

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

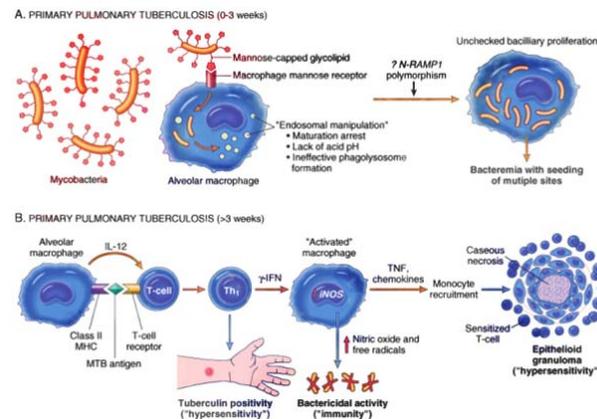
#### **2.1 Tuberkulosis paru**

##### **2.1.1 Definisi**

Tuberkulosis paru (TB paru) adalah penyakit infeksius, yang terutama menyerang parenkim paru. Penyakit paru ini secara khas ditandai oleh pembentukan granuloma dan menimbulkan nekrosis jaringan. Penyakit ini dapat bersifat menahun dan dapat menular dari penderita kepada orang lain.<sup>12</sup> *Mycobacterium tuberculosis* bersifat aerob yang dapat hidup terutama di paru-paru atau berbagai organ tubuh lainnya yang mempunyai tekanan parsial oksigen yang tinggi.<sup>13</sup>

##### **2.1.2 Patofisiologi dan patogenesis**

Penularan tuberkulosis paru terjadi karena kuman dibatukkan atau dibersinkan keluar menjadi droplet nuklei. Partikel infeksi ini dapat menetap dalam udara bebas selama 1-2 jam, tergantung pada ada tidaknya sinar ultraviolet, ventilasi yang buruk dan kelembaban. Dalam suasana lembab dan gelap, kuman dapat tahan sehari-hari sampai berbulan-bulan. Bila partikel infeksi ini terisap oleh orang sehat, ia akan menempel pada saluran napas atau jaringan paru. Partikel dapat masuk ke alveolar bila ukuran partikel < 5 mikrometer.<sup>12</sup>



**Gambar 1.** Sistem imun tubuh terhadap *Mycobacterium tuberculosis*<sup>14</sup>

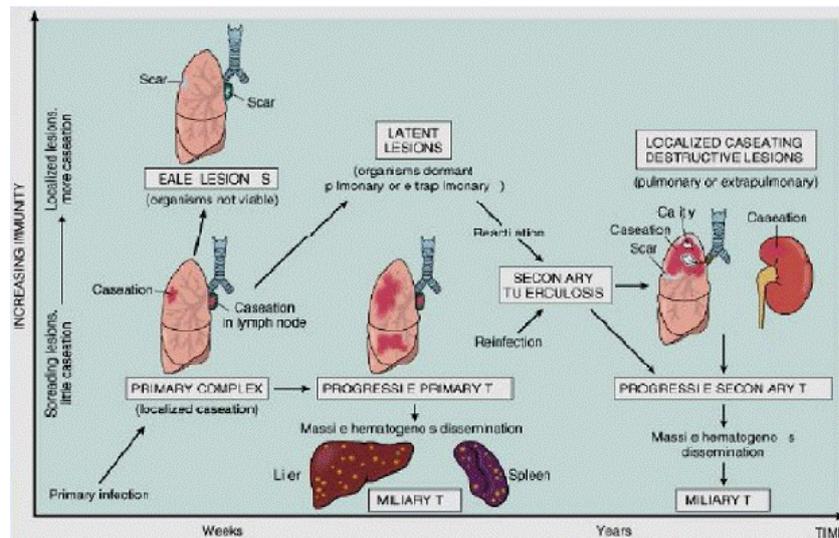
Klinis infeksi *Mycobacterium tuberculosis* lebih dipengaruhi oleh sistem imunitas seluler daripada imunitas humoral. Penderita kerusakan imunitas seluler seperti terinfeksi HIV dan gagal ginjal kronik mempunyai risiko TB lebih tinggi. Penderita kerusakan imunitas humoral seperti penyakit *sickle cell* dan mieloma multiple tidak menunjukkan peningkatan predisposisi TB.<sup>15,16</sup>

Bukti penelitian menunjukkan bahwa pertahanan adalah makrofag dan limfosit T. Sel fagosit mononuklear atau makrofag berperan sebagai efektor utama sedangkan limfosit T diperlukan sebagai pendukung proteksi atau kekebalan. Koordinasi antara fagosit mononuklear dan limfosit T diperlukan untuk perlindungan optimal. Aktifitas anti mikrobakterial dikontrol oleh limfosit T melalui mediator terlarut yang dikenal sebagai sitokin. neutrofil dan *natural killer cell* ( sel NK) dapat menunjukkan fek mikrobakteriostatik secara *in vitro*, sedangkan eosinofil dapat memakan mikrobakteri. Fungsi eosinofil sebagai pertahanan imunitas secara *in vivo* belum diketahui.<sup>15,17</sup>

*Mycobacterium tuberculosis* yang terhirup dan masuk ke paru akan ditangkap oleh makrofag alveolar, selanjutnya makrofag akan melakukan tiga fungsi penting yaitu:<sup>15,17,18</sup>

1. Menghasilkan enzim proteolitik dan metabolit lain yang mempunyai efek mikrobakterisidal.
2. Menghasilkan sitokin sebagai repon terhadap *Mycobacterium tuberculosis* berupa IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan TGF- $\beta$ .
3. Memproses dan mempresentasikan antigen mikrobakteri pada limfosit T.

Sitokin yang dihasilkan makrofag mempunyai potensi menekan efek *immunoregulator* dan menyebabkan manifestasi klinis terhadap TB. Sitokin IL-1 merupakan pirogen endogen penyebab demam sebagai karakteristik TB. Sitokin IL-6 meningkatkan produksi immunoglobulin oleh sel B yang teraktivasi, menyebabkan hiperglobulinemia yang banyak dijumpai pada penderita TB. *Interferon gamma* meningkatkan meningkatkan produksi metabolit nitrit oksida, membunuh bakteri, serta membentuk granuloma untuk mengatasi infeksi. TNF- $\alpha$  menyebabkan efek patogenesis seperti demam, penurunan berat badan, dan nekrosis jaringan yang merupakan ciri khas TB.<sup>15,18,19</sup>



Gambar 2. Patogenesis tuberkulosis paru<sup>14</sup>

Kuman dapat menetap di jaringan paru dan berkembang biak dalam sitoplasma makrofag. Selanjutnya kuman dapat terbawa masuk ke organ tubuh lainnya. Kuman yang bersarang di jaringan paru akan berbentuk sarang tuberkulosis pneumonia kecil dan disebut sarang primer atau afek primer atau sarang *Ghon*. Sarang primer ini dapat terjadi di setiap bagian jaringan paru, bila menjalar sampai ke pleura, selanjutnya dapat mengakibatkan efusi pleura. Kuman dapat juga masuk melalui saluran gastrointestinal, jaringan limfe, orofaring, dan kulit, terjadi limfadenopati regional kemudian bakteri masuk ke seluruh organ seperti paru, otak, ginjal, dan tulang, bila masuk ke arteri pulmonalis maka terjadi penularan ke seluruh bagian paru menjadi TB *millier*.<sup>12</sup>

Setelah melewati sarang primer akan timbul peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal), dan juga diikuti pembesaran kelenjar getah bening hilus (limfadenitis regional). Sarang primer limfangitis ditambah limfadenitis regional akan menjadi kompleks primer. Semua proses ini membutuhkan waktu 3-8 minggu. Kompleks primer selanjutnya dapat menjadi<sup>12</sup>:

- Sembuh sama sekali tanpa meninggalkan cacat.
- Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas berupa garis-garis fibrotik, kalsifikasi di hilus, keadaan ini terdapat pada lesi pneumonia yang luasnya > 5mm dan kurang lebih 10 % diantaranya dapat terjadi reaktivasi lagi karena kuman yang *dormant*.
- Komplikasi dapat menyebar secara:
  - a) Per kontinuum yaitu menyebar ke daerah sekitarnya.
  - b) Bronkogen pada paru yang bersangkutan ataupun paru sebelahnya.
  - c) Limfogen ke organ tubuh lainnya.
  - d) Hematogen ke organ tubuh lainnya.

### 2.1.3 Faktor risiko

Teori John Gordon tahun 1950 mengemukakan bahwa timbulnya suatu penyakit sangat dipengaruhi oleh tiga faktor yaitu bibit penyakit (*agent*), pejamu (*host*), dan lingkungan (*environment*)<sup>20</sup>. Beberapa faktor risiko pada penyakit tuberkulosis paru adalah :

#### 1) Jenis Kelamin

WHO melaporkan bahwa di sebagian besar dunia, lebih banyak laki-laki daripada wanita didiagnosis tuberkulosis. Penelitian menunjukkan bahwa penyakit tuberkulosis lebih banyak diderita oleh kaum laki-laki daripada perempuan. Perbedaan ini tidak hanya disebabkan oleh fungsi biologi, tetapi juga disebabkan oleh dampak dari faktor risiko dan paparan (gaya hidup seperti merokok, pekerjaan, polusi udara dalam ruang berkaitan dengan proses memasak, dan dari paparan industri).<sup>20-26</sup>

## 2) Umur

Faktor umur berperan dalam kejadian penyakit tuberkulosis paru. Kejadian tuberkulosis paru BTA positif berusia di atas 45 tahun lebih besar (69,8 %) dari usia antara 15 – 45 tahun (37,7 %).<sup>27</sup> Tuberkulosis paru pada anak biasanya bersumber dari orang dewasa yang menderita tuberkulosis aktif, yaitu penderita dengan bakteri tahan asam (BTA) positif.<sup>28</sup>

## 3) Kondisi Sosial Ekonomi

Berdasarkan WHO pada tahun 2003 menyebutkan 90% penderita tuberkulosis paru di dunia menyerang kelompok dengan sosial ekonomi lemah atau miskin. Menurut Badan Pusat Statistik Republik Indonesia pada tahun 2012, mengukur kemiskinan dipandang sebagai ketidak-mampuan dari sisi ekonomi untuk memenuhi kebutuhan dasar makanan dan bukan makanan yang diukur dari sisi pengeluaran. Jadi, penduduk miskin adalah penduduk yang memiliki rata-rata pengeluaran per kapita per bulan di bawah garis kemiskinan. Faktor kemiskinan walaupun tidak berpengaruh langsung pada kejadian tuberkulosis paru namun dari beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara pendapatan yang rendah dan kejadian tuberkulosis paru.<sup>29-31</sup>

## 4) Kekebalan

Kekebalan dibagi menjadi dua macam, yaitu: kekebalan alamiah dan buatan. Kekebalan alamiah didapatkan apabila seseorang pernah menderita tuberkulosis paru dan secara alamiah tubuh membentuk antibodi, sedangkan kekebalan buatan diperoleh sewaktu seseorang diberi vaksin BCG (*Bacillus*

*Calmette Guerin*). Tetapi bila kekebalan tubuh lemah, kuman tuberkulosis paru akan mudah menyebabkan penyakit tuberkulosis paru.<sup>20</sup>

Hubungan kekebalan (status imunisasi) dengan kejadian tuberkulosis bahwa anak yang divaksinasi BCG memiliki risiko 0,6 kali untuk terinfeksi tuberkulosis dibandingkan dengan anak-anak yang belum divaksin.<sup>32</sup>

#### 5) Status gizi

Kekurangan gizi atau malnutrisi bisa disebabkan karena asupan gizi yang tidak seimbang baik dari kualitas dan kuantitas, bisa juga karena penyakit infeksi. Gizi kurang atau buruk dapat menyebabkan menurunnya kekebalan tubuh. Kekebalan tubuh yang menurun akan menyebabkan seseorang lebih mudah terkena penyakit infeksi, seperti tuberkulosis. Demikian juga sebaliknya, seseorang yang menderita penyakit kronis, seperti tuberkulosis paru, umumnya status gizinya mengalami penurunan. Proporsi tuberkulosis paru ditemukan sedikit lebih besar pada yang mengonsumsi buah sayur kurang dari 5 porsi/hari.<sup>33</sup>

Proporsi tuberkulosis paru yang besar juga ditemukan pada kondisi status gizi kurus. Malnutrisi (baik mikro dan makro-defisiensi) meningkatkan risiko tuberkulosis karena adanya respon kekebalan yang terganggu.<sup>34</sup>

#### 6) Perilaku Merokok

Rokok atau tembakau sebutan lainnya merupakan faktor risiko ke empat timbulnya semua jenis penyakit didunia, termasuk penyakit tuberkulosis paru. Merokok meningkatkan risiko infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, risiko perkembangan penyakit dan penyebab kematian pada penderita tuberkulosis.<sup>35</sup> Terdapat hubungan yang bermakna antara kebiasaan merokok dengan kejadian

tuberkulosis paru dan tidak ada hubungan yang bermakna antara jumlah rokok yang dihisap, lamanya merokok serta jenis rokok yang dihisap dengan kejadian tuberkulosis paru.<sup>36</sup>

#### 7) Penyakit Penyerta

Faktor yang mempengaruhi kemungkinan seseorang menderita tuberkulosis adalah daya tahan tubuh yang rendah salah satu penyebabnya adalah infeksi HIV/AIDS dan malnutrisi (gizi buruk). *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan faktor risiko yang paling kuat bagi yang terinfeksi tuberkulosis menjadi sakit tuberkulosis. Depkes RI pada tahun 2008, mengatakan bahwa infeksi HIV mengakibatkan kerusakan luas sistem daya tahan tubuh seluler (*cellular immunity*), sehingga jika terjadi infeksi penyerta (*opportunity*), seperti tuberkulosis, maka yang bersangkutan akan menjadi sakit parah bahkan bisa mengakibatkan kematian.<sup>20,26</sup>

Pada tahun 2011, 1,1juta (13%) dari 8,7 juta orang yang terkena penyakit tuberkulosis di seluruh dunia adalah HIV positif, dan 79% dari kasus tuberkulosis HIV positif berada di Negara Afrika. Diperkirakan 0,4 juta kematian HIV karena tuberkulosis pada tahun 2011, dengan angka perkiraan yang sama antara pria dan wanita. Berdasarkan WHO pada tahun 2012 telah menetapkan target angka kematian akibat tuberkulosis separuh antara orang yang HIV positif pada tahun 2015, dibandingkan dengan tahun 2004 (tahun di mana angka kematian tuberkulosis pada orang HIV positif diperkirakan telah mencapai puncaknya).<sup>37</sup>

Berdasarkan penelitian, seseorang dengan riwayat penyakit diabetes melitus (DM) memiliki risiko 5 kali lebih besar untuk terinfeksi tuberkulosis dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki riwayat penyakit DM.<sup>38</sup> Diperkuat dengan

penelitian yang lainnya, bahwa ada hubungan antara kadar gula darah (KGD) puasa dengan BTA sputum.<sup>39</sup>

#### 8) Kepadatan Penghuni Rumah

Ukuran luas ruangan suatu rumah sangat terkait dengan luas lantai bangunan rumah, dimana luas lantai bangunan rumah yang sehat harus cukup untuk penghuni didalamnya. Luas bangunan yang tidak sebanding dengan jumlah penghuninya akan menyebabkan rasa terlalu penuh. Hal tersebut tidak baik untuk kesehatan karena disamping menyebabkan kurangnya konsumsi oksigen, jika salah satu anggota keluarga terkena penyakit infeksi, akan mudah menularkan kepada anggota keluarga yang lain.<sup>20</sup>

Berdasarkan Kepmen Pemukiman dan Prasarana pada tahun 2002 bahwa kebutuhan ruang perorang dihitung berdasarkan aktivitas dasar manusia di dalam rumah. Aktivitas seseorang tersebut meliputi aktivitas tidur, makan, kerja, duduk, mandi, kakus, cuci dan masak serta ruang gerak lainnya. Dari hasil kajian, kebutuhan ruang per orang adalah 9 m<sup>2</sup> dengan perhitungan ketinggian rata-rata langit-langit adalah 2,80 m.<sup>40</sup> Berdasarkan penelitian terdapat hubungan yang bermakna antara kepadatan rumah dengan kejadian tuberkulosis paru.<sup>27</sup>

#### 9) Kelembaban rumah

Rumah dikategorikan sehat dan nyaman apabila suhu udara dan kelembaban udara ruangan sesuai dengan suhu tubuh manusia normal. Suhu udara dan kelembaban ruangan sangat dipengaruhi oleh ventilasi dan pencahayaan. Penghawaan yang kurang atau tidak lancar akan menjadikan ruangan terasa pengap

dan akan menimbulkan kelembaban tinggi dalam ruangan. Indikator kelembaban udara dalam rumah sangat erat dengan kondisi ventilasi dan pencahayaan rumah.<sup>20</sup>

Berdasarkan penelitian bahwa ada hubungan yang bermakna antara kelembaban dan kejadian tuberkulosis paru.<sup>27</sup> Hasil penelitian yang lain menunjukkan bahwa 73,7% kejadian tuberkulosis paru pada orang dewasa di Kabupaten Kupang dipengaruhi oleh 4 variabel, salah satunya adalah kelembaban rumah.<sup>41</sup>

#### 10) Ventilasi

Ventilasi pada rumah memiliki banyak fungsi, di antaranya menjaga agar aliran udara dalam rumah tetap segar dan membebaskan udara ruangan dari bakteri-bakteri, terutama bakteri patogen, karena disitu selalu terjadi aliran udara yang terus menerus. Fungsi lainnya adalah untuk menjaga agar ruangan rumah selalu dalam kelembaban yang optimum. Ventilasi yang tidak mencukupi akan menyebabkan peningkatan kelembaban ruangan karena terjadinya proses penguapan dan penyerapan cairan dari kulit. Kelembaban ruangan yang tinggi akan menjadi media yang baik untuk tumbuh dan berkembangbiaknya bakteri. Berdasarkan penelitian terdapat hubungan yang bermakna antara luas ventilasi dengan kejadian tuberkulosis paru.<sup>27</sup>

#### 11) Pencahayaan Sinar Matahari

Cahaya matahari yang masuk ke dalam rumah dalam jumlah cukup berfungsi untuk memberikan pencahayaan secara alami. Cahaya matahari dapat membunuh bakteri-bakteri pathogen dalam rumah, termasuk basil tuberkulosis. Oleh karena itu, rumah yang sehat harus memiliki jalan masuk cahaya yang cukup

yaitu dengan intensitas cahaya minimal 60 *lux* atau tidak menyilaukan. Jalan masuk cahaya minimal 15%-20% dari luas lantai yang terdapat dalam ruangan rumah. Berdasarkan penelitian terdapat hubungan antara cahaya matahari yang masuk ke dalam rumah secara cukup dengan kejadian tuberkulosis.<sup>42</sup>

#### 12) Lantai rumah

Jenis lantai tanah memiliki peran terhadap proses kejadian tuberkulosis paru, melalui kelembaban dalam ruangan. Berdasarkan bahwa kondisi rumah yang berlantai tanah memiliki hubungan bermakna dengan kejadian tuberkulosis paru.<sup>20</sup> Hal ini didukung oleh penelitian yang lain yaitu lantai tanah adalah salah satu kondisi rumah yang merupakan faktor risiko tuberkulosis.<sup>43</sup>

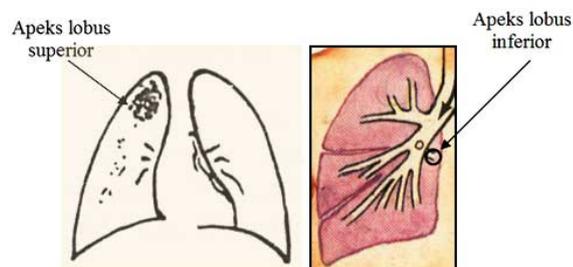
#### 13) Dinding

Dinding berfungsi sebagai pelindung, baik dari gangguan hujan maupun angin serta melindungi dari pengaruh panas dan debu dari luar serta menjaga kerahasiaan (*privacy*) penghuninya. Berdasarkan Ditjen Cipta Karya pada tahun 1997, bahan yang paling baik untuk dinding adalah pasangan batu bata atau tembok (permanen) yang tidak mudah terbakar dan kedap air sehingga mudah dibersihkan.<sup>20</sup>

### 2.1.4 Diagnosis tuberkulosis paru

Diagnosis tuberkulosis dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisis/jasmani, pemeriksaan bakteriologi, radiologi dan pemeriksaan penunjang lainnya. Gejala klinis tuberkulosis dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu gejala lokal dan gejala sistemik, bila organ yang terkena adalah paru maka gejala lokal ialah gejala respiratori (gejala lokal sesuai organ yang terlibat).<sup>44,45</sup>

- 1) Anamnesa baik terhadap pasien maupun keluarganya.
- 2) Gejala
  - Respiratorik :  
Batuk-batuk selama lebih dari 3 minggu (dapat disertai dengan darah), berdahak, batuk darah, sesak napas.<sup>44,45</sup>
  - Sistemik :  
Demam tidak terlalu tinggi yang berlangsung lama, biasanya dirasakan malam hari disertai keringat malam, penurunan nafsu makan dan berat badan, perasaan tidak enak (malaise), lemah.<sup>44,45</sup>
- 3) Pemeriksaan Fisik:  
Kelainan paru pada umumnya terletak di daerah lobus superior terutama daerah apeks dan segmen posterior (S1 dan S2) , serta daerah apeks lobus inferior (S6). Pada pemeriksaan jasmani dapat ditemukan antara lain suara napas bronkial, amforik, suara napas melemah, ronki basah, tanda-tanda penarikan paru, diafragma dan mediastinum. Pada limfadenitis tuberkulosis, terlihat pembesaran kelenjar getah bening, tersering di daerah leher (pikirkan kemungkinan metastasis tumor), kadang-kadang di daerah ketiak. Pembesaran kelenjar tersebut dapat menjadi “cold abscess”.<sup>44,45</sup>



**Gambar 3.** Paru : apeks lobus superior dan apeks lobus inferior<sup>45</sup>

- 4) Pemeriksaan Bakteriologi: Paru : apeks lobus superior dan apeks lobus inferior<sup>45</sup>

Pemeriksaan bakteriologi untuk menemukan kuman tuberkulosis mempunyai arti yang sangat penting dalam menegakkan diagnosis. Bahan untuk pemeriksaan bakteriologi ini dapat berasal dari dahak, cairan pleura, *liquor cerebrospinal*, bilasan bronkus, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar (bronchoalveolar lavage/BAL), urin, faeces dan jaringan biopsi (termasuk biopsi jarum halus/BJH).<sup>44,45</sup>

Cara pengumpulan dan pengiriman dahak

- S (Sewaktu) : Dahak dikumpulkan pada saat suspek TB datang berkunjung pertama kali. Pada saat pulang, suspek membawa sebuah pot dahak untuk mengumpulkan dahak pagi pada hari kedua.<sup>44,45</sup>
- P (Pagi) : Dahak dikumpulkan di rumah pada pagi hari kedua, segera setelah bangun tidur. Pot dibawa dan diserahkan sendiri kepada petugas di UPK (Unit Pelayanan Kesehatan).<sup>44,45</sup>
- S (Sewaktu) : Dahak dikumpulkan di UPK pada hari kedua, saat menyerahkan dahak pagi.

Interpretasi hasil pemeriksaan dahak dari 3 kali pemeriksaan ialah bila<sup>44,45</sup>:

- 3 kali positif atau 2 kali positif, 1 kali negatif : BTA positif
- 1 kali positif, 2 kali negatif : ulang BTA 3 kali, kemudian
- Bila 1 kali positif, 2 kali negatif : BTA positif
- Bila 3 kali negatif : BTA negatif

Interpretasi pemeriksaan mikroskopis dibaca dengan skala yang direkomendasikan WHO yaitu IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*). Berikut adalah skala IUATLD<sup>44,45</sup>:

- Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang, disebut negatif
- Ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang, ditulis jumlah kuman yang ditemukan
- Ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang disebut + (1+)
- Ditemukan 1-10 BTA dalam 1 lapang pandang, disebut ++ (2+)
- Ditemukan >10 BTA dalam 1 lapang pandang, disebut +++ (3+)

5) Pemeriksaan radiologik:

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 radiologi yang dicurigai sebagai lesi TB aktif<sup>44,45</sup>:

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

Gambaran radiologik yang dicurigai lesi TB inaktif<sup>44,45</sup>:

- Fibrotik
- Kalsifikasi

- Schwarte atau penebalan pleura

Luas lesi yang tampak pada foto toraks untuk kepentingan pengobatan dapat dinyatakan sebagai berikut:

- Lesi minimal. Bila proses mengenai sebagian dari satu atau dua paru dengan luas tidak lebih dari selang 2 depan (volume paru yang terletak di atas *chondrosternal junction* dari iga kedua depan dan proses spinosus dari vertebra torakalis 4 atau korpus vertebra torakalis 5), serta tidak dijumpai kaviti.<sup>44,45</sup>
- Lesi luas. Bila proses lebih luas dari lesi minimal.<sup>44,45</sup>

## 2.1.5 Pengobatan tuberkulosis

### 2.1.5.1 Obat TB

Berikut obat TB yang dipakai<sup>44,45</sup>:

1) Jenis obat utama (lini 1) yang digunakan adalah:

- Rifampisin
- Pirazinamid
- Etambutol
- Isoniazid
- Streptomisin

2) Kombinasi dosis tetap (Fixed dose combination)

Kombinasi dosis tetap ini terdiri dari :

- Empat obat antituberkulosis dalam satu tablet, yaitu rifampisin 150 mg, isoniazid 75 mg, pirazinamid 400 mg dan etambutol 275 mg.
- Tiga obat antituberkulosis dalam satu tablet, yaitu rifampisin 150 mg, isoniazid 75 mg dan pirazinamid. 400 mg

3) Jenis obat tambahan lainnya (lini 2)

### 2.1.5.2 Macam pengobatan TB

Berikut macam-macam pengobatan TB<sup>15,36</sup>:

1) TB paru (kasus baru), BTA positif atau lesi luas.

Paduan obat yang diberikan: 2 RHZE / 4 RH

Alternatif: 2 RHZE / 4R3H3 atau (program P2TB) 2 RHZE/ 6HE

Paduan ini dianjurkan untuk:

- a. TB paru BTA (+), kasus baru.
- b. TB paru BTA (-), dengan gambaran radiologik lesi luas (termasuk luluh paru).
- c. TB di luar paru kasus berat.

Pengobatan fase lanjutan, bila diperlukan dapat diberikan selama 7 bulan, dengan paduan 2RHZE / 7 RH, dan alternatif 2RHZE/ 7R3H3, seperti pada keadaan:

- a. TB dengan lesi luas.
- b. Disertai penyakit komorbid (Diabetes Melitus, Pemakaian obat imunosupresi /kortikosteroid).
- c. TB kasus berat (milier, dll) Bila tersedia fasilitas biakan dan uji resistensi, pengobatan disesuaikan dengan hasil uji resistensi.

2) TB Paru (kasus baru), BTA negatif

Paduan obat yang diberikan : 2 RHZ / 4 RH

Alternatif : 2 RHZ/ 4R3H3 atau 6 RHE

Paduan ini dianjurkan untuk :

- a. TB paru BTA negatif dengan gambaran radiologik lesi minimal.
- b. TB di luar paru kasus ringan.

### 3) TB paru kasus kambuh

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 : 3 RHZE / 6 RH

Bila tidak ada / tidak dilakukan uji resistensi, maka alternatif diberikan paduan obat : 2 RHZES/1 RHZE/5 R3H3E3 (Program P2TB)

### 4) TB Paru kasus gagal pengobatan

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 2 RHZES , untuk kemudian dilanjutkan sesuai uji resistensi.

- Bila tidak ada / tidak dilakukan uji resistensi, maka alternatif diberikan paduan obat : 2 RHZES/1 RHZE/5 H3R3E3 (Program P2TB).

- Dapat pula dipertimbangkan tindakan bedah untuk mendapatkan hasil yang optimal.

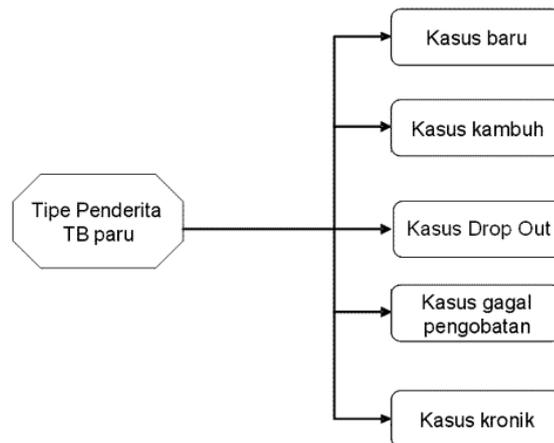
- Sebaiknya kasus gagal pengobatan dirujuk ke ahli paru.

### 5) TB Paru kasus lalai berobat

Penderita TB paru kasus lalai berobat, akan dimulai pengobatan kembali sesuai dengan kriteria sebagai berikut :

- Penderita yang menghentikan pengobatannya < 2 minggu, pengobatan OAT dilanjutkan sesuai jadwal.

- Penderita menghentikan pengobatannya  $\geq 2$  minggu.
  - a) Berobat  $\geq 4$  bulan , BTA negatif dan klinik, radiologik negatif, pengobatan OAT dihentikan.
  - b) Berobat  $> 4$  bulan, BTA positif : pengobatan dimulai dari awal dengan paduan obat yang lebih kuat dan jangka waktu pengobatan yang lebih lama.
  - c) Berobat  $< 4$  bulan, BTA positif : pengobatan dimulai dari awal dengan paduan obat yang sama.
  - d) Berobat  $< 4$  bulan , berhenti berobat  $> 1$  bulan , BTA negatif, akan tetapi klinik dan atau radiologik positif : pengobatan dimulai dari awal dengan paduan obat yang sama.
  - e) Berobat  $< 4$  bulan, BTA negatif, berhenti berobat 2-4 minggu pengobatan diteruskan kembali sesuai jadwal.
- 6) TB Paru kasus kronik
  - Pengobatan TB paru kasus kronik, jika belum ada hasil uji resistensi, berikan RHZES. Jika telah ada hasil uji resistensi, sesuaikan dengan hasil uji resistensi (minimal terdapat 2 macam OAT yang masih sensitif dengan H tetap diberikan walaupun resisten) ditambah dengan obat lain seperti kuinolon, betalaktam, makrolid.
  - Jika tidak mampu dapat diberikan INH seumur hidup.
  - Pertimbangkan pembedahan untuk meningkatkan kemungkinan penyembuhan.
  - Kasus TB paru kronik perlu dirujuk ke ahli paru.



**Gambar 4.** Skema klasifikasi tuberkulosis<sup>45</sup>

## 2.2 Diabetes melitus

### 2.2.1 Definisi

Diabetes Melitus adalah penyakit kelainan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis serta kelainan metabolisme yang diakibatkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya.<sup>47</sup>

### 2.2.2 Klasifikasi

DM adalah kelainan endokrin yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah. Secara etiologi DM dapat dibagi menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM dalam kehamilan, dan diabetes tipe lain.

#### A. DM tipe 1

Dikenal dengan nama *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), terjadi karena kerusakan sel  $\beta$  pankreas (reaksi autoimun). Sel  $\beta$  pankreas merupakan satu-satunya sel tubuh yang menghasilkan insulin yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam tubuh. Bila kerusakan sel  $\beta$  pankreas telah mencapai 80-90% maka gejala DM mulai muncul. Kerusakan sel ini lebih cepat terjadi pada anak-anak daripada dewasa. Sebagian besar penderita DM tipe 1 sebagian besar oleh karena

proses autoimun dan sebagian kecil non autoimun. DM tipe 1 yang tidak diketahui penyebabnya juga disebut sebagai type 1 idiopatik, pada mereka ini ditemukan insulinopenia tanpa adanya petanda imun dan mudah sekali mengalami ketoasidosis. DM tipe sebagian besar (75% kasus) terjadi sebelum usia 30 tahun dan DM Tipe ini diperkirakan terjadi sekitar 5-10 % dari seluruh kasus DM yang ada.<sup>48</sup>

#### B. DM tipe 2

Merupakan 90% dari kasus DM yang dulu dikenal sebagai *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). Bentuk DM ini bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin, defisiensi insulin relatif sampai defek sekresi insulin. Pada diabetes ini terjadi penurunan kemampuan insulin bekerja di jaringan perifer (*insulin resistance*) dan disfungsi sel  $\beta$ . Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi kekebalan terhadap insulin. Kedua hal ini menyebabkan terjadinya defisiensi insulin relatif. Kegemukan sering berhubungan dengan kondisi ini. DM tipe 2 umumnya terjadi pada usia > 40 tahun. Pada DM tipe 2 terjadi gangguan pengikatan glukosa oleh reseptornya tetapi produksi insulin masih dalam batas normal sehingga penderita tidak tergantung pada pemberian insulin. Walaupun demikian pada kelompok diabetes melitus tipe-2 sering ditemukan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler.<sup>48</sup>

#### C. DM dalam kehamilan (*Gestational Diabetes Mellitus*)

Merupakan kehamilan yang disertai dengan peningkatan *insulin resistance* (ibu hamil gagal mempertahankan *euglycemia*). Pada umumnya

mulai ditemukan pada kehamilan trimester kedua atau ketiga. Faktor risiko GDM yakni riwayat keluarga DM, kegemukan dan glikosuria. GDM meningkatkan morbiditas neonatus, misalnya hipoglikemia, ikterus, polisitemia dan makrosomia. Hal ini terjadi karena bayi dari ibu GDM mensekresi insulin lebih besar sehingga merangsang pertumbuhan bayi dan makrosomia. Kasus GDM kira-kira 3-5% dari ibu hamil dan para ibu tersebut meningkat risikonya untuk menjadi DM di kehamilan berikutnya.<sup>48</sup>

#### D. Subkelas DM lainnya

Individu mengalami hiperglikemia akibat kelainan spesifik (kelainan genetik fungsi sel beta), endokrinopati (penyakit Cushing's, akromegali), penggunaan obat yang mengganggu fungsi sel beta (dilantin), penggunaan obat yang mengganggu kerja insulin (b-adrenergik) dan infeksi atau sindroma genetik (Down's, Klinefelter's).<sup>48</sup>

### 2.2.3 Gejala diabetes melitus

Gejala utama diabetes melitus adalah<sup>49</sup>:

- Poliuria
- Polidipsia
- Polifagia

Gejala tambahan diabetes melitus adalah:

- Penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya
- Lemas, mudah lelah, kesemutan, gatal
- Penglihatan kabur
- Penyembuhan luka yang buruk

- Disfungsi ereksi pada pasien pria
- Gatal pada kelamin pasien wanita

Perlu dilakukan pemeriksaan penunjang untuk memastikan bahwa pasien tersebut menderita diabetes melitus.

#### **2.2.4 Pemeriksaan diabetes melitus**

##### **1) Glukosa Darah Puasa (GDP)**

Pasien dipuasakan 8-12 jam sebelum tes. Semua obat dihentikan, bila ada obat yang harus diberikan ditulis pada formulir tes.<sup>50</sup>

##### **2) Glukosa 2 jam Post Prandial**

Dilakukan 2 jam setelah tes glukosa darah puasa (GDP). Pasien 2 jam sebelum tes dianjurkan makan makanan yang mengandung 100gram karbohidrat.<sup>50</sup>

##### **3) Glukosa jam ke-2 pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)**

Selama 3 hari sebelum tes, pasien dianjurkan makan makanan yang mengandung karbohidrat, tidak merokok, tidak minum kopi atau alkohol. Puasa 8-12 jam sebelum tes dilakukan. Tidak boleh olah raga dan minum obat sebelum dan selama tes. Selama tes boleh baca buku atau kegiatan yang tidak menimbulkan emosi. Setelah itu diberikan glukosa 75 gram yang dilarutkan dengan air dan diperiksa kadar gula darahnya. Awasi kemungkinan terjadinya hipoglikemi (lemah, gelisah, keringat dingin, haus dan lapar).<sup>50,51</sup>

#### **2.2.5 Interpretasi pemeriksaan diabetes melitus**

Berikut adalah interpretasi dari pemeriksaan DM <sup>49</sup>:

- 1) Gejala klasik dengan kadar glukosa sewaktu  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol).
- 2) Glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/L), pada keadaan puasa sedikitnya 8 jam, atau
- 3) Dua jam setelah pemberian, glukosa darah  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol) pada saat TTGO.

### 2.3 Pengaruh DM terhadap tuberkulosis paru

Saat ini para ahli menduga adanya gangguan sistem imun pada penderita tuberkulosis. Sel *T helper-1* (Th1) sangat berperan pada sistem pertahanan tubuh terutama dalam menghadapi infeksi bakteri intraseluler. Salah satu sitokin yang diproduksi sel Th1 adalah *interferon gamma* (IFN- $\gamma$ ) yang berperan penting dalam mengeliminasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Interferon gamma bertugas untuk memperkuat potensi fagosit dari makrofag yang terinfeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yaitu dengan cara menstimulasi pembentukan fagolisosom. *Interferon gamma* juga menstimulasi pembentukan radikal bebas untuk menghancurkan komponen bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yaitu DNA dan dinding sel bakteri. Terjadinya gangguan atau penurunan aktivitas sel Th1 dan sitokinya yaitu IFN- $\gamma$  cukup bermakna dalam mempengaruhi mekanisme pertahanan tubuh terhadap penyakit tuberkulosis paru.<sup>52</sup>

Mekanismenya belum teridentifikasi dengan jelas, diabetes dapat mengurangi kekebalan tubuh sehingga dapat meningkatkan risiko. Penyakit diabetes dapat mengurangi kemotaksis dan *oksidatif killing potential* (OKP) dibandingkan orang dengan non diabetes terkontrol. Studi pada hewan model menunjukkan bahwa tikus diabetes yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* memiliki jumlah

bakteri yang lebih tinggi dan berkurangnya respon sel T terhadap antigen *Mycobacterium tuberculosis* dibandingkan dengan tikus *euglycemic* (kondisi konsentrasi glukosa darah yang normal). Hiperglikemia dikaitkan dengan produksi *interferon -  $\gamma$*  (IFN -  $\gamma$ ) dan *interleukin - 12* yang lebih rendah, dan tingkat IFN -  $\gamma$  berkorelasi negatif dengan tingkat hemoglobin terglukasi (HbA1c).<sup>53,54</sup>

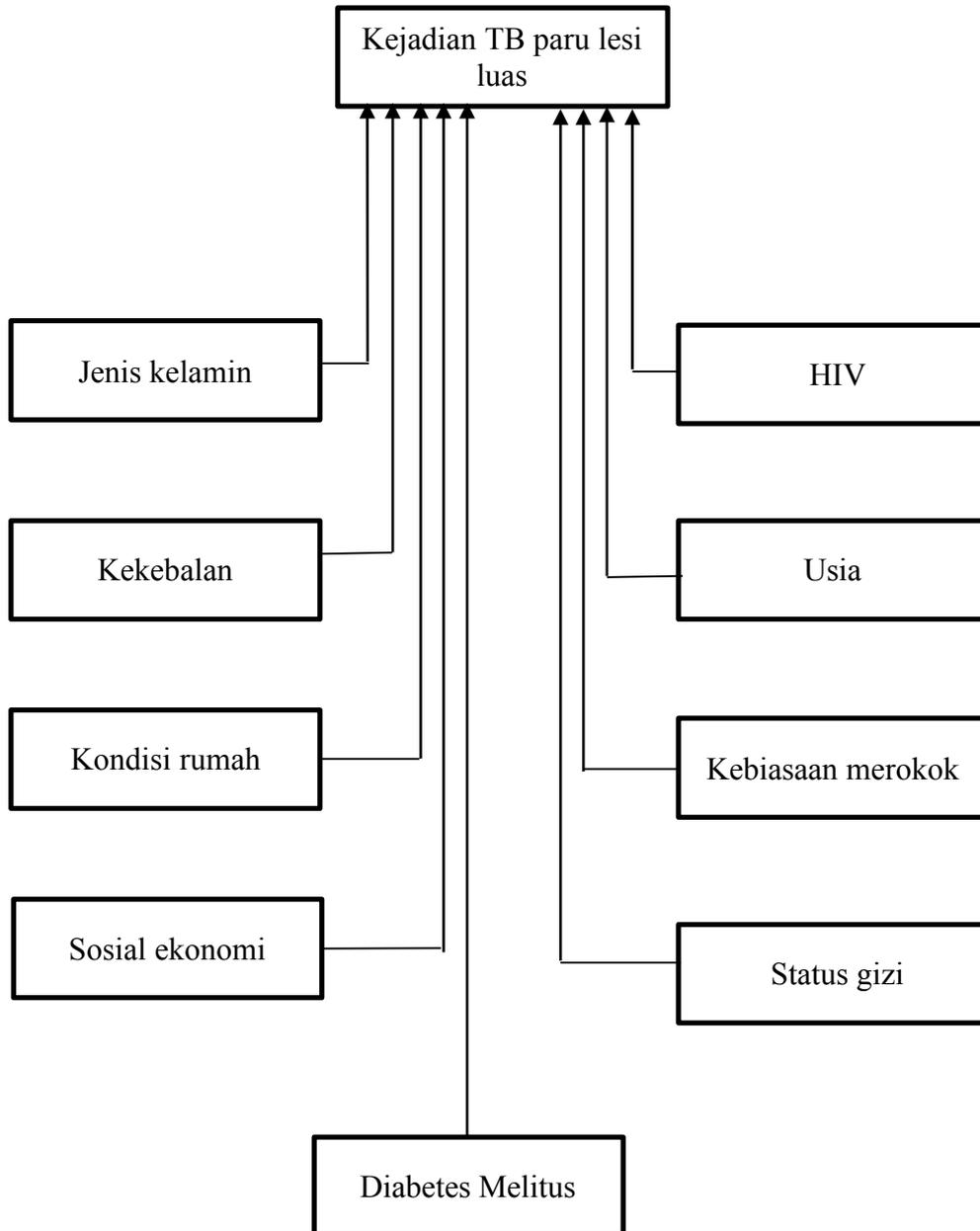
Berikut adalah tabel perubahan imun dan parenkim paru pada diabetes<sup>1,55</sup>:

**Tabel 2.** Kelainan imunologi dan fisiologis paru pada DM<sup>1</sup>

<b>Kelainan Imunologi pada DM</b>	<b>Kelainan Fisiologis Paru pada DM</b>
Abnormal kemotaksis , adherence immune, fagositosis dan fungsi mikrobisida dari polimorfonuklear	Hipereaktivitas bronkial berkurang
Penurunan monosit perifer dengan gangguan fagositosis	Berkurangnya elastisitas dan rekoil paru
Berkurangnya transformasi sel blast menjadi limfosit	Kapasitas difusi berkurang
Opsonic C3 mengalami kelainan fungsi	Penyumbatan saluran napas oleh mukus Penurunan respons ventilasi terhadap hipoksemia

Beberapa penelitian menunjukkan makrofag alveolar pada penderita TB paru dengan komplikasi DM menjadi kurang teraktivasi. Nilai istirahat pada TNF - K , IL - 6 dan IL - 8 ditemukan meningkat pada pasien diabetes dibandingkan dengan kontrol non diabetes. Kemotaksis yang juga lebih rendah ditemukan di PMN pada pasien diabetes.<sup>1,56</sup>

## 2.4 Kerangka teori



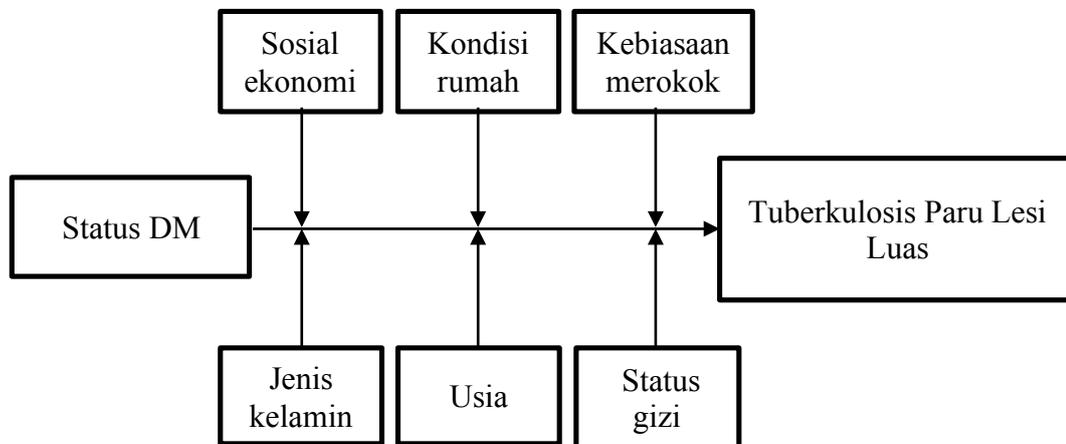
**Gambar 5.** Kerangka Teori

Variabel-variabel diatas adalah hal-hal yang berhubungan dengan derajat keparahan tuberkulosis paru lesi luas. Menurut beberapa kepustakaan, jenis kelamin laki-laki dapat meningkatkan faktor risiko karena gaya hidup merokok dan pekerjaan.

Pada individu yang memiliki kekebalan tubuh yang kurang baik, misalnya tidak diimunisasi BCG lebih mudah tertular tuberkulosis paru dan dapat memperberat sakitnya. Merokok merupakan faktor risiko dari banyak penyakit salah satunya tuberkulosis, karena merokok dapat merusak pertahanan paru. Pada orang dengan gizi buruk, HIV, dan diabetes, memiliki sistem imun yang rendah sehingga lebih mudah tertular penyakit tuberkulosis. Keadaan rumah yang buruk dapat membuat seseorang lebih mudah tertular diabetes melitus.

Status ekonomi yang kurang baik membuat seseorang untuk tidak melakukan pengobatan dan akan memperburuk penyakitnya. Usia anak-anak dan usia tua memiliki angka kejadian tuberkulosis karena memiliki sistem imun yang lebih rendah dari orang dengan usia produktif. Tidak semua variabel yang mempengaruhi TB paru dapat diteliti dalam penelitian ini. Variabel kekebalan dan HIV tidak dilakukan penilaian karena keterbatasan waktu dan kemampuan peneliti..

## 2.5 Kerangka konsep



**Gambar 6.** Kerangka konsep

## 2.6. Hipotesis

### 2.6.1 Hipotesis Mayor

Terdapat hubungan bermakna antara tuberkulosis paru kasus lesi luas dengan penyakit diabetes melitus tipe 2.

### 2.6.2 Hipotesis minor

Diabetes melitus tipe 2 berpengaruh besar pada tuberkulosis paru lesi luas.