagai individu yang tidak terinfeksi, infeksi TB, TB yang baru muncul, TB subklinis tanpa tanda/gejala, TB subklinis dengan tanda/gejala yang tidak terdeteksi, serta penyakit TB dengan tanda/gejala yang jelas (Stuck et al., 2022) (Gutierrez et al., 2021) (Migliori et al., 2021).

Bukti terbaru juga menunjukkan bahwa TB subklinis berperan penting dalam penularan *Mycobacterium tuberculosis*. Meskipun belum ada konsensus mengenai definisi TB subklinis, salah satu definisi yang diusulkan merupakan "gangguan kesehatan yang diinduksi oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang tidak menimbulkan gejala klinis TB tetapi menghasilkan kelainan yang dapat terdeteksi melalui pemeriksaan radiologis atau mikrobiologis yang ada (Stuck et al., 2022).

2.1.2 Etiologi Tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis, bakteri yang menyebabkan tuberkulosis (TB), bakteri ini memiliki beberapa karakteristik berbeda. Pertama, bakteri ini merupakan bakteri aerobik yang tumbuh lambat dan sulit untuk dibudidayakan di lingkungan laboratorium. Kedua, *Mycobacterium tuberculosis* sangat menular dan penyebaran melalui udara saat individu yang terinfeksi mengalami batuk, bersin, atau berkomunikasi (Chen et al., 2018).

Dinding sel bakteri yang unik, kaya akan asam mycolic, membuatnya tahan terhadap banyak desinfektan dan antibiotik. *Mycobacterium tuberculosis* dapat menginfeksi berbagai bagian tubuh seperti kelenjar getah bening, hati, tulang, otak dan ginjal dengan fokus utama pada paru-paru. Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat mengakibatkan berbagai manifestasi klinis, contohnya dari infeksi tanpa gejala hingga penyakit TB aktif, yang ditandai dengan gejala seperti batuk, nyeri dada, dan demam (Chen et al., 2018).

2.1.3 Epidemiologi Tuberculosis Paru kategori 1

Tuberkulosis masih menjadi permasalahan dalam kesehatan global, dengan jumlah kasus baru sekitar 10,4 juta kasus dan sekitar 1,3 juta kematian di tahun 2016. Prevalensi infeksi TB tertinggi dan perkiraan risiko tahunan infeksi TB ditemukan di sub-Sahara Afrika dan Asia Tenggara. Wilayah Asia Tenggara menyumbang 39% dari beban TB global dalam hal kejadian, dengan sekitar 3,4 juta kasus baru TB terjadi pada tiap tahunnya di wilayah ini, terutama di India, Bangladesh, Indonesia, Myanmar, dan Thailand (Glaziou et al., 2018).

Pada tahun 2018, terdapat sekitar 316 kasus tuberkulosis per 100.000 penduduk di Indonesia, yang setara dengan 845.000

penduduk yang mengidap penyakit tersebut. Prevalensi tuberkulosis paling tinggi terjadi pada kelompok usia 25-34 tahun, dengan angka sebesar 753 per 100.000 penduduk. Menurut hasil Survei Prevalensi Tuberkulosis di Indonesia (SPTB) tahun 2013-2014, laki-laki menjadi jenis kelamin dengan tingkat prevalensi yang lebih tinggi daripada perempuan, dengan angka sekitar 1.083 per 100 ribu penduduk sedangkan perempuan dengan angka 461 per 100 ribu penduduk (Kesehatan & Indonesia, 2020).

Kejadian tuberkulosis juga lebih tinggi di daerah perkotaan, mencapai 846 per 100 ribu populasi, dibandingkan dengan wilayah yang cenderung pedesaan memiliki tingkat sekitar 674 per 100.000 populasi. Tingkat kejadian juga lebih tinggi di kalangan lansia yang berusia di atas 65 tahun, dengan angka mencapai 1.582 per 100.000 penduduk. Pada tingkat provinsi, lima provinsi teratas yang menyumbang lebih dari 50% dari total kasus tuberkulosis pada tahun 2018 adalah Jawa Barat dengan 105.794 kasus, Jawa Timur dengan 71.791 kasus, Jawa Tengah dengan 65.014 kasus, DKI Jakarta dengan 41.441 kasus, dan Sumatera Utara dengan 35.085 kasus. Provinsi tersebut merupakan wilayah yang termasuk kategori Provinsi dengan jumlah penduduk terpadat di Indonesia. Selain itu, kasus tuberkulosis yang paling banyak dilaporkan berasal dari Kabupaten Bogor, Kota Bandung, Jakarta Timur, Medan, dan Makassar (Kesehatan & Indonesia, 2020).

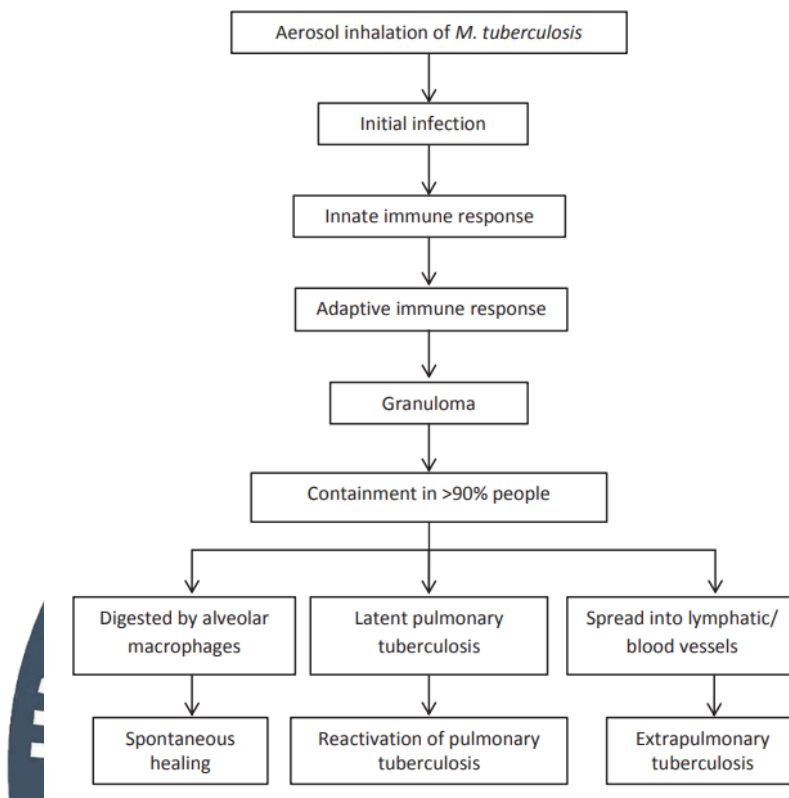
2.1.4 Patofisiologi Tuberculosis Paru kategori 1

Tuberkulosis (TB) disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Saat seseorang menghirup udara yang mengandung MTB, bakteri dapat masuk ke paru-paru dan mulai berkembang biak. Sistem kekebalan tubuh merespons dengan mengirimkan sel darah putih ke tempat infeksi untuk mencoba menahan bakteri.

Dalam kebanyakan kasus, sistem kekebalan mampu mengendalikan infeksi dan mencegah penyebaran bakteri. Namun, dalam beberapa kasus, bakteri dapat menghindari sistem kekebalan tubuh dan terus berkembang biak, menyebabkan penyakit TB aktif (Susilawati & Larasati, 2019) (Ravimohan et al., 2018)

Penyakit TB aktif dapat menyebabkan berbagai gejala, termasuk batuk, demam, berkeringat saat malam, dan penurunan berat badan. Bakteri juga dapat menyebabkan kerusakan pada paru-paru, menyebabkan jaringan parut dan gangguan fungsi paru-paru. Selain kerusakan yang disebabkan oleh bakteri itu sendiri, respon imun terhadap TB juga dapat menyebabkan kerusakan paru-paru. Peradangan berlebihan dan peningkatan ekspresi protease pengurai matriks paru umum terjadi selama TB, dan variabilitas gen inang yang memodulasi respons imun ini dapat menentukan tingkat keparahan gangguan paru (Susilawati & Larasati, 2019) (Ravimohan et al., 2018)





Gambar 2.1 Patofisiologi Tuberkulosis

Sumber: Susilawati TN, A recent update of the diagnostic methods for tuberculosis and their applicability in Indonesia, 2019

2.1.5 Manifestasi Klinis Tuberculosis Paru kategori 1

Manifestasi klinis penyakit tuberkulosis (TB) bervariasi tergantung pada lokasi lesi dalam tubuh. Berikut adalah beberapa manifestasi klinis yang umum terjadi:

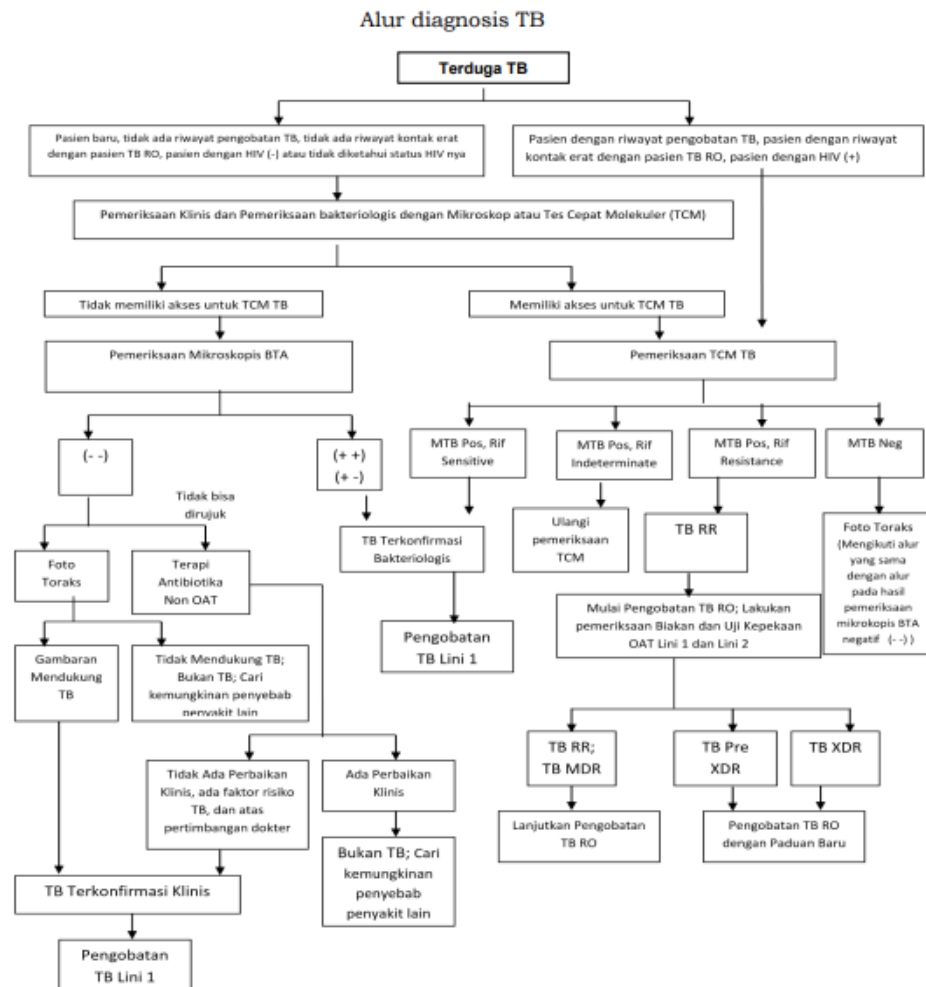
1. Batuk yang berlangsung selama minimal 2 minggu.
2. Batuk disertai produksi dahak.
3. Dahak yang dikeluarkan bercampur dengan darah.
4. Mungkin terdapat nyeri dada.
5. Kesulitan bernapas.

Selain gejala di atas, TB juga dapat menunjukkan gejala lain diantaranya adalah rasa lelah yang berlebihan atau malaise, penurunan berat badan yang tidak dijelaskan, hilangnya nafsu makan menggigil atau menggigil secara periodik, gejala demam dan berkeringat saat malam hari.

2.1.6 Diagnosis Tuberculosis Paru kategori 1

Semua individu yang diduga menderita tuberkulosis dianjurkan untuk menjalani pemeriksaan bakteriologis untuk memastikan keberadaan penyakit ini. Pemeriksaan bakteriologis ini mencakup pengambilan sampel bahan biologis (seperti dahak atau sampel lainnya), pertumbuhan bakteri dalam kultur, identifikasi *Mycobacterium tuberculosis*, atau penggunaan metode diagnostik cepat yang direkomendasikan oleh WHO (Kepmenkes RI, 2019).

Untuk wilayah yang sudah memiliki laboratorium dengan pengawasan mutu eksternal yang ketat, kasus tuberkulosis paru dengan hasil positif pada uji *Bacillus Tuberculosis Acid* (BTA) dapat dianggap terkonfirmasi jika terdapat minimal satu spesimen dengan hasil uji BTA yang positif. Namun, di daerah yang tidak memiliki pengawasan mutu eksternal pada laboratoriumnya, kasus tuberkulosis paru dengan hasil uji BTA positif akan dianggap terkonfirmasi jika terdapat setidaknya dua spesimen dengan hasil uji BTA yang positif (Kepmenkes RI, 2019)



Gambar 2.2 Alur Diagnosis TB

Sumber: Kepmenkes RI Nomor HK.01.07/MENKES/755/2019 Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis. 2019.

Keterangan:

1. Prinsip penegakan diagnosis TB (Kepmenkes RI, 2019):

Diagnosis Tuberkulosis paru pada individu dewasa yang dicurigai menderita penyakit ini harus bergantung pada pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis ini diantaranya adalah pemeriksaan mikroskopis, TCM TB, serta

kultur bakteri. Pemeriksaan TCM dilakukan untuk mendukung diagnosis TB, sementara pemeriksaan mikroskopis tetap digunakan untuk memantau perkembangan pengobatan. Diagnosis Tuberkulosis tidak boleh hanya bergantung pada hasil rontgen dada semata. Rontgen dada tidak selalu memberikan gambaran yang jelas mengenai Tuberkulosis paru, yang bisa menghasilkan diagnosa yang berlebihan atau kurang tepat. Diagnosis TB tidak boleh dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan serologis.

2. Fasilitas kesehatan dengan akses ke TCM untuk TB (Kepmenkes RI, 2019):

Fasilitas kesehatan yang memiliki akses ke Teknologi Cepat Molekuler (TCM), Diagnosis tuberkulosis pada pasien yang dicurigai menderita penyakit ini seharusnya mengandalkan TCM. Namun, jika TCM tidak dapat digunakan (contohnya, karena alat TCM mengalami kerusakan atau kapasitas pemeriksaan telah terlampaui), maka diagnosis Tuberkulosis akan dilakukan melalui pemeriksaan BTA. Pasien yang dicurigai TB termasuk dalam kelompok risiko tinggi TB atau memiliki HIV positif, upaya harus dilakukan untuk melakukan diagnosis TB menggunakan TCM dengan merujuk pasien atau mengirim sampel uji ke laboratorium TCM terdekat. Dua sampel dahak berkualitas baik diperlukan untuk pemeriksaan TCM. Satu sampel digunakan untuk pemeriksaan TCM, sementara yang lainnya disimpan untuk pemeriksaan lebih lanjut jika diperlukan (misalnya jika hasilnya tidak jelas, resistensi rifampisin pada pasien yang tidak termasuk kriteria risiko tinggi TB, resistensi rifampisin yang akan dibawa ke Laboratorium untuk dilakukan pemeriksaan sensitivitas obat lini kedua dengan metode cepat).

Sampel non-dahak dapat diperiksa menggunakan MTB/RIF (*Mycobacterium tuberculosis*/Rifampicin) untuk diagnosis TB. Pasien dengan hasil TCM yang menunjukkan resistensi rifampisin tetapi tidak termasuk dalam kriteria risiko tinggi TB harus menjalani pemeriksaan ulang. apabila didapatkan hasil yang berbeda, maka hasil TCM terakhir yang akan digunakan untuk penentuan tindakan selanjutnya. Jika hasil TCM tidak jelas, perlu dilakukan pemeriksaan TCM ulang. Jika hasil masih sama, perlu diberikan pengobatan TB lini pertama dan kultur serta uji kepekaan dilakukan.

Pengobatan standar untuk TB resisten multiobat (TB-MDR) harus segera diberikan pada seluruh pasien dengan TB resisten rifampisin, tanpa menunggu hasil uji kepekaan obat antituberkulosis lini pertama dan lini kedua. Jika hasil resistensi menunjukkan TB-MDR, maka pengobatan TB-MDR harus dilanjutkan. Jika terdapat resistensi tambahan terhadap obat lain, pengobatan harus menyesuaikan dengan hasil uji kepekaan obat. Jika hasil TCM menunjukkan *M. tuberculosis* negatif, maka dilakukan pemeriksaan foto rontgen dada. Jika gambaran foto rontgen dada mendukung TB maka dengan pertimbangan dokter, pasien dapat didiagnosis sebagai pasien TB yang terkonfirmasi secara klinis. Jika gambaran foto rontgen dada tidak mendukung TB, kemungkinan ada penyebab lain yang harus dicari.

3. Fasilitas kesehatan tanpa akses ke TCM untuk TB (Kepmenkes RI, 2019):

Jika fasilitas kesehatan tidak memiliki akses ke TCM, diagnosis TB dapat dilakukan dengan pemeriksaan BTA. Dua sampel dahak berkualitas baik diperlukan untuk pemeriksaan mikroskopis. Jika salah satu atau kedua sampel dahak menunjukkan hasil pemeriksaan BTA positif, maka pasien dapat didiagnosis

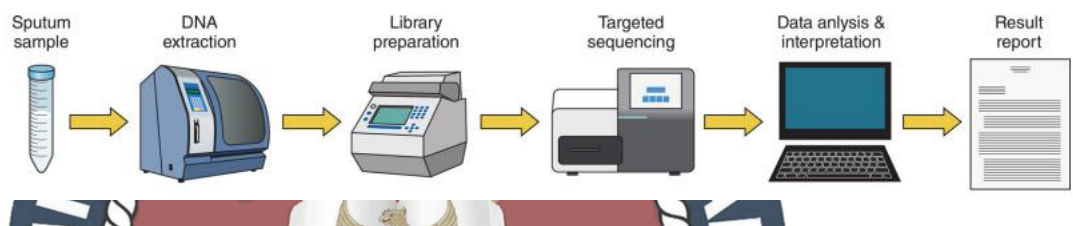
sebagai pasien BTA (+). Jika kedua sampel menunjukkan hasil pemeriksaan BTA negatif, diagnosis TB dapat dilakukan secara klinis menggunakan hasil pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang yang sesuai, seperti foto rontgen dada, yang ditetapkan oleh dokter.

Dalam membedakan antara TB paru kategori 1 dan TB relaps, sejumlah faktor dapat diamati. TB Paru kategori 1 terjadi ketika penderita belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya. Lesi primer di paru-paru disebut fokus Ghon, seringkali disertai dengan penyerangan kelenjar limfe paru-paru yang disebut limfadenitis. Pemeriksaan radiologis bisa mengungkapkan bercak atau nodul infiltrat, terutama pada bagian lobus atas paru-paru. Hal ini juga bisa meliputi pembentukan kavitas, nodul kalsifikasi seperti tuberkuloma, serta banyak lesi nodular kecil yang mengindikasikan infeksi TB milier (Widyastuti et al., 2019).

Tuberkulosis (TB) Relaps terjadi ketika penderita telah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya dan dianggap sembuh atau telah menjalani pengobatan lengkap. Lesi yang muncul pada TB relaps bisa sama dengan lesi primer dari infeksi sebelumnya atau bisa berbeda. Pemeriksaan radiologis dapat mengungkapkan lesi yang sama dengan infeksi sebelumnya atau lesi yang baru. Untuk memastikan diagnosis TB relaps, langkah-langkah tambahan seperti tes genetik dan tes resistensi obat dapat dilakukan. Tes genetik berguna untuk mengidentifikasi apakah kuman yang ditemukan pada TB relaps sama dengan kuman infeksi sebelumnya atau merupakan kuman baru. Sementara itu, tes resistensi obat berguna untuk menentukan apakah kuman TB pada TB relaps telah menjadi resisten terhadap obat-obatan yang digunakan sebelumnya (Widyastuti et al., 2019).

2.1.7 Tes Cepat Molekular

Tes cepat molekular untuk diagnosis TB sangat penting untuk diagnosis dini, mempersingkat waktu memulai pengobatan, meningkatkan retensi dalam perawatan, dan meningkatkan hasil pengobatan. Tes ini dirancang untuk mendeteksi keberadaan DNA *Mycobacterium tuberculosis* dalam sampel pasien, seperti dahak atau darah, menggunakan tes amplifikasi asam nukleat (NAATs) (MacLean et al., 2020).



Gambar 2.3 Alur Kerja TCM

Sumber : MacLean et al. Advances in molecular diagnosis of tuberculosis 2020

Prinsip dasar dari teknik pemeriksaan cepat molekular TB adalah sebagai berikut (MacLean et al., 2020):

1. Pengambilan Sampel: Sampel dahak atau darah diambil dari pasien dan dikirim ke laboratorium untuk diuji.
2. Ekstraksi DNA: DNA diperoleh dari sampel pasien melalui metode ekstraksi, seperti perlakuan panas atau pemecahan kimia.
3. Amplifikasi: DNA yang berhasil diekstraksi diperbanyak menggunakan NAATs seperti reaksi berantai polimerase (PCR) atau amplifikasi isothermal dengan metode loop-mediated isothermal amplification (LAMP). Hal ini bertujuan untuk meningkatkan jumlah DNA *Mycobacterium tuberculosis* dalam sampel.

4. Deteksi: DNA yang telah diperbanyak kemudian dideteksi melalui berbagai teknik, seperti probe fluoresen atau hibridisasi, yang memungkinkan identifikasi DNA *Mycobacterium tuberculosis* dalam sampel.
5. Hasil: Hasil tes umumnya dapat diketahui dalam beberapa jam, sehingga memungkinkan dimulainya pengobatan dengan tepat waktu.

2.1.8 Tatalaksana Tuberculosis Paru kategori 1

Pengobatan standar untuk tuberkulosis paru melibatkan kombinasi obat isoniazid, etambutol, rifampisin, dan pirazinamid, diikuti dengan kombinasi isoniazid dan rifampisin saja. Durasi pengobatan biasanya berlangsung selama 6 bulan, meskipun dalam beberapa kasus dapat diperpanjang hingga 9 bulan atau lebih (MacLean et al., 2020).

Obat anti-tuberkulosis memiliki peran sentral dalam terapi TB yang menjadi salah satu cara paling efektif untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari bakteri penyebab TB. Pendekatan pengobatan yang memadai mengikuti prinsip-prinsip berikut (Kepmenkes RI, 2020):

1. Penggunaan panduan OAT yang tepat dengan setidaknya empat jenis obat bertujuan untuk mencegah terbentuknya resistensi terhadap obat.
2. Pemberian dosis yang akurat.
3. Pemakaian harus sesuai jadwal dan diawasi secara langsung oleh pengawas menelan obat (PMO) hingga tahap pengobatan selesai.

4. Pengobatan dilakukan dalam dua tahap secara berurutan, yakni pada tahap awal dan lanjutan guna pencegahan kemungkinan kambuh.

Adapun pengobatan TB memiliki dua tahap yang terdiri dari (Kepmenkes RI, 2020):

1. Fase pertama

Terapi diberikan harian. Komposisi pengobatan pada fase ini bertujuan untuk secara efisien mengurangi populasi bakteri pada tubuh pasien serta meminimalisir dampak yang mungkin ditimbulkan oleh sejumlah kecil bakteri yang kemungkinan telah resisten sejak awal pengobatan. Pemberian terapi fase pertama kepada semua pasien baru, wajib dilaksanakan selama periode 2 bulan. Pada umumnya, keteraturan pengobatan dan tanpa adanya komplikasi, dampak penularan jauh berkurang setelah 2 minggu terapi awal.

2. Fase kedua

Tujuan dari fase kedua adalah untuk memberantas sisa-sisa bakteri yang masih bertahan di dalam tubuh, terutama bakteri yang tahan terhadap pengobatan agar pasien dapat sembuh sepenuhnya dan risiko kambuhnya penyakit dapat diminimalkan. Durasi fase kedua berlangsung selama 4 bulan. Selama fase ini, pemberian obat sebaiknya dilakukan setiap harinya.

Tabel 2.1 Dosis Rekomendasi OAT Lini Pertama untuk Dewasa

Nama Obat	Dosis rekomendasi harian		3 kali per minggu	
	Dosis	Maksimum	Dosis	Maksimum
	(mg/kgBB)	(mg)	(mg/kgBB)	(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 (12-18)	-

Sumber: Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana Tuberkulosis. 2020

Terapi tuberkulosis pada anak-anak berbeda dengan orang dewasa. Anak-anak cenderung memiliki jumlah bakteri yang lebih sedikit (pausibasil), sehingga dapat dilakukan dengan memberikan 4 jenis OAT pada fase intensif yang hanya dibelakukan untuk anak-anak dengan hasil tes BTA (+), kasus TB berat, dan jenis TB yang mirip dengan TB pada orang dewasa. Pada anak dengan hasil tes BTA (-), pengobatan TB menggunakan pedoman terapi isoniazid, pirazinamid, dan rifampisin selama fase intensif yaitu 2 bulan pertama, diikuti oleh penggunaan rifampisin dan isoniazid selama fase lanjutan selama 4 bulan (Kemenkes RI, 2016).

Untuk memudahkan pemberian obat dan memastikan anak lebih teratur dalam mengonsumsi obat, kombinasi obat anti tuberkulosis disajikan dalam bentuk KDT/FDC. Setiap paket dirancang untuk masing-masing pasien selama satu periode pengobatan. Paket KDT yang diberikan untuk anak berisi obat untuk fase intensif, termasuk rifampisin 75 mg, isoniazid 50 mg, dan pirazinamid 150 mg dalam satu paket. Selain itu, obat untuk fase lanjutan juga disertakan dalam paket yang sama, termasuk rifampisin 75 mg dan isoniazid 50 mg. Kombinasi Dosis Tetap (KDT) merupakan obat anti TB (OAT) yang berisi beberapa obat TB dan dikemas dalam satu tablet. Sedangkan Fixed Dose Combination

(FDC) adalah obat anti TB yang mengandung beberapa jenis obat TB dalam satu tablet. Kedua jenis obat ini telah lama digunakan sebagai obat dalam penyembuhan penderita TB (Kemenkes RI, 2016).

Tabel 2.2 Dosis OAT untuk Anak

Nama Obat	Dosis Harian (mg/kgBB/hari)	Dosis Maksimal (mg/hari)	Efek samping
Isoniazid (H)	10 (7-15)	300	Hepatitis, hipersensitivitas, Neuritis perifer,
Rifampisin (R)	15 (10-20)	600	Gastrointestinal, reaksi kulit, hepatitis, trombositopenia, peningkatan enzim hati, cairan tubuh berwarna oranye kemerahan
Pirazinamid (Z)	35 (30-40)	-	Toksisitas hepar, atralgia, gastrointestinal
Etambutol (E)	20 (15-25)	-	Neuritis optik, ketajaman mata berkurang, buta warna merah dan hijau, hipersensitivitas, gastrointestinal

Sumber: Petunjuk Teknis Manajemen dan Tatalaksana TB Anak Kemenkes RI. 2016

Dalam rangka memudahkan pemberian OAT dan meningkatkan kepatuhan konsumsi obat, campuran OAT disajikan dalam bentuk paket Kombinasi Dosis Tetap/Obat Kombinasi Dosis Tetap (KDT/OKDT). Setiap paket dirancang untuk satu periode pengobatan. Bagi pasien anak, paket KDT terdiri dari obat intensif, yakni Rifampisin (R) 75 mg, Isoniazid (H) 50 mg, dan Pirazinamid (Z) 150 mg, serta obat untuk fase lanjutan, yakni R 75 mg dan H 50 mg, yang semuanya terkemas dalam satu paket tunggal. Petunjuk dosis

yang direkomendasikan tertera sebagai berikut (Kemenkes RI, 2016):

Tabel 2.3 Dosis OAT KDT pada TB Anak

Berat badan (kg)	Fase intensif (2 bulan) RHZ (75/50/150)	Fase lanjutan (4 bulan) (RH (75/50)
5 – 7	1 tablet	1 tablet
8 – 11	2 tablet	2 tablet
12 – 16	3 tablet	3 tablet
17 – 22	4 tablet	4 tablet
23 – 30	5 tablet	5 tablet
>30	OAT dewasa	

Sumber: Petunjuk Teknis Manajemen dan Tataaksana TB Anak. Kemenkes RI. 2016

Pasien dengan resisten terapi OAT lini pertama, pengobatan TB menggunakan obat alternatif. Beberapa obat yang digunakan untuk mengobati TB yang resisten terhadap obat meliputi Rifampisin, Fluoroquinolones (seperti levofloxacin dan moxifloxacin), Bedaquiline, Linezolid, Aminoglikosida (seperti streptomisin dan amikasin), Delamanid, Etionamid, dan Asam para-aminosalisilat. Pemilihan obat bergantung pada jenis dan tingkat resistensi obat serta kondisi klinis pasien. Obat-obat ini seringkali dimasukkan dalam rejimen pengobatan TB-MDR (multi-drug resistant tuberculosis) (Mase & Chorba, 2019).

Menghentikan kebiasaan merokok mungkin memiliki dampak positif yang signifikan pada hasil pengobatan tuberkulosis, tingkat kekambuhan, dan kesehatan paru di masa depan. Waktu deteksi (*time to detection*/TTD) *Mycobacterium tuberculosis* pada biakan dahak berkorelasi dengan respons pengobatan tuberkulosis paru pada pasien. TTD berkaitan erat dengan respons keseluruhan terhadap pengobatan tuberkulosis paru dan dapat menjadi prediktor tambahan yang berguna untuk memperkirakan hasil pengobatan pada pasien (Suárez et al., 2019).

Dalam upaya menanggulangi tuberkulosis pemerintah mengadopsi strategi DOTS (*Directly Observed Therapy Shortcourse*) yang merupakan pendekatan pengobatan TB yang direkomendasikan oleh WHO untuk efisiensi biaya. Strategi ini melibatkan unsur teknis dan manajerial yang berpadu. Poin utamanya meliputi diagnosis TB melalui mikroskopi dahak atau tes diagnostik, pengobatan penderita TB dengan kombinasi obat selama 6-8 bulan, pentingnya Terapi Observasi Langsung (DOT) yang dipantau oleh petugas kesehatan, penekanan pada kepatuhan pasien melalui edukasi dan konseling, pemantauan ketat terhadap progres pengobatan dan efek samping obat, serta menjaga efisiensi biaya. Dengan fokus pada elemen-elemen tersebut, strategi DOTS telah terbukti mampu meningkatkan hasil pengobatan dan mengurangi kejadian TB resisten terhadap obat (Kibuule et al., 2019).

2.1.9 Monitoring OAT pada pasien tuberkulosis

Semua individu yang sedang dalam perawatan medis harus terus diawasi untuk mengevaluasi bagaimana mereka merespons terhadap terapi yang diberikan. Melakukan pemantauan secara berkala akan membantu memastikan keseluruhan proses pengobatan berjalan dengan baik, serta mengidentifikasi dan mengatasi efek samping dari obat-obatan yang mungkin tidak diinginkan. Semua pasien, baik yang sedang dalam perawatan, petugas medis, dan pengelolaan operasional program kesehatan disarankan untuk melapor gejala dari penyakit TB yang masih berlangsung atau kambuh kembali. serta melaporkan efek samping dari OAT atau penghentian pengobatan. Selain itu, perlu dilakukan pemantauan berat badan pasien tiap bulannya, dan jika terjadi perubahan berat badan, dosis OAT harus disesuaikan. Respons pasien terhadap

pengobatan TB paru juga dapat dipantau melalui pemeriksaan dahak untuk menilai adanya kuman penyebab TB. Rekam medis yang terperinci harus dijaga untuk setiap pasien dalam bentuk kartu berobat. Informasi yang mencakup semua jenis obat yang diberikan, respon pasien terhadap pemeriksaan bakteriologis, resistensi obat, dan reaksi yang tidak diharapkan perlu dicatat dalam rekam medis ini (Kepmenkes, 2020).

World Health Organization (WHO) merekomendasikan pemeriksaan dahak untuk mengidentifikasi kuman TB pada akhir pengobatan intensif, baik itu untuk pasien yang baru saja ditemukan terinfeksi maupun pasien yang menjalani pengobatan ulang dengan obat lini pertama. Pemeriksaan dahak ini dilakukan pada masa akhir bulan kedua pengobatan untuk kasus baru, dan akhir bulan ketiga pengobatan untuk kasus pengobatan ulang. Rekomendasi ini juga berlaku bahkan jika pemeriksaan dahak awalnya menunjukkan hasil negatif (Kepmenkes, 2020).

Jika hasil dari pemeriksaan dahak masih positif setelah fase intensif pengobatan, ini bisa mengindikasikan beberapa hal berikut yaitu kurangnya pengawasan yang efektif selama fase awal pengobatan dan kurangnya kepatuhan pasien, kualitas obat anti-TB yang kurang baik, dosis obat anti-TB berada dibawah rentang yang direkomendasikan, penyembuhan yang lambat karena pasien memiliki rongga paru-paru yang besar dan jumlah kuman yang cukup banyak, adanya penyakit lain yang mempengaruhi kepatuhan pasien atau respon terhadap terapi (Kepmenkes, 2020).

Jika hasil pemeriksaan dahak pasien masih positif setelah beberapa bulan pengobatan, disarankan untuk mengirim ulang sampel dahak ke fasilitas kesehatan dengan teknologi kultur dan uji resistensi obat. Jika hasil pemeriksaan masih positif pada bulan

kelima atau akhir pengobatan, hal ini menunjukkan adanya kegagalan pengobatan dan harus melakukan diagnosis cepat untuk TB multiresisten menyesuaikan dengan prosedur yang telah ditetapkan. Pada catatan medis, pengobatan TB dihentikan dan dianggap "gagal", serta akan dilakukan pengobatan lanjutan setelah kegagalan. Pasien yang awalnya negatif dan tetap negatif pada akhir bulan kedua pengobatan, maka tidak perlu pemeriksaan dahak berkelanjutan. Indikator klinis dan perubahan berat badan menjadi faktor penting dalam pemantauan pada tahap ini. (Kepmenkes, 2020).

Hepatotoksisitas selama terapi anti-TB dapat dipantau melalui tes fungsi hati secara teratur. Berikut adalah beberapa cara pemantauan hepatotoksisitas selama terapi anti-TB (Basir et al., 2020) (Ngongondo et al., 2018):

- a. Tes fungsi hati: Tes fungsi hati dapat digunakan untuk memantau kadar enzim hati seperti *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST) dalam darah. Peningkatan enzim ini dapat mengindikasikan kerusakan atau disfungsi hati
- b. Kadar biomarker: *Time to detection* (TTD) *Mycobacterium tuberculosis* dalam kultur sputum dapat digunakan untuk memantau respon pengobatan antituberkulosis pada pasien TB paru. TTD berkorelasi erat dengan respons keseluruhan terhadap pengobatan tuberkulosis paru dan mungkin merupakan tambahan yang berguna untuk memprediksi hasil pada pasien ini.
- c. Pemantauan rutin: Penyedia layanan kesehatan harus memantau tes fungsi hati secara teratur pada pasien dengan tuberkulosis paru yang sedang menjalani pengobatan untuk mendeteksi potensi hepatotoksisitas

dan menyesuaikan rejimen pengobatan yang sesuai. Pasien juga harus disarankan untuk melaporkan gejala disfungsi hati, seperti penyakit kuning, sakit perut, atau mual, ke penyedia layanan kesehatan primer

2.1.10 Efek samping OAT

Sebagian besar individu yang mengidap tuberkulosis dapat menyelesaikan pengobatan tanpa ada efek samping yang signifikan. Namun, pada sekelompok kecil orang mungkin mengalami efek samping yang mengganggu aktivitas harian. Oleh karena itu, penting untuk melakukan pemantauan gejala klinis pasien selama pengobatan agar efek samping yang tidak diinginkan dapat diidentifikasi dengan cepat dan dikelola secara tepat. Salah satu contoh efek samping yang perlu diwaspadai adalah neuropati perifer, yang dapat menyebabkan sensasi kebas atau terbakar pada tangan atau kaki. Kelompok yang berisiko tinggi mengalami efek samping ini meliputi wanita hamil, individu dengan HIV, masalah alkohol, malnutrisi, diabetes, penyakit hati kronis, dan gangguan fungsi ginjal. Pasien dalam kondisi ini sebaiknya diberikan perlindungan melalui pemberian piridoksin sebanyak 25 mg per hari bersamaan dengan pengobatan antituberkulosis. Penting untuk melakukan pemantauan terhadap gejala klinis pasien selama pengobatan agar efek samping yang tidak diinginkan dapat diidentifikasi dengan cepat dan dikelola secara tepat (Kepmenkes, 2020).

Efek yang tidak diinginkan dapat dimasukkan ke dalam kategori mayor dan minor. Pasien yang mengalami efek samping minor disarankan untuk tetap melakukan pengobatan dan mendapat terapi simptomatik yang bertujuan untuk mengurangi gejala. Namun, bagi pasien yang mengalami efek samping mayor, paduan OAT sebaiknya dihentikan

pemberiannya. Panduan untuk mengatasi efek samping dapat ditemukan pada Tabel 2.4. Apabila efek samping yang dialami masuk dalam kategori yang berat, pengobatan antituberkulosis harus segera dihentikan dan pasien direkomendasikan untuk mencari perawatan di fasilitas medis yang lebih memadai (Kepmenkes, 2020).



Tabel 2.4 Pendekatan berdasarkan Gejala untuk Mengobati Efek Samping dari OAT

Efek Samping	Kemungkinan obat penyebab	Pengobatan
Ruam kulit dengan atau tanpa gatal	Streptomisin, isoniazid rifampisin, pirazinamid	Hentikan OAT
Tuli	Streptomisin	Hentikan streptomisin
Pusing vertigo dan nistagmus	Streptomisin	Hentikan streptomisin
Ikterik tanpa penyakit hepar (hepatitis)	(hepatitis) streptomisin, isoniazid, rifampisin, pirazinamid	Hentikan OAT
Bingung (curigai gagal hati akibat obat bila terdapat ikterik)	Isoniazid, pirazinamid, rifampisin Sebagian besar OAT	Hentikan OAT
Gangguan penglihatan (singkirkan penyebab lainnya)	Etambutol	Hentikan etambutol
Syok, purpura, gagal ginjal akut (sangat jarang terjadi, akibat gangguan imunologi)	Rifampisin	Hentikan rifampisin
Oligouria	Streptomisin	Hentikan streptomisin

Efek Samping	Kemungkinan obat penyebab	Pengobatan
Nyeri sendi	Isoniazid	Aspirin atau obat anti inflamasi non-steroid, atau parasetamol
Rasa terbakar, kebas atau kesemutan di tangan dan kaki	Isoniazid	Piridoksin 50-75 mg/ hari(13)
Rasa mengantuk	Isoniazid	Obat dapat diberikan sebelum tidur
Air kemih berwarna kemerahan	Rifampisin	Pastikan pasien diberitahukan sebelum mulai minum obat dan bila hal ini terjadi adalah normal
Sindrom flu (demam, menggigil, malaise, sakit kepala, nyeri tulang)	Malaise, sakit kepala, nyeri tulang) Pemberian rifampisin intermiten	Ubah pemberian rifampisin intermiten menjadi setiap hari

Sumber : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tataaksana Tuberkulosis. Jakarta; 2020.



2.1.11 Hepatotoksisitas

Hepatotoksisitas adalah kerusakan hati yang disebabkan oleh paparan zat-zat seperti obat-obatan, zat kimia, herbal, dan suplemen makanan. Kerusakan hati yang disebabkan oleh zat kimia dapat mengakibatkan masalah baik dalam bentuk penyakit hati akut maupun kronis. Jenis cedera hati ini dapat menjadi hepatoseluler, kolestatik, atau kombinasi keduanya, yang terkait dengan peningkatan enzim hati seperti alanine aminotransferase dan alkali fosfatase melebihi batas normal. Faktor-faktor yang mempengaruhi risiko hepatotoksisitas meliputi faktor genetik, lingkungan, usia, jenis kelamin, konsumsi alkohol, penggunaan bersamaan dengan obat lain, serta riwayat penyakit hati yang mendasarinya (Ardiani & Azmi, 2021).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah mengelompokkan efek hepatotoksisitas menjadi empat tingkat. Tingkat I ditandai dengan lonjakan ALT yang kurang dari 2,5 kali dari nilai normal atas, tingkat II mencakup kenaikan ALT antara 2,5 hingga 5 kali lipat dari nilai normal atas, tingkat III melibatkan peningkatan ALT sebesar 10 kali lipat, dan tingkat IV terjadi ketika ALT melebihi 10 kali lipat dari nilai normal atas. Sebaliknya, menurut penelitian Zeleke (2020), efek hepatotoksisitas dikelompokkan sebagai hepatotoksisitas ringan, di mana peningkatan ALT/AST tidak lebih dari 3 kali nilai batas atas normal; hepatotoksisitas sedang, yang melibatkan peningkatan ALT/AST antara 3 hingga 5 kali; hepatotoksisitas berat, dengan peningkatan ALT/AST sekitar 5 hingga 10 kali; dan hepatotoksisitas sangat parah, ketika ALT/AST melebihi 10 kali (Zeleke et al., 2020) (Ardiani & Azmi, 2021)

Orang dengan tingkat pendidikan rendah cenderung tidak patuh terhadap pengobatan tuberkulosis sehingga berefek terhadap meningkatnya hepatotoksisitas sebagai efek samping dari OAT. Insidensi hepatotoksisitas juga tinggi pada pasien dengan kategori lansia dan mempunyai penyakit komorbid. Perempuan juga memiliki risiko lebih tinggi terkena hepatotoksisitas akibat OAT dibanding laki-laki (Molla et al., 2021) (Perwitasari et al., 2022).

2.1.12 Patofisiologi Hepatotoksik pada pemberian OAT

Kelompok pengobatan HRZE(S) memiliki tingkat kejadian disfungsi hati yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pengobatan INH, rifabutin, ofloksasin, dan levofloksasin) pada pasien dengan tuberkulosis paru. Pemilihan jenis obat anti-TB dapat mempengaruhi risiko terjadinya hepatotoksisitas. Obat anti-TB lini pertama seperti isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid dapat menyebabkan hepatotoksisitas, seperti peningkatan enzim transaminase hati atau bahkan kegagalan hati fulminan. Oleh karena itu, penggunaan obat ini perlu dilakukan dengan hati-hati pada pasien yang sudah memiliki riwayat penyakit hati sebelumnya atau faktor risiko lain yang dapat meningkatkan risiko hepatotoksisitas (Bangwal et al., 2020).

Mekanisme kerusakan hati akibat penggunaan obat anti-TB merupakan mekanisme yang kompleks, melibatkan berbagai faktor seperti proses metabolisme obat di hati, reaksi imunologis terhadap obat, predisposisi genetik, tekanan oksidatif, gangguan fungsi mitokondria, interaksi dengan obat lain, usia, dan status gizi. Temuan dari penelitian menjelaskan bahwa obat anti-TB mengalami perubahan dalam hati yang dapat memicu kerusakan, contohnya adalah isoniazid yang dapat menghasilkan asetilhidrazin dengan potensi merusak hepar (Cao et al., 2018).

Reaksi imunologis juga dapat berkontribusi terhadap kerusakan hati dalam beberapa kasus. Selain itu, variasi genetik, stres oksidatif, gangguan mitokondria, interaksi dengan obat lain, usia, dan status gizi yang buruk juga berperan dalam meningkatkan risiko kerusakan hati akibat obat anti-TB. Oleh karena kompleksitas mekanisme ini, diperlukan lebih banyak penelitian untuk memahami secara komprehensif bagaimana kerusakan hati terjadi akibat penggunaan obat anti-TB, serta untuk merancang strategi pencegahan dan penanganan efek samping yang mungkin muncul (Cao et al., 2018).

2.1.13 Gejala klinis hepatotoksitas akibat OAT

Hepatotoksitas yang disebabkan oleh obat anti TB dapat bermanifestasi dalam berbagai gejala dan tanda klinis. Pasien yang mengalami hepatotoksitas dapat merasakan gejala gastrointestinal seperti sakit perut, mual dan muntah, kulit menjadi menguning, kelelahan, kehilangan nafsu makan, urin berwarna gelap dan kotoran berwarna coklat. Dalam kebanyakan kasus TB, peningkatan SGPT dan SGOT, *alkaline phosphatase* dan bilirubin terjadi lebih dari 3 kali dari tingkat normal yang dapat menyebabkan kerusakan hati (Zelege et al., 2020) (Song et al., 2019).



2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2. 5 Hasil Penelitian Terdahulu

No.	Penulis (Tahun)	Judul penelitian	Tujuan Penelitian	Metode	Persamaan	Hasil
1.	Perwitasari, et al (2022)	Investigating the Relationship Between Knowledge and Hepatotoxic Effects with Medication Adherence of TB Patients in Banyumas Regency.	Mengetahui hubungan antara pengetahuan pasien dengan hepatotoksisitas dengan kepatuhan pengobatan pasien TBC di Kabupaten Banyumas	Analisis observasional dengan pendekatan cross sectional	Penelitian ini mengambil data demografi pasien untuk mengetahui karakteristik usia dan tingkat pendidikan pasien	Pasien hepatotoksisitas terbanyak berada di kategori umur Dewasa (25-55 Tahun). Pengetahuan pasien yang baik dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengonsumsi OAT
2.	Molla, et al (2021)	Anti-Tuberculosis Drug Induced	Melihat gambaran kejadian	<i>Prospective cross sectional-study</i>	Penelitian ini memiliki tujuan yang sama yaitu	Pasien yang memiliki penyakit komorbid dan berusia tua memiliki hubungan yang kuat

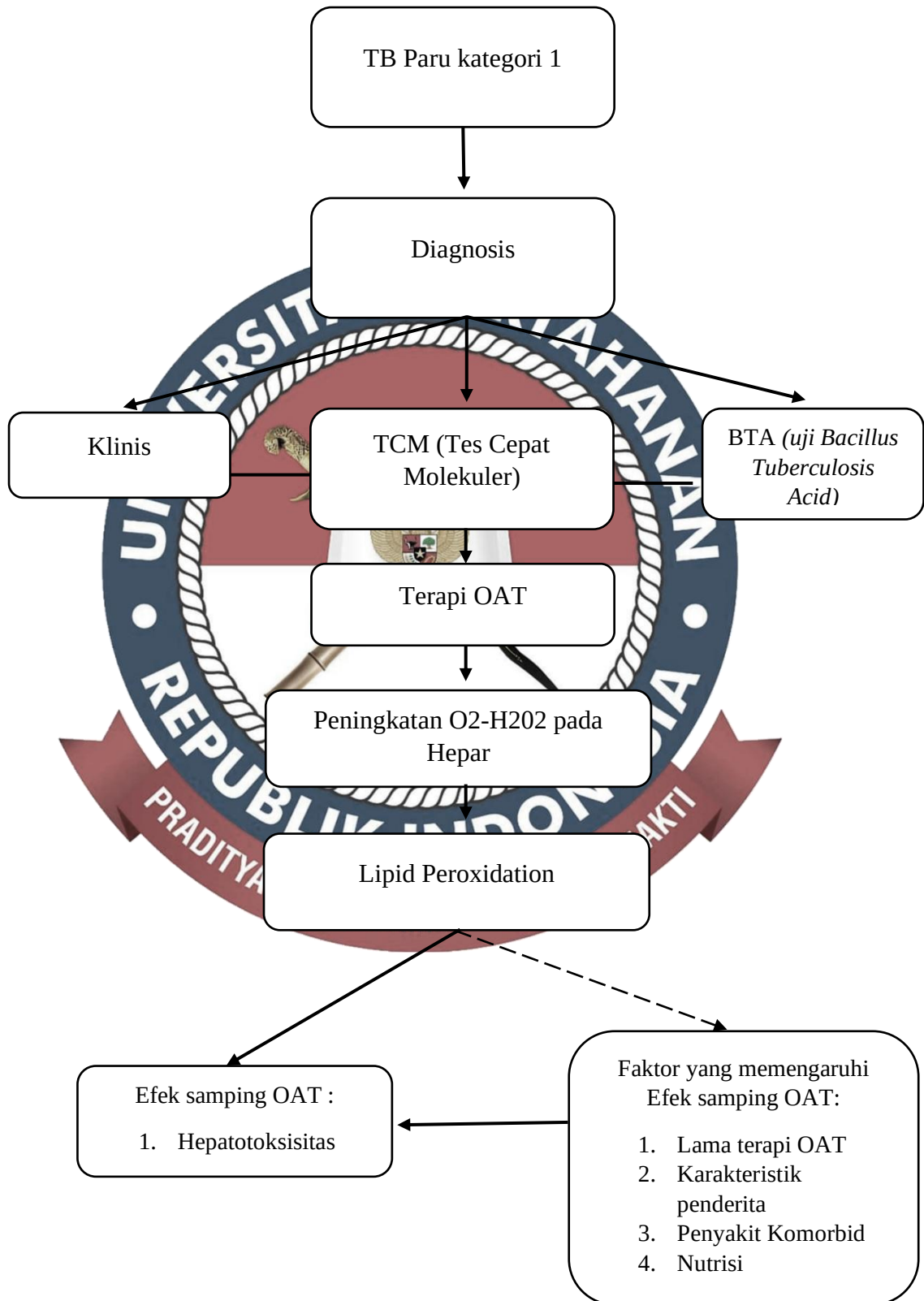
		hepatotoxicity and Associated Factors among Patient at Selected Hospitals, Ethiopia	hepatotoksisitas akibat dari obat anti-Tuberkulosis dan faktor terkait pada pasien di rumah sakit Debre Markos, Mota dan Bichena		melihat gambaran hepatotoksisitas dan faktor risiko pada pasien Tuberkulosis	terhadap hepatotoksisitas yang diakibatkan oleh obat anti-Tuberkuosis lini pertama
3.	Zelege, et al (2020)	Drug-Induced Hepatotoxicity among TB/HIV co-Infected Patients in a Referral Hospitals, Ethiopia	Menentukan prevalensi dan faktor yang berhubungan dengan hepatotoksisitas akibat obat anti-Tuberkulosis dan ko-infeksi HIV di Rumah Sakit Rujukan	Retrospective crosssectional study	Penelitian ini mencari faktor risiko yang berhubungan dengan hepatotoksisitas akibat obat anti-Tuberkulosis	Prevalensi dari hepatotoksisitas akibat obat anti-Tuberkulosis cukup tinggi yaitu 20,2%. Pasien yang memiliki HIV dan maknutrisi memiliki risiko tinggi untuk terkena hepatotoksisitas akibat obat anti-Tuberkulosis.

			Dessie di Timur Laut Ethiopia			
4.	Wayan, et al (2022)	Prevalence and Onset of Hepatotoxicity Caused by Anti-Tuberculosis Drugs on Pulmonary TB Patients in Wangaya General Hospital Denpasar – Bali 2016	Mengetahui prevalensi dan timbulnya hepatotoksitas akibat obat anti-Tuberkulosis di RS Wangaya Denpasar	<i>Cross sectional</i>	Penelitian ini mengambil data demografi pasien untuk mengetahui jenis kelamin, usia dan onset hepatotoksitas setelah terapi obat anti-tuberkulosis	Pada penelitian ini, pasien terbanyak merupakan pasien laki-laki dan prevalensi tertinggi ditemukan pada usia 41-50 tahun. Onset hepatotoksitas paling sering terjadi dalam minggu kedua pengobatan.



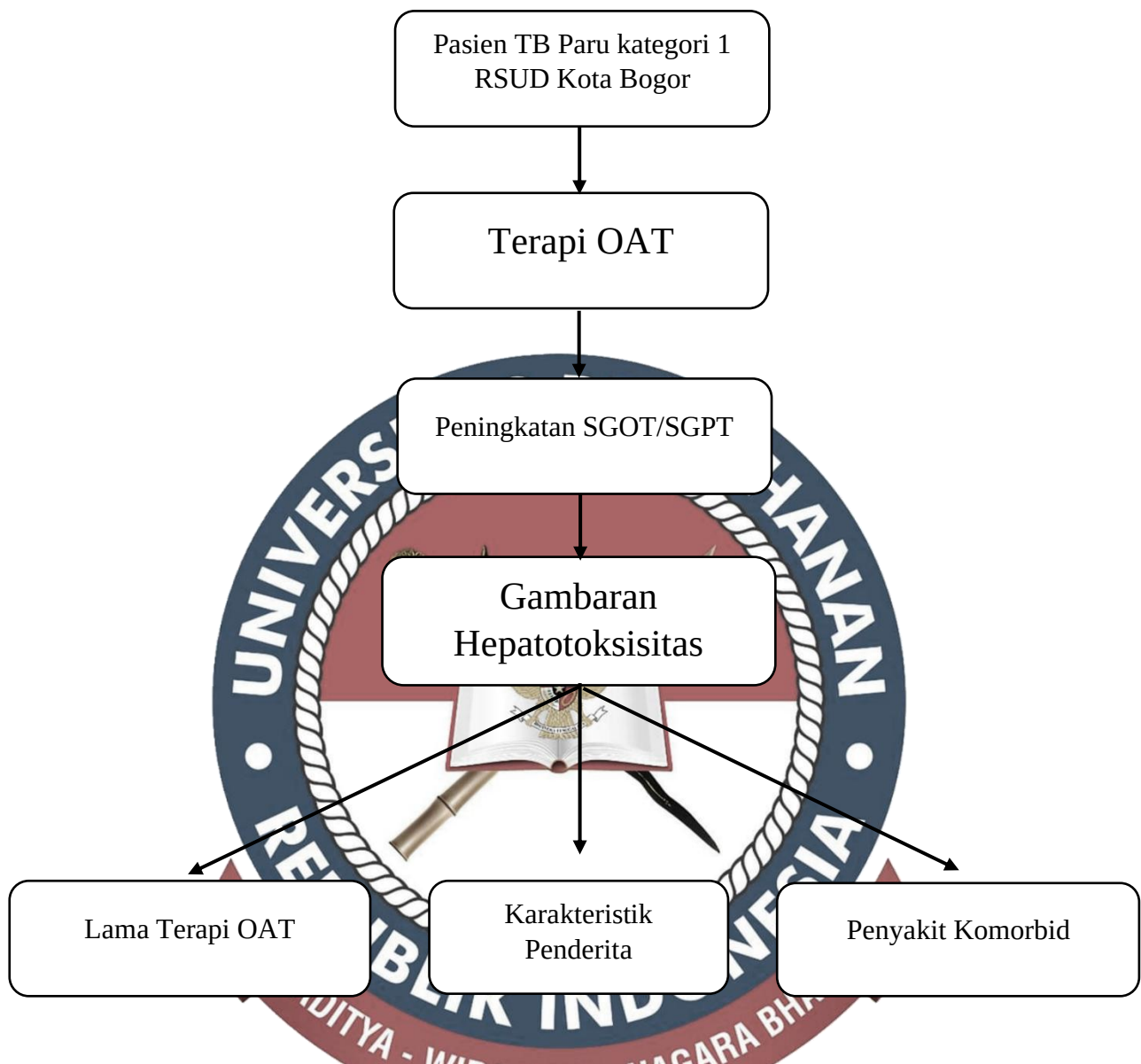
2.3 Kerangka Berpikir

2.3.1 Kerangka Teori



Bagan 2.1 Kerangka Teori

2.3.2 Kerangka Konsep



Bagan 2.2 Kerangka Konsep