

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

3.1 Penyakit Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *M. tuberculosis* yang dapat menginfeksi organ tubuh seperti nodus limfa, sistem saraf pusat, liver, tulang, saluran pencernaan, dan saluran kemih (Knight & Gumbs, 2013), mayoritas menyerang paru-paru. Penyakit TB dapat menyerang semua kelompok usia, dari usia neonatus sampai geriatri dengan gejala klinis yang berbeda-beda, terkadang juga tanpa disertai gejala hingga terjadi manifestasi berat. Penyakit TB lebih sering menyerang kelompok usia dewasa muda yaitu kelompok usia produktif (Nabilah *et al.*, 2022). Penyakit TB mudah menginfeksi seseorang yang mempunyai riwayat penyakit autoimun, status gizi buruk, dan daya tahan tubuh rendah.

Penularan penyakit TB melalui perantara *droplet* maupun sputum penderita yang mengandung *M. tuberculosis*. Pada saat penderita batuk, butir-butir air liur berterbangan di udara lalu terhisap oleh orang sehat dan bakteri akan masuk ke tubuh dan menginfeksinya. Hal ini sering menjadi salah satu penyebab penyakit tuberkulosis mudah tersebar (Widayanti *et al.*, 2013). Penyakit TB diklasifikasikan menjadi dua macam, yaitu TB paru dan TB ekstraparu. Penyakit TB paru merupakan infeksi pada organ paru, dan TB ekstraparu infeksi yang menyerang selain organ paru seperti di kelenjar getah bening, selaput otak, tulang, ginjal, usus, sistem urogenital dan lain-lain (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005). Organ yang paling sering diserang bakteri *M. tuberculosis* adalah paru-paru.

Terdapat dua jenis infeksi TB, yaitu TB aktif dan TB laten. TB aktif merupakan tuberkulosis yang menyebabkan gejala dan dapat menular ke orang lain, sedangkan pada penderita TB laten biasanya tidak menunjukkan gejala. Penderita TB laten bersifat tidak aktif (dorman) didalam tubuh pengidap, menyebabkan TB laten tidak dapat menularkan ke orang lain (Annisa & Herawati, 2023). Menurut Andrews *et al.* (2012) pada penelitiannya mengatakan bahwa individu dengan TB

laten mempunyai risiko 75% lebih rendah mengalami TB progresif yakni penyakit TB yang memiliki kecenderungan untuk memperburuk keadaan pengidap.

3.1.1 Etiologi Tuberkulosis

Penyakit menular TB disebabkan infeksi bakteri *M. tuberculosis*, yang mayoritas menyerang organ paru-paru. Bakteri *M. tuberculosis* secara morfologi berbentuk batang, basil aerobik yang tumbuh lambat, kemoorganotropik, tidak bergerak, tidak membentuk spora dan bersifat tahan asam, maka dari itu dikenal dengan BTA (Basil Tahan Asam) (Gordon & Parish, 2017). Keberadaan bakteri *M. tuberculosis* pada jaringan tubuh bisa bersifat dorman (tidak aktif) selama beberapa tahun, tetapi ketika kekebalan tubuh inang (*host*) lemah maka bakteri kembali aktif.

Penyakit TB menular lewat udara melalui *droplet* yang dikeluarkan oleh penderita TB aktif ketika batuk, bersin, atau bicara. Percikan *droplet* merupakan partikel kecil yang berdiameter 1-5 μm , dalam partikel kecil itu dapat berisi 1-5 basil bakteri dan di udara bakteri dapat bertahan selama 4 jam (Burhan *et al.*, 2020). Seseorang bisa terinfeksi TB apabila *droplet* yang mengandung bakteri terhirup dan masuk ke saluran pernafasan. Bakteri *M. tuberculosis* masuk dalam tubuh manusia melalui saluran pernafasan, kemudian menyebar dari paru ke organ tubuh lainnya melalui sistem peredaran darah, sistem saluran limfe, saluran pernafasan ataupun penyebaran langsung ke bagian organ tubuh lainnya.

Terdapat 3 faktor yang menentukan transmisi bakteri *M. tuberculosis* yaitu: (1) jumlah mikroorganisme yang dikeluarkan penderita, (2) konsentrasi mikroorganisme dalam udara, ditentukan oleh volume ruang dan ventilasi, (3) paparan waktu seseorang menghirup udara yang terkontaminasi. Tingginya daya penularan penyakit TB dari seorang penderita bergantung pada jumlah bakteri yang dikeluarkan penderita, semakin tinggi derajat positif hasil pemeriksaan sputum semakin besar potensi daya penularannya. Faktor penularan TB tergantung pada lama waktu paparan, tingkat virulensi *M.*

tuberculosis, jumlah bakteri yang terhirup, dan kekebalan tubuh seseorang (Amalia, 2017).

3.1.2 Gejala Klinis Tuberkulosis

Menurut Burhan *et al.* (2020) gejala klinis tuberkulosis tergantung pada lokasi terjadinya lesi, sehingga dapat menunjukkan manifestasi klinis seperti:

a. Batuk atau Batuk Darah

Batuk terjadi karena iritasi bronkus, selama lebih dari 2 minggu diawali gejala batuk kering, kemudian terjadi peradangan dan batuk menghasilkan sputum. Batuk yang disertai darah menandakan adanya pembuluh darah yang pecah. Mayoritas kasus batuk berdarah pada pasien TB paru terjadi kavitas yaitu munculnya kantung abnormal yang terbentuk di dalam paru-paru akibat infeksi, namun dapat terjadi pula di ulkus dinding bronkus.

b. Sesak Napas

Kasus TB paru ringan, belum muncul gejala sesak napas namun pada keadaan lanjut sesak napas akan mulai dirasakan karena adanya *infiltrate* yang meliputi setengah bagian paru.

c. Nyeri Dada

Gejala ini timbul jika *infiltrate* radang sampai ke *pleura* kemudian menyebabkan *pleuritis*. Rasa nyeri dada muncul karena terjadi gesekan antara kedua *pleura* saat melakukan inspirasi dan ekspirasi.

d. Demam

Demam atau sepsis dapat timbul dengan suhu tubuh mencapai 40-41°C. Kondisi ini dipengaruhi oleh daya tahan tubuh seseorang.

e. Malaise

Gejala malaise pada kasus TB paru ditandai dengan gejala tidak nafsu makan, badan kurus, sakit kepala, nyeri otot, dan keringat di malam hari.

3.1.3 Klasifikasi Penyakit dan Tipe Penderita

Penentuan klasifikasi penyakit dan tipe penderita TB perlu dilakukan untuk menetapkan paduan terapi OAT (Obat Antituberkulosis) yang sesuai dan dilakukan sebelum pengobatan dimulai. Menurut Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2005 terdapat empat hal yang perlu diperhatikan dalam menentukan definisi kasus diantaranya:

- a. Organ tubuh yang terinfeksi (paru atau ekstra paru)
- b. Hasil pemeriksaan sputum
- c. Riwayat pengobatan sebelumnya (kasus baru atau kasus kambuh)
- d. Tingkat keparahan penyakit

Berdasarkan lokasi organ yang terinfeksi, maka penyakit TB dibedakan menjadi TB paru dan TB ekstraparu. Berdasarkan riwayat pengobatan, dapat digolongkan dalam beberapa tipe yaitu:

- a. Kasus Baru adalah kasus penderita yang belum pernah diberi terapi OAT sebelumnya.
- b. Kasus kambuh adalah kasus penderita yang sebelumnya pernah mendapatkan terapi OAT dan telah dinyatakan sembuh, kemudian beberapa tahun kemudian kembali berobat dengan hasil pemeriksaan BTA positif.
- c. Kasus pasien pindahan merupakan tipe penderita TB yang sedang menjalani pengobatan di suatu wilayah fasilitas kesehatan dan kemudian pindah pengobatan di fasilitas kesehatan lain penderita itu diharuskan membawa surat rujukan.
- d. Kasus *drop-out* merupakan tipe penderita yang tidak selesai menjalani pengobatan (putus obat), kemudian menjalani pengobatan kembali. Biasanya kasus ini pasien mendapatkan hasil pemeriksaan sputum kembali positif.
- e. Kasus gagal merupakan kasus penderita dengan hasil pemeriksaan masih BTA positif pada pengobatan akhir bulan kelima bisa lebih, atau penderita yang hasil BTA negatif namun hasil rontgen positif dan pada akhir bulan kedua pengobatan menjadi BTA positif.

- f. Kasus kronis adalah tipe penderita dengan hasil pemeriksaan masih BTA positif setelah pemberian terapi pengobatan selesai.

Berdasarkan diagnosis tipe pasien dikelompokkan menjadi 2 (Burhan *et al.*, 2020) yaitu:

1. Pasien TB terkonfirmasi bakteriologis adalah pasien TB yang terbukti positif adanya bakteri *M.tuberculosis* dalam tubuhnya secara mikroskopis dan TCM.
2. Pasien terkonfirmasi klinis adalah pasien TB yang tidak memiliki ciri terdiagnosis secara bakteriologis (hasil pemeriksaan sputum negatif) tapi hasil rontgen menunjukkan adanya lesi dan terdiagnosis pasien TB aktif oleh diagnosa dokter, sehingga diputuskan mendapatkan pengobatan TB.

2.2 Patogenesis Tuberkulosis

Bakteri *M. tuberculosis* sebagian besar menyerang organ paru-paru, tapi juga dapat menyerang organ tubuh lainnya, setelah bakteri masuk ke dalam tubuh, maka mekanisme imunologis nonspesifik akan aktif melawan. Sel makrofag *alveolus* akan memakan bakteri dan menghancurkannya, akan tetapi pada kasus sel makrofag tidak dapat melawan bakteri TB mengakibatkan bakteri tersebut bereplikasi dalam makrofag. Bakteri akan membelah dan tumbuh perlahan setiap 23-32 jam sekali di dalam makrofag (Burhan *et al.*, 2020). Bakteri TB yang terus-menerus membelah akan membentuk koloni di dalam sel makrofag. Lokasi pertama koloni bakteri TB pada jaringan paru disebut fokus primer *Gohn* yaitu lesi primer pada paru yang membentuk granuloma akibat koloni bakteri (Departemen Kesehatan, 2007). Bakteri akan menyebar melalui saluran limfe menuju kelenjar limfe regional ke lokasi fokus primer. Penyebaran bakteri akan menyebabkan peradangan pada saluran limfe (limfangitis) dan di kelenjar limfe (limfadenitis) yang terkena (Marlinae *et al.*, 2019).

Waktu inkubasi TB memiliki pengertian yang berbeda dengan masa inkubasi pada proses infeksi lain, waktu inkubasi TB adalah waktu yang diperlukan sejak masuknya bakteri *M. tuberculosis* sampai terbentuknya kompleks primer secara

lengkap. Masa inkubasi adalah waktu yang dibutuhkan sejak masuknya bakteri hingga timbul gejala penyakit. Waktu inkubasi untuk TB adalah 4-8 minggu dengan rentang waktu 2-12 minggu, dalam rentang waktu tersebut bakteri tumbuh mencapai 10^3 - 10^4 CFU/mL, merupakan jumlah yang cukup untuk merangsang sistem imunitas seluler (Isbaniah *et al.*, 2021). Komplikasi akibat adanya infeksi dapat terbentuk kompleks primer dengan fokus di jaringan paru yang membesar dan menyebabkan pneumonitis, bila terjadi nekrosis hebat maka akan membentuk rongga di jaringan paru (*kavitas*).

Infeksi primer terjadi ketika seseorang pertama kali terpapar bakteri TB. *Droplet* yang dikeluarkan penderita TB ke udara saat batuk atau bersin dapat dihirup oleh seseorang yang sehat, kemudian kuman akan menempel dan masuk ke jaringan paru, bakteri berukuran <5 mm dapat melewati sistem pertahanan *mukosilier bronkus* mencapai *alveolus* dan persisten. Infeksi dimulai saat bakteri *M. tuberculosis* berhasil berkembang baik di paru kemudian menyebabkan peradangan pada paru. Infeksi pasca primer akan terjadi setelah beberapa bulan atau tahun dari infeksi primer. Ciri gejala klinis yang sering terjadi pada TB infeksi pasca primer adalah munculnya kerusakan atau lesi yang luas dengan terjadinya *kavitas* atau *efusi pleura* (Amalia, 2017). Seseorang yang terpapar bakteri TB belum pasti sakit, sebab ada beberapa faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya penularan TB. Kemungkinan untuk terpapar TB, bergantung pada kepadatan *droplet nuclei* dalam udara, lama kontak paparan, dan kedekatan dengan penderita TB aktif.

Sebelum imunitas seluler terbentuk dan selama masa inkubasi akan terjadi penyebaran limfogen dan hematogen. Penyebaran limfogen terjadi saat bakteri menyebar melalui kelenjar limfe, sedangkan penyebaran hematogen adalah penyebaran melalui sirkulasi darah menuju seluruh tubuh (Marlinae *et al.*, 2019). Organ tubuh yang biasanya diserang adalah organ yang memiliki vaskularisasi baik seperti otak, tulang, ginjal, dan terutama paru-paru. Pada berbagai lokasi tersebut, bakteri akan melakukan replikasi dan membentuk koloni. Di dalam koloni yang terbentuk bakteri akan tetap hidup dalam bentuk dorman meskipun pertumbuhannya dibatasi oleh sistem imunitas seluler.

2.3 Struktur dan Morfologi Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*

Terdapat 5 spesies bakteri yang memiliki hubungan erat dengan infeksi TB yaitu bakteri *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, dan *M. canettii*. Bakteri *M. tuberculosis* yang paling sering ditemukan dan menular antar manusia lewat udara (Burhan *et al.*, 2020). *M. tuberculosis* berbentuk basil lurus atau sedikit melengkung, bersifat aerob yang tumbuh lambat, kemoorganotropik, tidak bergerak, dan tidak berkapsul dan tidak berspora. Bakteri *M. tuberculosis* memiliki ukuran lebar 0,3-0,6 μm dan panjang 1-4 μm , tumbuh pada suhu optimal dalam suhu 37°C dan berlipat ganda setiap 24 jam. Bakteri ini memerlukan waktu sekitar 3 minggu untuk bisa membentuk koloni kasar berwarna kekuningan pada cawan agar (Gordon & Parish, 2017). Bakteri *M. tuberculosis* secara morfologi dapat dilihat dengan pewarnaan tahan asam Ziehl Neelsen, adanya dinding sel yang tebal dan berlilin berfungsi mempertahankan warna *carbolfuchsin*. Dinding sel bakteri *M. tuberculosis* sangat kompleks, dengan 60% tersusun dari lapisan lemak. Penyusun utama dinding sel *M. tuberculosis* adalah asam mikolat, lilin kompleks, trehalosa dimikolat yang disebut *cord factor*, dan *mycobacterial sulfolipids* yang berperan dalam virulensi bakteri (Isbaniah *et al.*, 2021). Unsur penyusun dinding sel lainnya ada polisakarida seperti *arabinogalaktan* dan *arabinomanan*.

Bakteri *M. tuberculosis* memiliki genom 4,4 Mbp yang mengkode 4.018 gen, terdapat lebih dari 9% kapasitas pengkodean genom untuk metabolisme lipid. Keunikan dari genom *M. tuberculosis* dibandingkan dengan genom bakteri lain terletak pada banyaknya gen yang terlibat dalam proses lipogenesis dan lipolisis. Bakteri *M. tuberculosis* memiliki potensi untuk bertahan hidup pada lingkungan yang bervariasi, termasuk dalam lingkungan dengan konsentrasi oksigen yang rendah (Isbaniah *et al.*, 2021). Bakteri tersebut meskipun diklasifikasikan sebagai bakteri Gram positif, tetapi bakteri *M. tuberculosis* mempunyai struktur yang mirip bakteri Gram negatif, karena struktur dinding sel banyak mengandung lipid (Gordon & Parish, 2017).

2.4 Jenis Obat Antituberkulosis (OAT)

Obat Antituberkulosis (OAT) merupakan jenis antibiotik yang digunakan dalam pengobatan penyakit TB. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat memicu masalah TB resistan obat. Beberapa tahun terakhir banyak muncul kasus resistansi terhadap obat antibiotik pada pengobatan TB yang disebut TB-RO (TB Resistan Obat). Kasus baru yang cukup mengkhawatirkan yaitu munculnya kasus *Multidrug Resistance Tuberculosis* atau TB-MDR, yang merupakan kondisi penderita TB mengalami resistansi terhadap minimal dua antibiotik yaitu rifampisin dan isoniazid (Wiperman *et al.*, 2017). Aktivitas OAT didasarkan pada tiga mekanisme, yaitu aktivitas membunuh bakteri, aktivitas sterilisasi, dan mencegah resistansi (Direktorat Bina Farmasi dan Komunitas Klinik, 2005). Obat antibiotik yang biasa dipakai dalam pengobatan TB adalah isoniazid, etambutol, rifampisin, pirazinamid, dan streptomisin. Kelompok obat tersebut merupakan obat primer dalam terapi pengobatan penyakit TB. Rifampisin merupakan antibiotik yang cukup penting diberikan sebagai terapi lini pertama pada infeksi TB.

Rifampisin merupakan antibiotik yang bersifat bakterisida dari kelompok *rifamycin*. Antibiotik rifampisin terbuat dari senyawa semisintetik yang berasal dari *Amycolatopsis rifamycinica* yang sebelumnya dikenal sebagai *Amycolatopsis mediterranei* dan *Streptomyces mediterranei*. Rifampisin bersifat bakterisidal dengan cara menghambat sintesis RNA Polymerase bakteri pada proses pembentukan rantai materi genetik bakteri (Nirwati & Praseno, 1998). Hal tersebut menjadikan rifampisin sebagai salah satu terapi obat penting dalam penanganan infeksi TB, dengan OAT lain. Tingkat resistansi terhadap rifampisin sebagai obat antimikroba dan penerapannya sebagai lini pertama dalam terapi infeksi TB menjadi suatu permasalahan pemicu kejadian TB resistan obat.

Kejadian resistansi antibiotik akibat adanya mutasi yang terjadi secara random pada kromosom bakteri. Resistansi *M. tuberculosis* terhadap rifampisin disebabkan oleh adanya mutasi yang terjadi pada gen *rpoB* (RNA Polymerase β – Subunit) (Rahman *et al.*, 2022). Menurut penelitian Latifah (2018) mengenai deteksi *M. tuberculosis* resistan terhadap rifampisin berdasarkan analisis mutasi pada sekuen gen *rpoB*, kasus resistansi rifampisin muncul dari adanya mutasi pada

gen *rpoB* terutama di daerah bagian tengah gen yang disebut *Rifampisin Resistance Determining Region* (RRDR).

Gen *rpoB* adalah gen pembentuk subunit- β RNA Polymerase yang menjadi situs target rifampisin (Latifah, 2018). Resistansi terjadi karena adanya mutasi gen *rpoB* sehingga struktur rifampisin tidak bisa berikatan dengan subunit- β RNA Polymerase, hal inilah yang menyebabkan rifampisin tidak bekerja dengan baik. Terdapat 95% isolat *M. tuberculosis* resistan terhadap rifampisin, dan mengalami mutasi pada gen *rpoB*. Pemeriksaan molekuler, dengan lokasi gen target *rpoB* dapat mendeteksi resistansi terhadap rifampisin (Linggani, 2018).

2.5 Pemeriksaan Diagnosis Tuberkulosis Paru

2.5.1 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik merupakan salah satu proses untuk mendiagnosis penyakit. Pemeriksaan fisik dilakukan secara sistematis mulai dari kepala sampai kaki dengan menggunakan empat cara yaitu inspeksi, palpasi, auskultasi, dan perkusi. Pada awal perkembangan penyakit biasanya sulit untuk menemukan kelainan pada organ yang terinfeksi (Isbaniah *et al.*, 2021). Pada pemeriksaan fisik seseorang yang terkena TB umumnya akan ditemukan hasil seperti konjungtiva pucat, kulit pucat, demam, badan kurus, perkusi redup, auskultasi suara bronkial, dan terdapat suara napas tambahan.

2.5.2 Pemeriksaan Laboratorium

a. Pemeriksaan Sputum Metode Ziehl Neelsen

Metode *Ziehl Neelsen* merupakan metode pewarnaan diferensial untuk Basil Tahan Asam (BTA). Bakteri tahan asam mempunyai dinding sel yang tebal yang tersusun dari lapisan lilin dan asam lemak mikolat, yang ketika diwarnai akan mempertahankan warnanya. Pemeriksaan mikroskopik BTA untuk deteksi penyakit tuberkulosis sudah banyak atau umum digunakan. Kelebihan dari pemeriksaan mikroskopis BTA ini diantaranya biaya pemeriksaan murah, kelemahannya pada pemeriksaan sampel sputum minimum harus

terkandung 5000 kuman/mL untuk mendapatkan hasil positif, apabila kurang dari nilai minimum biasanya bakteri sulit terdeteksi. Kelemahan lainnya interpretasi hasil laboratorium akan sulit mendiagnosis TB pada pasien dengan hasil pemeriksaan mikroskopis *scanty* (ditemukan BTA < 10 bakteri per 100 lapang pandang). Pembacaan hasil pemeriksaan BTA metode *Ziehl Neelsen* menggunakan skala *International Union Against Tuberculosis Lung Diseases* (IUTLD) (Ariyani *et al.*, 2019), berikut :

1. Negatif : Tidak ditemukan BTA/100 lapang pandang
2. Scanty : 1-9 BTA/100 lapang pandang
3. Positif 1 : 10-99 BTA/100 lapang pandang
4. Positif 2 : 1-10 BTA/1 lapang pandang
5. Positif 3 : >10 BTA/1 lapang pandang

a. Pemeriksaan Sputum Metode TCM

Pemeriksaan Teknik Cepat Molekuler (TCM) biasanya menggunakan *GeneXpert* yaitu alat untuk pemeriksaan molekuler yang berjalan secara otomatis untuk mendeteksi bakteri *M. Tuberculosis* dan mendeteksi resistansi *M. tuberculosis* terhadap rifampisin. Keakuratan pemeriksaan TCM lebih baik dibanding pemeriksaan mikroskopis. Pemeriksaan mikroskopis tidak dapat mendeteksi bakteri basil yang sudah mati, sedangkan TCM dapat menganalisa DNA bakteri hidup atau mati (Relasiskawati, 2020).

Pemeriksaan TCM dengan penggunaan alat *GeneXpert* adalah metode baru berbasis molekuler yang menargetkan gen *rpoB* dalam deteksi bakteri *M. tuberculosis* dan resistansinya terhadap rifampisin. Perangkat ini bekerja menggunakan metode *real-time* PCR dengan cara menyederhanakan pengujian molekuler dalam tiga proses yaitu persiapan sampel, amplifikasi, dan deteksi. Perangkat *GeneXpert* menggunakan *catridge*, buffer, dan pembersih. Sistem ini terdiri dari mesin *GeneXpert*, komputer, dan perangkat lunak. *Catridge* adalah

salah satu komponen pada mesin tes yang berfungsi melacak keberadaan antigen bakteri atau virus dalam cairan spesimen. Penelitian invitro yang dilakukan menunjukkan batas minimal deteksi bakteri TB dengan metode RT-PCR *GeneXpert* sejumlah 131 CFU/mL sputum (Kurniawan *et al.*, 2016).

Pada pemeriksaan TCM akan dihasilkan 4 kemungkinan yaitu, *M. tuberculosis* terdeteksi dan terdeteksi resisten rifampisin (Rifres), MTB terdeteksi dan tidak terdeteksi resisten rifampisin (Rifsen), MTB terdeteksi dan terdeteksi resisten intermediet rifampisin/hasil resisten diragukan (Rif indet), dan MTB tidak terdeteksi (negatif) (Amalia, 2017). Hasil pemeriksaan TCM juga dibedakan menjadi tiga kategori yaitu kategori *high*, *medium*, dan *low*.

2.5.3 Pemeriksaan Radiologis

Pemeriksaan radiologi digunakan untuk menemukan adanya lesi TB. Pemeriksaan radiologi dasar untuk TB Paru adalah foto *thoraks* dengan proyeksi Postero Anterior (PA). Pada pemeriksaan rontgen dapat menghasilkan gambaran kelainan paru yang bermacam-macam (Isbaniah *et al.*, 2021). Lokasi lesi biasanya terdapat diarea apeks paru dan terkadang di lobus bawah atau di area hilus menyerupai tumor paru. Pada fase awal penyakit, lesi ini menyerupai sarang pneumonia gambarannya berupa bercak dengan batas tidak tegas pada paru. Lesi disertai dengan jaringan ikat maka bayangan terlihat seperti bulatan dengan batas tegas, yang disebut *tuberculoma*. Sering pula ditemukan kasus penebalan pleura (*pleuritis*), cairan di bawah pleura (*efusi pleura*) yang gambarannya hitam (*pneumothorax*). Karena beragamnya gambaran yang muncul dalam pemeriksaan radiologis, maka dapat menyimpulkan kesalahan diagnosis.

2.6 Pengobatan Tuberkulosis

Pengobatan penderita TB bertujuan untuk, menyembuhkan penderita sampai sembuh, mencegah kematian, mencegah kekambuhan, dan menurunkan tingkat penularan. Pemberian obat anti TB yaitu obat antibiotik dan anti infeksi sintetis yang bertujuan untuk membunuh bakteri *M. tuberculosis*. Penggunaan OAT berdasarkan pada tiga mekanisme yaitu, aktivitas membunuh bakteri, aktivitas sterilisasi, dan mencegah adanya resistansi. Antibiotik yang umum dipakai adalah isoniazid, etambutol, rifampisin, pirazinamid, dan streptomisin. Kelompok obat tersebut disebut sebagai obat primer (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik., 2005).

Pengobatan TB ada dalam dua tahap, yaitu:

a. Tahap intensif

Pada tahap intensif pengobatan penderita diberikan obat OAT setiap hari. Kombinasi perpaduan obat pada tahap ini bertujuan untuk secara efektif menurunkan jumlah bakteri dalam tubuh penderita dan meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil bakteri yang mungkin sudah resistan sebelum mendapatkan pengobatan. Pengobatan tahap intensif pada semua pasien baru, diberikan selama dua bulan secara teratur. Pengobatan yang teratur dan tidak adanya kendala biasanya sudah dapat menurunkan daya penularan setelah pengobatan selama dua minggu pertama (Burhan *et al.*, 2020).

b. Tahap Lanjutan

Pada pengobatan tahap lanjutan bertujuan untuk membunuh sisa-sisa bakteri yang masih terdapat didalam tubuh, terutama bakteri yang persisten sehingga pasien bisa sembuh dan tidak terjadi kasus kambuh di kemudian hari. Tahap lanjutan diberikan selama empat bulan (Burhan *et al.*, 2020). Program pengobatan TB minimal enam bulan, pada tahap lanjutan penderita mendapat jenis obat yang lebih sedikit tapi pengobatannya lama, tahap ini penting membunuh bakteri yang bersifat dorman dalam tubuh sehingga mencegah terjadinya kekambuhan (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2005). Pengobatan TB membutuhkan waktu lama yaitu minimal 12 bulan sampai 24 bulan, bergantung pada tingkat keparahan dan resistansinya.

Pengobatan TB-MDR lebih sulit dengan angka keberhasilan sekitar 50% dan memerlukan biaya pengobatan 100 kali lebih mahal dari TB sensitif obat. Pemberian Obat Antituberkulosis (OAT) merupakan kunci penting untuk mencegah terjadinya TB-MDR (Sutrisna & Rahmadani, 2022). Pengobatan penyakit TB memerlukan waktu yang lama, hal tersebut dapat menjadikan pasien mengalami kebosanan mengkonsumsi obat TB. Perilaku yang tidak teratur dan patuh maupun pemberhentian konsumsi obat dapat menyebabkan bakteri TB menjadi resistan terhadap antibiotik yang diberikan, sehingga berisiko mengalami TB-MDR. Kasus baru TB-MDR banyak disebabkan oleh faktor kesalahan dalam manajemen penanganan penyakit TB seperti pemberian monoterapi obat antituberkulosis yang tidak efektif dan pemberian dosis tidak tepat, kurangnya peran dari Pengawas Menelan Obat (PMO), serta kegagalan diagnosis (Rumende, 2018). Faktor risiko lainnya yang dapat menyebabkan terjadinya kasus TB-MDR adalah adanya riwayat diabetes militus dan infeksi HIV-AIDS, tingkat pendidikan, tempat tinggal, jenis kelamin, kelompok usia, kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol, serta status gizi (Bedru *et al.*, 2021).

2.7 Faktor Risiko Kejadian Tuberkulosis

2.7.1 Faktor Usia

Penyakit TBC dapat menyerang semua kelompok usia, diperkirakan sebesar 75% menyerang kelompok usia produktif (15-65 tahun) dan sebagiannya ditemukan pada usia anak. Seseorang pada usia produktif memiliki aktivitas mobilitas yang tinggi, sehingga risiko tertular penyakit TB lebih besar di lingkungan luar rumah. Banyaknya mobilitas akan menurunkan stamina daya tahan tubuh, hal ini menjadikan seseorang rentan terpapar penyakit, seperti TB, sedangkan pada usia lanjut risiko terpapar penyakit TB karena memiliki daya tahan tubuh yang lemah (Marlinae *et al.*, 2019).

2.7.2 Jenis Kelamin

Angka kejadian penyakit tuberkulosis di Indonesia lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan, yaitu 57-59%. Tuberkulosis menyerang laki-laki karena kecenderungan perilaku merokok dan mengonsumsi alkohol. Efek merokok dapat merusak paru-paru, sehingga menyebabkan penurunan fungsi paru-paru dan melemahnya kekebalan tubuh (Marlinae *et al.*, 2019). Faktor pekerjaan, dimana laki-laki lebih banyak bekerja di luar rumah daripada perempuan, akan tetapi hasil penelitian mengenai risiko terkena TB dengan variabel jenis kelamin masih bervariasi.

2.7.3 Pengobatan TB Sebelumnya

Kepatuhan minum obat penting dalam keberhasilan pengobatan pasien TB paru, pengobatan yang tidak teratur dapat mengakibatkan resistansi bakteri *M. tuberculosis* terhadap OAT (Kusumandari *et al.*, 2023). Status riwayat pengobatan pasien berhubungan erat dengan ketidakpatuhan pasien mengonsumsi OAT menjadi salah satu faktor risiko yang berpeluang 16 kali lebih besar mengalami TB-MDR dan tipe pasien berdasarkan riwayat pengobatan pasien yang berisiko TB-MDR yaitu pasien kasus kambuh, kasus *lose to follow up*, kasus gagal terapi, dan kasus baru (Aini & Rufia, 2019).

2.7.4 Riwayat Penyakit Diabetes Melitus (DM)

Penyakit DM dapat meningkatkan risiko penyakit TB aktif 2-3 kali lipat dan dapat meningkatkan beban DM hingga 95% (Sirait *et al.*, 2019). Penyakit DM berdampak buruk pada hasil pengobatan TB karena dapat memperlambat respon mikrobiologis sehingga menyebabkan peningkatan angka kematian dan kegagalan pengobatan. Infeksi TB bisa menyebabkan kondisi intoleransi glukosa dan memperburuk kontrol glikemik pada penderita DM (Rohman, 2018). Pengontrolan kadar glikemik yang buruk jangka panjang dapat menyebabkan peningkatan risiko TB dan memiliki respon buruk terhadap pengobatan (Sirait *et al.*, 2019). Penyakit DM merupakan faktor risiko independen untuk semua jenis infeksi saluran pernapasan bawah.

2.8 Penelitian Terdahulu

Berdasarkan studi referensi yang dilakukan dengan membandingkan dan menganalisa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, maka diperoleh data sebagai berikut pada Tabel. 2.1.

Tabel 2.1 Persamaan dan perbedaan penelitian terdahulu dan rencana penelitian yang akan dilakukan terkait resistansi *M. tuberculosis* terhadap rifampisin.

No.	Penulis dan Judul	Tahun dan sumber referensi	Pembahasan	Persamaan	Perbedaan
1.	Mustajab. A. A., Kuswanto. H. C., Azuma. P. A., Indriani. F. Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler Pada Pasien Suspek TB Paru Di Puskesmas Ngadirejo, Temanggung	2024 Jurnal Kesehatan Saelmakers PERDANA. Vol. 7 (2). Agustus 2024. Hal: 278-285	Melakukan pemeriksaan TCM pada pasien suspek TB untuk mengetahui gambaran hasil pemeriksaan TCM pasien suspek TB paru di Puskesmas Ngadirejo, Temanggung. Penelitian menggunakan metode deskriptif kuantitatif dengan cara observasi data sekunder hasil pemeriksaan TCM pasien TB paru dari bulan Januari-November 2022. Data yang dikumpulkan meliputi data hasil pemeriksaan TCM, umur pasien, dan jenis kelamin pasien, data akan	Populasi penelitian yang digunakan sama yaitu pasien suspek TB Paru dan pemeriksaan sampel menggunakan metode TCM.	Analisis hasil pemeriksaan TCM atau sensitivitas <i>M. tuberculosis</i> dilakukan untuk mengetahui faktor risiko kejadian TB dengan variabel riwayat penyakit DM dan riwayat pengobatan TB sebelumnya selain variabel umur dan jenis kelamin. Populasi penelitian adalah pasien suspek TB yang melakukan pemeriksaan TCM di Klinik Utama Kesehatan Paru Masyarakat (KKPM) Purwokerto pada periode bulan Januari-Juni 2024, selain itu data yang digunakan adalah data primer dan data

- | | | | | |
|--|--|--|---|--------------------------------|
| | | | disajikan dalam bentuk diagram dan tabel. | sekunder dari pemeriksaan TCM. |
|--|--|--|---|--------------------------------|
-
2. Rejito. A.,
Bintari. D. W.
N., Idayani. S.

Hasil
Pemeriksaan
Tes Cepat
Molekuler
(GeneXpert)
Pasien Suspek
Tuberkulosis
Paru Di RSUD
Kabupaten
Buleleng

2024
Jurnal Riset
Kesehatan
Nasional. Vol.
8 (2). Oktober
2024. Hal:
149-154

Melakukan pemeriksaan TCM pada pasien suspek TB untuk mengetahui gambaran hasil pemeriksaan TCM pasien suspek TB paru di RSUD Kabupaten Buleleng pada bulan Januari-Maret 2024. Penelitian menggunakan metode simpel *random sampling*. Data yang didapat dianalisis secara deskriptif dengan menggambarkan suatu variabel tunggal dan data disajikan dalam bentuk persentase dan tabel.

Populasi penelitian yang digunakan sama yaitu suspek TB Paru dan pemeriksaan sampel menggunakan metode TCM.

Analisis hasil pemeriksaan TCM atau sensitivitas *M. tuberculosis* dilakukan untuk mengetahui faktor risiko kejadian TB dengan variabel riwayat penyakit DM dan riwayat pengobatan TB sebelumnya selain variabel umur dan jenis kelamin. Populasi penelitian adalah pasien suspek TB yang melakukan pemeriksaan TCM di Klinik Utama Kesehatan Paru Masyarakat (KKPM) Purwokerto pada periode bulan Januari-Juni 2024 dan metode penelitian menggunakan *purposive sampling*.

 3. Widodo.,
Irianto. A., &
Pramono. H.

Karakteristik
Morfologi
Mycobacterium tuberculosis
yang Terpapar
Obat Anti TB

2016
Jurnal Biosfera
Vol. 33 (3).
September
2016. Hal: 109-115

Identifikasi karakteristik morfologi *M. tuberculosis* yang terpapar obat isoniazid. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen

Penelitian yang dilakukan sama-sama mengenai identifikasi morfologi *M. tuberculosis*.

Identifikasi perbedaan karakteristik morfologi bakteri *M. tuberculosis* terhadap lama waktu penundaan

- | | | |
|-----------------|---|---------------------|
| Isoniazid (INH) | dengan menggunakan rancangan percobaan acak lengkap. Waktu paparan obat isoniazid bervariasi dari waktu pemaparan 24 jam, 48 jam, 72 jam, dan 96 jam pada konsentrasi isoniazid 0,5 µg/mL dengan jumlah 6 kali pengulangan. | pemeriksaan sputum. |
|-----------------|---|---------------------|
-
4. Parumasivam. T., Kumar. N. S., H., Mohamad. S., Ibrahim P., & Sadikun. A. 2013. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Vol. 5 (4). September 2013. Hal: 43-50
Effects Of A Lipophilic Isoniazid Derivative On The Growth And Cellular Morphogenesis Of *Mycobacterium Tuberculosis* H37Rv
Menganalisis efek turunan hidrofobik isoniazid (INH) pada konsentrasi hambat minimum (MIC) pada *M. tuberculosis* H37Rv terhadap viabilitas sel, morfologi sel, dan sifat tahan asam.
Mengidentifikasi karakter morfologi bakteri *M. tuberculosis*.
Penelitian yang akan dilakukan tidak menganalisis nilai konsentrasi hambat minimum pada bakteri *M. tuberculosis*, tetapi mengidentifikasi perbedaan karakteristik morfologi bakteri *M. tuberculosis* terhadap lama waktu penundaan pemeriksaan sputum.

 5. Sugireng., Suwarny., Rahman. A. 2023. Jurnal Teknosains: Media Informasi dan Teknologi. Vol. 17 (3). Hal: 360-365
Pengaruh Penundaan Sampel Sputum Yang Diperiksa Langsung Dan
Menganalisis pengaruh penundaan pemeriksaan sampel sputum yang diperiksa langsung dan ditunda selama 12 jam terhadap hasil
Menganalisis karakteristik bakteri *M. tuberculosis* terhadap lama waktu penundaan pemeriksaan sampel sputum.
Analisis perbedaan karakteristik morfologi *M. tuberculosis* pasien TB paru dengan hasil pemeriksaan TCM positif sensitif (Rifsen)

Ditunda
Selama 12 jam
Terhadap Hasil
Pemeriksaan
Mikroskopis
Pada Penderita
TB Di
Puskesmas
Laonti

pemeriksaan
mikroskopis
pada penderita
TB. Jenis
penelitian
deskriptif
observasi.

obat *rifampisin*
dengan kategori
Rifsen *high* dan
Rifsen *medium*
terhadap lama
waktu
penundaan
pemeriksaan
sampel sputum
Pada penelitian
ini dilakukan 2
perlakuan yaitu
penyimpanan
selama 0 jam
dan
penyimpanan
selama 24 jam.

6. Janan. M 2019
Jurnal
Faktor-Faktor Kebijakan Kesehatan Indonesia. Vol. 08 (02). 64-70
Risiko Yang Berhubungan Dengan Peningkatan Prevalensi Kejadian TB-MDR di Kabupaten Brebes Tahun 2011-2017
Menganalisis faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan peningkatan prevalensi kejadian TB-MDR di Kabupaten Brebes tahun 2011-2017 yang datanya dikumpulkan dari RSUD Brebes dan Puskesmas di Kabupaten Brebes, dan melakukan uji multivariat dengan regresi logistik serta menentukan nilai Odds Ratio (OR) untuk mengetahui hubungan antara faktor risiko dengan peningkatan
Jenis Variabel faktor risiko yang digunakan dalam penelitian ada umur, jenis kelamin, riwayat pengobatan TB, dan riwayat penyakit DM.
Sampel yang berasal dari pasien suspek TB paru di Klinik Utama Kesehatan Paru Masyarakat Purwokerto, dan akan dilakukan perhitungan persentase distribusi frekuensi dari data sampel yang TB sensitif obat dan TB resistan obat.

kejadian TB-MDR.

7. Sutrisna. M & Rahmadani. E 2022
 Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan TB-MDR
 Sehatrakyat (Jurnal Kesehatan Masyarakat). Vol. 1 (4): 370-376
 Menganalisis hubungan umur dan jenis kelamin dengan kejadian TB-MDR yang dilakukan di RSUD dr M. Yunus Bengkulu, dan pengumpulan data dengan cara melakukan responsi pada pasien, serta analisis univariat dan bivariat untuk mengetahui distribusi masing-masing variabel dan untuk mengetahui hubungan antar variabel dengan uji *chi-square*.
 Jenis variabel yang digunakan sama yaitu umur dan jenis kelamin
 Pengambilan data pada penelitian yang akan dilaksanakan, menggunakan pemeriksaan langsung dari sampel sputum dengan metode TCM. Untuk pengambilan data sekunder seperti umur dan jenis kelamin dilakukan dengan melihat rekam medis pasien. Pada penelitian yang akan dilaksanakan nantinya dibuat grafik distribusi frekuensi untuk masing-masing variabel.
8. Kusumandari. P.V., Sunarti., Nawangsari. D 2023
 Pengaruh Riwayat Pengobatan Pasien TB Terhadap Kejadian TB-MDR Di RSUD Prof. DR Margono Soekarjo
 Pharmacy Genius Journal. Vol. 02 (03) :176-178
 Hubungan antara status riwayat pengobatan TB dengan kejadian TB-MDR Di RSUD Prof. DR Margono Soekarjo. Sampel dalam penelitian adalah pasien TB yang positif resistan obat dengan kategori pasien baru, pasien kambuh, pasien gagal
 Jenis variabel yang digunakan sama yaitu riwayat pengobatan TB dengan kategori pasien baru, pasien kambuh, pasien gagal terapi, dan pasien *lose to follow up*.
 Pada penelitian yang akan dilakukan, menggunakan sampel pasien dengan TB resistan obat dan pasien TB sensitif obat, dan variabel yang digunakan ada umur, jenis kelamin, riwayat pengobatan TB, dan riwayat penyakit DM.

terapi, dan pasien *lose to follow up*, serta analisis nilai *p value* dan Odds Ratio (OR) untuk mengetahui besarnya pengaruh status riwayat pengobatan TB pasien dengan kejadian TB-MDR.

9. Suharyati & 2019 Analisis Jenis data atau Analisis
Widiyanto. D. Jurnal Jaringan gambaran variabel yang hubungan kadar
Y. S. Laboratorium glukosa darah digunakan glukosa darah
Kadar Glukosa (01). Mei 2019. pada penderita sama yaitu pasien TB paru
Darah (01). Mei 2019. tuberkulosis kadar glukosa dengan hasil
Penderita (01). Mei 2019. paru positif di Unit Pengobatan pemeriksaan
Tuberkulosis Penyakit Paru Kebumen untuk TCM. Populasi
Paru dengan mengetahui hubungan TB penelitian semua
Bakteri Tahan kejadian TB dengan riwayat pasien suspek
Asam Positif DM. Metode penelitian TB paru yang
Metode penelitian deskriptif dengan populasi melakukan
deskriptif dengan populasi pemeriksaan
penelitian penelitian semua pasien TCM.
semua pasien TB paru dengan
BTA positif.