

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi menular kronis yang diakibatkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Aini, 2015). Sebagian besar bakteri ini menyerang paru tetapi dapat juga mengenai organ tubuh bagian lain pada sepertiga kasus (Cahyadi, 2011). Penderita tuberkulosis paru BTA (+) dapat menjadi sumber penularan bagi orang disekitarnya, terutama bila melakukan kontak erat (Versitaria and Krisnoputranto, 2011).

2.2 Epidemiologi

Saat ini, tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan di dunia. WHO mencatat terdapat 9 juta insiden kasus baru tuberkulosis di dunia . Asia tenggara dan pasifik menyumbang 56 % dari total kasus baru. Sebanyak 1,5 juta orang meninggal karena tuberkulosis dan 510.000 diantaranya adalah wanita sehingga tuberkulosis menjadi penyebab kematian terbesar wanita di usia reproduksi (WHO, 2013).

Jumlah Penderita tuberkulosis di Indonesia masih tinggi dilihat dari peringkat jumlah penderita tuberkulosis terbanyak ke empat setelah China, India dan Afrika Selatan. Prevalensi tuberkulosis di Indonesia terbilang masih tinggi dengan angka 297 per 100.000 populasi, sedangkan angka mortalitas dan insidenya 27 dan 185 per 100.000 populasi (WHO, 2013). Selain itu pada usia 5 tahun ke atas, tuberkulosis merupakan penyebab kematian nomor 4 di perkotaan setelah stroke, diabetes dan hipertensi dan nomor 2 di pedesaan setelah stroke (Risikesdas, 2007).

Angka insiden kasus BTA positif sebesar 60%. Data tersebut menunjukkan bahwa di Jawa Timur penyebaran kasus tuberkulosis cukup tinggi (Ditjen PP & PL Kemenkes RI, 2013). Dinkes Jawa Timur melaporkan jumlah penderita tuberkulosis di tahun 2012 sebanyak 43.900 orang dan di tahun 2013 sebanyak 42.222 orang. Dari hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 di prevalensi tuberkulosis di Jawa Timur sebesar 0,2% dan prevalensi di Kabupaten Malang sebesar 0,4%.

2.3 Bakteri Tuberkulosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

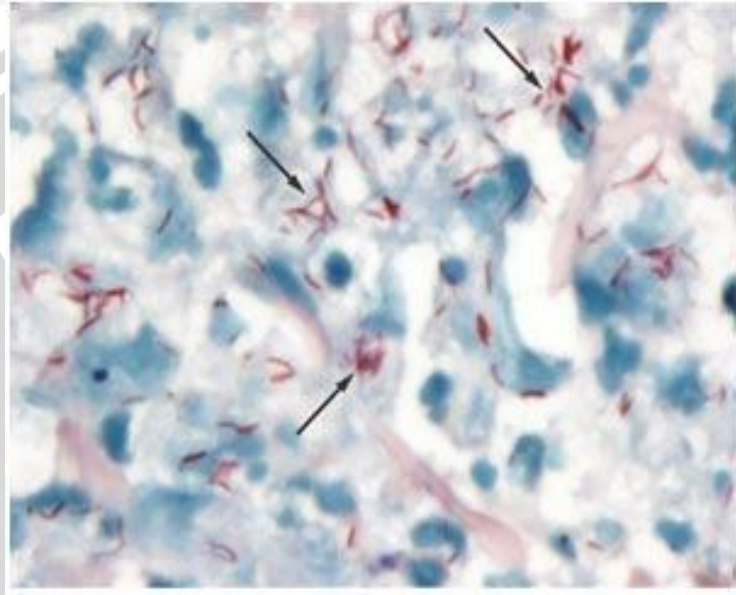
2.3.1 Taksonomi

Divisio	: Mycobacteria
Class	: Actinomycetes
Ordo	: Actinomycetales
Family	: Mycobacteriaceae
Genus	: Mycobacterium
Spesies	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Buntuan, 2014)

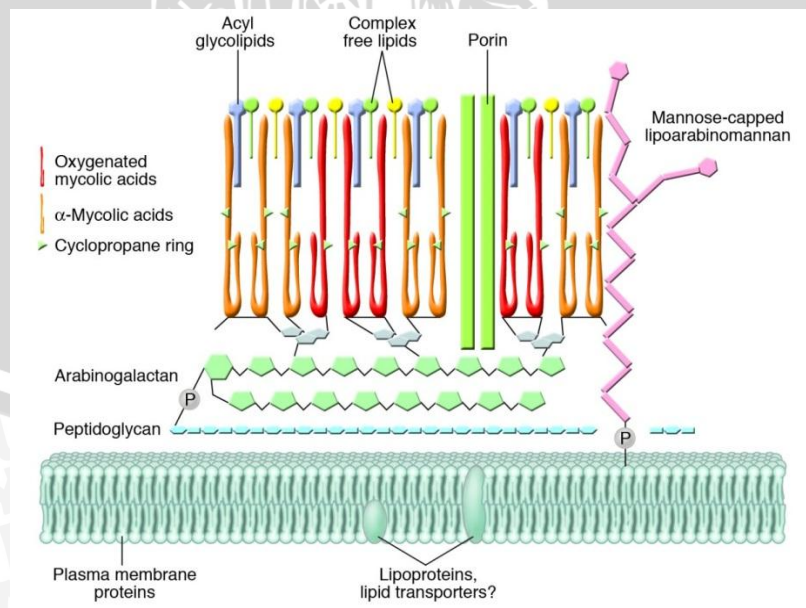
2.3.2 Morfologi dan Fisiologi

Mycobacterium tuberculosis adalah bakteri berbentuk batang yang panjangnya antara 1-4 μm dan lebar antara 0.3-0.6 μm (Buntuan, 2014). Pada mikroskop elektron, dinding sel dan membran plasmanya mempunyai tiga lapisan. *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk batang, tidak membentuk spora, bersifat aerob dan tahan asam (Cahyadi, 2011). Dinding *Mycobacterium tuberculosis* khas karena terbentuk dari rantai panjang asam lemak yang disebut asam mycolic. Selain itu, di dinding selnya juga terdapat lipoarabinomanna (LAM), yang merupakan precursor lipomannan (LM) dan fosfatidil-myo-inositol monoside

(PIM). LAM bertindak sebagai faktor virulensi *Mycobacteria tuberculosis*, berkontribusi terhadap penghambatan fungsi makrofag dalam membunuh patogen melalui penghambatan pematangan fagosom dan mengganggu sinyal untuk anti-inflamasi (Wellin, 2011).



Gambar 2.1 *Mycobacterium tuberculosis* (ditunjuk anak panah), dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen pembesaran 1000x (Ram dkk, 2007)



Gambar 2.2 Susunan dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* (Riley, 2006)

2.3.3 Pewarnaan

Mycobacterium tuberculosis tidak dapat diwarnai dengan metode pewarnaan bakteri pada umumnya dan apabila dapat diwarnai dengan pewarnaan gram maka hasil pewarnaannya menyerupai bakteri gram positif. Bakteri ini dapat mempertahankan warnanya walau diberi asam maka *Mycobacterium tuberculosis* disebut sebagai basil tahan asam (Wijaya, 2012). Metode pewarnaannya adalah pewarnaan tahan asam, contohnya pewarnaan cara Ziehl Neelsen, Kinyoun, atau cara dari Tan Thiam Hok (TTH). Pada pewarnaan tahan asam cara Ziehl Neelsen, bakteri terlihat merah terang dengan latar belakang biru (Tim Mikrobiologi FKUB, 2003).

2.3.4 Daya Tahan

Mikobakterium bersifat hidrofobik pada permukaan selnya dan pertumbuhannya yang berkelompok sehingga cenderung lebih resisten terhadap bahan-bahan kimia daripada bakteri lainnya. Beberapa bakteri dapat hidup pada asam dan basa serta dapat digunakan untuk membantu mengeliminasi organisme pengontaminasi dan untuk konsentrasi spesimen klinis. Basil tuberkel tahan pengeringan dan dapat hidup untuk waktu yang lama pada sputum yang dikeringkan (Jawetz dkk, 2004).

Bakteri ini paling banyak ditemukan di lokasi yang kering dan lembab. Bakteri memiliki sifat tidak tahan panas dan akan mati pada suhu 6°C dalam waktu 15-20 menit. Biakan bakteri ini dapat mati jika terkena sinar matahari langsung selama 2 jam. *Mycobacterium tuberculosis* tahan selama 1-2 jam di udara

terutama di tempat yang lembab dan bertahan beberapa bulan pada tempat yang gelap (Rosiana, 2013).

2.3.5 Komponen Basil Tuberkel

a) Lipid

Pada dinding sel mycobacteria, lemak berhubungan dengan arabinogalaktan dan peptidoglikan di bawahnya. Struktur ini menurunkan permeabilitas dinding sel sehingga mengurangi efektivitas terhadap antibiotik (Wijaya, 2012).

Sifat tahan asamnya berasal dari kandungan lipid yang banyak. Penghilangan lipid dengan menggunakan asam yang panas menghancurkan sifat tahan asam bakteri ini yang tergantung dari integritas dinding sel dan adanya lipid-lipid tertentu. Sifat tahan asam juga dapat dihilangkan setelah sonikasi sel mikobakterium (Jawetz *et al.*, 2004).

b) Protein

Reaksi tuberkulin diakibatkan oleh keberadaan protein pada bakteri. Protein berikatan dengan *wax fraction can*, setelah injeksi, akan menginduksi sensitivitas tuberkulin. Protein ini juga dapat merangsang pembentukan berbagai antibody (Jawetz *et al.*, 2004).

c) Polisakarida

Terdapat berbagai polisakarida pada mikobakterium. Peran polisakarida dalam patogenesis penyakit masih tidak jelas. Polisakarida tersebut dapat menginduksi hipersensitivitas tipe cepat dan dapat berperan sebagai antigen dalam reaksi dengan serum pasien yang terinfeksi (Jawetz *et al.*, 2004).

d) Biofilm

Mycobacterium tuberculosis merupakan patogen pembentuk biofilm (Dominguez, 2014). Biofilm adalah sekumpulan *Mycobacterium tuberculosis* yang mempunyai kemampuan menempel ke permukaan sel hidup ataupun tak hidup. Penempelan bakteri pada suatu permukaan diperantarai oleh matriks polimer atau EPS (*Extracellular Polymeric Substance*). Pili digunakan untuk menempel secara permanen. Biofilm membuat *Mycobacterium tuberculosis* beberapa kali lipat lebih resisten terhadap antibiotik (Gupta, 2015). Dengan biofilm, bakteri bisa bertahan di air selama beberapa minggu (Hruska and Kaevska, 2012).

2.4 Patogenesis Tuberkulosis Paru

Mycobacterium tuberculosis dibawa oleh aerosol yang bersifat infeksius, yang dikeluarkan dengan cara batuk, bersin, atau percikan ludah orang terinfeksi TB paru. Droplet ini dapat bertahan di udara dalam waktu beberapa jam. Ukuran droplet *Mycobacterium tuberculosis* sangat kecil (<5-10 μm) menyebabkan droplet tersebut dapat mencapai jalan napas terminal jika terhirup dan membentuk sarang primer atau afek primer (Cahyadi, 2011).

Menghirup *Mycobacterium tuberculosis* dapat terjadi salah satu dari empat kemungkinan. Empat kemungkinan tersebut antara lain pemusnahan bakteri, infeksi laten, timbulnya infeksi aktif, timbulnya infeksi aktif setelah bertahun-tahun (reaktivasi). Basil *Mycobacterium tuberculosis* menimbulkan infeksi di paru-paru setelah *Mycobacterium tuberculosis* dibawa dalam bentuk droplet yang cukup kecil (5 sampai 10 mikron) untuk mencapai ruang alveolar. Jika sistem pertahanan tuan rumah gagal untuk menghilangkan

infeksi, basil berkembang biak dalam makrofag alveolar dan akhirnya membunuh sel. Makrofag yang terinfeksi memproduksi sitokin dan kemokin yang menarik sel fagosit lainnya, termasuk monosit, makrofag alveolar lain dan neutrofil, yang akhirnya membentuk struktur granulomatososa nodular disebut tuberkel. Jika replikasi bakteri tidak dikontrol, tuberkel membesar dan basil masuk ke dalam kelenjar getah bening lokal. Hal ini menyebabkan limfadenopati yang bisa menjadi manifestasi klinis karakteristik utama tuberkulosis (TB). Lesi yang dihasilkan oleh ekspansi dari tuberkulum ke dalam parenkim paru dan kelenjar getah bening Keterlibatan disebut kompleks Ghon. Bakteremia mungkin menyertai pada infeksi awal (Wani, 2013).

Bakteri berkembang biak dan dimakan oleh makrofag. Bakteri tersebut kemungkinan masih bisa berkembang biak di dalam makrofag atau dorman dalam beberapa tahun. Beberapa bakteri terbawa ke hilus dan limfonodus mediastinum serta ke organ lain seperti hepar, limfa, selaput otak dan ginjal. Bagian apeks paru merupakan tempat favorit bagi kuman *Mycobacterium tuberculosis*, penyebabnya masih belum diketahui pasti, namun bakteri ini tumbuh dengan baik di tempat kaya oksigen (Ali *et al.*, 2005).

Bakteri ini dapat memanipulasi endosom yang merupakan respon mikrobisida normal sehingga dapat berkembang biak di dalam makrofag karena terganggunya pembentukan fagolisosom. Makrofag membawa bakteri ke limfosit. Inang akan mengalami imun respon seluler dalam 3 minggu setelah terpapar lalu antigen yang telah diproses mencapai kelenjar getah bening regional (Kumar, 2004). Infeksi diseminata disebut tuberkulosis milier. Pertahanan tubuh menjadi berlebihan dan pasien mengalami penurunan

berat badan drastis, batuk yang bisa disertai darah dan malaise (Tortora , 2001)

2.5 Faktor Resiko Tuberkulosis Paru

Faktor resiko tuberkulosis dibagi menjadi 2 kelompok besar yaitu faktor resiko penduduk dan faktor resiko lingkungan. Faktor resiko penduduk meliputi faktor sosial ekonomi, status gizi, umur dan jenis kelamin. Faktor sosial ekonomi berhubungan erat dengan penularan TB karena pendapatan yang kecil membuat orang tidak dapat layak dengan memenuhi syarat-syarat kesehatan. Faktor lain yaitu gizi akan mempengaruhi daya tahan tubuh seseorang sehingga rentan terhadap penyakit termasuk TB paru. Faktor usia juga berpengaruh sehubungan dengan TB paru paling sering ditemukan pada usia muda atau usia produktif 15-50 tahun . Pada usia lanjut lebih dari 55 tahun sistem imunitas seseorang menurun, sehingga sangat rentan terhadap berbagai penyakit, termasuk penyakit TB paru. Penderita TB paru cenderung lebih, tinggi pada laki-laki daripada perempuan (Manalu, 2010).

Faktor resiko lingkungan meliputi ventilasi, pencahayaan ruangan, kelembapan dan suhu rumah. Fungsi ventilasi adalah menyediakan udara bersih dan melenyapkan udara jenuh melalui pertukaran udara. Orang yang tinggal di rumah yang memiliki luas ventilasi tidak memenuhi syarat berisiko 2 kali lebih besar untuk terinfeksi tuberkulosis paru daripada orang yang tinggal pada rumah yang memiliki ventilasi memenuhi syarat. Seseorang yang memiliki rumah dengan tingkat pencahayaan < 60 lux memiliki risiko terinfeksi tuberkulosis paru sebesar 4 kali lebih besar di bandingkan responden yang memiliki rumah dengan tingkat pencahayaan \geq 60 lux. Rumah dengan tingkat kelembapan >70% berisiko menjadi tempat berkembangnya kuman tuberkulosis paru sebesar 3 kali lebih besar dibandingkan rumah dengan

tingkat kelembaban diantara 40-70%. Suhu rumah > 30°C memberikan risiko 2 kali lebih besar terhadap penghuninya untuk terinfeksi tuberkulosis paru daripada rumah dengan suhu 18°C-30°C (Versitaria dan Krisnoputranto, 2011).

2.6 Klasifikasi Tuberkulosis

Tuberkulosis dibagi menjadi 2 golongan besar yaitu tuberkulosis paru dan tuberkulosis ekstra paru. Berdasar hasil pemeriksaan dahak (BTA), tuberkulosis paru dibagi menjadi 2 kelompok yaitu tuberkulosis paru BTA positif dan tuberkulosis paru BTA negatif. Batasan tuberkulosis ekstraparu adalah tuberkulosis yang menginfeksi organ tubuh lain selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung (pericardium), kelenjar limfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin, dll. Diagnosis sebaiknya ditegakan atas dasar kultur spesimen positif atau histologi atau bukti klinis kuat konsisten dengan tuberkulosis ekstraparu aktif yang selanjutnya dipertimbangkan oleh klinisi untuk diberikan obat anti tuberkulosis siklus penuh (Kemenkes, 2011).

Menurut pedoman penanggulangan TB Nasional, kasus TB dibagi menjadi empat yaitu kasus kronik, kasus gagal pengobatan, kasus relaps dan kasus gagal. Kasus kronik terjadi apabila pasien TB dengan hasil pemeriksaan masih BTA positif setelah selesai pengobatan ulang. Hal ini ditunjang dengan rekam medis sebelumnya dan atau riwayat penyakit dahulu. Kasus gagal pengobatan terjadi apabila pasien TB yang pemeriksaan dahaknya positif atau kembali positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan. Kasus relaps terjadi apabila Pasien TB yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, didiagnosis kembali dengan BTA positif (dahak atau

kultur) Kasus gagal terjadi apabila Pasien TB yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali positif atau kembali menjadi positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan (Soepandi,2010).

2.7 Manifestasi Klinik Tuberkulosis Paru

Gejala klinis utama tuberkulosis adalah batuk kurang lebih 2 minggu yang disertai dengan batuk dahak. Gejala lain yang menyertai adalah penurunan berat badan. Tanda-tanda infeksi seperti (demam), keringat pada malam hari (tanpa melakukan aktifitas), dan nafsu makan menurun (Susanti, 2013).

Gejala klinis TB dibagi menjadi 2 golongan, yaitu gejala sistemik dan gejala respiratorik. Gejala sistemik yang muncul adalah demam, malaise, keringat malam, anoreksia dan berat badan menurun. Gejala respirasi yang bisa muncul adalah batuk selama 2 minggu, batuk darah, sesak nafas dan nyeri dada. Gejala respirasi yang muncul bisa bermacam-macam, mulai sama sekali tidak ada gejala respirasi hingga gejala respirasi yang berat tergantung luas lesi yang muncul. Bila bronkus belum terlibat dalam proses penyakit, maka gejala batuk mungkin tidak ditemukan. Batuk yang pertama terjadi karena iritasi bronkus dan selanjutnya batuk diperlukan untuk membuang dahak keluar (Wijaya,2012).

Pada Pemeriksaan fisik pasien TB paru bisa didapatkan suara napas bronkial, amforik, suara napas melemah, ronki basah, tanda-tanda penarikan paru, diafragma dan mediastinum. Pada TB paru, kelainan yang didapat tergantung luas kelainan struktur paru. Pada permulaan (awal) perkembangan penyakit umumnya tidak (atau sulit sekali) menemukan kelainan. Kelainan paru pada umumnya terletak di daerah lobus superior terutama daerah apeks dan segmen posterior (S1 dan S2), serta daerah

apeks lobus inferior (S6) (Wijaya,2012). Seseorang merupakan suspek status klinis positif bila terdapat minimal sebagian gejala sistemik, serta minimal terdapat sebagian gejala respirasi yaitu batuk produktif lebih dari dua minggu dengan atau tanpa batuk darah, sesak napas serta nyeri dada (Indreswari dan Suharyo, 2014).

2.8 Diagnosis Tuberkulosis Paru

Diagnosis TB paru ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, pemeriksaan fisik, gambaran radiologis dan pemeriksaan bakteriologi (Lyanda, 2012). Gejala penting penderita TB paru adalah batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih. Batuk bisa disertai dahak bercampur darah. Selain itu gejala lain adalah sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan. Gejala-gejala tersebut diatas dapat dijumpai pula pada penyakit paru selain TB, seperti bronkiektasis, bronkitis kronis, asma, kanker paru, dan lain-lain (Depkes, 2007).

Dalam menegakkan diagnosis tuberkulosis paru, gambaran radiologis tidak selalu khas dan sangat bervariasi, tetapi foto toraks merupakan cara yang praktis, cepat, dan mudah untuk menemukan lesi tuberkulosis. Foto toraks juga dapat memberikan gambaran radiologis tuberkulosis paru pada tuberkulosis paru basil tahan asam (BTA) positif ataupun BTA negatif, sehingga foto toraks dapat menyokong klinisi dalam menegakkan diagnosis tuberkulosis paru. Hasil pembacaan foto toraks juga dikelompokkan menjadi 4 kategori berdasarkan *American Tuberculosis Association*. Negatif yang berarti tidak ditemukan kelainan pada foto toraks atau adanya gambaran

tuberkulosis paru tenang yang ditandai dengan gambaran fibrosis, kalsifikasi, dan atau penebalan pleura (Soetikno dan Derry, 2011).

Positif 1 atau *minimal lesion* yang berarti bercak dapat mengenai satu atau kedua paru, tetapi luas bercak tidak melebihi daerah yang dibatasi oleh garis tengah, apeks, dan iga kedua depan atau di atas *second chondrosternal junction* dan vertebra torakal keempat atau kelima. Tidak ditemukan adanya kavitas. Positif 2 atau *moderately advanced lesion* yang berarti bercak dapat mengenai satu atau kedua paru, tetapi tidak melebihi luas satu paru. Bila ditemukan kavitas, diameternya tidak melebihi 4 cm. Kalau terdapat konsolidasi yang homogen, luasnya tidak melebihi luas satu lobus paru atau sepertiga volume satu paru. Positif 3 atau *far advanced lesion* yang berarti luas bercak lebih dari luas bercak pada positif 2 atau bila ada kavitas yang berdiameter lebih dari 4 cm (Soetikno dan Derry, 2011).

Pemeriksaan bakteriologi dilakukan secara mikroskopis dengan pewarnaan Ziehl-Nielsen. Cara pengambilan dahak untuk menegakan diagnosis menggunakan metode SPS selama 2 hari, yaitu S (sewaktu), dahak sewaktu saat kunjungan hari pertama, P (pagi) keesokan harinya dan S (sewaktu), pada saat hari kedua. BTA positif jika 3 spesimen SPS positif atau 2 spesimen positif dan 1 spesimen BTA negatif. Jika 1 spesimen positif 2 spesimen negatif, ulangi BTA. Kemudian bila 1 spesimen positif 2 spesimen negatif, berarti BTA positif. Bila tiga spesimen negatif, hasilnya BTA negatif (Indreswari dan Suharjo, 2014).

2.9 Diagnosis Penunjang Tuberkulosis Paru

Untuk medeteksi *Mycobacterium tuberculosis* ada banyak cara yang bisa dilakukan seperti pemeriksaan sputum, kultur dan PCR. Pemeriksaan sputum merupakan penegakan diagnosis TB yang utama. Pewarnaan Ziehl-

Neelsen hanya dapat memberi hasil yang tepat bila jumlah bakteri dalam sampel 5×10^3 koloni per milliliter (Rahyussalim *et al.*, 2011).

Sputum yang diambil harus berasal dari trakea atau bronkus, bukan saliva (air liur) dan sewaktu-pagi-sewaktu. Pasien disuruh berkumur dengan air sebelum mengeluarkan sputum. Tarik nafas dalam 2-3 kali setiap kali hembusan nafas dengan kuat. Lalu taruh sputum ke wadah tertutup dan beri label (PDPI, 2006). BTA positif jika 3 spesimen SPS positif atau 2 spesimen positif dan 1 spesimen BTA negatif. Jika 1 spesimen positif 2 spesimen negatif, ulangi BTA. Kemudian bila 1 spesimen positif 2 spesimen negatif, berarti BTA positif. Bila tiga spesimen negatif, hasilnya BTA negatif (Indreswari dan Suharjo, 2014).

Deteksi lain adalah dengan kultur bakteri. Cara melakukan deteksi kultur adalah mengisolasi dan membiakan bakteri dalam medium selektif atau diferensial sehingga dapat dibedakan jenis bakteri berdasarkan bentuk dan warna koloni, waktu pertumbuhan serta aktivitasnya terhadap antibiotik tertentu. Kelemahan deteksi kultur adalah pembiakan tidak selalu berhasil, bakteri sulit tumbuh dan membutuhkan waktu yang panjang untuk evaluasi hasil kultur. Kelebihannya adalah dapat mengidentifikasi jenis bakteri sampai tingkat genus maupun spesies (Rahyussalim *et al.*, 2011).

Saat ini, deteksi bisa dilakukan secara biologi molekuler yaitu dengan metode Polymerase Chain Reaction (PCR). PCR merupakan suatu metode untuk memperbanyak segmen DNA spesifik bakteri yang tidak dimiliki bakteri jenis lain. Apabila sampel memiliki jumlah bakteri terbatas maka setelah DNA diekstraksi maka DNA diperbanyak sampai miliaran kali. Pemeriksaan ini membutuhkan tenaga pelaksana yang terampil dan terlatih serta peralatan yang mahal. Teknik PCR tidak dapat membedakan antara bakteri yang hidup dan mati sehingga akan sulit

membedakan kondisi infeksi yang telah sembuh atau yang masih aktif (Rahyussalim *et al.*, 2011).

2.10 Tatalaksana Tuberkulosis Paru

WHO merekomendasikan obat anti-TB dan kombinasi dosis tetap (FDC) obat muncul dalam Model Daftar Obat Esensial WHO (WHO 2014).

Tabel 2.1 Obat anti-TB rekomendasi WHO untuk dewasa (WHO 2014)

Nama Grup	Obat Anti TB	Singkatan
Grup 1 Obat oral lini pertama	Isoniazid Rifampisin Pyrazinamide Ethambutol Rifabutin	H R Z E Rfb
Grup 2 Obat injeksi	Streptomycin Amikasin Kanamycin Capreomycin	S Amk Km Cm
Grup 3 Fluoroquinolones (FQs)	Moxifloxacin Levofloxacin Ofloxacin	Lfx Mfx Ofx
Grup 4 Obat Oral lini kedua	Ethionamide Prothionamide Cycloserine Para-aminosalicylic acid	Eto Pto Cs PAS
Grup 5 Obat dengan data efikasi dan keamanan yang terbatas	Bedaquiline Linezolid Clofazimine Amoxicilin / Clavulanic acid Thioacetazone Imipenem / cilastatin Meropenem	Bdq Lzd Cfz Amx / Clv Thz Ipm / Cln Mpm

Untuk menetapkan regimen standar, pasien dikelompokkan oleh kelompok yang sama pasien pendaftaran digunakan untuk pencatatan dan pelaporan, yang membedakan pasien baru dari mereka yang telah memiliki pengobatan sebelumnya. Untuk TB paru (kasus baru), BTA positif atau lesi luas, paduan obat yang diberikan adalah RHZE / 4 RH. Untuk TB Paru (kasus baru), BTA negative, paduan obat yang diberikan adalah 2 RHZ / 4

RH. Pada TB paru kasus kambuh minimal menggunakan 4 macam OAT pada fase intensif selama 3 bulan (bila ada hasil uji resistensi dapat diberikan obat sesuai hasil uji resistensi). Lama pengobatan fase lanjutan 6 bulan atau lebih lama dari pengobatan sebelumnya, sehingga paduan obat yang diberikan adalah 3 RHZE / 6 RH. Bila tidak ada / tidak dilakukan uji resistensi, maka alternatif diberikan paduan obat adalah 2 RHZES/1 atau RHZE/5 atau R3H3E3 (Program P2TB) (WHO, 2014).

Pengobatan sebaiknya berdasarkan hasil uji resistensi, dengan minimal menggunakan 4-5 OAT dengan minimal 2 OAT yang masih sensitif (seandainya H resisten, tetap diberikan). Dengan lama pengobatan minimal selama 1 – 2 tahun. Menunggu hasil uji resistensi dapat diberikan dahulu RHZES, untuk kemudian dilanjutkan sesuai uji resistensi. Bila tidak ada / tidak dilakukan uji resistensi, maka alternatif diberikan paduan obat adalah 2 RHZES/1 atau RHZE/5 atau H3R3E3 (Program P2TB). Dapat pula dipertimbangkan tindakan bedah untuk mendapatkan hasil yang optimal. Sebaiknya kasus gagal pengobatan dirujuk ke ahli paru (WHO, 2014).

2.11 Penularan Tuberkulosis Paru

Mycobacterium tuberculosis adalah bakteri intraselular yang hidup dan berkembang biak di dalam tubuh. Penularannya dapat terjadi secara droplet dari penderita ke orang lain. Percikan dahak yang terhisap dan menginfeksi paru berdiameter 1–5 mikron. Percikan dahak dikeluarkan oleh penderita sebagai sumber infeksi pada saat bicara atau batuk dan menular ke orang lain saat terjadi kontak dan dapat bertahan di udara selama berjam- jam bahkan beberapa hari sampai akhirnya ditiup angin. Infeksi terjadi apabila orang menghirup droplet yang mengandung basil *Mycobacterium tuberculosis* (Luthfi dan Putro, 2012).

Penularan terjadi melalui partikel kecil yang dikeluarkan dari mulut seseorang yang pemeriksaan sputum BTA positif, pada waktu bersin, batuk atau berbicara. Selain itu, partikel penyebab penularan tuberkulosis bisa bertahan di dalam ruangan dalam waktu yang lama sehingga dapat menularkan tuberkulosis. Percikan dapat bertahan beberapa jam dalam keadaan yang lembab dan gelap namun adanya ventilasi dalam ruangan bisa mengurangi jumlah percikan serta adanya sinar matahari langsung dapat membunuh kuman tuberkulosis (Depkes RI, 2009).

Lingkungan yang sangat padat dan pemukiman di wilayah perkotaan kemungkinan besar telah mempermudah proses penularan dan berperan sekali atas peningkatan jumlah kasus TB. Bakteri TB ditularkan dari orang ke orang lain oleh transmisi droplet yaitu partikel kecil yang dimuntahkan dari mulut pada waktu bersin, batuk atau berbicara. Droplet yang besar (lebih besar dari 100 mikron) menetap. Sementara droplet yang kecil (1–5 mikron) tertahan di udara dan terhirup oleh individu yang rentan. Resiko untuk tertular TB juga tergantung pada banyaknya bakteri yang ada di udara (Smeltzer *et al.*, 2011).

Ventilasi dapat mengurangi jumlah percikan, sementara sinar matahari langsung dapat membunuh kuman, percikan dapat bertahan selama beberapa jam dalam keadaan yang gelap dan lembab. Orang dapat terinfeksi kalau droplet tersebut terhirup ke dalam saluran pernafasan. Setelah kuman TB masuk ke dalam tubuh manusia melalui pernafasan, kuman TB tersebut dapat menyebar dari paru ke bagian tubuh lainnya melalui sistem peredaran darah, sistem saluran limfe, saluran nafas atau penyebaran langsung ke bagian tubuh lainnya (Ali *et al.*, 2005).

2.12 Pencegahan

Pencegahan tuberkulosis terdiri dari aksi yang berhubungan dengan faktor-faktor yang bertanggung jawab terhadap terjadinya tuberkulosis seperti sumber infeksi dari dahak pasien TB paru, lingkungan (ventilasi tidak memadai, percikan dahak di udara) dan status imun orang sehat yang terpapar percikan dahak. Meskipun diagnosis dini dan pengobatan adalah ukuran terbaik untuk mengurangi penularan infeksi, langkah-langkah pencegahan untuk TB diarahkan mengurangi risiko infeksi (strategi pengendalian infeksi), mencegah kejadian infeksi dan kontrol di masyarakat (vaksinasi BCG). Ada tiga kategori tindakan pengendalian risiko infeksi yaitu administrasi, lingkungan dan perlindungan pernafasan individual (Choudhury, 2012).

Kontrol administratif adalah yang paling penting karena kontrol lingkungan dan perlindungan pernafasan individual berdampak sedikit. Langkah-langkah administratif seperti diagnosis pasien TB secara dini saat datang ke tenaga medis dan memisahkan pasien TB di kamar khusus untuk meminimalkan kemungkinan paparan ke tenaga medis dan pasien lain. Selain itu, edukasi pasien TB untuk batuk secara benar yaitu dengan menutup mulut dan hidung dengan baju di lengan tangan (Choudhury, 2012).

Kontrol lingkungan dilakukan untuk mengurangi konsentrasi percikan dahak di udara. Kontrol lingkungan terdiri dari mengendalikan sumber infeksi dengan menggunakan ventilasi. Tambahan jendela atau bukaan lainnya dapat dianggap menambah ventilasi. Perlindungan pernafasan individual adalah langkah terakhir yang bisa ditempuh untuk melengkapi kontrol administrasi dan kontrol lingkungan. Perlindungan pernafasan individual hanya dipakai oleh mereka yang berisiko tinggi seperti tenaga

medis karena penggunaannya tergolong tidak nyaman. Perlindungan yang bisa dipakai adalah masker N-95. Masker ini dapat menyaring percikan dahak berukuran 1 mikron (Choudhury, 2012).

Aspek lain yang bisa mengurangi risiko infeksi adalah Profilaksis primer. Profilaksis primer dimaksudkan untuk mencegah terjadinya infeksi TB, misalnya pada anak yang baru lahir dari ibu positif dahak. Biasanya isoniazid (INH) diberikan dalam dosis 5mg / kg. Hal ini diberikan sampai tiga bulan. Aspek terakhir dalam pencegahan TB di masyarakat adalah vaksin BCG. Hal ini memberikan tingkat perlindungan yang tinggi terhadap TB masa kanak-kanak seperti miliaria dan TB meningeal (lebih besar dari 80%)(Choudhury, 2012).

2.13 *Mycobacterium* di Air

Isolasi *Mycobacterium tuberculosis* air menimbulkan kemungkinan risiko infeksi dari lingkungan . Keadaan ini lebih lanjut menegaskan kemampuan *Mycobacterium tuberculosis* untuk bertahan hidup di air untuk waktu periode yang panjang. *Mycobacterium tuberculosis* dapat diisolasi dari 11% sampel air pada penelitian di Iran menunjukkan sistem pengairan bisa menjadi sumber infeksi. Mekanisme bagaimana *Mycobacterium tuberculosis* hidup di air masih belum jelas (Velayati *et al.*, 2015). Isolasi *Mycobacterium tuberculosis* dari sampel air dan tanah menimbulkan pertanyaan tentang resiko penularan pada orang-orang yang bertempat tinggal dekat dengan sumber air tersebut (Velayati *et al.*, 2015).

Selain *Mycobacterium tuberculosis*, terdapat berbagai spesies bakteri mikobakterium yang ada di lingkungan (Hruska and Kaevska, 2012). Mikobakterium lingkungan (Non-tuberkulosis) atau mikobacteria atipik yang paling sering ditemukan di air adalah *Mycobacterium avium*,

Mycobacterium fortuitum, *Mycobacterium Chelonae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium gordonae* dan *Mycobacterium xenopi*. Salah satu penemuan organisme di pipa air panas rumah sakit India seperti *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium habana*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium malmoense* (Katoch, 2004).

Sedangkan Kebanyakan *mycobacterium* yang ditemukan di air adalah berasosiasi dengan biofilm, gaya hidup *protozoa-associated* dan resisten terhadap klorin. Sebagian besar mikobacteria yang hidup bebas tidak dapat dianggap sebagai organisme air. Habitat utama mereka adalah tanah basah lebih mungkin, atau air tergenang di kontak dengan tanah. Mikobacteria dapat ditemukan di air. Spesies yang bisa ditemukan di air adalah *Mycobacterium avium*. Mikobacteria yang patogen dapat bertahan di air dengan biofilm selama beberapa minggu (Hruska and Kaevska, 2012).

2.14 PCR

PCR adalah teknik molekular untuk menggandakan potongan DNA dalam tahap berulang (siklus) dalam waktu yang relative singkat. Penggandaan tersebut menggunakan enzim dan sepasang primer bersifat spesifik terhadap DNA target yang akan dilipatgandakan. Sehingga nantinya dapat digunakan untuk keperluan lain yang berkaitan dengan DNA. PCR membutuhkan beberapa komponen antara lain DNA cetakan yaitu potongan DNA yang akan diperbanyak, primer yaitu suatu potongan atau sequence dari oligonukleotida pendek yang dipakai untuk mengawali sintesis DNA, deoksiribonukleotida trifosfat (dNTP), terdiri atas dATP, dCTP, dGTP, dTTP, dan enzim DNA polimerase yaitu enzim yang

berfungsi sebagai katalisis reaksi sintesis rantai DNA, dan senyawa buffer (Tri, 2011).

PCR alat untuk deteksi cepat dan langsung *M. tuberculosis* pada spesimen klinis. Sensitivitasnya secara keseluruhan adalah 55-90% dengan spesifisitas sebesar 99%. Uji ini mempunyai sensitifitas paling tinggi ketika dipakai pada spesimen yang positif pada sediaan apus untuk basil tahan asam. Uji PCR disetujui untuk penggunaan ini pada spesimen sputum yang bersifat positif pada pewarnaan tahan-asam (Jawetz at al, 2004). Dibandingkan dengan pemeriksaan Bakteri Tahan Asam secara mikroskopik, deteksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan teknik PCR memiliki sensitivitas 30%, spesifisitas 80%, dan akurasi 47% (Jasaputra dkk., 2010).

Proses PCR secara berturut-turut terdiri dari denaturasi, annealing, dan ekstensi (Fatchiyah dkk., 2011). Komponen-komponen yang diperlukan pada proses PCR adalah template DNA; sepasang primer, yaitu suatu oligonukleotida pendek yang mempunyai urutan nukleotida yang komplementer dengan urutan nukleotida DNA templat; dNTPs (Deoxynucleotide triphosphates); buffer PCR; magnesium klorida (MgCl₂) dan enzim polimerase DNA. Proses PCR melibatkan beberapa tahap yaitu pra-denaturasi DNA template, denaturasi DNA template, penempelan primer pada template (annealing), pemanjangan primer (extension) dan pemantapan (postextension). Tahap denaturasi DNA template sampai dengan pemanjangan primer (extension) merupakan tahapan berulang (siklus), di mana pada setiap siklus terjadi duplikasi jumlah DNA (Pao et al., 1990).

Beberapa pasang primer yang spesifik untuk mendeteksi strain H37Rv *Mycobacterium tuberculosis* adalah Pt3 dan Pt6 serta Pt8 dan Pt9

menghasilkan sekwens nukleotida yang terletak pada 245 bp, 188 bp dan 541 bp (Sudrajat dan lina, 1996). Primer Tr 8 dan Tr 9 bisa digunakan sebagai inner primer dalam deteksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan metode PCR (Meghdadi *et al.*, 2015)

