

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Tuberkulosis Paru**

##### **2.1.1. Pengertian Tuberkulosis Paru**

Tuberkulosis penyakit yang disebabkan *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis biasanya menyerang paru, kemudian menyerang kesemua bagian tubuh. Infeksi biasanya terjadi 2-10 minggu. setelah 10 minggu, klien akan muncul manifestasi penyakit gangguan, ketidakefektifan respons imun. Proses aktivasi dapat berkepanjangan ditandai dengan remisi panjang ketika penyakit dicegah, hanya diikuti oleh periode aktivitas yang diperbarui (Setiyowati et al., 2020)

Menurut Dewi (2019) Tuberkulosis (TB) paru merupakan infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang menyerang jaringan parenkim paru. *Mycobacterium tuberculosis* termasuk bakteri aerob yang sering menginfeksi jaringan yang memiliki kandungan oksigen tinggi. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan batang tahan asam gram positif, serta dapat diidentifikasi dengan pewarnaan asam yang secara mikroskopi disebut Basil Tahan Asam (BTA). Dinding sel *M. Tuberculosis* kaya lipid dan lapisan tebal peptidoglikan yang mengandung asam mikolik yang menyebabkan pertumbuhan *mycobacterium tuberculosis* menjadi lambat.

##### **2.1.2. Gejala klinis TB paru**

Menurut laporan kasus tentang *hemoptoe e.c* tuberkulosis paru dengan diabetes mellitus 2, seseorang ditetapkan sebagai penderita tuberkulosis paru apabila

ditemukan gejala klinik pada dirinya. Gejala klinik tuberkulosis dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu :

1. Gejala respiratorik yaitu :

- a. Batuk lebih dari 3 minggu,
- b. Batuk darah,
- c. Sesak nafas,
- d. dan nyeri dada.

2. Gejala sistemik yaitu :

- a. Demam,
- b. Malaise,
- c. Keringat malam,
- d. Anoreksia,
- e. dan berat badan menurun. (Fitria Dianawati, 2015).

### **2.1.3. Insiden Tuberkulosis Paru**

TB merupakan satu dari 10 penyebab kematian dan penyebab utama agen infeksius. Di tahun 2017, TB menyebabkan sekitar 1,3 juta kematian (rentang, 1,2-1,4 juta) di antara orang dengan HIV negatif dan terdapat sekitar 300.000 kematian karena TB (rentang, 266.000-335.000) di antara orang dengan HIV positif. Diperkirakan terdapat 10 juta kasus TB baru (rentang, 9-11 juta) setara dengan 133 kasus (rentang, 120-148) per 100.000 penduduk.

Secara global, insiden TB per 100.000 penduduk turun sekitar 2% per tahun. Regional yang paling cepat mengalami penurunan di tahun 2013- 2017 adalah regional WHO Eropa (5% per tahun) dan regional WHO Afrika (4% per tahun). Di tahun tersebut, penurunan yang cukup signifikan (4-8% per tahun)

terjadi di Afrika Selatan misalnya Eswatini, Lesotho, Namibia, Afrika Selatan, Zambia, Zimbabwe), dan perluasan pencegahan dan perawatan TB dan HIV, dan di Rusia (5% per tahun) melalui upaya intensif untuk mengurangi beban TB.

Di tingkat global, di tahun 2017 terdapat sekitar 558.000 kasus baru (rentang, 483.000-639.000) TB rifampisin resistan di mana hampir separuhnya ada di tiga negara yaitu India (24%), China (13%), dan Rusia (10%). Di antara kasus TB RR, diperkirakan 82% kasus tersebut adalah TB MDR. Secara global, 3.6% kasus TB baru dan 17% kasus TB pengobatan ulang merupakan kasus TB MDR/RR.

Jumlah kematian absolute karena TB di antara HIV negative diperkirakan turun mencapai 29% sejak tahun 2000 (dari 1,8 juta di tahun 2000 menjadi 1,3 juta di tahun 2017) dan turun sebesar 5% sejak tahun 2015. Sementara itu, jumlah kematian TB pada HIV positif telah mengalami penurunan sebesar 44% sejak tahun 2000 (dari 534.000 di tahun 2000 menjadi 300.000 di tahun 2017) dan turun menjadi 20% sejak tahun 2015.

Pada 2017, estimasi terbaik proporsi penderita TB yang meninggal karena penyakit (*case fatality rate/CFR*) adalah 16%, turun dari 23% di tahun 2000. CFR harus turun hingga 10% pada tahun 2020 untuk mencapai tahap pertama *End TB Strategy*. Ada cukup banyak variasi capaian CFR, mulai dari kurang dari 5% di beberapa negara hingga lebih dari 20% di sebagian besar negara di regional WHO Afrika. Hal ini menunjukkan ketidaksetaraan di antara negara-negara dalam mengakses diagnosis dan pengobatan TB.

WHO memperkirakan insiden tahun 2017 sebesar 842.000 atau 319 per 100.000 penduduk sedangkan TB-HIV sebesar 36.000 kasus per tahun atau 14 per 100.000 penduduk. Kematian karena TB diperkirakan sebesar 107.000 atau 40 per

100.000 penduduk, dan kematian TB-HIV sebesar 9.400 atau 3,6 per 100.000 penduduk.

Dengan insiden sebesar 842.000 kasus per tahun dan notifikasi kasus TB sebesar 569.899 kasus maka masih ada sekitar 32% yang belum ternotifikasi baik yang belum terjangkau, belum terdeteksi maupun tidak dilaporkan. Dari angka insiden ini dilakukan perhitungan beban TB di masing-masing provinsi dan kabupaten/kota. Untuk perhitungan beban TB di tingkat kabupaten/kota, Ditjen P2P telah menerbitkan Buku Panduan Penentuan Beban dan Target Cakupan Penemuan dan Pengobatan Tuberkulosis di Indonesia Tahun 2019-2024.

WHO memperkirakan ada 23.000 kasus MDR/RR di Indonesia. Pada tahun 2017 kasus TB yang tercatat di program ada sejumlah 442.000 kasus yang mana dari kasus tersebut diperkirakan ada 8.600-15.000 MDR/RR TB, (perkiraan 2,4% dari kasus baru dan 13% dari pasien TB yang diobati sebelumnya), tetapi cakupan yang diobati baru sekitar 27,36%.

#### **2.1.4. Klasifikasi Tuberculosis**

a. Klasifikasi berdasarkan organ tubuh yang terkena:

1) Tuberculosis paru

Tuberculosis paru adalah tuberculosis yang menyerang jaringan (parenkim) paru. tidak termasuk pleura (selaput paru) dan kelenjar pada hilus.

2) Tuberculosis ekstra paru

Tuberculosis ekstra paru adalah tuberculosis yang menyerang organ tubuh lain selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung

(pericardium), kelenjar limfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin, dan lain-lain.

b. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan dahak mikroskopis, yaitu pada TB Paru:

1) Tuberkulosis paru BTA positif

- a. Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif.
- b. 1 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto toraks dada menunjukkan gambaran tuberculosis.
- c. 1 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan biakan kuman TB positif.
- d. 1 atau lebih spesimen dahak hasilnya positif setelah 3 spesimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya hasilnya BTA negatif dan tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT.

2) Tuberkulosis paru BTA negative

Kasus yang tidak memenuhi definisi pada TB paru BTA positif. Kriteria diagnostik TB paru BTA negatif harus meliputi:

- a. Minimal 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA negative
- b. Foto toraks abnormal menunjukkan gambaran tuberculosis
- c. Tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT. d) Ditentukan (dipertimbangkan) oleh dokter untuk diberi pengobatan

c. Klasifikasi berdasarkan tingkat keparahan penyakit.

1) TB paru BTA negatif foto toraks positif

dibagi berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya, yaitu bentuk berat dan ringan. Bentuk berat bila gambaran foto toraks memperlihatkan gambaran kerusakan paru yang luas (misalnya proses “far advanced”), dan atau keadaan umum pasien buruk.

2) TB ekstra-paru dibagi berdasarkan pada tingkat keparahan penyakitnya, yaitu:

- a. TB ekstra paru ringan, misalnya: TB kelenjar limfe, pleuritis eksudativa unilateral, tulang (kecuali tulang belakang), sendi, dan kelenjar adrenal.
- b. TB ekstra-paru berat, misalnya: meningitis, milier, perikarditis peritonitis, pleuritis eksudativa bilateral, TB tulang belakang, TB usus, TB saluran kemih dan alat kelamin (Retno Asti, 2005)

### **2.1.5. Diagnosis Tuberkulosis**

#### **1. Pemeriksaan Fisis**

Seseorang diduga menderita TB paru apabila terdapat batuk lebih dari 2 atau 3 minggu dengan produksi sputum dan penurunan berat badan. Gejala klinis pada pasien dengan TB paru terbagi 2, yaitu gejala respirasi dan konstitusi. Gejala respirasi diantaranya sakit dada, hemoptisis dan sesak nafas, sedangkan gejala konstitusi (sistemik) adalah demam, keringat malam, cepat lelah, kehilangan nafsu makan, amenore sekunder. Tidak ada kelainan spesifik yang ditemukan pada pemeriksaan fisik TB paru. Didapatkan gejala umum seperti demam, takikardi, jari clubbing. Pemeriksaan dada mungkin didapatkan crackles, mengi, suara nafas bronkial dan amforik.

**Table 1 Penemuan pada Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik Pasien Tuberkulosis**

<b>No.</b>	<b>Penemuan</b>	<b>Keterangan</b>
<b>I</b>	<b>Anamnesis</b>	
1.	Riwayat terpapar tuberkulosis, riwayat terinfeksi tuberkulosis, atau riwayat mendapat tuberkulosis	Pasien dengan risiko terpapar tuberkulosis memiliki risiko lebih besar untuk terkena tuberkulosis.
2.	Riwayat terinfeksi HIV atau kondisi medis lain yang dapat meningkatkan risiko terinfeksi tuberkulosis.	Penderita HIV dengan infeksi tuberkulosis laten memiliki risiko 100 kali lebih tinggi untuk berkembang menjadi infeksi aktif.
3.	Demam	Jarang terjadi pada penderita yang lanjut usia. Tidak adanya demam tidak dapat menyingkirkan tuberkulosis.
4.	Lemah badan	
5.	Keringat malam	Gejala ini hanya dapat muncul pada tuberkulosis yang berlangsung lama.
6.	Batuk	Merupakan gejala yang paling sering terjadi pada penderita TB paru. Penderita dengan TB ekstra pulmonal saja sering kali tidak memiliki gejala ini.
<b>II</b>	<b>Pemeriksaan Fisik</b>	
1.	Gejala sistemik	Dapat muncul gejala demam, penurunan berat badan, dan lemah badan
2.	Berat badan	Penurunan berat badan lebih sering ditemukan pada TB yang telah berjalan lama.
3.	Tenggorokan	Dapat ditemukan suara serak.

4.	Kelenjar Getah Bening	KGB dapat teraba
5.	Paru - paru	Dapat ditemukan adanya rales, tanda-tanda konsolidasi atau penemuan lain yang sejalan dengan efusi pleura (termasuk nyeri pleuritik)
6.	Jantung	Takikardi, peningkatan tekanan vena dan bunyi friction rub dapat muncul pada penderita TB.
7.	Abdomen	Asites, dinding abdomen seperti adonan roti, adanya massa intraabdomen, dan hepatosplenomegali dapat ditemukan pada TB diseminata atau TB abdomen.
8.	Muskuloskeletal	Pembengkakan sendi, pembentukan gibus yang nyeri terlokalisir dapat juga ditemukan pada penderita tuberkulosis.
9.	Neurologis	Perilaku yang abnormal, nyeri kepala dan kejang.

## 2. Pemeriksaan Laboratorium

### a. Darah

Pada saat tuberkulosis baru mulai (aktif) akan didapat jumlah leukosit yang sedikit meninggi dengan hitung jenis pergeseran kekiri.

### b. Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM)

Pemeriksaan tes cepat molekuler dengan metode Xpert MTB/RIF. TCM merupakan sarana untuk penegakan diagnosis, namun tidak dapat dimanfaatkan untuk evaluasi hasil pengobatan.



c. Sputum

Untuk pemeriksaan BTA sediaan mikroskopis biasa dengan sediaan biakan, bahan-bahan selain sputum dapat juga diambil dari bilasan bronkus, jaringan paru, pleura, cairan pleura, cairan lambung, jaringan kelenjar, cairan serebrospinal, urine dan tinja.

d. Pemeriksaan dengan biakan

Pemeriksaan biakan dapat dilakukan dengan media padat (*Lowenstein-Jensen*) dan media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis (M.tb)*.

Setelah penanaman 4-6 minggu sputum dalam medium biakan, koloni kuman tuberkulosis mulai tampak. Bila setelah 8 minggu penanaman koloni tidak juga tampak, biakan dinyatakan negatif.

e. Tes *tuberculin*

Pemeriksaan ini masih banyak dipakai untuk membantu menegakkan diagnosa tuberkulosis terutama pada anak-anak (balita). Biasanya dipakai tes Mantoux yakni dengan menyuntikkan 0,1 cc tuberkulin 10 PPD (*Purified Protein Derivative*). Tes tuberkulin hanya menyatakan apakah seseorang individu sedang atau pernah mengalami infeksi *M. Tuberculosis*, *M. Bovis*, vaksinasi BCG dan *Mycobacteria* patogen lainnya (Hermayudi, 2017).

### 3. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan standar ialah foto toraks PA. Pemeriksaan lain atas indikasi : foto lateral, top-lordotik, oblik, CT-Scan. Pada pemeriksaan foto toraks, tuberkulosis dapat memberi gambaran bermacam-macam bentuk (multiform).

Gambaran radiologik yang dicurigai sebagai lesi TB aktif :

- 1) Bayangan berawan / nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah
- 2) Kaviti, terutama lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau nodular
- 3) Bayangan bercak milier
- 4) Efusi pleura unilateral (umumnya) atau bilateral (jarang)

Gambaran radiologik yang dicurigai lesi TB inaktif :

- 1) Fibrotik
- 2) Kalsifikasi
- 3) Schwarte atau penebalan pleura



### 4. Pemeriksaan *Polymerase chain reaction* (PCR)

Pemeriksaan PCR adalah teknologi canggih yang dapat mendeteksi DNA, termasuk DNA *M.tuberculosis*. Salah satu masalah dalam pelaksanaan teknik ini adalah kemungkinan kontaminasi. Cara pemeriksaan ini telah cukup banyak dipakai, kendati masih memerlukan ketelitian dalam pelaksanaannya.

Hasil pemeriksaan PCR dapat membantu untuk menegakkan diagnosis sepanjang pemeriksaan tersebut dikerjakan dengan cara yang benar dan sesuai

standar internasional. Apabila hasil pemeriksaan PCR positif sedangkan data lain tidak ada yang menunjang ke arah diagnosis TB, maka hasil tersebut tidak dapat dipakai sebagai pegangan untuk diagnosis TB. Pada pemeriksaan deteksi *M.tuberculosis* tersebut diatas, bahan / spesimen pemeriksaan dapat berasal dari paru maupun ekstraparu sesuai dengan organ yang terlibat.

#### **2.1.6. Pengobatan dengan Obat Anti Tuberkulosis (OAT)**

Obat anti-tuberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB. Pengobatan TB merupakan salah satu upaya paling efisien untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari bakteri penyebab TB.

Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip:

- a) Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan OAT yang tepat mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi
- b) Diberikan dalam dosis yang tepat
- c) Ditelan secara teratur dan diawasi secara langsung oleh PMO (pengawas menelan obat) sampai selesai masa pengobatan.
- d) Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang cukup terbagi dalam tahap awal serta tahap lanjutan untuk mencegah kekambuhan.

Tahapan pengobatan TB terdiri dari 2 tahap, yaitu :

- a. Tahap awal, pengobatan diberikan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap ini adalah dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resistan sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pengobatan tahap awal pada semua pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan. Pada umumnya dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya penyulit,

daya penularan sudah sangat menurun setelah pengobatan selama 2 minggu pertama.

b. Tahap lanjutan, pengobatan tahap lanjutan bertujuan membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, khususnya kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Durasi tahap lanjutan selama 4 bulan. Pada fase lanjutan seharusnya obat diberikan setiap hari (Kemenkes, 2020)

Obat anti-tuberkulosis (TB) digolongkan menjadi 5 kelompok berdasarkan bukti efikasi, potensi, kelas obat dan pengalaman penggunaannya (WHO, 2010). Semua obat lini pertama memiliki standar singkatan dengan 3 huruf atau 1 huruf. Daftar kelompok obat tersebut dapat dilihat pada tabel 2 berikut.

**Table 2 Kelompok obat anti-TB**

Obat anti-TB lini Pertama	Kelompok 1 Oral: isoniazid (INH/H), rifampisin/rifampin (RIF/R), pirazinamid (PZA/Z), etambutol (EMB/E), rifapentin (RPT/P) atau rifabutin (RFB)
Obat anti-TB lini kedua	Kelompok 2 Aminoglikosida injeksi: streptomisin (STM/S), kanamisin (Km), amikasin (Amk). Polipeptida injeksi: kapreomisin (Cm), viomisin (Vim)
	Kelompok 3 Fluoroquinolon oral dan injeksi: ciprofloksasin (Cfx), levofloksasin (Lfx), moxifloksasin (Mfx), ofloksasin (Ofx), gatifloksasin (Gfx)
	Kelompok 4 Oral: asam para-aminosalisilat (Pas), sikloserin (Dcs), terizidon (Trd), etionamid (Eto), protionamid (Pto),

Obat anti-TB lini ketiga	Kelompok 5 Clofazimin (Cfz), linezolid (Lzd), amoksisilin plus klavulanat (Amx/Clv), imipenem plus cilastatin (Ipm/Cln), klaritomisin (Clr).
--------------------------	--

### 2.1.7.Pencegahan TB Paru

Gunakan masker mulut yang bersih, dan gantilah setiap yang digunakan. Bila tidak menggantikan masker, maka penyakit akan bersarang dimasker dan semakin memperburuk keadaan kalian. Jangan meludah sembarangan tempat. Hal ini bisa mencegah terjadinya penularan terhadap orang-orang di sekitar kita. Hindarilah pada tempat yang terlalu dingin untuk kalian, Konsumsi makanan yang baik dan sehat. Makanan yang mengandung karbohidrat, dan protein. Jangan konsumsi makanan yang tidak bersih dan makanan yang mengandung racun, sangat berbahaya bagi kondisi kalian. Penyakit TBC akan lebih mudah menyebar luas jika penderita berada diruang tertutup dan dimana udara tidak bisa bergerak dengan bebas. Karena itu, usahakan ventilasi kamar atau rumah baik, dan buka jendela agar sirkulasi udara berjalan dengan lancar. Bagi penderita, segeralah berobat ke dokter atau rumah sakit terdekat. Agar segera ditangani dan agar penyakit TBC Tidak semakin parah (Tjand. Y. A. 2013).

### 2.1.8.Kriteria Kesembuhan

- Pasien yang telah menyelesaikan pengobatan sesuai pedoman pengobatan TB tanpa bukti terdapat kegagalan
- Hasil biakan telah negatif minimal 3 kali berturut-turut dengan jarak pemeriksaan minimal 30 hari selama tahap lanjutan.

- Tidak adanya lagi gejala-gejala seperti batuk , demam, kehilangan nafsu makan dan penurunan berat badan.

### **2.1.9. Tuberkulosis Resistan Obat**

Resistensi kuman *M.tuberculosis* terhadap OAT adalah keadaan saat kuman tersebut sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan OAT. TB resistan obat (TB-RO) pada dasarnya adalah suatu fenomena “buatan manusia”, sebagai akibat dari pengobatan pasien TB yang tidak adekuat maupun penularan dari pasien TB-RO.

a) Kategori resistansi terhadap obat anti TB (OAT) Resistansi kuman *M. tuberculosis* terhadap OAT adalah keadaan saat kuman sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan OAT. Terdapat 5 kategori resistansi terhadap obat anti TB, yaitu:

- 1) Monoresistance: Resistan terhadap salah satu OAT, misalnya resistan isoniazid (H).
- 2) Polyresistance: Resistan terhadap lebih dari satu OAT, selain kombinasi isoniazid (H) dan rifampisin (R), misalnya resistan isoniazid dan etambutol (HE), rifampisin etambutol (RE), isoniazid etambutol dan streptomisin (HES), rifampisin etambutol dan streptomisin (RES).
- 3) Multi-drug resistance (MDR): Resistan terhadap isoniazid dan rifampisin, dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain, misalnya resistan HR, HRE, HRES.
- 4) Pre-extensive drug resistance (pre-XDR): TB MDR disertai resistansi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon atau salah satu dari OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, kanamisin dan amikasin).

- 5) Extensive drug resistance (XDR) TB MDR disertai resistansi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon dan salah satu dari OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, kanamisin dan amikasin).
  - 6) TB resistan rifampisin (TB RR): Resistan terhadap rifampisin (monoresistan, poliresistan, TB MDR, TB XDR) yang terdeteksi menggunakan metode fenotip atau genotip dengan atau tanpa resistan OAT lainnya.
- b) Kriteria terduga TB resistan obat Terduga TB-RO adalah semua orang yang mempunyai gejala TB dengan satu atau lebih kriteria di bawah ini yaitu:
- 1) Pasien TB gagal pengobatan kategori 2
  - 2) Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan
  - 3) Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua minimal selama 1 bulan
  - 4) Pasien TB pengobatan kategori 1 yang gagal
  - 5) Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi
  - 6) Pasien TB kasus kambuh (relaps), kategori 1 dan kategori 2
  - 7) Pasien TB yang kembali setelah loss to follow-up (lalai berobat/default)
  - 8) Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB RO
  - 9) Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak respons secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT (bila penegakan diagnosis awal tidak menggunakan TCM).

Pasien dengan salah satu atau lebih dari kriteria di atas merupakan pasien dengan risiko tinggi terhadap TB RO dan harus segera dilanjutkan dengan penegakan diagnosis. Pasien yang memenuhi salah satu kriteria terduga TB RO harus segera dirujuk secara sistematis ke fasyankes TCM untuk dilakukan pemeriksaan TCM. Bila hasil pemeriksaan TCM menunjukkan hasil resistan terhadap rifampisin maka dilanjutkan dengan uji kepekaan *M. tuberculosis*. Pasien TB kasus baru yang hasil TCM menunjukkan TB-RR maka pemeriksaan TCM perlu dilakukan sekali lagi untuk memastikan diagnosisnya (Kemenkes 2020)

#### **2.1.10. Pengobatan pada Pasien TB Resistensi OAT**

Pengobatan TBC RO harus bisa dimulai dalam waktu 7 (tujuh) hari setelah diagnosis pasien ditegakkan. Pengobatan untuk pasien TBC RO diberikan dengan rawat jalan (*ambulatory*) sejak awal dan diawasi setiap hari secara langsung oleh Pengawas Menelan Obat (PMO). Sesuai dengan rekomendasi WHO tahun 2020, pengobatan TBC RO di Indonesia saat ini menggunakan paduan tanpa obat injeksi, yang terbagi menjadi dua paduan pengobatan jangka pendek (9–11 bulan) dan paduan pengobatan jangka panjang (18–20 bulan).

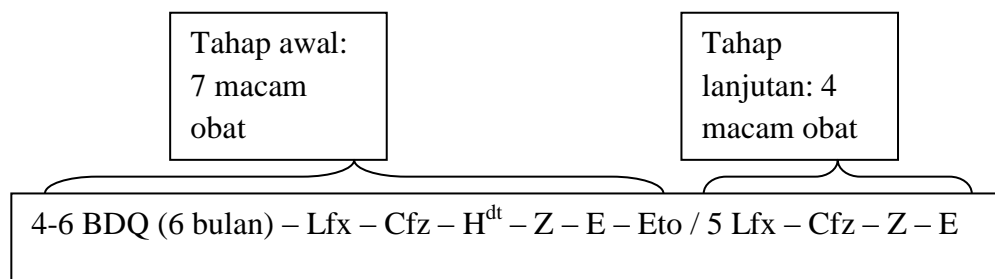
##### **1. Paduan Pengobatan TBC RO Jangka Pendek**

Pada tahun 2019, WHO mengeluarkan rekomendasi terkait penggunaan paduan pengobatan TBC resistan obat tanpa injeksi, dimana obat injeksi kanamisin atau kapreomisin digantikan dengan obat bedaquiline. Penggunaan obat tersebut diketahui berkaitan dengan hasil pengobatan yang buruk, sehingga kedua obat injeksi ini tidak lagi dipakai dalam pengobatan TBC RO. Kriteria pasien TBC RR/ MDR yang bisa mendapatkan paduan ini ialah sebagai berikut :



- a. Tidak resistan terhadap fluorokuinolon
- b. Tidak ada kontak dengan pasien TBC pre/XDR
- c. Tidak pernah mendapat OAT lini kedua selama  $\geq 1$  bulan
- d. Tidak ada resistansi atau dugaan tidak efektif terhadap OAT pada paduan jangka pendek (kecuali resistan INH dengan mutasi inhA atau katG)
- e. Tidak sedang hamil atau menyusui
- f. Bukan kasus TBC paru berat: TBC dengan kavitas, kerusakan parenkim paru yang luas
- g. Bukan kasus TBC ekstraparu berat: TBC meningitis, osteoarticular, efusi pericardial atau TBC abdomen
- h. Pasien TBC RO dengan HIV (paru dan ekstraparu)
- i. Anak usia lebih dari 6 tahun

Pasien TBC RR/MDR yang tidak memenuhi kriteria di atas akan mendapatkan pengobatan TBC RO dengan paduan jangka panjang. Paduan pengobatan TBC RO jangka pendek tanpa injeksi terdiri dari 7 jenis obat pada tahap awal dan 4 jenis obat pada tahap lanjutan, dengan komposisi sebagai berikut:



## Paduan Pengobatan TBC RO Jangka Panjang

Kriteria pasien TBC RO yang diberikan paduan jangka panjang tanpa injeksi yaitu:

- a. Pasien TBC RR/ MDR dengan resistansi terhadap florokuinolon (TBC pre-XDR)
- b. Pasien TBC XDR
- c. Pasien gagal pengobatan jangka pendek sebelumnya
- d. Pasien TBC RO yang pernah mendapatkan OAT lini kedua selama 1 bulan
- e. Pasien TBC RR/ MDR yang terbukti atau diduga resistan terhadap bedaquiline, clofazimine atau linezolid
- f. Pasien TBC MDR dengan hasil LPA terdapat mutasi pada inhA dan katG
- g. Pasien TBC RR/MDR paru dengan lesi luas, kavitas bilateral
- h. Pasien TBC RR/MDR ekstra paru berat atau dengan komplikasi (yang harus diobati jangka panjang), seperti meningitis, osteoarticular, efusi pericardial, TBC abdomen
- i. Pasien TBC RO dengan kondisi klinis tertentu (misalnya alergi berat / intoleran terhadap obat utama pada paduan jangka pendek
- j. Ibu hamil, menyusui

Langkah penyusunan paduan jangka panjang berdasarkan rekomendasi WHO tahun 2020 dan dapat dilihat pada tabel 3.

**Table 3 Pengelompokan Obat**

Kelompok Obat	Nama Obat
Grup A Pilih semua (tiga) obat	Levofloxacin (Lfx) atau Moxifloxacin (Mfx)
	Bedaquiline (Bdq)
	Linezolid (Lzd)
Grup B Pilih semua (dua) obat	Clofazimine (Cfz)

Grup C Apabila jumlah obat dari grup A + B belum mencukupi 5 jenis obat, maka tambahkan 1 atau lebih obat dari grup C untuk melengkapi paduan pengobatan	Sikloserin (Cs)
	Etambutol (E)
	Delamanid (Dlm)
	Pirazinamid (Z)
	Imipenem-clastatin (Ipm-Cln) atau Meropenem (Mpm)
	Amikasin (Am) atau Streptomisin (S)*
	Etionamid (Eto) atau Protionamid (Pto)
P-asam aminosalisilat (PAS)	

Paduan pengobatan TBC RO jangka panjang harus menyesuaikan dengan riwayat pengobatan dan kondisi klinis pasien (termasuk hasil uji kepekaan OAT lini kedua yang tersedia, riwayat intoleransi terhadap penyakit, dan adanya penyakit komorbid yang dapat menyebabkan interaksi OAT dengan obat lain yang juga dikonsumsi).

## 2.2. Leukosit

Leukosit merupakan komponen sel darah putih yang merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh yang berperan membantu tubuh melawan berbagai penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus maupun bakteri, salah satunya yaitu penyakit *Tuberculosis* yang disebabkan oleh *Mycobacterium.Tuberculosis* ada beberapa jenis leukosit yaitu Eosinofil, Basofil, Neutrofil, Limosit dan Monosit. Salah satu jenis Leukosit yang berperan sebagai makrofag untuk membantu tubuh melawan infeksi yang disebabkan oleh virus maupun bakteri yaitu Monosit. Fungsi sel darah putih sebagai sistem pertahanan dan kekebalan tubuh. Leukosit mempertahankan kekebalan tubuh dengan cara membunuh dan memakan mikroorganisme serta zat asing yang masuk ke dalam tubuh. Leukosit dibentuk pada sumsum tulang dan juga kelenjar limfe (Kiswari, 2014).

### 2.2.1. Fungsi Leukosit

Fungsi sel leukosit adalah melindungi tubuh terhadap infeksi mikroorganisme, selain itu juga membantu menghasilkan substansi yang membantu penyerangan terhadap benda asing dan juga menghasilkan antibodi untuk melawan dan membunuh mikroorganisme yang memapar tubuh. Beberapa jenis leukosit yang bergranula atau granulosit memiliki enzim yang dapat memecah protein yang akan merusak jaringan yang hidup. Dengan memfagosit mikroorganisme atau benda asing yang masuk melalui luka, maka jaringan yang mengalami luka dapat sembuh dengan cepat. salah satu jenis sel leukosit yang berpindah pindah dari satu jaringan ke jaringan lain untuk membersihkan dan mengangkut sel-sel mati adalah monosit.

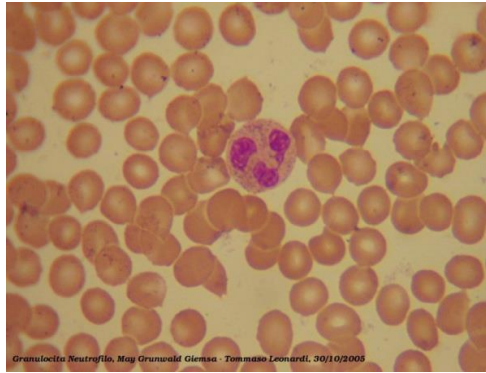
### 2.2.2. Jenis-Jenis Leukosit

Sel leukosit terdiri atas beberapa jenis sel darah sebagai berikut .

#### 1. Granulosit

Memiliki granula kecil di dalam protoplasmanya, memiliki diameter sekitar 10-12 mikron. Berdasarkan pewarnaan granula, granulosit terbagi menjadi tiga kelompok berikut ini.

- a. Neutrofil : granula yang tidak berwarna mempunyai inti sel yang terangkai, kadang seperti terpisah-pisah, protoplasmanya banyak berbintik-bintik halus/granula, serta banyaknya sekitar 60-70%.



**Gambar 1 Sel Neutrofil Segmen**

- b. Eosinofil : granula berwarna merah dngan pewarnaan asam, ukuran dan bentuknya hampir sama dengan neutrofil, tetapi granula dalam sitoplasmanya lebih besar, banyaknya kira-kira 1-3%.



**Gambar 2 Sel Eosinofil**

- c. Basofil : granula berwarna biru dengan pewarnaan basa, sel ini lebih kecil daripada eosinofil, tetapi mempunyai inti yang bentuknya teratur, di dalam protoplasmanya terdapat granulagranula yang besar, banyaknya kira-kira 0,5% disumsum merah.



**Gambar 3 Sel Basofil**

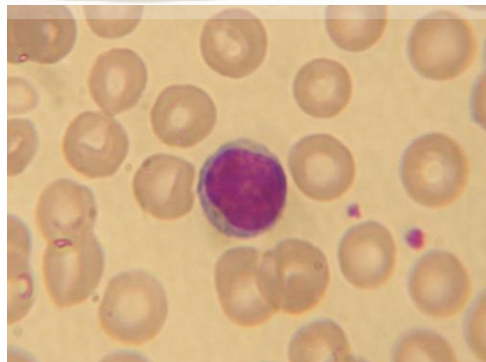
Neutrofil, eosinofil, dan basofil berfungsi sebagai fagosit untuk mencerna dan menghancurkan mikroorganisme dan sisa-sisa sel. Selain itu, basofil bekerja sebagai sel mast dan mengeluarkan peptida vasoaktif.

## 2. Agranulosit

Agranulosit terdiri atas limfosit dan monosit.

### a. Limfosit

Limfosit memiliki nukleus besar bulat dengan menempati sebagian besar sel limfosit berkembang dalam jaringan limfe. Ukuran bervariasi dari 7 sampai dengan 15 mikron. Banyaknya 20-25% dan fungsinya membunuh dan memakan bakteri yang masuk ke dalam jaringan tubuh.



**Gambar 4 Sel Limfosit**

Limfosit ada 2 macam, yaitu limfosit T dan limfosit B.

1) Limfosit T

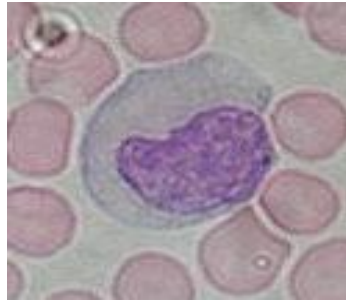
Limfosit T meninggalkan sumsum tulang dan berkembang lama, kemudian bermigrasi menuju ke timus. Setelah meninggalkan timus, sel-sel ini beredar dalam darah sampai mereka bertemu dengan antigen-antigen dimana mereka telah diprogram untuk mengenalinya. Setelah dirangsang oleh antigennya, sel-sel ini menghasilkan bahan-bahan kimia yang menghancurkan mikroorganisme dan memberitahu sel-sel darah putih lainnya bahwa telah terjadi infeksi.

2) Limfosit B

Limfosit B terbentuk di sumsum tulang lalu bersirkulasi dalam darah sampai menjumpai antigen di mana mereka telah diprogram untuk mengenalinya. Pada tahap ini, limfosit B mengalami pematangan lebih lanjut dan menjadi sel plasma serta menghasilkan antibody.

b. Monosit

Ukurannya lebih besar dari limfosit, protoplasmanya besar, warna biru sedikit abu-abu, serta mempunyai bintik-bintik sedikit kemerahan. Inti selnya bulat atau panjang. Monosit dibentuk di dalam sumsum tulang, masuk ke dalam sirkulasi dalam bentuk imatur dan mengalami proses pematangan menjadi makrofag setelah masuk ke jaringan. Fungsinya sebagai fagosit. Jumlahnya 2-8% dari total komponen yang ada di sel darah putih (Handayani dan Sulisty).)



**Gambar 5 Sel Monosit**

### **2.2.3.Pemeriksaan Jumlah Leukosit**

Ada 2 metode pemeriksaan jumlah leukosit, yaitu :

1. Metode manual, menggunakan kamar hitung *improved neubauer* dan menggunakan sediaan apus darah
2. Metode automatic, menggunakan *hematology analyzer*

### **2.3.Hubungan Limfosit dan Monosit dengan Penderita Tuberkulosis**

Limfosit berfungsi untuk memproduksi antibody lalu berinteraksi dengan antigen (infeksi). Limfosit T akan mulai berkenalan dengan basil tuberkulosis untuk pertama kalinya, dan akan menjadi limfosit yang tersensitisasi. Basil yang berkembang bebas membuat limfosit T yang tersensitisasi ini akan mengeluarkan berbagai jenis limfokin yang mempunyai fungsi untuk merangsang limfosit dan makrofag untuk membunuh basil tuberkulosis (Herawati, 2013).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Siskia Azizah tentang hitung jumlah limfosit dan monosit pada pasien tuberkulosis paru yang sedang melakukan pengobatan di Puskesmas Poasia Anduonohu Kota Kendari pada tahun 2018 didapat hasil bahwa dari 20 pasien terdapat 75% dengan kadar limfosit normal, 10% didapat hasil limfopenia dan 15% didapat hasil limfositosis. Pada penelitian



yang dilakukan oleh Catur Ayu Aprilia tentang kadar sel limfosit pada penderita tuberkulosis paru primer di UPT Puskesmas Blooto kota Mojokerto pada Tahun 2017 didapat hasil bahwa dari 10 pasien terdapat 60% dengan keadaan limfopenia dan 40% dengan kadar limfosit normal tidak ada satupun penderita dengan limfositosis. Dan pada penelitian yang dilakukan Maynanda Rojasari tentang pemeriksaan sel limfosit pada penderita TB paru yang sedang menjalani pengobatan di puskesmas Sentosa Baru Medan pada tahun 2017 didapat hasil bahwa dari 22 sampel yang diperiksa terdapat 32% sampel dalam keadaan limfositosis dan 68% sampel dalam limfosit normal.

*Mycobacterium tuberculosis* yang dijumpai banyak dalam tubuh menyebabkan pelepasan komponen toksik kuman kedalam jaringan induksi hipersensitif seluler yang kuat dan respon yang meningkat terhadap antigen bakteri yang menimbulkan kerusakan jaringan, dan menyebarkan kuman lebih lanjut. Akhirnya populasi sel supresor yang jumlahnya banyak akan muncul menimbulkan energi prognosis tidak baik. Perjalanan dan interaksi imunologis dimulai ketika makrofag bertemu dengan kuman tuberkulosis, memprosesnya lalu menyajikan antigen kepada limfosit. Dalam keadaan normal, infeksi tuberkulosis merangsang limfosit T untuk mengaktifkan makrofag sehingga dapat lebih efektif membunuh kuman (Oehadian, 2003).

Persentase limfosit relatif normalnya yaitu 20-40% dari hitung jenis leukosit. Limfositosis adalah peningkatan limfosit pada hitung jenis leukosit diatas 40%. Dimana peningkatan limfosit ini disebabkan oleh infeksi akut dan kronis tertentu. Infeksi kronik yang dapat menyebabkan limfositosis salah satunya adalah tuberkulosis. Limfositosis pada tuberkulosis terjadi karena adanya aktivitas dan

ploriferasi sel limfosit T yang berperan dalam imunitas selular terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (Ahzahra, 2017).

Monosit berperan penting dalam respon imun pada infeksi TB sehingga saat bakteri penyebab penyakit TB ini masuk ke dalam tubuh, monosit memperbanyak diri untuk memfagositkannya. Bakteri penyebab penyakit TB ini memiliki fosfolipid pada selnya, sehingga sebagian fosfolipid mengalami degradasi oleh sel monosit dan makrofag yang ada di dalam jaringan yang menyebabkan transformasi sel-sel tersebut menjadi sel epiteloid. Monosit merupakan sel utama dalam pembentukan tuberkel. Aktivasi pembentukan tuberkel ini dapat tergambar dengan adanya monositosis di dalam darah. Adanya monositosis menunjukkan prognosis yang kurang baik. Dalam pemantauan perjalanan penyakit dapat digunakan rasio monosit: limfosit. Pada keadaan normal jumlah rasio antara 0,3-1 atau kurang, sedangkan pada penderita TB aktif jumlah monosit dapat melebihi rasio. (Oehadin, 2003).

#### 2.4. Kerangka Konsep

