

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi mikroorganisme *strain Mycobacterium tuberculosis* dan dapat menyerang semua bagian tubuh, terutama pada paru (WHO, 2011). Tuberkulosis sendiri dibagi menjadi dua berdasarkan lokasinya yaitu tuberkulosis pulmoner dan tuberkulosis ekstrapulmoner.

##### 2.1.1 Tuberkulosis Pulmoner

Tuberkulosis pulmoner mengacu pada kasus TB yang melibatkan parenkim paru. Tuberkulosis milier diklasifikasikan sebagai TB pulmoner karena adanya lesi pada paru. Tuberkulosis intratoraks limfadenopati (mediastinum dan atau hilus) atau efusi pleura TB tanpa abnormalitas radiografi paru merupakan kasus TB ekstrapulmoner (WHO, 2010). Selain itu, TB pulmoner juga dibagi menjadi 2 berdasarkan hasil pemeriksaan dahak (BTA):

##### 2.1.1.1 BTA positif

Pada hasil pemeriksaan dahak, sekurang-kurangnya dua dari tiga spesimen dahak menunjukkan BTA positif, hasil pemeriksaan satu spesimen dahak menunjukkan hasil BTA

positif dan kelainan radiologi menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif, serta hasil pemeriksaan biakan atau kultur positif (PDPI, 2006).

#### 2.1.1.2 BTA negatif

Pada hasil pemeriksaan dahak terdapat tiga kali pemeriksaan spesimen dahak BTA negatif, gambaran klinis dan kelainan radiologi menunjukkan tuberkulosis aktif. Selain itu, hasil biakan atau kultur menunjukkan *M.tuberculosis* aktif (PDPI, 2006).

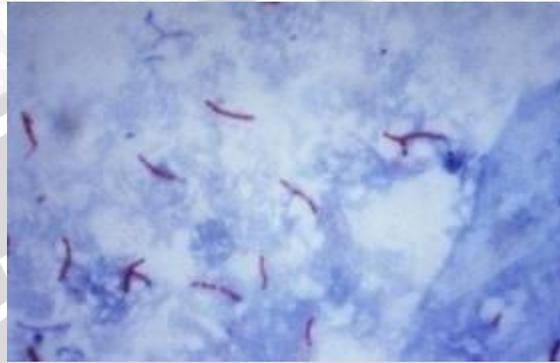
#### 2.1.2 Tuberkulosis ekstrapulmoner

TB ekstrapulmoner mengacu pada kasus TB yang melibatkan organ selain paru-paru, seperti pleura, nodus limfa, abdomen, saluran genitourinari, kulit, sendi dan tulang, serta meninges. Diagnosis harus didasarkan setidaknya pada satu spesimen dengan konfirmasi adanya *M.tuberculosis* secara histologis atau bukti klinis yang kuat dan konsisten adanya TB ekstrapulmoner aktif, diikuti dengan keputusan klinisi untuk mengobati dengan kemoterapi tuberkulosis (WHO, 2010).

### 2.2 Etiologi Tuberkulosis

Tuberkulosis disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang termasuk basil gram positif, bakteri aerob, berbentuk batang non-spora yang memiliki lapisan lilin pada bagian luarnya dan resisten terhadap pewarnaan oleh alkohol asam setelah diwarnai dengan *carbolfuchsin*. Oleh karena itu, organisme ini sering disebut sebagai Basil Tahan Asam (BTA). *Mycobacterium tuberculosis* tumbuh subur pada lingkungan yang

memiliki tekanan oksigen relatif tinggi, seperti apeks paru, parenkim ginjal, dan akhir pertumbuhan tulang (Kimble *et al.*, 2009).



**Gambar 2.1** *M.tuberculosis* pada pewarnaan Ziehl-Nielsen (Depkes RI, 2006).

Pada pewarnaan Ziehl-Nielsen, *M.tuberculosis* ditunjukkan dengan adanya basil berwarna merah dengan latar belakang berwarna biru karena memiliki dinding sel yang dilapisi oleh wax sehingga tahan terhadap pewarnaan (Depkes RI, 2006).

### 2.3 Transmisi Tuberkulosis

*Mycobacterium tuberculosis* dapat ditularkan melalui udara dengan adanya *droplet nuclei* berbentuk aerosol yang diproduksi saat seseorang batuk, bersin, bahkan berbicara. Droplet nuklei mengandung satu sampai tiga organisme *M. tuberculosis*, dengan ukuran yang cukup kecil (1-5  $\mu\text{g}$ ) untuk tetap berada di udara untuk jangka waktu yang lama dan mencapai alveoli dalam paru-paru saat dihirup (inhalasi). *M.tuberculosis* tidak dapat menular pada benda mati seperti piring, pakaian, atau tempat tidur (Kimble *et al.*, 2009).

Faktor yang mempengaruhi transmisi *M.tuberculosis*, antara lain jumlah organisme yang dikeluarkan ke udara, konsentrasi organisme yang

ada di udara dapat ditentukan oleh volume ruang dan ventilasi, lamanya waktu bernafas dimana udara telah terkontaminasi, dan status imun masing-masing individu. Adanya kontak terutama pada anak-anak dan orang yang bekerja atau tinggal di lingkungan tertutup (seperti rumah sakit, panti jompo, penjara) dengan orang yang telah terinfeksi dapat meningkatkan risiko infeksi terjadinya tuberkulosis secara signifikan. Selain itu, individu dengan gangguan sistem kekebalan tubuh, seperti orang yang terinfeksi HIV atau yang menerima transplantasi dianggap memiliki risiko terinfeksi *M.tuberculosis* lebih besar dibandingkan dengan orang yang memiliki fungsi kekebalan tubuh normal (Kimble *et al.*, 2009).

#### 2.4 Patogenesis Tuberkulosis

Droplet nukleus yang terhirup saat inhalasi dapat turun sampai ke *bronchial tree* dan terjadi implantasi pada *bronchiole* pernafasan atau alveolus. Infeksi *basil tuberkulum* pada paru yang terhirup bergantung pada virulensi bakteri dan kemampuan mikrobisidal oleh makrofag alveolar. Apabila basil dapat bertahan terhadap pertahanan awal tubuh, maka basil tersebut dapat berkembang dalam makrofag alveolar. Basil tuberkulum berkembang perlahan-lahan, sekitar 25-32 jam dalam makrofag. Organisme ini berkembang dalam 2-12 minggu sampai jumlahnya mencapai 1.000-10.000 untuk dapat menstimulasi respon imun seluler sehingga dapat terdeteksi oleh reaksi *tuberculin skin test* (Dunlap *et al.*, 1999).

#### 2.5 Manifestasi Klinis Tuberkulosis

Onset terjadinya tuberkulosis biasanya secara bertahap dan diagnosis tidak dapat dipastikan sampai adanya hasil radiografi paru.

Banyak pasien yang tidak memperhatikan kondisi medis sampai timbulnya gejala seperti *hemoptysis* (batuk darah). Hal ini disebabkan pasien memiliki lesi pada rongga besar di paru-paru yang banyak mengandung *M.tuberculosis* (Dipiro *et al.*, 2008).

Gejala yang biasa terjadi pada pasien TB paru yaitu batuk aktif lebih dari dua minggu, disertai dengan gejala lain seperti hilangnya nafsu makan, berat badan menurun drastis, berkeringat malam hari, dan kelelahan (WHO, 2010).

Pasien dengan tuberkulosis ektrapulmoner menunjukkan progresivitas yang lambat dalam penurunan fungsi organ tubuh. Pasien mungkin akan mengalami demam ringan dan gejala lain. Pada pasien dengan genitourinari TB mungkin mengalami steril pyuria dan hematuria. Tuberkulosis arthritis dan osteomielitis sering terjadi pada orang tua dan biasanya mempengaruhi tulang belakang bagian bawah serta persendian. Adanya perilaku abnormal seperti sakit kepala atau kejang, dapat menunjukkan adanya infeksi tuberkulosis meninges (Dipiro *et al.*, 2008).

## 2.6 Macam Resistensi Terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT dimaksudkan dengan kuman tersebut sudah tidak dapat lagi diatasi dengan OAT yang digunakan. Terdapat 5 kategori resistensi terhadap obat anti TB, yaitu (Juknis MTTRD, 2011):

- Monoresisten: kekebalan terhadap salah satu OAT, misalnya resisten terhadap H (isoniazid)
- Poliresisten: kekebalan terhadap lebih dari satu OAT, selain isoniazid bersama rifampisin, misalnya resisten terhadap HE (isoniazid, ethambutol),

RE (rifampisin, ethambutol), HES (isoniazid, ethambutol, streptomisin), atau RES (rifampisin, ethambutol, streptomisin).

- Multi drug resisten (MDR): kekebalan atau resisten terhadap sekurang-kurangnya isoniazid dan rifampisin secara bersamaan, dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain, misalnya resisten HR (isoniazid, rifampisin), HRE (isoniazid, rifampisin, ethambutol), HRES (isoniazid, rifampisin, ethambutol, streptomisin).
- Ekstensif drug resisten (XDR): TB MDR disertai resistensi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon dan salah satu dari OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, kanamisin, dan amikasin).
- Total drug resisten (Total DR): Kekebalan terhadap semua OAT (lini pertama dan lini kedua) yang sudah dipakai saat ini.

## 2.7 TB-MDR

TB-MDR adalah dimana infeksi *M.tuberculosis* yang tidak dapat diatasi setidaknya oleh dua obat TB lini pertama yaitu isoniazid dan rifampin dengan ataupun tanpa OAT lini pertama yang lain. Oleh karena itu, TB-MDR lebih sulit untuk diatasi daripada TB biasa dan durasi terapi juga lebih panjang 18 bulan setelah konversi dahak sampai 2 tahun (WHO, 1997).

Beberapa hal yang dapat menyebabkan terjadinya TB-MDR yaitu pemberian terapi obat yang tidak adekuat dan penularan dari pasien kebal OAT. Pengobatan yang tidak adekuat merupakan akibat dari salah satu atau lebih kondisi pemberi jasa atau petugas kesehatan yaitu diagnosis tidak tepat, pengobatan tidak menggunakan paduan yang tepat, dosis, jenis, jumlah obat dan jangka waktu pengobatan tidak adekuat, penyuluhan

kepada pasien yang tidak adekuat. Kondisi pasien yaitu tidak mematuhi anjuran dokter atau petugas kesehatan, tidak teratur menelan paduan OAT, menghentikan pengobatan secara sepihak sebelum waktunya, gangguan penyerapan obat. Sedangkan kondisi program penanggulangan TB-MDR yaitu kualitas OAT yang disediakan rendah (WHO, 1997).

Program TB-MDR yang dilaksanakan saat ini menggunakan strategi DOT pengobatan standar (*standardized treatment*), yang dibagi dalam 5 kelompok obat antituberkulosis berdasarkan potensi dan efikasinya (PPTI, 2010):

- a) Kelompok 1: kelompok OAT yang paling efektif dan dapat ditoleransi dengan baik, seperti rifampin, isoniazid, pirazinamid, etambutol.
- b) Kelompok 2: kelompok obat yang bersifat bakterisidal dan diberikan secara injeksi, seperti golongan aminoglikosida (kanamisin, amikasin) dan kapreomisin.
- c) Kelompok 3: golongan fluorokuinolon seperti levofloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin.
- d) Kelompok 4: kelompok OAT yang bersifat bakteriostatik seperti etionamid, sikloserin, dan PAS.
- e) Kelompok 5: obat yang belum terbukti efikasinya dan tidak direkomendasikan oleh WHO seperti clofazimin, linezolid, amoksilin atau asan klavulanat, claritromisin, dan imipenem.

## 2.8 Suspek TB-MDR

Suspek TB MDR adalah semua orang yang mempunyai gejala TB dengan salah satu atau lebih kriteria suspek dibawah ini (Juknis MTTRD, 2011):

- 1) Pasien TB pengobatan kategori 2 yang gagal (kasus kronik).
- 2) Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi.
- 3) Pasien TB yang pernah diobati pengobatan TB Non DOTS.
- 4) Pasien TB gagal pengobatan kategori 1.
- 5) Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi setelah pemberian sisipan.
- 6) Pasien TB kambuh.
- 7) Pasien TB yang kembali setelah lalai/default.
- 8) Suspek TB yang kontak erat dengan pasien TB-MDR.
- 9) Pasien koinfeksi TB dan HIV.

Definisi kasus TB tersebut di atas mengacu kepada Buku Pedoman Nasional Penanggulangan TB sebagai berikut (Juknis MTTRD, 2011):

- Kasus Kronik:

Yaitu pasien TB dengan hasil pemeriksaan BTA positif setelah selesai pengobatan ulang dengan paduan OAT kategori-2. Hal ini ditunjang dengan rekam medis sebelumnya dan atau riwayat penyakit dahulu.

- Kasus Gagal Pengobatan:

- Yaitu pasien baru TB BTA Positif dengan pengobatan kategori I yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan.

- Pasien baru TB BTA Negatif, foto toraks positif dengan pengobatan kategori I, yang hasil pemeriksaan dahaknya menjadi positif pada akhir tahap awal.

- Kasus Kambuh (relaps):

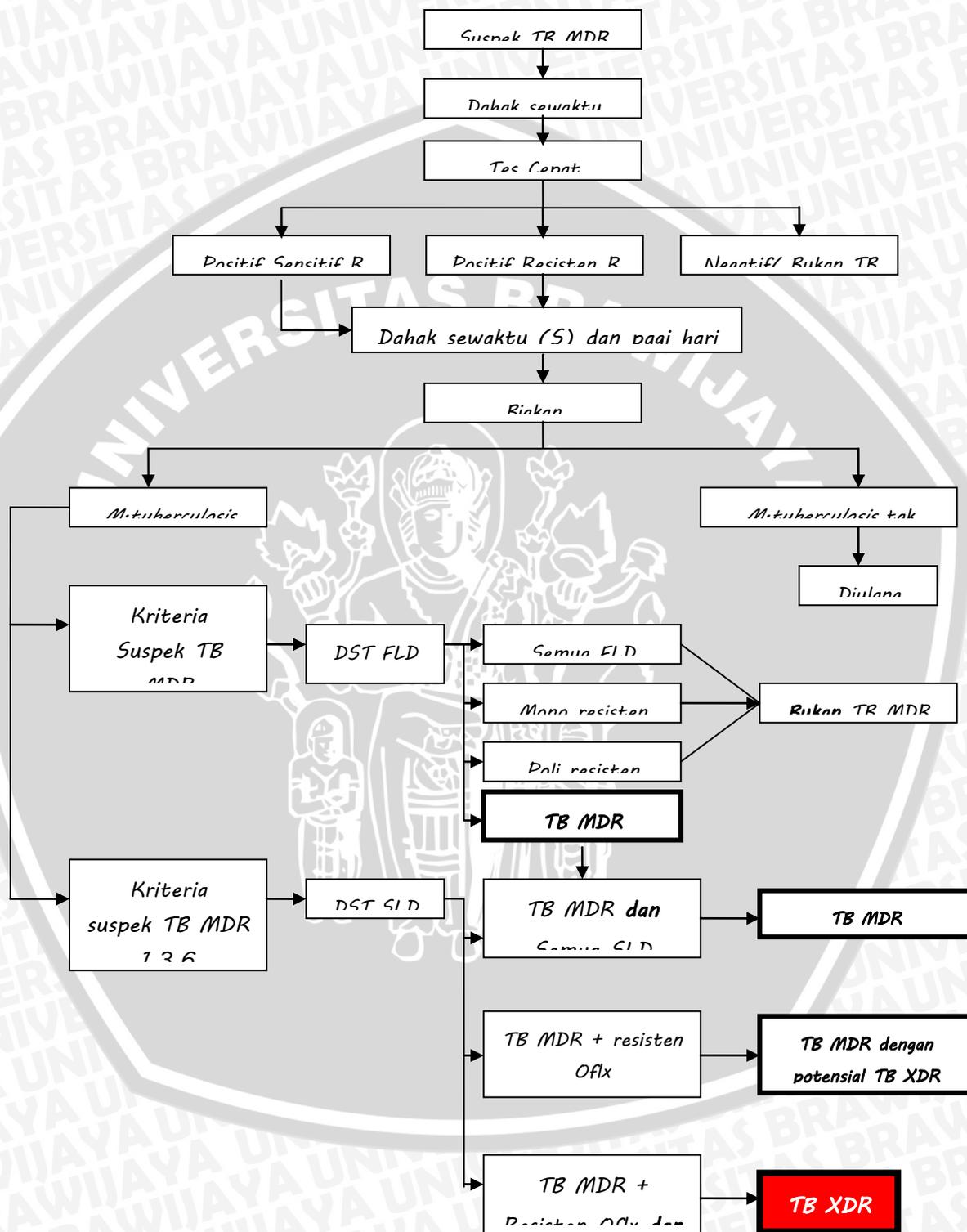
Yaitu pasien TB yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh setelah pengobatan lengkap, didiagnosis kembali dengan hasil pemeriksaan dahak mikroskopis dan biakan positif.

- Pasien kembali setelah lalai berobat:

Pasien yang kembali berobat setelah lalai paling sedikit 2 bulan dengan pengobatan kategori-1 atau kategori-2 serta hasil pemeriksaan dahak menunjukkan BTA positif.

Pasien yang memenuhi salah satu kriteria suspek TB MDR harus dirujuk secara sistematis ke pusat rujukan PMDT (*Programmatic Management of Drug-resistant TB*) yang kemudian dikirim ke laboratorium rujukan untuk pemeriksaan apusan BTA, biakan dan uji kepekaan *M.tuberculosis*.

2.9 Alur Diagnosis TB-MDR



Gambar 2.2 Alur diagnosis suspek TB-MDR (Juknis MTRD, 2011)



## 2.10 Diagnosis TB-MDR

Diagnosis pada pasien TB-MDR dilakukan dengan beberapa cara:

### 2.10.1 Tes BTA (Mikroskopis)

Tes BTA dapat dilakukan dengan pewarnaan *Ziehl-Nielsen*.

Pada dasarnya, prinsip pewarnaan *M.tuberculosis* bersifat tahan asam karena dinding selnya mempunyai lapisan lilin sehingga sulit ditembus oleh pewarnaan. Hal pertama yang harus dilakukan adalah membuat sediaan apus yang berasal dari spesimen dahak.

Spesimen dahak yang purulen diletakkan pada kaca objek dan diratakan menggunakan ose lalu dikeringkan. Ose yang telah digunakan harus dibakar sampai ujung ose berwarna merah untuk sterilisasi. Setelah kering, kaca objek difiksasi di atas bunsen dan diletakkan pada rak. Seluruh permukaan kaca objek digenangi dengan carbol fuchsin, dipanaskan di atas bunsen, dan didiamkan selama 5 menit lalu kaca objek dibilas dengan air. Setelah itu, kaca objek digenangi dengan alkohol asam, dibiarkan selama 1 menit, lalu dibilas dengan air. Kaca objek digenangi kembali dengan *metilen blue* dan dibiarkan selama 5 menit, lalu dibilas dengan air. Kemudian kaca objek harus dikeringkan terlebih dulu untuk dapat dilihat dibawah mikroskop. Pada pasien yang terinfeksi *M.tuberculosis*, sediaan apus menunjukkan BTA berwarna merah terang dengan latar belakang biru (Depkes RI, 2006).

Pemeriksaan dahak secara mikroskopis dilakukan untuk pemeriksaan pendahuluan pada suspek TB-MDR yang dilanjutkan

dengan biakan dan uji kepekaan *M.tuberculosis* dan pemeriksaan dahak lanjutan (*follow up*) dalam waktu-waktu tertentu selama masa pengobatan diikuti dengan pemeriksaan biakan untuk memastikan bahwa *M.tuberculosis* sudah tidak ada lagi.

### 2.10.2 Kultur *M.tuberculosis*

Kultur merupakan tes untuk mendiagnosa infeksi tuberkulosis menggunakan spesimen sputum yang menghasilkan aerosol dan potensial mengandung *M.tuberculosis*. Untuk beberapa pasien yang mengalami kesulitan menghasilkan sputum dapat diinduksi dengan menghirup aerosol yang mengandung hipertonik saline steril sehingga dapat menstimulasi produksi sputum. Pengumpulan sputum dilakukan dua kali dalam sehari dan salah satunya pada pagi hari yang diperkirakan terdapat kandungan organisme paling banyak selama tiga hari berturut-turut untuk memperoleh hasil yang positif dan tepat (Dunlap *et al.*, 1999).

### 2.10.3 Gene Xpert

Rekomendasi WHO untuk mendiagnosis pasien TB-MDR adalah menggunakan *rapid test Gene Xpert*. *Gene Xpert* digunakan sebagai sarana deteksi TB dan uji kepekaan untuk rifampisin, dimana hasilnya dapat langsung diketahui dalam waktu kurang lebih 1-2 jam (Juknis MTTRD, 2011).

Tes BTA secara mikroskopis memiliki batasan yang signifikan karena hanya dapat digunakan untuk mendiagnosis TB apabila sputum memiliki *bacilliary load* yang mencukupi dan tidak

dapat mendeteksi adanya resistensi terhadap OAT. Diagnosis yang lebih sensitif adalah kultur terhadap sampel sputum pasien yang diduga terdiagnosis TB dan juga dapat melihat adanya resistensi. Tetapi saat ini terdapat diagnosis *Gene Xpert* yang secara bersamaan dapat mendeteksi kompleks DNA *M.tuberculosis* dan mutasi yang berhubungan dengan resistensi rifampisin secara langsung dari spesimen sputum dalam waktu kurang dari 2 jam. *Gene Xpert* lebih sensitif bila dibandingkan dengan tes BTA secara mikroskopis untuk mendeteksi adanya TB dan memiliki akurasi yang sama dengan kultur *M.tuberculosis* (Piatek *et al.*, 2013).

### 2.11 Terapi Tuberkulosis

Monoterapi dapat digunakan hanya untuk pasien yang terinfeksi dan tidak memiliki TB aktif (infeksi laten yang ditunjukkan oleh positif *skin test*). Setelah penyakit aktif, minimal dua obat dan umumnya tiga sampai empat obat harus digunakan secara bersamaan. Durasi terapi bergantung pada kondisi *host*, tingkat penyakit, adanya resistensi obat, dan toleransi obat. Durasi terapi paling pendek adalah 6 bulan dan 18 sampai 24 bulan terapi mungkin dibutuhkan untuk kasus TB-MDR (*Multidrug-Resistant*). Oleh sebab itu, dibutuhkan *follow-up* karena durasi terapi yang panjang dan banyaknya pasien yang merasa lebih baik setelah beberapa minggu terapi sehingga pasien memperoleh hasil yang maksimal (Dipiro *et al.*, 2008).

Kombinasi terapi dibutuhkan untuk terapi penyakit TB aktif. Pasien harus menerima paling sedikit dua obat yang peka dan umumnya empat obat diberikan pada awal terapi. Rifampin dan isoniazid merupakan obat

yang terbaik untuk mencegah resistensi obat, diikuti oleh ethambutol, streptomisin, dan pirazinamid (Dipiro *et al.*, 2008).

### 2.11.1 Terapi TB aktif

Terapi untuk TB aktif membutuhkan penggunaan beberapa macam obat dengan dua obat anti-TB primer yaitu isoniazid dan rifampin. Standar regimen terapi TB adalah isoniazid, rifampin, pirazinamid, dan ethambutol atau streptomisin selama dua bulan, diikuti oleh penggunaan isoniazid dan rifampin selama empat bulan, untuk terapi selama enam bulan. Apabila terapi isoniazid, rifampin, dan pirazinamid telah terbukti kepekaannya, maka penggunaan ethambutol dapat dihentikan. Selain itu, bila terjadi resistensi penggunaan isoniazid, maka isoniazid dapat dihentikan dan terapi dilanjutkan dengan rifampin, pirazinamid, ethambutol selama enam bulan. Dosis yang terlewat selama regimen terapi TB minimal selama dua bulan berturut-turut atau lebih tanpa persetujuan medik (PPTI, 2010) dapat menurunkan efikasi dan meningkatkan tingkat *relaps* atau kekambuhan kembali (Dipiro *et al.*, 2008).

### 2.11.2 Terapi TB MDR

Kepatuhan pasien yang rendah dalam penggunaan obat terapi tuberkulosis dapat menyebabkan *multidrug resistant* (MDR). TB MDR menyebabkan penyakit tuberkulosis menjadi lebih sulit untuk disembuhkan dan terjadi mortalitas pada beberapa pasien dengan komplikasi TB.

Terapi pada pasien dengan TB-MDR, terutama yang mengalami resistensi terhadap rifampin dan isoniazid, dapat menggunakan terapi lini kedua. Kelompok obat antituberkulosis lini kedua antara lain golongan aminoglikosida (kanamisin, amikasin), kapreomisin, fluorokuinolon (levofloksasin, moksifloksasin), sikloserin, etionamid, dan asam para-aminosalisilat (WHO, 1997).

Panduan OAT TB-MDR diberikan sama kepada semua pasien sesuai regimen standar (*standardized treatment*) adalah (Juknis MTTRD, 2011):

***Km - Eto - Lfx - Cs - Z-(E) / Eto - Lfx - Cs -***

Panduan ini diberikan pada pasien yang telah terkonfirmasi mengalami TB-MDR secara laboratoris dan dibagi dalam 2 fase, yaitu fase intensif dan fase lanjutan. Fase intensif adalah fase pengobatan dengan menggunakan obat injeksi seperti kanamisin dan kapreomisin sekurang-kurangnya diberikan selama 6 bulan atau 4 bulan setelah dilakukan konversi biakan (Juknis MTTRD, 2011) bersama dengan OAT lain secara oral seperti pirazinamid, ethambutol, etionamid, sikloserin, levofloxacin, ataupun PAS. Pirazinamid dan ethambutol tetap digunakan apabila berdasarkan hasil kultur menunjukkan kepekaan terhadap infeksi *M.tuberculosis*, sedangkan PAS diberikan apabila terjadi resistensi terhadap sikloserin, etionamid, ataupun golongan fluorokuinolon. Penggunaan sikloserin dapat menyebabkan terjadinya neurotoksik sehingga direkomendasikan untuk digunakan bersama dengan

pyridoxine atau vitamin B<sub>6</sub> dengan dosis 50mg pyridoxine untuk setiap 250mg sikloserin (PPTI, 2010).

Apabila OAT yang digunakan terbukti resisten terhadap levofloxacin, maka panduan standar akan disesuaikan sebagai berikut (Juknis MTTRD, 2011):

***Km - Mfx - Eto - Cs - PAS - Z - (E) / Mfx -***

Penggunaan levofloxacin akan digantikan dengan golongan fluorokuinolon yang lain yaitu moksifloxacin dan penggunaan OAT ditambahkan dengan PAS. Sedangkan bila moksifloxacin tidak tersedia maka dapat digunakan levofloksasin dengan dosis tinggi dan dilakukan pemantauan ketat keadaan jantung dan waspada terhadap kemungkinan tendinitis atau ruptur tendon bila menggunakan levofloksasin dosis tinggi.

Apabila terjadi resistensi terhadap kanamisin, maka panduan standar OAT akan disesuaikan sebagai berikut (Juknis MTTRD, 2011):

***Cm - Lfx- Eto - Cs - Z - (E) / Lfx - Eto - Cs - Z***

Penggunaan kanamisin diganti dengan kapreomisin yang merupakan antibiotik *cyclic polypeptide* yang memiliki aktivitas antibakteri hampir sama seperti kanamisin tetapi tidak menimbulkan reaksi silang sehingga pasien yang terbukti resisten terhadap kanamisin masih dapat menggunakan kapreomisin selama tahap awal atau fase intensif.

Pada fase awal, pemberian kanamisin atau kapreomisin sebagai terapi lini kedua obat injeksi dilakukan 5 kali dalam

seminggu (senin sampai jumat) dan obat oral lainnya dimium setiap hari selama 6 bulan di depan petugas kesehatan. Sedangkan fase lanjutan adalah tahap pengobatan setelah selesai pengobatan tahap awal dimana pengobatan injeksi dihentikan dan obat oral diberikan 6 hari dalam seminggu selama 24 bulan atau paling sedikit 18 bulan setelah dilakukan konversi biakan (PPTI, 2010). Konversi biakan adalah pemeriksaan biakan 2 kali berurutan dengan jarak pemeriksaan 30 hari dan menunjukkan hasil negatif (Juknis MTTRD, 2011).

Pemberian dosis pada pasien TB-MDR berdasarkan pada berat badan pasien (Juknis MTTRD, 2011).

**Tabel 2.1 Dosis terapi lini kedua TB-MDR pada pasien dewasa**

OAT	Berat Badan (BB)			
	< 33 kg	33-50 kg	51-70 kg	>70 kg
Pirazinamid	20-30 mg/kg/hari	750-1500 mg	1500-1750 mg	1750-2000 mg
Kanamisin	15-20 mg/kg/hari	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Etambutol	20-30 mg/kg/hari	800-1200 mg	1200-1600 mg	1600-2000 mg
Kapreomisin	15-20mg/kg/hari	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Levofloksasin	7,5-10 mg/kg/hari	750 mg	750 mg	750-1000 mg
Moksifloksasin	7,5-10 mg/kg/hari	400 mg	400 mg	400 mg
Sikloserin	15-20 mg/kg/hari	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Etionamid	15-20 mg/kg/hari	500 mg	750 mg	750-1000 mg
PAS	150 mg/kg/hari	8 g	8 g	8 g

### 2.12 Pemantauan Pengobatan TB-MDR

Selama menjalani pengobatan, pasien harus dipantau secara ketat untuk menilai respon klinis dan identifikasi efek samping sejak dini. Gejala TB pada umumnya seperti batuk, berdahak, demam, dan BB menurun akan membaik dalam beberapa bulan pertama pengobatan. Konversi dahak dan biakan merupakan indikator respon pengobatan. Pemeriksaan dahak dan biakan dilakukan setiap bulan sampai dilakukan konversi biakan dan setiap 2 bulan sekali setelah dilakukan konversi biakan.

**Tabel 2.2 Tabel Pemantauan Pengobatan TB-MDR (Juknis MTTRD, 2011)**

Pemantauan	Bulan pengobatan															
	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	14	16	18	20	22	
<b>Evaluasi Utama</b>																
Pemeriksaan dahak dan biakan dahak	√	Setiap bulan pada tahap awal, setiap 2 bulan pada fase lanjutan														
<b>Evaluasi Penunjang</b>																
Evaluasi klinis (termasuk BB)	Setiap bulan sampai pengobatan selesai atau lengkap															
Uji kepekaan obat	√	Berdasarkan indikasi														
Foto toraks	√					√			√				√			
Ureum, Kreatinin	√	1-3 minggu sekali selama suntikan														
Elektrolit (Na, Kalium, Cl)	√	√	√	√	√	√	√									
EKG	√	Setiap 3 bulan sekali														
Thyroid stimulating hormon (TSH)	√					√			√				√			
Enzim hepar (SGOT, SGPT)	√	Evaluasi secara periodik														
Tes kehamilan	√	Berdasarkan indikasi														

Darah Lengkap	√	Berdasarkan indikasi
Audiometri	√	Berdasarkan indikasi
Kadar gula darah	√	Berdasarkan indikasi
Asam Urat	√	Berdasarkan indikasi
Test HIV	√	Bila ada faktor risiko

Selama pengobatan TB-MDR akan dilakukan pemantauan sebagai berikut (Juknis MTTRD, 2011):

- Pemantauan oleh petugas kesehatan dilakukan setiap hari.
- Keadaan klinis, berat badan, berkurangnya keluhan atau gejala klinis dipantau setiap bulan.
- Pemeriksaan dahak dan biakan dilakukan setiap bulan selama tahap awal dan setiap 2 bulan selama tahap lanjutan.
- Uji kepekaan obat dapat dilakukan kembali bila diperlukan, misalnya bila lebih dari 4 bulan tidak terjadi konversi biakan.
- Foto toraks dilakukan setiap 6 bulan atau bila terjadi komplikasi (batuk darah masif maupun adanya kecurigaan pneumotoraks)
- Serum kreatinin dan kalium dilakukan setiap bulan selama mendapat obat injeksi.
- Tiroid Stimulating Hormon (TSH) dilakukan pada bulan ke 6 pengobatan dan diulangi setiap 6 bulan atau bila muncul gejala hipotiroidisme.
- Enzim hati (SGOT, SGPT) dilakukan setiap 3 bulan atau bila timbul gejala *drug induced hepatitis* (DIH).
- Tes kehamilan dilakukan bila ada indikasi.

### 2.13 Aminoglikosida sebagai Terapi TB-MDR

Aminoglikosida merupakan golongan antibiotik yang bersifat bakterisidal dan aktif terutama untuk bakteri gram negatif serta beberapa terhadap gram positif seperti *Streptococcus pneumoniae* dan *Streptococcus pyogenes*.

Kanamisin sebagai antibiotik aminoglikosida bekerja dengan menghambat sintesis protein melalui pengikatan ribosom RNA 30s. Kanamisin yang terikat pada ribosom 30s dapat mempercepat transport ke dalam sel, merusakkan sitoplasma, dan kematian sel. Pada pasien tuberkulosis, kanamisin dapat menghambat sintesis protein *M.tuberculosis* sehingga menyebabkan kematian pada sel bakteri (Depkes RI, 2005).

Kanamisin merupakan salah satu obat utama TB-MDR karena memiliki toksisitas yang sebanding dengan amikasin tetapi potensi efek bakterisidal lebih baik dibandingkan dengan amikasin maupun kapreomisin. Selain itu, amikasin maupun kapreomisin memiliki harga yang lebih mahal dibandingkan kanamisin. Oleh karena itu, kanamisin lebih dipilih dibandingkan dengan amikasin ataupun kapreomisin sebagai regimen utama antibiotik aminoglikosida dalam pengobatan TB-MDR (WHO, 2011).

#### 2.14 Kapreomisin Sebagai Terapi TB-MDR

Kapreomisin merupakan *cyclic polypeptide* antibiotik yang berasal dari isolat bakteri *Streptomyces capreolus* dan sering dikelompokkan dalam antibiotik aminoglikosida. Obat ini digunakan untuk pasien TB-MDR yang mengalami resistensi terhadap kanamisin maupun amikasin. Kapreomisin bekerja dengan menginhibisi translokasi peptidyl-tRNA dan menghambat inisiasi sintesis protein. Kapreomisin memiliki struktur kimia dan mekanisme kerja yang berbeda dibandingkan aminoglikosida tetapi

memiliki aktivitas antibakteri dan metabolik yang hampir sama (Union, 2013). Kapreomisin juga berikatan dengan komponen yang ada dalam sel bakteri yang dapat menghasilkan protein abnormal, dimana protein ini dibutuhkan oleh bakteri untuk bertahan hidup (Johansen *et al.*, 2003).

Pasien yang mengalami resistensi terhadap kanamisin kemungkinan juga akan mengalami *cross resistance* terhadap amikasin karena berasal dari golongan yang sama yaitu aminoglikosida. Oleh karena itu, dipilih kapreomisin dari golongan yang berbeda yang masih peka terhadap *M.tuberculosis* dan tidak terdapat reaksi silang dengan aminoglikosida (WHO, 1997). Selain itu, kapreomisin juga merupakan rekomendasi terapi utama pada ibu hamil dengan TB-MDR karena memiliki risiko rendah terhadap efek teratogenik (Union, 2013).

### 2.15 Efek Samping Kanamisin dan Kapreomisin

Efek samping kanamisin dan kapreomisin sebagai obat pilihan obat injeksi TB-MDR sangat beragam. Kanamisin sebagai antibiotik aminoglikosida dapat menyebabkan ototoksisitas, nefrotoksisitas, dan hipersensitifitas. Ototoksisitas atau gangguan fungsi pendengaran akibat penggunaan aminoglikosida dapat merusak saraf kranial ke VIII, termasuk kerusakan vestibular (tinnitus, vertigo, ataxia, nystagmus) dan kerusakan koklea yang menyebabkan hilangnya pendengaran. Nefrotoksisitas disebabkan oleh efek toksik penggunaan aminoglikosida yang terakumulasi di tubulus ginjal. Selain itu efek samping yang mungkin terjadi adalah hipersensitifitas seperti demam ataupun *rash* (Arbex *et al.*, 2010).

Kapreomisin memiliki risiko efek samping yang hampir sama dengan aminoglikosida. Keduanya sama-sama memiliki efek ototoksisitas

dan nefrotoksisitas yang paling utama. Selain itu, juga terdapat efek samping hipokalemia, hipomagnesemia, *periferal neuropathy* (Union, 2013), anoreksia, anemia, syok anafilaktik, dan nyeri lokal serta bengkak pada tempat suntikan (Juknis MTTRD, 2011).

### 2.16 Pengaruh Kanamisin terhadap Fungsi Ginjal

Aminoglikosida memiliki absorpsi yang rendah dalam saluran pencernaan atau GIT sehingga sebagian besar akan terdistribusi dalam cairan ekstraseluler setelah diberikan secara parenteral, tetapi cepat diekskresi oleh filtrasi glomerulus sehingga waktu paruh obat dalam plasma sekitar dua jam pada pasien dengan fungsi ginjal normal, sedangkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, waktu paruh obat mencapai 30-60 jam (Gonzalez *and* Spencer, 1998).

Nefrotoksisitas merupakan efek samping aminoglikosida yang sering terjadi. Aminoglikosida diekskresi melalui ginjal dalam bentuk utuh sehingga terjadi nekrosis tubulus yang menstimulasi akumulasi mediator inflamasi dan menyebabkan obstruksi tubular. Obstruksi tubular yang terjadi dapat menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus. Oleh karena itu, konsentrasi kanamisin yang ada dalam tubuh akan meningkat dan menyebabkan terjadinya nefrotoksisitas (Sandhu *et al.*, 2007).

Onset terjadinya disfungsi glomerulus tidak terjadi 5-7 hari setelah terapi awal. Adanya peningkatan serum kreatinin umumnya diketahui pada minggu kedua pemberian terapi. Nefrotoksik aminoglikosida ini ditentukan

oleh tingkat nekrosis dan regenerasi sel tubulus proksimal (Jager *and* Altena, 2002).

### **2.17 Pengaruh Kapreomisin terhadap Fungsi Ginjal**

Kapreomisin sama seperti kanamisin yang memiliki absorpsi rendah dalam GIT sehingga diberikan secara parenteral dan juga sebagian besar sekitar 50% diekskresi melalui ginjal dalam bentuk utuh yang tidak dimetabolisme terlebih dulu (Ashley *and* Currie, 2009). Kapreomisin dapat menyebabkan terjadinya nefrotoksik melalui aktivitas pelepasan 5-HT<sub>2</sub> (5-hydroxytryptamine) dalam darah yang bekerja dengan menyebabkan vasokonstriksi, terutama pada aferen vaskular glomerulus sehingga terjadi iskemi dan akhirnya menyebabkan nekrosis pada ginjal terutama pada bagian tubulus proksimal (Muraoka *et al.*, 1967).

Pada penelitian sebelumnya disebutkan bahwa setelah pemberian kapreomisin pada hewan coba, dilakukan evaluasi terhadap urin dan pemeriksaan tes senyawa ekskresi ginjal (seperti kreatinin) dan hasilnya menunjukkan bahwa terjadi penurunan filtrasi glomerulus (GFR). Hal ini disebabkan oleh aktivitas pelepasan 5-HT<sub>2</sub> yang menyebabkan vasokonstriksi afferen glomerular ginjal sehingga tekanan hidrostatik intraglomerular juga menurun (Donati *and* Erspamer, 1957).

### **2.18 Penatalaksanaan Efek Samping Gangguan Fungsi Ginjal Kanamisin dan Kapreomisin**

Pasien dengan komorbid penyakit DM dan atau riwayat gangguan ginjal memiliki risiko tinggi mengalami nefrotoksisitas akibat pemberian aminoglikosida sebagai regimen terapi TB-MDR. Oleh karena itu, harus dipantau tanda dan gejala gangguan fungsi ginjal seperti edema,

penurunan produksi urin, malaise, dan sesak nafas. Apabila terdapat gangguan ringan (kadar kreatinin 1.5-2.2 mg/dl), maka penggunaan kanamisin sebagai regimen utama TB-MDR harus dihentikan sampai kadar kreatinin menurun. Untuk kasus sedang dan berat (kadar kreatinin > 2.2 mg/dl), penggunaan semua obat harus dihentikan, dan dilakukan perhitungan GFR. Jika klirens kreatinin (*creatinin clearance*) < 30 ml/menit atau pasien mendapat hemodialisa maka harus dilakukan penyesuaian dosis OAT. Sedangkan bila pemberian OAT setelah penyesuaian dosis, kadar kreatinin tetap tinggi maka penggunaan kanamisin dihentikan dan diganti dengan kapreomisin.

### 2.19 Pengaruh Usia Terhadap Penurunan Fungsi Ginjal

Usia mempunyai peran penting dalam penurunan fungsi ginjal. Umumnya pasien dengan usia di atas 40 tahun, akan mengalami penurunan GFR secara progresif hingga 1ml/menit/tahun, terutama pada pasien dengan hipertensi atau penyakit vaskular lainnya. Hal ini disebabkan semakin bertambahnya usia akan seiring dengan hilangnya jumlah nefron ginjal dan penurunan aliran darah menuju ginjal sehingga terjadi hipoperfusi dan filtrasi glomerulus juga akan menurun (Jassal and Oreopoulos, 1998). Oleh karena itu, obat-obatan yang dikonsumsi oleh pasien konsentrasinya akan lebih besar dalam tubuh dan resiko nefrotoksik akan semakin besar sehingga diperlukan adanya *adjustment dose*.