

Manajemen Tuberkulosis

TERKINI, MULTIDISIPLIN DAN KOMPREHENSIF

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Manajemen Tuberkulosis

TERKINI, MULTIDISIPLIN DAN KOMPREHENSIF

EDITOR

ALFIAN NUR ROSYID, dr., Sp.P(K), FASPR, FCCP
Dr. AFIF NURUL HIDAYATI, dr., SpKK(K), FINS-DV, FAADV
ROBBY NURHARIANSYAH, dr., Sp.A
ARIEF BAKHTIAR, dr., Sp.P(K), FAPSR
AZRIL OKTA ARDHIANSYAH, dr., Sp.B(K)Onk, FINACS
Prof. Dr. MUHAMMAD AMIN, dr., Sp.P(K), FISR
Prof. Dr. NASRONUDIN, dr., Sp.PD, K-PTI, FINASIM



MANAJEMEN TUBERKULOSIS TERPADU

EDITOR : Alfian Nur Rosyid, Afif Nurul Hidayati, Robby Nurhariansyah,
Arief Bakhtiar, Azriel Okta Ardhiansyah, Muhammad Amin, Nasronudin

ISBN

© 2021 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Djaiful, Riyanto, Tohir, Catur, Roy, Bagus)
Desain Sampul (Erie Febrianto)
AUP (xxx/04.21 – OC399/12.20)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Sambutan

Rektor Universitas Airlangga

Puji syukur kita haturkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang senantiasa memberikan karunia dan rahmatNya sehingga penyusunan Buku **“Manajemen Tuberkulosis komprehensif, terkini dan multidisiplin”** dapat dituntaskan. Sholawat dan salam kepada Nabi Muhammad, nabi akhir zaman.

Universitas Airlangga berkomitmen untuk mewujudkan Tri Dharma Perguruan Tinggi, yaitu Pendidikan, penelitian dan pengabdian masyarakat. Penyusunan buku ini adalah bagian dari upaya perwujudan Tri Dharma dalam bidang Pendidikan. Berbagai perkembangan ranah keilmuan khususnya Tuberkulosis dunia terus berkembang dan harus segera dapat diimplementasikan di Indonesia. Hadirnya buku ini adalah salah satu usaha mewujudkan hal tersebut. Implementasi *Interprofessional Education* dalam tata laksana Tuberkulosis menjadi sangat penting dalam kaitannya penanganan yang berpusat kepada pasien (*patient centered care*). Buku ini adalah bagian dari literatur untuk peserta didik di berbagai Fakultas terkait di Universitas Airlangga untuk dapat meningkatkan kompetensi lulusan dalam membantu pemerintah menurunkan kasus TB di masyarakat.

Hadirnya buku ini juga merupakan bagian memperkaya khazanah ilmu pengetahuan karya dari dosen dan penulis di Universitas Airlangga. Dengan semakin banyaknya karya tulis diharapkan dapat meningkatkan

kemanfaatan serta meningkatkan daya saing dalam upaya terus berkarya untuk Bangsa.

Atas nama pimpinan Universitas Airlangga, kami memberikan ucapan terima kasih dan apresiasi yang tinggi kepada para penulis buku ini serta para editor yang telah bekerja keras dalam mewujudkan sebuah karya ilmiah yang bermanfaat bagi pembacanya.

Rektor Universitas Airlangga

Prof. Dr. Mohammad Nasih, MT., Ak.

Sambutan

Direktur Rumah Sakit

Puja dan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa yang memudahkan terwujudnya buku “**Manajemen Tuberkulosis komprehensif, terkini dan multidisiplin**”. Kebutuhan akan ilmu dan pengetahuan yang baru bagi mahasiswa didik adalah sebuah keniscayaan. Dibalik hal tersebut juga mendorong dosen pendidik terus meningkatkan pengetahuan terbaru agar dapat diajarkan kepada peserta didik. Perkembangan ilmu pengetahuan baru setiap periode waktu tertentu. Panduan baru tersebut selalu di-*update* dan dipublikasikan secara luas agar dapat dipakai untuk penanganan pasien yang lebih baik.

Institusi Pendidikan diharapkan menjadi pusat perubahan paradigma tata laksana pasien dalam ranah Pendidikan, Pelayanan, Penelitian dan Pengabdian Masyarakat. Rumah Sakit Universitas Airlangga sebagai Rumah Sakit Pendidikan Negeri sebagai wahana Pendidikan bagi peserta didik turut ambil bagian dalam menghasilkan lulusan yang kompeten secara moral, keilmuan, pengetahuan, dan keterampilan.

Ucapan terima kasih kepada seluruh pihak yang mendukung terlaksananya penerbitan buku ini termasuk para penulis, pihak Rektorat Universitas Airlangga, pihak Percetakan Airlangga University Press dan seluruh pihak. Apresiasi yang tinggi kami sampaikan kepada seluruh pihak

yang telah banyak membantu terwujudnya karya ilmiah ini. Tak ada gading yang tak retak, dibalik itu semua tentunya masih banyak kekurangan yang ada dalam penerbitan buku ini. Besar harapan kami, agar saran dan kritik dapat membangun perbaikan ke depan.

Direktur Rumah Sakit Universitas Airlangga

Prof. Dr. Nasronudin, dr., Sp.PD., K-PTI., FINASIM

Kata Pengantar

Assalamualaikum wr. wb.

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan dunia. Indonesia tercatat sebagai negara penyumbang terbanyak bersama India dan China. Meskipun penanganan TB telah dilakukan secara komprehensif seluruh dunia melalui WHO dan Kementerian Kesehatan RI di Indonesia, namun kasus TB masih banyak ditemukan di masyarakat. Problem TB ekstraparu, TB MDR, TB HIV, TB Diabetes dan lainnya menjadi problem yang belum terurai disamping TB Paru yang simpel. Penegakan diagnosis yang cepat dan tepat dilanjutkan dengan pengobatan kombinasi durasi singkat dengan monitor yang ketat diharapkan dapat menurunkan kasus TB. Penularan TB yang tak diobati di masyarakat merupakan pintu penambahan kasus TB laten maupun TB aktif. Komorbid yang memperburuk kondisi imunitas seseorang mempermudah terjadinya TB aktif. Problem TB bukan hanya terkait masalah kesehatan semata namun juga masalah lain seperti sosial, budaya, ekonomi, kebijakan politik dan lainnya turut berperan dalam penanganan TB di Indonesia.

Buku **Manajemen Tuberkulosis komprehensif, terkini dan multidisiplin** ini berusaha menghadirkan literatur berdasarkan *evidence based practice* terbaru dengan pendekatan dari berbagai disiplin ilmu secara komprehensif. Buku ini terdiri dari beberapa Bab yang dikelompokkan

berdasarkan disiplin ilmu untuk mempermudah dalam mempelajarinya. Beberapa hal yang diangkat diantaranya mengenai definisi, epidemiologi, patogenesis, kebijakan, diagnosis, tata laksana, komplikasi dan prognosis. Selain sisi medis kuratif, juga dibahas tentang preventif, promotif dan rehabilitatif. Dalam buku ini dibahas pula dari sisi keperawatan, kebidanan, farmasi, sosial, ekonomi, dan lainnya.

Buku ini ditulis oleh para kontributor yang terdiri dari Dosen, Dokter, Spesialis, Perawat, Apoteker, Bidan, Ahli Gizi dan lainnya yang berafiliasi di Rumah Sakit Universitas Airlangga, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atau RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Buku yang diterbitkan oleh Rumah Sakit Universitas Airlangga. Kami mengucapkan terima kasih kepada seluruh penulis yang sudi meluangkan waktu demi tercapainya tujuan mulia ini. Beribu ucapan maaf kami sampaikan kepada para pembaca atas segala kekurangan dalam penulisan buku ini. Besar harapan kami, buku ini dapat menjadi panduan yang bermanfaat dalam tata laksana pasien yang lebih baik.

Wassalamualaikum wr. wb.

Tim Editor

Assalamualaikum wr. wb.

Penyakit Tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan dunia. Berbagai problem terkait penyakit tersebut terus berkembang dan dipelajari guna menemukan tata laksana yang lebih baik. Ilmu pengetahuan dunia khususnya bidang infeksi Tuberkulosis makin maju dan layaknya segera dapat diadopsi di Indonesia. Berbagai panduan baru tata laksana penyakit dan pencegahannya secara berkala dirilis oleh organisasi atau institusi Kesehatan terkait infeksi Tuberkulosis. *Update knowledge* adalah bagian wajib yang harus secara kontinu dilakukan.

Buku ini terdiri dari berbagai materi tentang manajemen tata laksana pasien Tuberkulosis terkini yang komprehensif dan multidisiplin. Buku ini ditujukan untuk dokter, tenaga kesehatan, praktisi kesehatan, akademisi dan pengambil kebijakan dan lainnya dalam membantu penanganan kasus Tuberkulosis di Indonesia. Dengan adanya buku ini diharapkan pembaca dapat meningkatkan kompetensi mereka dalam memberikan tata laksana terbaik terhadap pasien berdasarkan *evidence based practice* yang *update*.

Buku ini terdiri dari 63 Bab yang dibagi menjadi **20 Bagian**. Buku ini diterbitkan oleh Rumah Sakit Universitas Airlangga dan ditulis oleh para kontributor penulis dari berbagai profesi diantaranya dokter umum, dokter Spesialis, Perawat, Bidan, Apoteker, Ahli Gizi, Dosen di Rumah Sakit

Universitas Airlangga. Kami mengucapkan terima kasih kepada seluruh penulis yang sudi meluangkan waktu demi tercapainya tujuan mulia ini. Ucapan maaf kami sampaikan kepada para pembaca atas segala kekurangan dalam penulisan buku ini. Besar harapan kami, buku ini dapat menjadi panduan yang bermanfaat dalam tata laksana pasien yang lebih baik.

Wassalamualaikum wr. wb.

Tim Editor

Sambutan Rektor Universitas Airlangga	v
Sambutan Direktur Rumah Sakit.....	vii
Kata Pengantar	ix
Prakata	xi
Prolog	1

Bagian 1

DASAR TUBERKULOSIS

Bab 1	KOMITMEN GLOBAL DAN NASIONAL DALAM PENANGGULANGAN TUBERKULOSIS	9
	<i>Imran Pambudi</i>	
Bab 2	IMUNOPATOGENESIS GEJALA SISTEMIK PADA TUBERKULOSIS.....	48
	<i>Resti Yudhawati, Faradila Nur Aini</i>	
Bab 3	DIAGNOSIS LABORATORIUM MIKROBIOLOGIS MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX.....	65
	<i>Eko Budi Koendhori, Deby Kusumaningrum, Pepy Dwi Endraswari, Ni Made Mertaniasih</i>	

Bab 4	PEMERIKSAAN LABO-RATORIUM SEROLOGIS & BIOMOLEKULER UNTUK DIAGNOSIS INFEKSI M. TUBERCULOSIS	88
	<i>M. Robiul Fuadi</i>	
Bab 5	PERAN PENCITRAAN PADA KASUS TUBERKULOSIS	103
	<i>Anggraini Dwi Sensusiati</i>	
Bab 6	DIAGNOSIS PATOLOGI ANATOMI PADA INFEKSI TUBERKULOSIS.....	120
	<i>Nila Kurniasari, Anny Setijo Rahaju Alphania Rahniayu.....</i>	120
Bab 7	PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN INFEKSI TB DI LAYANAN KESEHATAN.....	127
	<i>Arief Bakhtiar</i>	
Bab 8	TATA KELOLA RUANG ISOLASI TUBERKULOSIS AIRBORNE.....	139
	<i>Ardhena Ekasari, Devi Rahma Sofia & Nurul Kamariyah S</i>	
Bab 9	PROBLEMA OBAT ANTITUBERKULOSIS: EFEK SAMPING DAN INTERAKSI OBAT.....	157
	<i>Yulistiani & Budi Suprapti</i>	

Bagian 2

TUBERKULOSIS DI BIDANG ILMU PENYAKIT DALAM

Bab 10	TUBERKULOSIS PADA DIABETES.....	179
	<i>Cahyo Wibisono Nugroho</i>	
Bab 11	KO-INFEKSI TB DAN HIV.....	189
	<i>Tri Pudy Asmarawati</i>	
Bab 12	TUBERKULOSIS GASTROINTESTINAL.....	199
	<i>Tri Asih Imro'ati, Amie Vidyani</i>	
Bab 13	TUBERKULOSIS PADA PENYAKIT GINJAL KRONIS	217
	<i>Mochammad Thaha</i>	
Bab 14	GERIATIC TUBERCULOSIS	227
	<i>Erika Marfiani</i>	
Bab 15	MANIFESTASI HEMATOLOGIS PADA TUBERKULOSIS	236
	<i>Pradana Zaky Romadhon, Mohammad Noordiansyah & Ami Ashariati</i>	
Bab 16	RENJATAN PADA INFEKSI TUBERKULOSIS	246
	<i>Brian Eka Rachman</i>	

Bab 17	PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID PADA TERAPI TUBERKULOSIS.....	258
	<i>Satriyo Dwi S., M. Thaha & M. Yogiartoro</i>	

Bagian 3

TUBERKULOSIS DI BIDANG PARU

Bab 18	TUBERKULOSIS PARU	271
	<i>Tutik Kusmiati</i>	
Bab 19	PLEURITIS TUBERKULOSIS.....	287
	<i>Alfian Nur Rosyid, Isnin Anang Marhana, Irmu Syafa'ah & Arina Dery Puspitasari</i>	
Bab 20	TUBERKULOSIS MILIER	302
	<i>Alfian Nur Rosyid, Prastuti Astawulaningrum & Arina Dery Puspitasari</i>	
Bab 21	TUBERCULOSIS MULTIDRUG RESISTANT (TB-MDR)	313
	<i>Soedarsono</i>	
Bab 22	PULMONARY TUBERCULOSIS SEQUELAE	333
	<i>Muhammad Amin</i>	
Bab 23	SILICA-ASSOCIATED TUBERCULOSIS (SILIKOTUBERKULOSIS).....	346
	<i>Wiwin Is Effendi, Winariani & Ariani Permatasari</i>	

Bagian 4

TUBERKULOSIS DI BIDANG ANAK

Bab 24	DAMPAK PENYAKIT TUBERKULOSIS PADA PERKEMBANGAN DAN PERILAKU ANAK	359
	<i>Irwanto</i>	
Bab 25	TATA LAKSANA ANAK DENGAN KONTAK TUBERKULOSIS.....	369
	<i>Robby Nurhariansyah</i>	
Bab 26	BACILLUS CALMETTE-GUERIN (BCG)	379
	<i>Robby Nurhariansyah</i>	

Bagian 5

TUBERKULOSIS DI BIDANG BEDAH

Bab 27	LIMFADENITIS TUBERKULOSIS	403
	<i>Azril Okta Ardhiansyah</i>	
Bab 28	SPONDILITIS TUBERKULOSIS.....	414
	<i>Erreza Rahadiansyah, Udria Satya Pratama</i>	
Bab 29	MASTITIS TUBERKULOSIS	437
	<i>Asdi Wihandono</i>	
Bab 30	TUBERKULOSIS UROGENITAL (TBUG)	447
Bab 31	TINDAKAN PEMBEDAHAN PADA KASUS TUBERKULOSIS SEREBRAL DAN SPINAL	452
	<i>Tedy Apriawan & Heri Subianto</i>	
Bab 32	PEMBEDAHAN TORAKS PADA PENYAKIT TB DI INDONESIA	469
	<i>Niko Azhari Hidayat</i>	

Bagian 6

TUBERKULOSIS DI BIDANG ANESTESI

Bab 33	MANAJEMEN ANESTESI PERIOPERATIF PADA PASIEN DENGAN TUBERKULOSIS.....	483
	<i>Herdiani Sulistyو Putri, Lucky Andriyanto & Prihatma Kriswidyatomo</i>	
Bab 34	MANAJEMEN PASIEN KRITIS DENGAN TUBERKULOSIS.....	492
	<i>Lucky Andriyanto & Prihatma Kriswidyatomo</i>	

Bagian 7

TUBERKULOSIS DI BIDANG OBGIN

Bab 35	TUBERKULOSIS DALAM KEHAMILAN	505
	<i>Khanisyah Erza Gumilar</i>	

Bagian 8

TUBERKULOSIS DI BIDANG KULIT

Bab 36	TUBERKULOSIS KUTIS	517
	<i>Medhi Denisa Alinda</i>	

Bab 37	TUBERKULOSIS KUTIS AKIBAT PENYEBARAN INFEKSI ENDOGEN	531
	<i>Afif Nurul Hidayati</i>	
Bab 38	MANIFESTASI ALERGI OBAT TUBERKULOSIS PADA KULIT	549
	<i>Novianti Rizky Reza</i>	
Bab 39	TUBERKULID	558
	<i>Yuri Widia</i>	
Bab 40	TUBERKULOSIS YANG DISEBABKAN <i>BACILLE CALMETTE-GUÉRIN</i> (BCG)	566
	<i>Dewi Nurusrifah</i>	

Bagian 9

TUBERKULOSIS DI BIDANG MATA

BAB 41	PENYAKIT TB PADA MATA (TUBERKULOSIS OKULER)	573
	

Bagian 10

TUBERKULOSIS DI BIDANG THT

BAB 42	TUBERKULOSIS LARING	585
	<i>Puguh Setyo Nugroho</i>	
BAB 43	GANGGUAN PENDENGARAN DAN KESEIMBANGAN PADA PENDERITA TUBERKULOSIS	599
	<i>Rosa Falerina</i>	

Bagian 11

TUBERKULOSIS DI BIDANG SARAF

BAB 44	BANGKITAN EPILEPTIK DAN TUBERKULOSIS	611
	<i>Wardah Rahmatul Islamiyah</i>	
BAB 45	STROKE DAN TUBERKULOSIS	629
	<i>Yudhi Adrianto</i>	
BAB 46	NEUROPATI PERIFER PADA PENDERITA TUBERKULOSIS ...	637
	<i>Fidiana</i>	
BAB 47	REAKSI PARADOKSIKAL TUBERKULOSIS PADA SISTEM SARAF PUSAT	648
	<i>Bimo Dwi Lukito</i>	

BAB 48	MULTI DRUG RESISTANT (MDR) MENINGITIS TB.....	656
	<i>Abdulloh Machin</i>	

Bagian 12

TUBERKULOSIS DI BIDANG GIGI

BAB 49	PERAWATAN GIGI PADA PASIEN PENDERITA TUBERKULOSIS (TB).....	673
	<i>Andra Rizqiawan</i>	

Bagian 13

TUBERKULOSIS DI BIDANG KEPERAWATAN DAN KEBIDANAN

BAB 50	ASUHAN KEPERAWATAN PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU.....	691
	<i>Zaenal Abidin, Sri Purwanti, Wikan Purwihantoro Sudarmaji, Nina Yaroh Ubaidiyah, Eni Puji Lestar & Ari Kusumandani</i>	
Bab 51	MANAJEMEN KEPERAWATAN PASIEN TUBERKULOSIS PARU DI RUANG RAWAT INTENSIF	725
	<i>Evy Dwi Rahmawati & Meyta Dwi Yunitasari</i>	
Bab 52	ASUHAN KEBIDANAN PADA IBU HAMIL DENGAN TUBERKULOSIS PARU	746
	<i>Evy Wulandari & Maria Ulfa</i>	
Bab 53	TUBERKULOSIS PARU DAN MENYUSUI	766
	<i>Frida Syamsiana & Berinda Januarti Punjungalun Putri</i>	

Bagian 14

TUBERKULOSIS DI BIDANG REHABILITASI MEDIS

Bab 54	PERAN REHABILITASI MEDIK PADA TUBERKULOSIS PARU 785	
	<i>Nur Sulastri & Ditaruni Asrina Utami</i>	
Bab 55	REHABILITASI SPONDILITIS TUBERKULOSIS	793
	<i>Imam Subadi & Yudith Dian Prawitri</i>	

Bagian 15

TUBERKULOSIS DI BIDANG PSIKIATRI

- Bab 56 PERAN CONSULTATION-LIAISON PSYCHIATRY PADA
TUBERKULOSIS..... 803
Brihastami Sawitri
- Bab 57 ISONIAZID MENGINDUKSI PSIKOSIS AKUT 813
Andini Dyah Sitawati

Bagian 16

TUBERKULOSIS DI BIDANG GIZI

- Bab 58 TATA LAKSANA TERAPI NUTRISI PADA PASIEN
TUBERKULOSIS..... 821
*Riesi Nur Mindiawati, Niko Rahardi, Rizka Nur Azizah,
Shova Rizqi Amala, Endah Widyaningrum*

Bagian 17

TUBERKULOSIS DI BIDANG SOSIAL EKONOMI

- Bab 59 PERAN MEDIA PROMOSI TERHADAP PENURUNAN
PREVALENSI TUBERKULOSIS..... 837
Niken Sasadhara
- Bab 60 BIAYA PENGOBATAN PASIEN TUBERKULOSIS PARU
DI INDONESIA 859
Adi Wasis Prakosa

Bagian 18

TUBERKULOSIS DI BIDANG KARDIOLOGI

- Bab 61 PERIKARDITIS TUBERKULOSIS..... 877
Muhammad Yusuf, Alfian Nur Rosyid

Bagian 19

TUBERKULOSIS DI BIDANG TAMBAHAN

- Bab 62 INFEKSI TUBERKULOSIS LATEN..... 893
Herley Windo Setiawan
- Bab 63 IMUNOPATOGENESIS TB HIV 906
Nasronudin

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit karena infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*). Tidak diketahui secara pasti sejak kapan TB pertama kali menginfeksi manusia. Tuberkulosis adalah penyakit infeksi, bukan turunan maupun guna-guna yang dapat disembuhkan dengan pengobatan yang adekuat. Infeksi tuberkulosis dapat menyerang berbagai organ tubuh manusia, yang terbanyak adalah paru (70–80%) dan sisanya menyerang organ selain paru (ekstra paru).

Sejarah panjang tuberkulosis mencatat penelitian pertama terkait analisis genomik tuberkulosis di Afrika diperkirakan bahwa TB ada sejak 73 ribu tahun silam. Diperkirakan bahwa *M.tb* yang menyerang manusia diturunkan dari *Mycobacterium bovis*, patogen yang menyerang sapi. Tuberkulosis (TBC) sudah dikenal sejak tahun 410 Sebelum Masehi. Hippocrates (460–380 SM) mencatat adanya sejenis Tuberkulosis yang dikenal di Yunani Kuno dengan sebutan *phthisis*.

Abad ke-8, ditemukan kasus TB dan hal itu tercatat pada relief candi Borobudur di Magelang, Indonesia. Temuan arkeologi pada mumi di Mesir didapatkan kelainan tulang yang sesuai dengan kelainan tuberkulosis (deformitas Pott's). Laporan TB di India pertama sejak 3300 tahun silam dan Cina sejak 2300 tahun silam. Perpindahan manusia dari tiap wilayah juga membawa dan mentransmisikan TB.

Ibnu Sina atau dikenal Avicenna menyebutkan bahwa penyakit tuberkulosis berbeda dengan penyakit paru lain seperti asma dan pleuritis. Beliau menyebutkan beberapa gejala tuberkulosis dan menulisnya dalam buku karangan beliau berjudul "*The Canon of Medicine*" (atau *Al-Qonun fi Tibb*). Beliau lahir tahun 980 M dan dikenal sebagai pelopor ilmu kedokteran eskperimental.

Epidemi TB pernah terjadi di Eropa saat revolusi industri tahun 1750. Pada abad 17-19, kasus TB menjadi penyebab kematian terbanyak di Eropa sampai tahun 1900-an. Epideminya juga terjadi pada abad 18–19 di Amerika Utara. Saat ini kasus TB di Eropa dan Amerika turun, namun kasus infeksi di negara lain seluruh dunia yang belum dapat diselesaikan termasuk di India, Cina dan Indonesia, Afrika Selatan. Keempat negara tersebut menjadi penyumbang terbanyak kasus TB saat ini.

Pada tahun 1854 diciptakan sanatorium TB pertama kali oleh Hermann Brehmer di Gorbisdorf (sekarang Polandia) pada daerah dengan ketinggian 500 meter dari permukaan laut. Fasilitas sanatorium dilengkapi dengan ruangan terbuka dan tempat tidur yang dapat terkena sinar matahari, juga dilengkapi asupan gizi dan latihan terstruktur.

Pemahaman patogenesis TB dijelaskan pertama oleh Theophile Laennec pada awal abad 19 dan transmisi TB ditemukan oleh Jean-Antoine Villemin tahun 1865. Pada 24 Maret 1882, Robert Koch mempresentasikan temuan kuman *M.tb* dan mendapatkan Nobel atas temuannya tersebut. Tanggal tersebut sampai saat ini ditetapkan sebagai hari TB dunia.

Pada tahun 1895, Wilhelm Conrad Rontgen menemukan mesin ronsen pertama kali untuk mendiagnosis TB berdasarkan gambar radiologi toraks. Clemens von Pirquet memperkenalkan TST (*Tuberculin Skin Test*) untuk diagnosis TB Laten pada tahun 1907. Apotek TB pertama kali didirikan oleh Robert W. Philip di Edinburgh, Inggris pada tahun 1887. Pencegahan TB melalui vaksin BCG ditemukan tahun 1921 oleh Albert Calmette dan Samille Guerin. Tindakan intervensi paru mulai diperkenalkan sejak tahun 1882 oleh Carlo Forlanini berupa penemuan pneumotoraks sebagai terapi kolaps paru. Pada tahun 1885 Edouard de Cereville menemukan torakoplasti, dan 1916 dikenalkan torakoskopi oleh Hans-Christian Jacobaeus.

Sejarah kasus TB di Indonesia juga telah ada sejak penjajahan Belanda. Pada tahun 1908, berdiri perkumpulan CVT (*Centrale Vereeniging Veor Tuberculoe Bestrijding*) dan kemudian digabung menjadi Yayasan SCVT (*Stiching Centrale Vereeniging Tot Bestrijding*) pada tahun 1933. Pada tahun 1939 didirikan 15 sanatorium dan 20 *consultantie bureau* untuk penyuluhan

dan pengobatan kasus TB di beberapa kota di Indonesia. Pada tahun 1949, didirikan BP4 (Balai Pemberantasan Penyakit Paru) hingga 53 jumlahnya.

Kemudian pada tahun 1948 berdiri WHO sebagai badan kesehatan dunia yang juga fokus dalam menangani TB. Empat tahun sebelumnya (1944), ditemukan obat TB yang pertama oleh Jorgen Lehmann (obat PAS) dan Selman A. Waksman (Injeksi Streptomisin) pada 1952.

Pada tahun 1972, vaksin BCG dijadikan program imunisasi di Indonesia terhadap bayi baru lahir. Tahun 1976, pengobatan OAT diperpendek dari 1–2 tahun menjadi 6 bulan. Tahun 1992, Indonesia mengikuti uji coba strategi DOTS (*Direct Observe Treatment Short-course*)

Pada buku Manajemen Tuberkulosis Terkini, Multidisiplin dan Komprehensif ini terdiri lebih dari 60 Bab yang dibagi menjadi beberapa pengelompokan sesuai bidang ilmu. Buku ini dibagi menjadi beberapa bagian yang terdiri dari beberapa bab tiap bagiannya. Pada Bagian Pertama, Bab pertama diawali dengan Kebijakan Global dan Nasional dalam pengendalian Tuberkulosis di Indonesia, lalu Bab 2 tentang Imunopatogenesis sistemik pada Tuberkulosis. Penegakan diagnosis Tuberkulosis dibahas pada Bab 3, 4, 5, dan 6 (Mikrobiologis, Serologis-Biomolekuler, Pencitraan dan Patologi Anatomi). Setelah dapat menegakkan diagnosis, maka dibahas tentang Pencegahan dan Pengendalian Tuberkulosis pada Bab 7, serta tata kelola ruang TB *Airborne* (Bab 8). Pada Bab 9 dibahas tentang Pengobatan TB, problematikanya termasuk efek samping dan interaksi obat.

Bagian Kedua yaitu Ilmu Penyakit dalam yang terdiri dari 8 Bab. Pada bagian ini dibahas Tuberkulosis dapat terjadi pada berbagai komorbid diantaranya pada pasien diabetes mellitus (Bab 10), HIV (Bab 11), Gagal Ginjal (Bab 13), dan Geriatri (Bab 14). Salah satu manifestasi TB pada penyakit dalam adalah pada saluran cerna (Bab 12) dan dapat bermanifestasi pada hematologis (Bab 15). Kasus TB yang berat dapat menyebabkan renjatan dibahas pada Bab 16, dan diantara kasus TB berat tersebut membutuhkan pemberian steroid (Bab 17).

Bagian ketiga dibahas tentang TB pada Paru sebagai organ utama infeksi TB Paru. Pembahasan TB Paru (Bab 18) sangat penting karena lebih dari 70% kasus TB dilaporkan menyerang paru. Selain itu TB dapat menjangar ke pleura (Bab 19), sistemik atau miler (Bab 20) bahkan dapat terjadi resistensi OAT (Bab 21 TB MDR). Kasus TB ternyata dapat juga berhubungan dengan Silikosis (Bab 21). Pasien TB yang telah sembuh ternyata kadang masih menyisakan keluhan pernapasan, hal ini dibahas pada Bab 22 tentang *Sequelae* TB.

Bagian keempat dibahas tentang TB pada Anak yaitu tentang dampak TB pada perkembangan dan perilaku anak (Bab 24), vaksinasi BCG pada anak sebagai upaya pencegahan TB sejak dini (Bab 25) dan tata laksana anak yang kontak dengan orang tua atau keluarga dekat yang sakit TB (Bab 26).

Bagian kelima dibahas tentang TB di bidang Bedah, diantaranya limfadenitis TB (Bab 27), Spondilitis TB (Bab 28), Mastitis TB (Bab 29), TB Urogenital (Bab 30) serta tindakan pembedahan pada kasus serebral dan spinal (Bab 31). Bab 32 tidak kalah menarik membahas tentang pembedahan toraks pada penyakit TB di Indonesia. Disambung dengan bagian keenam yaitu bidang anestesi yang dekat kaitannya dengan pembedahan yaitu manajemen anestesi perioperatif pasien TB (Bab 33) dan manajemen kritis pada pasien TB (Bab 34). Problem TB pada kehamilan dibahas pada bagian selanjutnya yaitu pada Bab 35.

Permasalahan TB bukan hanya pada organ dalam, namun juga dapat mengenai permukaan tubuh. Kelainan kulit dibahas pada Bagian Kulit yang terdiri dari 5 Bab, yaitu TB kulit (Bab 36, 37), Tuberkulid (Bab 39) dan TB karena BCG (Bab 40). Pemberian OAT ternyata dapat memberikan efek samping pada kulit karena terjadi alergi dibahas pada BAB 38.

TB juga menjadi kendala pada organ Mata (Bab 41), THT (Bab 42: TB Laring dan Bab 43: Gangguan pendengaran dan keseimbangan pada TB), Saraf dan bahkan Gigi (Bab 49). Terdapat 5 Bab mengenai TB pada saraf yaitu Kejang Epiletik akibat TB (Bab 44), Stoke (Bab 45), Neuropati (Bab 46) dan reaksi paradoksikal pada TB saraf pusat (Bab 47). Problem resistensi OAT dapat juga terjadi pada Meningitis TB disajikan pada Bab 48.

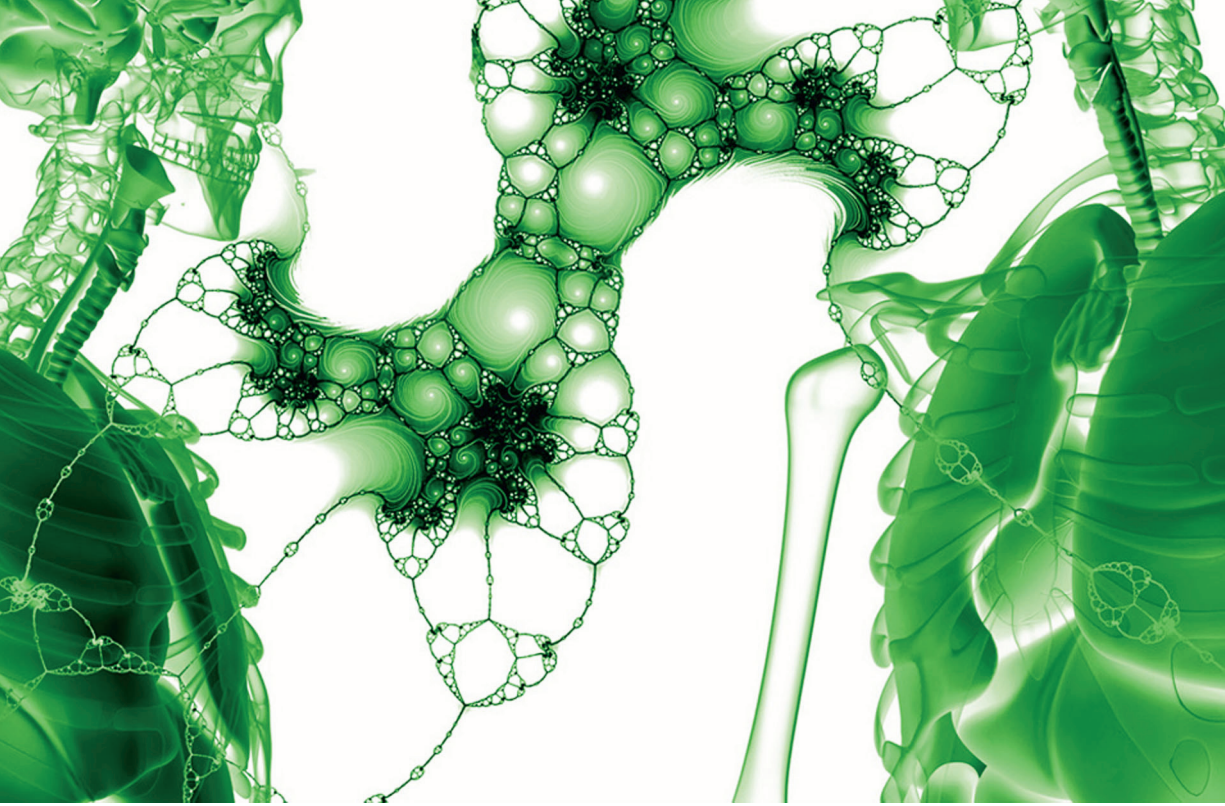
Bidang Keperawatan menjadi pembahasan TB yang penting diantaranya tentang asuhan keperawatan pasien TB (Bab 50), manajemen perawatan pasien TB paru di ruang intensif (Bab 51). Kasus TB pada bidang kebidanan dibahas pada bab 52 tentang TB paru pada antenatal dan ibu menyusui (Bab 53).

Tata laksana yang komprehensif dalam TB melibatkan peran rehabilitasi medik, psikiatri, dan gizi disamping obat-obatan yang telah dijelaskan panjang lebar pada bab-bab sebelumnya. Peran rehabilitasi medik pada kasus TB Paru (Bab 54) dan kasus Spondilitis TB (Bab 55) sering perlu dilakukan untuk meningkatkan keluaran dari pasien TB. Dukungan Psikiatri juga dibahas dalam Bab 56 tentang aspek psikiatri yang dapat terjadi pada pasien TB termasuk terjadinya psikosis terkait obat isoniazid (Bab 57). Pemberian Nutrisi yang adekuat juga merupakan bagian

fundamental dalam tata laksana pasien TB mengingat sering terjadinya ketidakseimbangan gizi pada pasien yang sakit TB (Bab 58).

Kendala sosial ekonomi juga berdampak dalam tata laksana TB di Indonesia. Peran Media promosi untuk memberikan sosialisasi terkait TB dijelaskan dalam Bab 59 sebagai peran edukasi komunitas untuk menurunkan kasus TB. Faktor pembiayaan menjadi pembahasan Bab 60, hal ini penting karena TB berdampak pengobatan jangka panjang dan sering terjadinya gangguan pekerjaan pada pasien yang sedang aktif menderita TB.

Dua Bab tambahan yaitu Bab 61 membahas tentang TB pada jantung (pericarditis TB) yang dapat ditemui dalam praktek klinis di fasilitas kesehatan tingkat pertama atau rujukan. Bab 62 menutup buku Manajemen TB terkini, multidisiplin dan komprehensif dengan judul TB Laten atau TB tersembunyi yang suatu saat dapat menjadi aktif. Demikian sajian 62 Bab dalam buku ini, semoga bermanfaat dalam memberikan wawasan dan pengetahuan para pembaca sekalian sehingga dapat membantu bersama Pemerintah menurunkan kasus TB pada masyarakat Indonesia.



Bagian 1

Dasar Tuberkulosis

Komitmen Global dan Nasional dalam Penanggulangan Tuberkulosis

Imran Pambudi

Komitmen global dalam mengakhiri tuberkulosis dituangkan dalam *end TB strategy* yang menargetkan penurunan kematian akibat tuberkulosis hingga 90% pada tahun 2030 dibandingkan tahun 2015, pengurangan insiden tuberkulosis sebesar 80% pada tahun 2035 dibandingkan dengan tahun 2015, dan tidak ada rumah tangga yang mengalami biaya katastrofik akibat TB pada tahun 2030. Dalam *end TB strategy* ditegaskan bahwa target tersebut diharapkan tercapai dengan adanya inovasi, seperti pengembangan vaksin dan obat TB dengan regimen jangka pendek (WHO, 2019e).

Komitmen global yang ditunjukkan perumusan *End TB Strategy* kemudian ditindaklanjuti dengan pertemuan WHO *Global Ministerial Conference* di Moskow pada bulan November 2017. Sejumlah 117 delegasi dari berbagai negara menghadiri pertemuan tersebut. Terdapat tiga kesepakatan yang dihasilkan, yaitu 1) peningkatan kerja sama multisektoral, 2) evaluasi ketercapaian target dan 3) membangun akuntabilitas dalam pencapaian target *End TB Strategy* pada tahun 2030 (WHO, 2019f). Kemudian, pada *World Health Assembly* ke-71 yang diselenggarakan pada bulan Mei 2018, WHO diminta untuk mengembangkan suatu kerangka aksi untuk akselerasi pencapaian *end TB strategy*. Kerangka aksi tersebut dikenal sebagai *multisectoral accountability framework* (MAF-TB). Setiap negara diharapkan untuk melakukan penilaian setiap komponen, melibatkan semua pemangku

kepentingan, mengadopsi, menerapkan dan memantau implementasi MAF-TB (WHO, 2019c).

Pada tahun yang sama, diadakan juga Pertemuan Tingkat Tinggi Negara, *United Nations High Level Meeting* (UNHLM) yang dihadiri oleh pemimpin negara dan pejabat tinggi pemerintah dari negara-negara dengan beban kasus Tuberkulosis tinggi. Salah satu kesepakatan yang dicapai adalah komitmen untuk meningkatkan skala penerapan pengobatan pencegahan Tuberkulosis di negara-negara dengan beban kasus Tuberkulosis yang tinggi supaya bisa menjangkau total 30 juta orang di seluruh dunia, termasuk 4 juta anak di bawah lima tahun, 20 juta kontak Tuberkulosis dan 6 juta orang dengan HIV pada tahun 2022 (Stop TB Partnership, 2019b).

Tabel 1.1 Target penurunan kasus TBC di Indonesia 2018–2022 yang ditetapkan pada Pertemuan Tingkat Tinggi Negara (UNHLM).

Indikator	Tahun					Total
	2018	2019	2020	2021	2022	
Jumlah kasus Tuberkulosis Sensitif yang diobati	570.300	858.400	808.400	758.200	707.900	3.703.200
Jumlah kasus Tuberkulosis pada anak yang diobati	62.600	65.000	68.000	69.000	70.000	334.600
Jumlah kasus MDR-TB yang diobati	4.200	6.400	14.200	20.500	21.900	67.200
Jumlah kontak anak di bawah 5 tahun yang mendapat Terapi Pencegahan Tuberkulosis	21.830	65.140	93.010	118.120	140.230	438.330
Jumlah kontak umur lebih dari 5 tahun yang mendapat Terapi Pencegahan Tuberkulosis	42.800	99.892	208.553	355.873	444.196	1.151.314
Jumlah ODHA yang mendapat Terapi Pencegahan Tuberkulosis	13.766	4.306	3.923	4.659	3.179	29.833
Jumlah orang yang mendapatkan Terapi Pencegahan Tuberkulosis	78.400	169.340	305.490	478.650	587.600	1.619.480

(Stop TB Partnership, 2019a).

Pemerintah Indonesia berkomitmen untuk meningkatkan kualitas sumber daya manusia yang sehat melalui peningkatan akses dan kualitas pelayanan kesehatan menuju cakupan kesehatan semesta. Upaya penanggulangan tuberkulosis yang dilakukan secara komprehensif akan mendukung sumber daya manusia yang berkualitas dan berdaya saing sehingga hal ini sangat relevan dengan agenda pembangunan Indonesia

2020–2024 seperti yang tercantum dalam dokumen Rencana Pembangunan Jangka Menengah Nasional (RPJMN) 2020–2024. Selaras dengan RPJMN 2020–2024, upaya penanggulangan tuberkulosis juga merupakan bagian dari arah kebijakan dan strategi pembangunan kesehatan nasional 2020–2024 yang merupakan bagian dari Rencana Jangka Panjang bidang Kesehatan (RPJPK) 2005–2025 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Adapun tujuan utama penanggulangan tuberkulosis yang tercantum dalam RPJMN 2020–2024 dan strategi pembangunan kesehatan nasional Kemenkes RI 2020–2024 adalah menurunkan insidensi tuberkulosis dari 319 per 100.000 penduduk di tahun 2017 menjadi 190 per 100.000 penduduk di tahun 2024 (Kementerian Kesehatan RI, 2020; Kementerian PPN/Bappenas Republik Indonesia, 2020).

Upaya menuju eliminasi tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2030 seperti yang telah diamanatkan dalam RPJMN 2020–2024 dan Strategi Pembangunan Kesehatan Nasional 2020–2024 akan dicapai dengan penerapan enam strategi sebagai berikut.

1. Penguatan komitmen dan kepemimpinan pemerintah pusat, provinsi, dan kabupaten/kota untuk mendukung percepatan eliminasi tuberkulosis 2030.
2. Peningkatan akses layanan tuberkulosis bermutu dan berpihak pada pasien.
3. Optimalisasi upaya promosi dan pencegahan, pemberian pengobatan pencegahan tuberkulosis dan pengendalian infeksi.
4. Pemanfaatan hasil riset dan teknologi skrining, diagnosis, dan tata laksana tuberkulosis.
5. Peningkatan peran serta komunitas, mitra dan multisektor lainnya dalam eliminasi tuberkulosis;
6. Penguatan manajemen program melalui penguatan sistem kesehatan.

Keenam strategi tersebut di atas akan dijabarkan dalam dokumen Strategi Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia 2020–2024. Dokumen ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi semua pemangku kepentingan dalam melaksanakan upaya penanggulangan tuberkulosis di Indonesia selama tahun 2020–2024. Seperti pada tahun sebelumnya terdapat Perkembangan dan Tantangan Upaya Penanggulangan Tuberkulosis yaitu pada Tahun 2016–2019.

1. Beban Penyakit Tuberkulosis

Menurut laporan WHO, Indonesia berada dalam daftar 30 negara dengan beban tuberkulosis tertinggi di dunia dan menempati peringkat tertinggi ketiga di dunia terkait angka kejadian tuberkulosis. Insidensi tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2018 adalah 316 per 100.000 penduduk atau diperkirakan sekitar 845.000 penduduk menderita tuberkulosis pada tahun 2018. Laporan WHO juga memperkirakan angka kematian tuberkulosis di Indonesia yaitu sekitar 35 per 100.000 penduduk atau terdapat sekitar 93.000 orang meninggal akibat tuberkulosis pada tahun 2018 (WHO, 2019a).

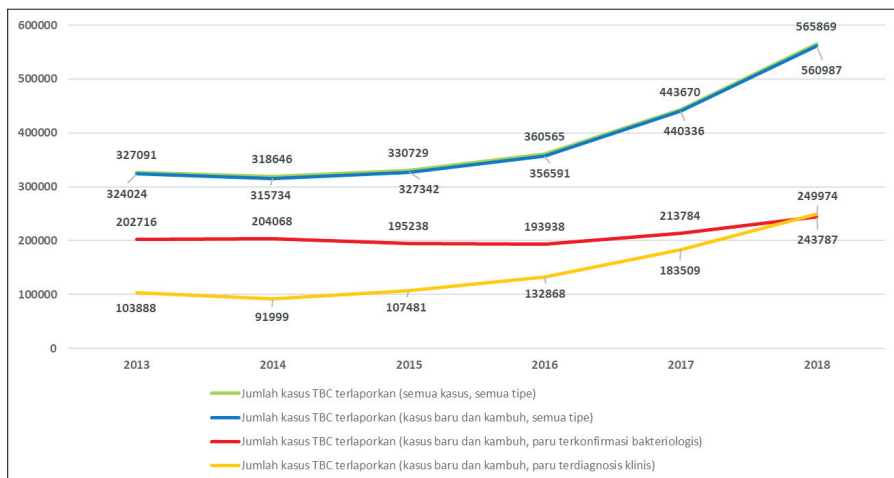
Beban penyakit tuberkulosis yang tertinggi diperkirakan berada pada kelompok usia muda dan produktif 25–34 tahun, dengan prevalensi 753 per 100.000 penduduk. Survei Prevalensi Tuberkulosis di Indonesia (SPTB) 2013–2014 menunjukkan prevalensi tuberkulosis pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan prevalensi tuberkulosis pada perempuan (1.083 per 100.000 penduduk dibandingkan dengan 461 per 100.000 penduduk). Beban kejadian tuberkulosis di perkotaan lebih tinggi (846 per 100.000 populasi) dibanding dengan pedesaan (674 per 100.000 populasi) dan di antara lansia yang berusia di atas 65 tahun (1.582 per 100.000) (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Total biaya yang ditanggung oleh rumah tangga adalah 133 USD untuk pasien tuberkulosis sensitif obat dan 2.804 USD untuk pasien TB MDR. Proporsi rumah tangga yang mengalami biaya katastrofik akibat tuberkulosis sensitif obat adalah 36% (43% pada rumah tangga miskin dan 25% pada rumah tangga yang tidak miskin). Proporsi rumah tangga yang mengalami biaya katastrofik akibat TB MDR adalah 83%. Biaya katastrofik pada rumah tangga miskin disebabkan karena status pasien tuberkulosis sebagai pencari nafkah, kehilangan pekerjaan, dan riwayat pengobatan sebelumnya (Fuady *et al.*, 2018).

2. Notifikasi dan Pengobatan Tuberkulosis Sensitif Obat (TBC SO)

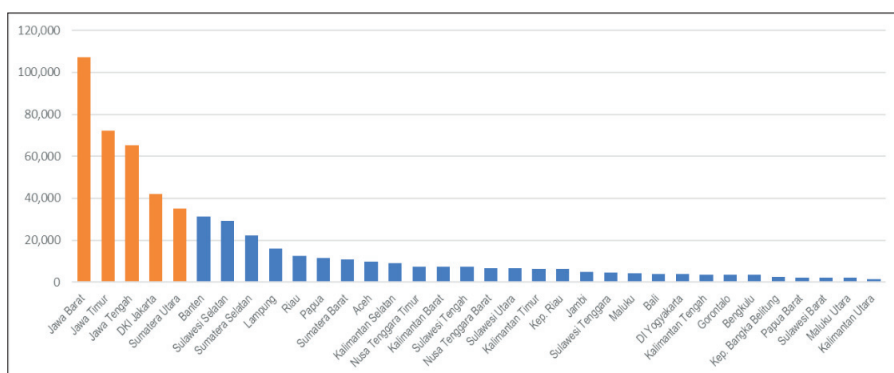
Jumlah penemuan dan pelaporan kasus tuberkulosis (selanjutnya disebut “notifikasi kasus tuberkulosis”) meningkat tajam sejak tahun 2017 sebagai hasil dari upaya penyisiran kasus tuberkulosis di rumah sakit. Notifikasi kasus tuberkulosis meningkat dari 443.670 kasus pada tahun 2017 menjadi 565.869 kasus pada tahun 2018 (Gambar.1.1) (WHO, 2019b). Walaupun notifikasi kasus tuberkulosis meningkat dari 2017 ke tahun 2018, tetapi penegakan diagnosis tuberkulosis secara bakteriologis menurun sekitar

5% di antara kasus tuberkulosis yang terlaporkan pada tahun 2017 dan 2018 (Gambar.1.1) (WHO, 2019b).



Gambar 1.1 Jumlah kasus TBC ternotifikasi di Indonesia 2013–2018 (WHO, 2019b).

Di tingkat provinsi, ada lima provinsi yang berkontribusi lebih dari 50% notifikasi kasus tuberkulosis tahun 2018, yaitu yakni Jawa Barat (105.794 kasus), Jawa Timur (71.791 kasus), Jawa Tengah (65.014 kasus), DKI Indonesia (41.441 kasus), dan Sumatra Utara (35.035 kasus) (Gambar 9) di mana kelima provinsi ini merupakan wilayah dengan jumlah penduduk terpadat se-Indonesia (WHO, 2019b).



Gambar 1.2 Notifikasi kasus TBC (kasus baru dan kambuh) menurut provinsi (WHO, 2019b)

Namun, penemuan kasus tuberkulosis terbanyak di tingkat kabupaten/kota tidak selalu mencerminkan penemuan kasus yang tinggi di wilayah yang terpadat penduduknya. Penemuan kasus tuberkulosis tertinggi dan yang dilaporkan yaitu berasal dari Kabupaten Bogor, Kota Bandung, Kota Jakarta Timur, Kota Medan, dan Kota Makasar (WHO, 2019b).



Gambar 1.3 Notifikasi kasus TBC (kasus baru dan kambuh) menurut kabupaten/kota (WHO, 2019b).

Cakupan pengobatan tuberkulosis belum mencapai target yang direkomendasikan WHO, meskipun meningkat secara substansial dari 53% pada tahun 2017 menjadi 67% (61–73%) pada tahun 2018. Pada tahun 2017, tingkat keberhasilan pengobatan di antara kasus tuberkulosis yang baru dan kambuh serta di antara kasus-kasus tuberkulosis sensitif obat yang diobati sebelumnya masih di bawah target global 90% (masing-masing 84,7% dan 71,7%). Proporsi kasus tuberkulosis sensitif obat yang sembuh menurun, sementara proporsi kasus yang menyelesaikan pengobatan secara lengkap meningkat. Hal ini konsisten dengan data yang menunjukkan penurunan kasus tuberkulosis terkonfirmasi bakteriologi di antara kasus yang dilaporkan. Ada tren peningkatan keberhasilan pengobatan pada kasus TBC SO dan TB-HIV (60% pada tahun 2015 menjadi 70% pada tahun 2017). Menurut laporan WHO tahun 2018, tingkat keberhasilan pengobatan pada kelompok TB-MDR/resistan rifampisin (RR) pada tahun 2014 adalah 51%. Tingkat keberhasilan pengobatan pada pasien TB-XDR adalah 13% (WHO, 2019a). Sebanyak 27% dari perkiraan pasien telah mengkonfirmasi

pengobatan yang berhasil, 5% memiliki hasil akhir yang gagal, dan sisanya 68% tidak dikonfirmasi (Surya *et al.*, 2017).

Merokok, kekurangan gizi, dan diabetes melitus (DM) adalah faktor risiko yang berkaitan dengan kejadian tuberkulosis di Indonesia. Diperkirakan lebih dari 152.000 kasus tuberkulosis terkait dengan perilaku merokok. Kekurangan gizi dan DM diperkirakan berkontribusi masing-masing lebih dari 120.000 dan 25.000 kasus tuberkulosis (WHO, 2018). Survei prevalensi tuberkulosis (SPTB) tahun 2013–2014 menemukan bahwa proporsi kasus tuberkulosis dua kali lebih tinggi di antara pasien yang melaporkan memiliki riwayat diabetes melitus, merokok, atau hidup dengan pasien tuberkulosis dibanding dengan mereka yang tidak melaporkan adanya ketiga faktor tersebut. Proporsi kasus tuberkulosis di antara populasi yang melaporkan adanya riwayat tuberkulosis sebesar 7 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak melaporkan (3,7% vs. 0,5%) (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Data indikator *sustainable development goals* pada tahun 2018 juga menunjukkan bahwa adanya peningkatan faktor risiko yang berkaitan dengan tuberkulosis seperti HIV, diabetes dan merokok (WHO, 2018). Prevalensi HIV meningkat dari 0,1% pada tahun 2000 menjadi 0,4% pada tahun 2018 pada orang dewasa berusia 15–49 tahun. Pada tahun 2018, UNAIDS memperkirakan bahwa terdapat 770.000 orang (570.000–1.100.000) yang hidup dengan HIV untuk semua usia (UNAIDS, 2019).

Skrining pada populasi berisiko di atas dipandang cukup penting. Hasil Survei Prevalensi Tuberkulosis tahun 2013–2014 menunjukkan sebanyak 42,5% (181 dari 426) kasus tuberkulosis tidak memiliki gejala batuk ≥ 14 hari atau batuk darah, namun memiliki hasil ronsen paru abnormal (Kementerian Kesehatan RI, 2015).

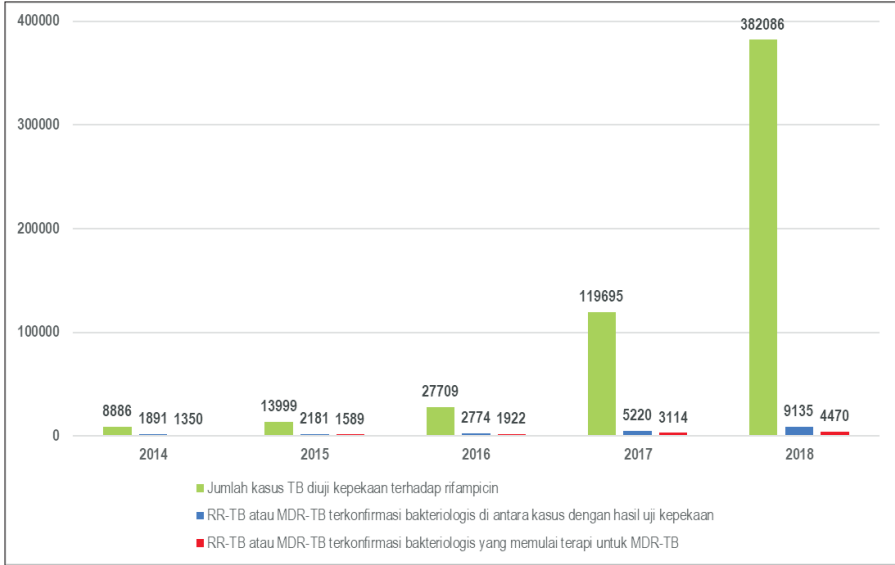
Penelitian *patient pathways analysis* yang dilakukan pada tahun 2017 menemukan bahwa hanya 24% dari orang dengan gejala tuberkulosis mengunjungi fasilitas pelayanan kesehatan. Studi tersebut juga menunjukkan bahwa 74% orang mulai mencari pengobatan di fasilitas kesehatan swasta baik pemberi layanan kesehatan formal maupun informal. Sementara itu, kapasitas diagnostik di fasilitas pelayanan kesehatan sektor swasta formal masih sangat terbatas. Hasil lain dari *patient pathways analysis* menunjukkan bahwa terdapat 2% orang dengan gejala tuberkulosis mencari pengobatan di Level 1/L1 (dokter umum/klinik pratama) dan 59% di Level 2/L2 (rumah sakit) (Surya *et al.*, 2017).

3. Penemuan dan Pengobatan Kasus Tuberkulosis Resistan Obat (TBC RO)

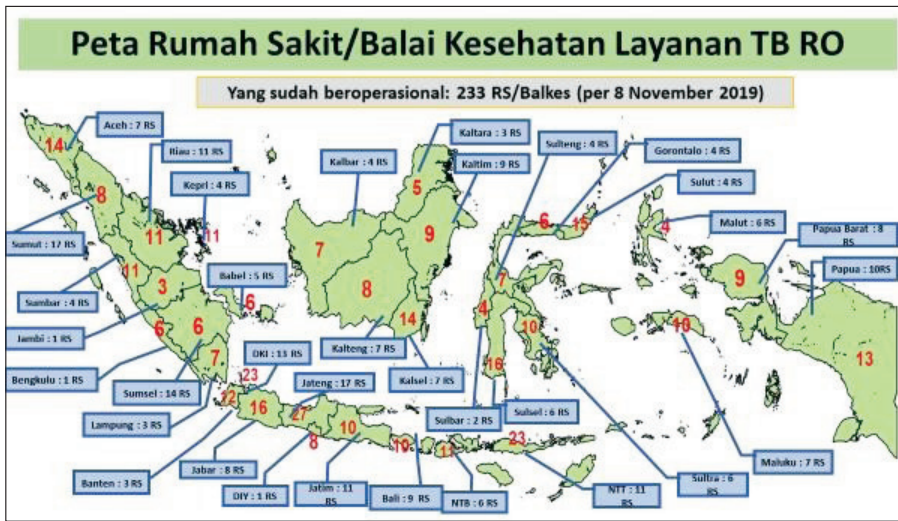
Survei resistansi obat anti tuberkulosis (SROAT) pada tahun 2017–2018 memperkirakan proporsi resistansi rifampisin (RR) kasus baru tuberkulosis sebesar 2,6% (1,9–2,5%) dan kasus pengobatan ulang tuberkulosis sebesar 17,8% (12,5–24,7%) di antara kasus tuberkulosis dengan hasil pemeriksaan dahak bakteri tahan asam (BTA) positif. Proporsi kasus tuberkulosis *multi-drug resistant tuberculosis* (TB MDR) pada kasus baru tuberkulosis sebesar 1,4% (0,9–2,2%) dan kasus pengobatan ulang tuberkulosis sebesar 12,4% (8–18,7%) di antara kasus tuberkulosis dengan BTA positif (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan dan Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, 2018). Perkiraan tingkat kejadian TB MDR tahun 2018 adalah 8,8 kasus per 100.000 penduduk atau sebesar 24.000 kasus (WHO, 2019a).

Indonesia membuat beberapa kemajuan dalam Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat (MTPTRO). Skrining kasus baru yang terkonfirmasi bakteriologis untuk TBC RO meningkat dari 16% pada tahun 2017 menjadi 33% pada tahun 2018. Terdapat peningkatan pemeriksaan kasus terduga tuberkulosis resistan obat, dari 8.886 kasus di 2014 menjadi 382.086 kasus di 2018. Selain itu, terdapat peningkatan laporan kasus TBC RO (TB-MDR/TB-RR) yang memulai pengobatan dari 1.350 kasus menjadi 4.470 kasus (Gambar 1.4).

Selain itu, 100% dari kasus pengobatan ulang telah dites resistansi selama beberapa tahun terakhir. Akses ke pemeriksaan uji kepekaan obat lini kedua di antara kasus TBC RO meningkat dari 36% pada tahun 2017 menjadi 60% pada tahun 2018. Sebanyak 815 dari 964 mesin TCM telah didistribusikan. Tujuh laboratorium pemeriksaan *line probe assays* untuk obat lini kedua (*second line-line probe assays*/SL-LPA) telah dikembangkan pada akhir Juni 2019. Pedoman nasional pemeriksaan LPA telah direvisi berdasarkan pedoman baru dari *Global Laboratory Initiative*. Hingga November 2019, jumlah layanan TBC-RO di Indonesia telah tersedia di 233 rumah sakit/balai kesehatan dan 1.988 fasilitas layanan kesehatan satelit TBC-RO yang tersebar di 34 provinsi (Menkes RI, 2019).



Gambar 1.4 Cascade of care untuk TBC RO tahun 2014–2018. Indonesia Tuberculosis epidemiological review 2019 (WHO, 2019b).



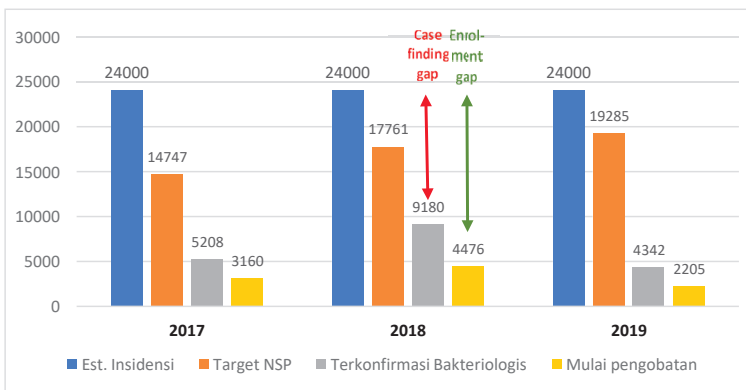
Gambar 1.5 Peta distribusi fasilitas layanan TBC RO di Indonesia per November 2019. Sumber: Presentasi Evaluasi Program Penanggulangan Tuberculosis 2018–2019 (Q1–Q3) dalam rangka Pertemuan Monev TBC Nasional di Banda Aceh, 25–28 November 2019 (Pambudi, 2019).

Selama 2017–2018 terdapat peningkatan jumlah kasus TBC-RO yang terlaporkan dari 5.208 kasus menjadi 9.180 kasus. Regimen oral individual telah diimplementasikan sejak bulan Oktober 2019, sedangkan regimen oral jangka pendek akan mulai diterapkan pada bulan Januari 2020 (Menkes RI, 2019). Dokumen mengenai rencana transisi regimen baru pengobatan tuberkulosis resistan obat termasuk rencana pengadaan obat dan pelatihan telah disiapkan.

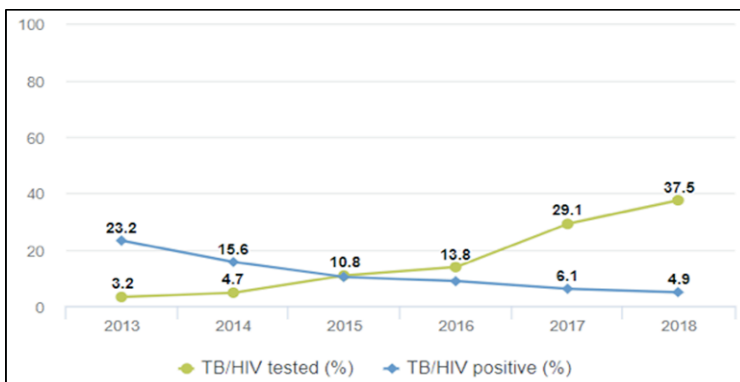
Di samping keberhasilan MTPTRO diatas, masih terdapat beberapa tantangan seperti rendahnya cakupan diagnosis dan pengobatan pada kasus baru tuberkulosis resistan obat. Cakupan diagnosis TBC-RO terkonfirmasi bakteriologis hanya 38% atau sekitar 9.180 kasus TBC-RO terkonfirmasi bakteriologis di antara 24.000 estimasi insidens kasus TBC-RO di Indonesia. Di antara kasus TBC-RO yang terkonfirmasi bakteriologis tersebut, hanya sekitar 49% atau 4,464 pasien TBC-RO yang memulai pengobatan atau dengan kata lain, hanya sekitar 19% pasien TBC-RO yang memulai pengobatan di antara 24.000 estimasi insidens kasus TBC-RO di Indonesia. Dengan demikian, masih terdapat sekitar 62% kasus TBC-RO yang tidak terlaporkan maupun tidak terdiagnosis dan 81% pasien terduga TBC RO yang tidak memulai pengobatan di antara perkiraan 24.000 insidens kasus TBC-RO (Menkes RI, 2019) (Gambar1.6). Alasan utama yang menyebabkan tingginya kesenjangan pengobatan pasien TBC-RO antara lain; 1) faskes layanan TBC-RO yang tersedia tidak sebanding dengan jumlah pasien TBC-RO, ekspansi layanan TBC-RO berjalan lambat, 2) akses layanan TBC-RO dianggap sulit oleh pasien, pasien menolak diobati TBC-RO (16%), 3) pasien TBC-RO tidak terlacak (28%) atau pasien meninggal dunia sebelum mulai pengobatan (16%), dan 4) rendahnya dukungan masyarakat setempat saat pra-pengobatan.

Untuk mengatasi berbagai permasalahan terkait TBC-RO tersebut, peran konselor, dan/atau tenaga kesehatan di fasyankes sangat penting, salah satunya adalah konseling. Konselor dan atau petugas kesehatan harus mampu berkomunikasi, memberikan informasi, edukasi dan motivasi kepada pasien supaya pasien mau berobat sejak terkonfirmasi resistan rifampisin, selama pasien masih dalam pengobatan hingga pasien sembuh. Oleh karena itu, dalam rangka mendukung peningkatan kapasitas SDMK khususnya konselor/tenaga kesehatan maka Ditjen P2P bekerjasama dengan BPPSDMK, bidang PPSDMK mengadakan peningkatan kapasitas SDMK-nya melalui Pelatihan bagi Pelatih Konseling TBC-RO pada tahun 2019. Pelatih Konseling TBC RO yang telah dilatih ini diharapkan dapat menjadi pelatih dan menyediakan para konselor dan atau tenaga kesehatan

yang mampu memberikan konseling kepada pasien TBC RO di fasilitas pelayanan kesehatan nantinya TB-HIV: WHO memperkirakan insidens tuberkulosis dengan ko-infeksi HIV (TB-HIV) adalah 7,9 (95% CI: 3,3–14) per 100.000 penduduk atau sekitar 21.000 (95% CI: 8.900– 38.000) kasus TB-HIV pada tahun 2018 (WHO, 2019a). Proporsi pasien TB-MDR dengan infeksi HIV sebesar 3–5% pada tahun 2014–2016, dan 5% pada tahun 2018. Proporsi pasien tuberkulosis yang dites HIV meningkat dari 3,2% di tahun 2013 menjadi 37,5% di tahun 2018, sebaliknya, proporsi HIV positif di antara pasien tuberkulosis yang dites HIV-nya menurun dari 23% di tahun 2013 menjadi 5% di tahun 2018 (WHO, 2019b).

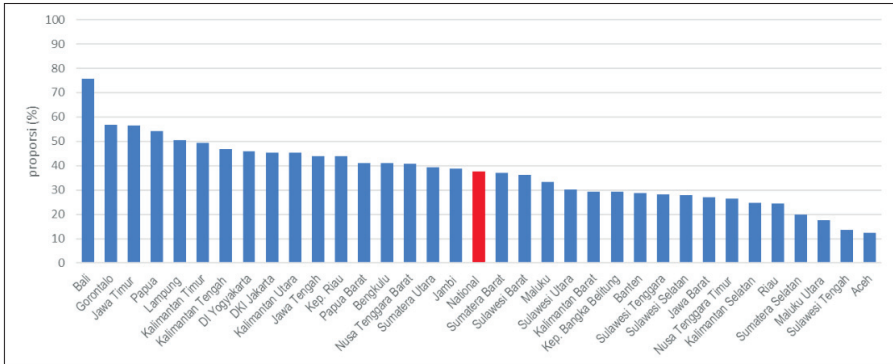


Gambar 1.6 Cascade penemuan dan pengobatan kasus TBC-RO tahun 2016–2019 (Pambudi, 2019)



Gambar 1.7 Tren proporsi kasus TBC yang dites HIV dan hasil tes HIV positif tahun 2013–2018 (WHO, 2019b).

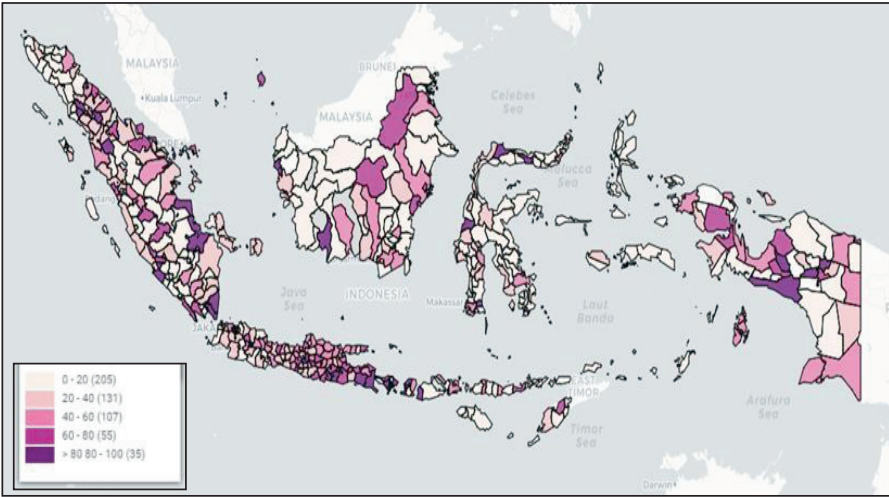
Provinsi Bali memiliki proporsi kasus tuberkulosis tertinggi yang dites untuk HIV atau dengan status HIV yang diketahui (76%), sedangkan Provinsi Aceh merupakan provinsi dengan kasus TB-HIV terendah (13%) (Gambar. 1.6) (WHO, 2019b).



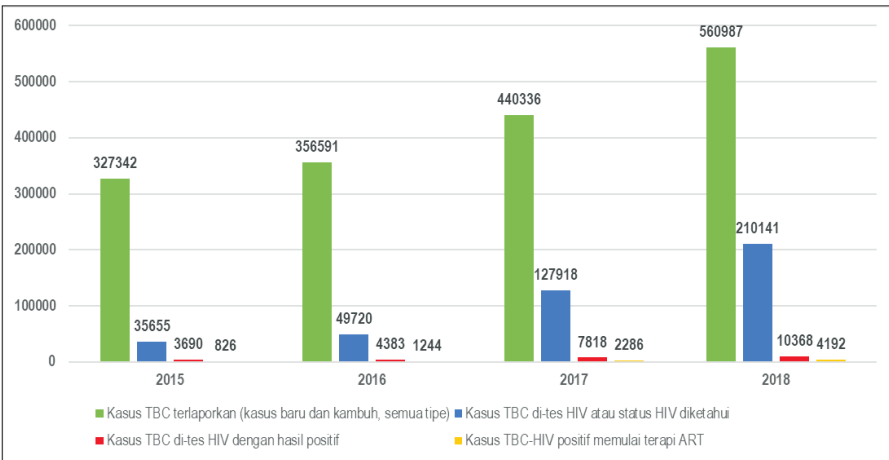
Gambar 1.8 Proporsi kasus TBC yang di-tes HIV menurut provinsi tahun 2018 (WHO, 2019b).

Hanya 35 kabupaten/kota memiliki proporsi kasus tuberkulosis yang mengetahui status HIV lebih dari 80%. Dari 35 kabupaten/kota tersebut, hanya enam kabupaten/kota yang merupakan bagian dari 96 kabupaten/kota dengan beban tuberkulosis dan HIV yang tinggi. Keenam kabupaten/kota tersebut adalah: Jember, Banyuwangi, Tulungagung, Banyu Asin, Kota Gorontalo, dan Mimika (Gambar.1.9).

Pada tahun 2018, terdapat 210.141 pasien tuberkulosis yang dites untuk HIV atau dengan status HIV-nya diketahui. Dari jumlah tersebut, 10.368 (5%) kasus merupakan kasus tuberkulosis dengan infeksi HIV. Namun, hanya 4.192 (40%) yang memulai terapi ARV, meskipun telah meningkat dari 29% pada tahun 2017. Angka keberhasilan pengobatan pada pasien TB/HIV meningkat dari 60% pada tahun 2015 menjadi 70% pada tahun 2017. Untuk capaian peningkatan pasien tuberkulosis yang mengetahui status HIV dan memulai terapi ARV diperlukan konseling berkelanjutan. Konseling berkelanjutan ini dilaksanakan secara rutin dengan melibatkan petugas yang mempunyai kapasitas komunikasi dengan baik atau konselor yang tersedia di pelayanan kesehatan untuk membantu dalam kepatuhan minum obat, selaras yang tertuang dalam upaya percepatan tata laksana kolaborasi TB-HIV.



Gambar 1.9 Distribusi proporsi kasus TBC yang mengetahui status HIV menurut kabupaten/kota tahun 2018 (WHO, 2019b).



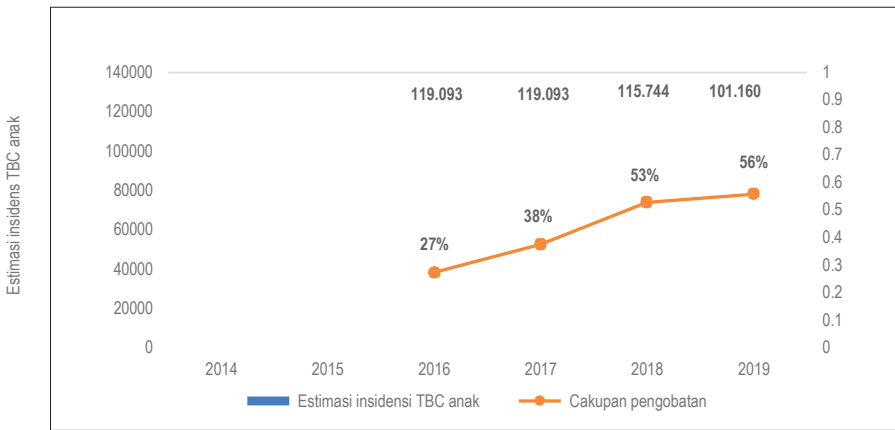
Gambar 1.10 Cascade of care untuk TB-HIV (WHO, 2019b).

4. Manajemen Tuberkulosis pada Anak

WHO memperkirakan ada sekitar 8,3% kejadian tuberkulosis terjadi pada anak di bawah usia 15 tahun di antara semua kasus tuberkulosis yang dilaporkan atau sekitar 70.000 kasus baru di antara semua kasus tuberkulosis baru per tahun. Di antara anak-anak yang berusia kurang dari

15 tahun, perkiraan kejadian tuberkulosis diperkirakan hampir sama antara anak perempuan dan anak laki-laki (WHO, 2019a).

Data Kementerian Kesehatan menunjukkan jumlah penemuan kasus tuberkulosis pada anak yang ditemukan dan diobati serta dilaporkan (ternotifikasi) yaitu sebesar 56.446 kasus sampai dengan tahun 2019 atau sekitar 56% dari perkiraan insidensi kasus tuberkulosis di tahun 2019. Kasus tuberkulosis pada anak di bawah usia 15 tahun yang ternotifikasi menunjukkan peningkatan dari tahun 2016 hingga 2019 (Kemenkes RI, 2019). Meskipun demikian, cakupan penemuan dan pengobatan tuberkulosis pada anak di bawah 15 tahun masih jauh di bawah target global 90% (Gambar1.11).

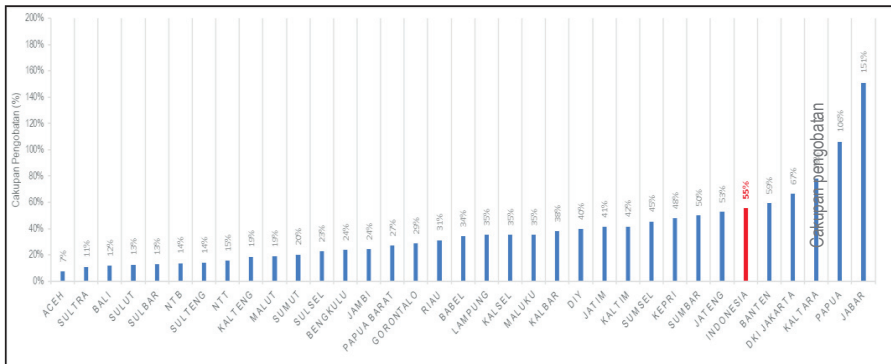


Gambar 1.11 Cakupan pengobatan TBC pada anak tahun 2016-2019. Sumber: Subdirektorat Tuberkulosis, Ditjen P2P, Kemenkes RI. 2020.

Di tingkat provinsi, ada lima provinsi yang cakupan penemuan dan pengobatan tuberkulosis pada anak diatas rata-rata nasional (55%). Kelima provinsi tersebut yaitu provinsi Banten, DKI Jakarta, Kalimantan Utara, Papua, dan Jawa Barat (Gambar 1.12).

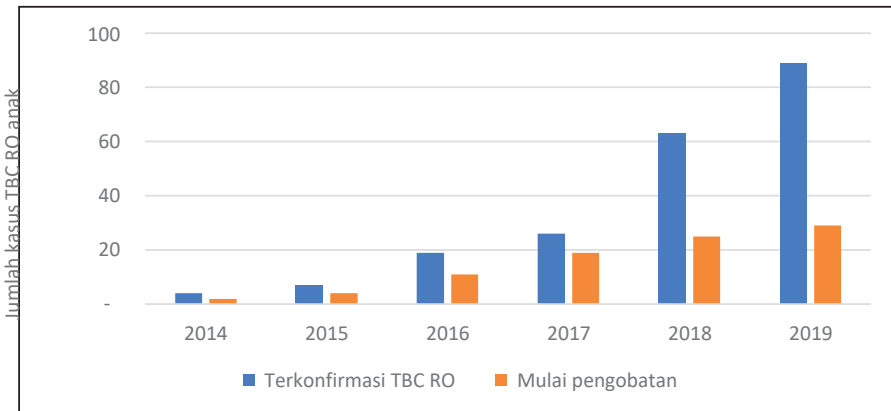
Namun, peningkatan temuan kasus TBC-RO anak tersebut tidak diikuti dengan peningkatan angka mulai pengobatan TBC-RO anak. Bahkan angka mulai pengobatan TBC-RO anak cenderung menurun dalam kurun waktu 2017–2019. Pada tahun 2017, cakupan mulai pengobatan TBC-RO anak

mencapai 73%, kemudian menurun secara berturut-turut menjadi 40% pada tahun 2018 dan 33% pada tahun 2019 (Gambar 1.14).

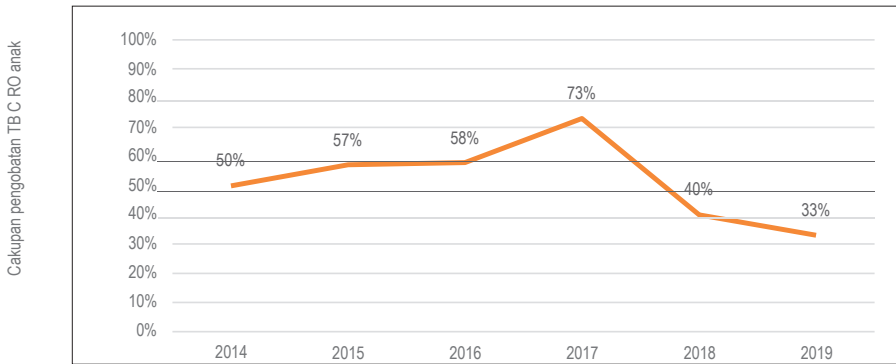


Gambar 1.12 Cakupan pengobatan TBC pada anak per provinsi tahun 2019 (Sub-direktorat Tuberkulosis, Ditjen P2P, Kemenkes RI, 2020).

Kasus TBC RO anak di bawah usia 15 tahun yang ditemukan dan dilaporkan menunjukkan peningkatan tajam khususnya dalam dua tahun terakhir (89 kasus) (Gambar 1.13).



Gambar 1.13 Jumlah penemuan dan pengobatan kasus TBC-RO pada anak tahun 2014–2019 (Sub-direktorat Tuberkulosis, Ditjen P2P, Kemenkes RI, 2020).



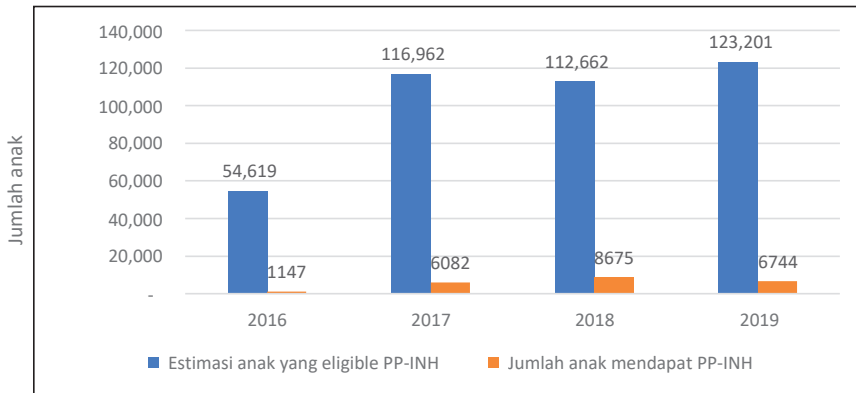
Gambar 1.14 Cakupan pengobatan TBC RO pada anak tahun 2014–2019 (Sub-direktorat Tuberkulosis, Ditjen P2P, Kemenkes RI, 2020)..

5. Pengobatan Pencegahan Tuberkulosis

Pada saat ini belum ada bukti tentang angka kejadian tuberkulosis laten di tingkat nasional. Estimasi beban kasus tuberkulosis laten diperkirakan sekitar 2.795.994 orang yang kontak dengan kasus tuberkulosis aktif (Waworuntu, 2019). Studi di Jawa Barat memperkirakan bahwa prevalensi ILTB pada pasien dengan infeksi HIV dan riwayat menggunakan jarum suntik adalah 28% (Meijerink *et al.*, 2015). Proporsi ILTB pada pasien HIV positif tanpa riwayat penggunaan jarum suntik adalah 30% (tidak berbeda signifikan dengan mereka yang disertai riwayat penggunaan jarum suntik). Penelitian oleh Ditjen Pemasayarakatan, Kemenkumham RI tahun 2016 menunjukkan prevalensi ILTB pada warga rutan/lapas adalah 52% (Natalius, 2019). Penelitian di Yogyakarta memperkirakan prevalensi ILTB sebesar 45% dari seluruh anak yang mempunyai kontak dengan indeks kasus tuberkulosis paru dengan BTA positif (Triasih *et al.*, 2015). Petugas kesehatan dan mahasiswa profesi kesehatan merupakan kelompok rentan untuk terinfeksi tuberkulosis (Apriani *et al.*, 2019a).

Akses ke upaya tata laksana infeksi laten tuberkulosis (ILTB) juga rendah. Pada tahun 2017, hanya 16% dari orang dengan HIV positif yang diberikan terapi pencegahan tuberkulosis. Diperkirakan 8,5% dari anak-anak di bawah usia 5 tahun yang memiliki riwayat kontak rumah tangga dari kasus tuberkulosis yang terkonfirmasi bakteriologis mendapatkan terapi pencegahan tuberkulosis (TPT) pada tahun 2017. Jumlah anak di bawah usia 5 tahun yang mendapatkan pengobatan pencegahan dengan

Isoniazid (PP- INH) yang terlaporkan pada tahun 2019 hanya 6.744 kasus (Gambar 1.15).

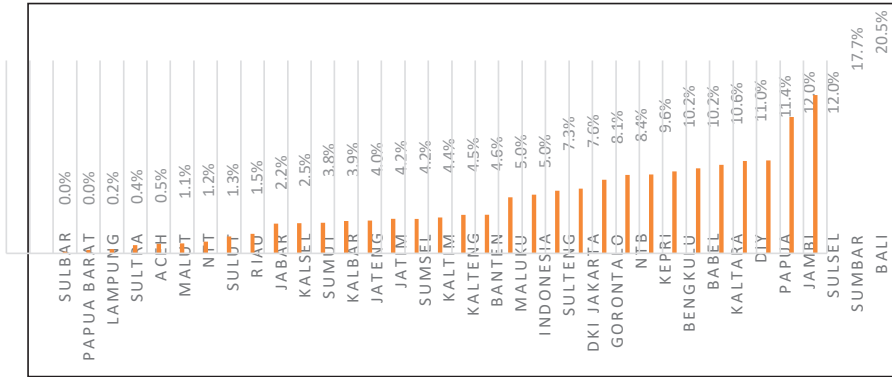


Gambar 1.15 Jumlah anak di bawah usia 5 tahun yang mendapatkan PP-INH tahun 2016–2019 (Sub-direktorat Tuberkulosis, Ditjen P2P, Kemenkes RI, 2020).

Berdasarkan (Gambar. 1.15), cakupan PP-INH pada anak di bawah usia 5 tahun masih sangat rendah jika dibandingkan target cakupan PP-INH secara nasional (90%). Cakupan PP-INH hanya sekitar 2,1% (1.147/54.619) pada tahun 2016 dan meningkat menjadi 5,2% (6.082/116.962) pada tahun 2017 dan 7,7% (8.675/112.662) pada tahun 2018 di antara perkiraan anak-anak di bawah usia 5 tahun yang memiliki riwayat kontak rumah tangga dari kasus tuberkulosis yang terkonfirmasi bakteriologis dan mendapatkan TPT. Namun, pada tahun 2019 menunjukkan penurunan cakupan anak di bawah 5 tahun yang mendapatkan pengobatan pencegahan INH hanya sebesar 5,5% (6.744/123.201) di antara perkiraan anak-anak di bawah usia 5 tahun yang *eligible* mendapatkan terapi pencegahan tuberkulosis.

Di tingkat provinsi, cakupan TPT pada anak di bawah usia 5 tahun tertinggi dilaporkan di Bali yakni sebesar 20,5%; empat kali lebih tinggi dari cakupan TPT pada anak di bawah usia 5 tahun secara nasional (Gambar 1.16).

Studi di Yogyakarta menunjukkan bahwa penerapan pengendalian infeksi di puskesmas dalam aspek infrastruktur maupun kegiatannya masih perlu ditingkatkan. Pengetahuan petugas tentang pengendalian infeksi belum optimal sehingga memengaruhi motivasi untuk melakukan pengawasan pengobatan TB-MDR secara langsung (Probandari *et al.*, 2019).



Gambar 1.16 Cakupan PP-INH pada anak < 5 tahun menurut provinsi tahun 2019. Indonesia Tuberculosis epidemiological review 2019 (WHO, 2019b).

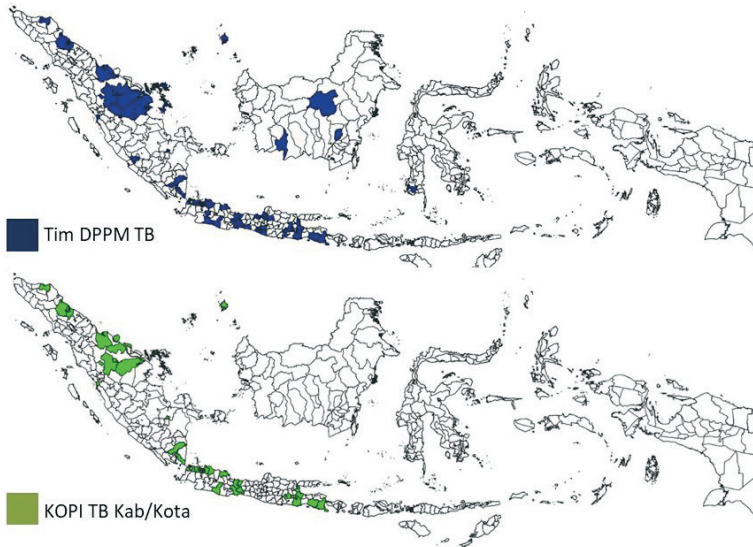
6. Public-Private Mix: Public-Private Mix

Public-private mix (PPM) merupakan salah satu upaya untuk meningkatkan akses layanan TBC yang bermutu. Di Indonesia, konsep *public-private mix* (PPM) diterapkan berbasis kabupaten/kota sehingga lebih dikenal dengan istilah *district-based public-private mix* (DPPM). Penerapan DPPM TBC diharapkan mendorong semua fasyankes yang menangani TBC berpartisipasi dalam jejaring sehingga semua pasien TBC dapat ditemukan dan diobati sesuai standar dan tercatat dalam sistem informasi program tuberkulosis nasional. Untuk dapat menerapkan jejaring layanan ini, diperlukan sebuah Tim DPPM di setiap kabupaten/kota untuk memastikan berjalannya jejaring ini. Sampai dengan April 2020, sebanyak 102 kabupaten/kota sudah membentuk tim DPPM TB.

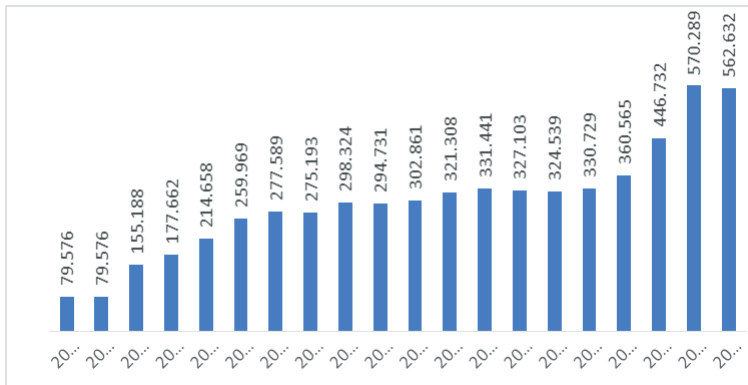
Dalam konsep PPM, dibentuk juga Koalisi Organisasi Profesi Indonesia untuk Penanggulangan Tuberkulosis (KOPI TB). Pada tingkat pusat, 13 organisasi profesi sudah terlibat dalam koalisi tersebut dan koalisi ini terbuka kepada organisasi profesi lain yang ingin terlibat. KOPI TB juga sudah dibentuk pada 22 provinsi dan 68 kabupaten/kota.

Jumlah kasus TBC baik kasus sensitif obat maupun resistan obat yang diobati di Indonesia sejak tahun 2000 sampai dengan 2018 mengalami peningkatan setiap tahunnya. Peningkatan signifikan terjadi pada tahun 2017 ke 2018 yaitu sebanyak 446.732 kasus TBC pada tahun 2017 dan 570.289 kasus TBC pada tahun 2018. Pada tahun 2018 dan 2019 dilaksanakan kegiatan penyisiran kasus TB (*active case finding*) di Rumah Sakit di Indonesia. Pada tahun 2019, terjadi penurunan kasus TB yang disebabkan

oleh intensitas kegiatan penyisiran kasus TBC yang lebih rendah dan perubahan metode validasi data dalam penyisiran kasus TBC dibandingkan tahun 2018.



Gambar 1.17 Pemetaan Tim DPPM TB dan KOPI TB Kabupaten/Kota yang Terbentuk. (Data Surveilans *Public Private Mix* Program Nasional Tuberkulosis Sub-Direktorat Tuberkulosis, 2019).



Gambar 1.18 Jumlah Kasus TBC yang Diobati Tahun 2000-2019 di Indonesia (Data Surveilans Program Nasional Tuberkulosis Sub-Direktorat Tuberkulosis, 2019).

Tabel 1.2 Notifikasi Kasus TBC-SO Berdasarkan Jenis Fasyankes Tahun 2016–2019.

Jenis Fasyankes	2016		2017		2018		2019	
	Kasus	Persentase	Kasus	Persentase	Kasus	Persentase	Kasus	Persentase
Puskesmas	246,218	76%	275,151	71%	295,986	66%	329,074	73%
B/BKPM	5,435	2%	4,864	1%	5,714	1%	5,417	1%
Lapas/Rutan	573	0%	738	0%	623	0%	712	0%
Klinik Pemerintah Lainnya	220	0%	178	0%	174	0%	121	0%
RS Pemerintah	70,578	22%	104,140	27%	148,480	33%	114,137	25%
Total Pemerintah	323,024	90%	385,071	87%	450,977	79%	449,461	81%
DPM/Klinik	4,570	12%	3,941	7%	3,624	3%	4,055	4%
RS Swasta	32,971	88%	54,692	93%	116,372	97%	103,585	96%
Total Swasta	37,541	10%	58,633	13%	119,996	21%	107,640	19%
Total	360,565	100%	443,704	100%	570,973*	100%	557,101	100%

*Data update per 24 April 2020

(Data Surveilans Program Nasional Tuberkulosis Sub-Direktorat Tuberkulosis, 2018–2019).

Jika ditinjau berdasarkan jenis kepemilikan fasyankes, notifikasi kasus TBC dari fasyankes swasta mengalami peningkatan sejak tahun 2016 sampai dengan 2018. Proporsi notifikasi kasus TBC dari fasyankes swasta pada tahun 2016, 2017 sampai 2018 cenderung mengalami peningkatan dengan masing-masing sebesar 10% (37.541 kasus), 13% (58.633 kasus TBC) dan 21% (119.996 kasus TBC). Pada tahun 2019, jumlah kasus TBC yang berasal dari fasyankes swasta mengalami penurunan jika dibandingkan dengan tahun 2018. Hal ini disebabkan oleh karena penurunan intensitas kegiatan penyisiran kasus TBC pada tahun 2019. Walaupun kontribusi notifikasi kasus TBC dari fasyankes swasta meningkat, peningkatan ini belum dapat memenuhi kesenjangan yang ada. Berdasarkan hasil *inventory study* tahun 2017, *under-reporting* pada rumah sakit mencapai 62% dan pada klinik/DPM/dan lainnya mencapai 96%.

Tabel 1.3 Jumlah Fasilitas Pelayanan Kesehatan Melaporkan Kasus TBC-SO Tahun 2018 dan 2019

Jenis Fasyankes	2018		2019	
	Kasus	Persentase	Kasus	Persentase
Puskesmas	9,351	92%	9,462	92%
B/BKPM	20	0%	20	0%
Lapas/Rutan	68	1%	80	1%
Klinik Pemerintah Lainnya	9	0%	5	0%
RS Pemerintah	707	7%	699	7%
Total Pemerintah	10,155	91%	10,266	90%
DPM/Klinik	111	11%	260	22%
RS Swasta	934	89%	928	78%
Total Swasta	1,045	9%	1,188	10%
Total	11,200*	100%	11,454	100%

*Data update per 24 April 2020

(Data Surveilans Program Nasional Tuberkulosis Sub-Direktorat Tuberkulosis, 2018–2019).

Berdasarkan data jumlah fasyankes yang melaporkan kasus TBC SO pada tahun 2018 dan 2019, jumlah fasyakes swasta yang melaporkan kasus TBC meningkat sebesar 14% dari tahun 2018 ke 2019. Walaupun sudah terjadi peningkatan jumlah fasyankes swasta yang melaporkan kasus TB tetapi persentase fasyankes swasta yang melaporkan kasus TB jika dibandingkan keseluruhan fasyankes swasta yang ada di Indonesia masih rendah.

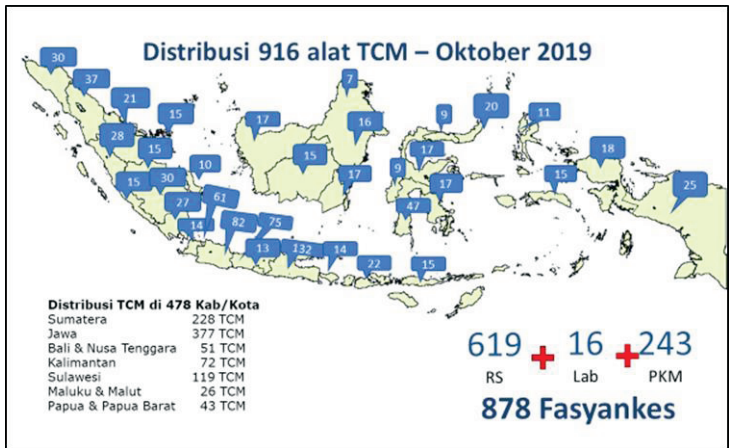
Walaupun secara keseluruhan jumlah fasyankes yang aktif melaporkan kasus TBC meningkat, kualitas layanan dan program pengendalian tuberkulosis masih perlu diperbaiki. Hasil laporan Review Epidemiologi Tuberkulosis di Indonesia tahun 2019 menunjukkan bahwa tingkat keberhasilan pengobatan TBC SO pada semua kasus baru dan kambuh pada periode 2013-2017 menurun dari 87,4% menjadi 84,7% dan masih di bawah target global 90%. Pada tahun 2017, kondisi ini sebagian besar terdampak oleh karena ketidaktersediaan hasil pengobatan pasca adanya aktivitas penelusuran hasil akhir pengobatan di FKRTL (WHO, 2019b).

7. Laboratorium Tuberkulosis

Jejaring laboratorium secara berjenjang (tingkat nasional, regional, provinsi, dan kabupaten/kota) telah diatur berdasarkan kompleksitas pelayanan yang disediakan. Sampai dengan saat ini terdapat 3 laboratorium rujukan, yaitu 1) BBLK Surabaya untuk uji sensitivitas obat (*drug sensitivity testing/ DST*), 2) Departemen Mikrobiologi Universitas Indonesia Jakarta untuk Tes Cepat Molekuler, dan 3) Balai Laboratorium Kesehatan Bandung (Provinsi Jawa Barat) untuk tes sputum mikroskopis. Selain itu, terdapat 21 laboratorium kultur TBC di mana 12 lab di antaranya dapat melakukan uji sensitivitas obat TB (Gambar 26). Tujuh lab dapat melakukan pemeriksaan tes cepat molekuler *line probe assay* (LPA) untuk obat anti TBC lini ke-2. Di tingkat Puskesmas. Sebanyak 7.471 lab mikroskopis dapat melakukan pemeriksaan penunjang diagnosis untuk TB dan 878 lab *GeneXpert* yang dapat melakukan pemeriksaan diagnosis TBC dan TB-RR. Sistem transport spesimen dan rujukan baru dapat dijalankan pada 203 (sekitar 40%) dari 514 kabupaten/kota yang meliputi 4.432 fasilitas pelayanan kesehatan (di 16 dari 34 provinsi). Sistem tersebut menghubungkan lab mikroskopis dengan lab *GeneXpert* serta menghubungkan lab rujukan regional dan nasional.

Akses terhadap tes cepat molekuler ditingkatkan dengan distribusi 916 mesin tes cepat molekuler di 478 kabupaten/kota. Hal ini berarti sekitar 93% dari 514 kabupaten/kota di Indonesia sudah mempunyai akses

pemeriksaan tes cepat molekuler. Alat test cepat molekuler yang sudah ada di 514 kabupaten/kota tersebut tersebar di 619 rumah sakit, 16 laboratorium, dan 243 puskesmas (Gambar 1.19). Layanan diagnosis dengan tes cepat molekuler dan penyediaan alat diagnostik tes cepat molekuler ini akan diperluas ke depannya sesuai dengan kebutuhan secara nasional.



*Data per Oktober 2019

Gambar 1.19 Distribusi 916 alat tes cepat molekuler per Oktober 2019 Sub-direktorat Tuberkulosis, Ditjen P2P, Kemenkes RI).



*Data per Oktober 2019

Gambar 1.20 Distribusi Laboratorium biakan, uji kepekaan dan LPA tersertifikasi (Sub- direktorat Tuberkulosis, Ditjen P2P, Kemenkes RI, 2019).

8. Riset Inovasi

Jejaring Riset Tuberkulosis Indonesia (JETSET) telah terbentuk sejak tahun 2017. Pemetaan riset dan peneliti bidang tuberkulosis sudah dimulai sejak tahun 2017. Pertemuan nasional riset tuberkulosis telah terselenggara secara rutin sejak tahun 2017. Di dalam pertemuan tersebut dipilih riset tuberkulosis terbaik. Rekomendasi JEMM 2017 untuk membentuk *centre of excellent* tuberkulosis masih belum terlaksana karena kendala struktur organisasi di Badan Litbang Kesehatan Kementerian Kesehatan.

Rencana aksi nasional riset dan inovasi tuberkulosis di Indonesia 2017-2019 telah disusun dan disosialisasikan kepada berbagai pemangku kepentingan. Namun, pendanaan untuk riset tuberkulosis dari Kementerian Kesehatan hanya dua persen dari total anggaran Kementerian Kesehatan. Selain itu, baru beberapa kabupaten/kota yang telah memasukkan riset dan inovasi dalam rencana aksi daerah untuk penanggulangan tuberkulosis. Rencana aksi daerah yang sudah ada kemungkinan masih menggunakan riset pada skala nasional sebagai dasar penyusunannya.

Kelompok-kelompok kerja riset operasional tuberkulosis di tingkat provinsi atau kabupaten/kota yang dibentuk pada periode 2005–2017 sebagian masih berfungsi walaupun tidak ada pertemuan-pertemuan dan kegiatan yang direncanakan secara sistematis. Selain itu, riset operasional yang dilakukan oleh kelompok-kelompok kerja tersebut telah berkontribusi pada kebijakan dan program penanggulangan tuberkulosis, tetapi diperlukan suatu upaya untuk meningkatkan keberlanjutannya (Probandari *et al.*, 2016).

Peningkatan kapasitas staf Program tuberkulosis di tingkat nasional dalam analisis data surveilans telah dilakukan. Namun, masih diperlukan peningkatan kapasitas analisis data program pada staf program tuberkulosis di tingkat daerah. Lokakarya penyusunan *policy brief* agar mendorong adanya kebijakan program pengendalian tuberkulosis yang diberikan input dari bukti-bukti riset telah dilakukan di tingkat nasional. Selanjutnya, inisiatif serupa perlu didorong untuk dilaksanakan untuk perencanaan program di tingkat daerah.

Pemberian *reward* untuk inovasi tuberkulosis juga sudah dilaksanakan oleh Kementerian Kesehatan pada tahun 2019. Di daerah tertentu, sudah mulai ada inisiatif untuk memberikan penghargaan bagi inovasi tuberkulosis, seperti di Provinsi Jawa Timur dan Kota Bandung Provinsi Jawa Barat (Informasi dari pertemuan Komite Ahli Tuberkulosis di Indonesia bulan Desember 2019, tidak dipublikasikan).

9. Peran Serta Komunitas

Peran serta komunitas merupakan komponen esensial dalam penanggulangan tuberkulosis di Indonesia. Organisasi sosial kemasyarakatan (CSO) seperti Aisyiah, Lembaga Kesehatan Nahdlatul Ulama (LKNU), Perhimpunan Organisasi Pasien (POP) TB dan organisasi survivor tuberkulosis resistan obat seperti PETA dan REKAT telah terlibat dalam upaya penanggulangan tuberkulosis. Kegiatan pelibatan komunitas dalam penanggulangan tuberkulosis di Indonesia antara lain investigasi kontak, evaluasi kualitas pelayanan tuberkulosis, memberikan dukungan sosial pada pasien tuberkulosis, advokasi pada pemerintah daerah, dan penggalangan dana untuk kegiatan terkait tuberkulosis (Comprehensive Community Based Monitoring and Feedback Framework on TB Program in Indonesia, tidak dipublikasikan).

Namun, masih ada peran penting dalam penanggulangan tuberkulosis yang masih memerlukan peran serta komunitas. Salah satu peran serta komunitas misalnya: peran dukungan sebaya masih diperlukan untuk mendukung kepatuhan pengobatan pasien tuberkulosis melalui konseling. Di setiap puskesmas terdapat mekanisme monitoring evaluasi program secara rutin tiga bulan sekali dengan forum Mini Lokakarya. Mini Lokakarya perlu dimanfaatkan untuk melakukan monitoring evaluasi program dengan melibatkan komunitas.

Dalam lima tahun terakhir, program Tuberkulosis nasional telah mengembangkan mekanisme umpan balik dari pasien dan komunitas. Kementerian kesehatan sudah mengadaptasi *QUOTE TB LIGHT* menjadi instrumen KUPAS TB. KUPAS TB adalah instrumen yang dapat dipakai untuk instrumen yang dapat membantu fasilitas pelayanan kesehatan, komunitas dan mitra untuk melakukan penilaian kualitas pelayanan TB dari perspektif pasien. Di tingkat komunitas, LKNU bekerja sama dengan PAMALI telah membentuk model untuk menilai kualitas pelayanan dari perspektif pasien dan komunitas.

Pada tahun 2017, the Stop TB Partnership (STP) mengembangkan kerangka *monitoring* berbasis komunitas menggunakan aplikasi online yang disebut sebagai *one impact*. LKNU dan Aisyiyah telah melakukan penilaian kualitas pelayanan TB di wilayah kerjanya setiap enam bulan. Sementara, di beberapa provinsi telah mengembangkan mekanisme umpan balik di tingkat lokal, seperti QLUE di Jakarta dan Cacak di Surabaya.

Selain itu, untuk membantu memonitor pendampingan pasien tuberkulosis yang terdiagnosis sputum positif sampai dengan akhir

pengobatan pasien tuberkulosis, maka Kementerian Kesehatan RI bersama dengan CSO sedang mengembangkan sistem aplikasi monitoring pendampingan pasien TBC yaitu “EMPATI” pada tahun 2019. Penggunaan aplikasi ini akan segera dimulai di beberapa kota dan akan diperluas hingga seluruh Indonesia.

Tabel 1.4 Peran pemangku kepentingan dalam Mekanisme Umpan Balik Komunitas

No	Pemangku Kepentingan	Peran Kunci
1	Kementerian Kesehatan	Menyusun regulasi, mengembangkan SOP dan supervisi
2	Organisasi Sosial Kemasyarakatan/ CSO (Aisyiah, LKNU, PERDHAKI, PELKESI, YKI, PKVHI, dan lainnya)	Mengelola implementasi, bekerja bersama kelompok pendukung pasien, menyelenggarakan pelatihan
3	Kelompok Pendukung Pasien (POP TB dan PETA, REKAT dan lainnya)	Bekerja sama dengan CSO untuk menyelenggarakan pelatihan untuk manajer kasus, pendukung pasien, kader kesehatan untuk memberikan respons kepada pasien TB menggunakan aplikasi digital, melakukan advokasi atau menyuarakan pendapat dari pendukung pasien dan pasien tuberkulosis.
4	Stop TB partnership Indonesia (STPI)	Mengoordinasi kegiatan untuk membagikan pengalaman dari CBMF di tingkat provinsi dan kabupaten/kota; menyediakan <i>server</i>
5	Organisasi profesi	Memberikan umpan balik secara teknis pada CSO dan kelompok pendukung pasien
6	Dinas Kesehatan Provinsi dan Kabupaten/Kota	Menggunakan hasil dari CBMF untuk mengidentifikasi masalah dan tantangan dan kemudian memberikan solusi

10. Penguatan Sistem Kesehatan

Tata kelola Program Tuberkulosis Nasional diarahkan untuk mendorong kabupaten/kota sebagai tulang punggung implementasi program di lapangan. Di setiap dinas kesehatan kabupaten/kota terdapat wasor TB, yakni staf yang didedikasikan untuk mengelola program TB. Wasor TB bertanggung jawab untuk melakukan supervisi dan *monitoring* program.

Pencatatan dan pelaporan program TB menggunakan sistem informasi tuberkulosis terpadu (SITT) serta laporan tertulis. Sistem tersebut digunakan untuk pencatatan dan pelaporan tuberkulosis sensitif obat. Observasi JEMM 2020 (WHO, 2020) menunjukkan bahwa di beberapa fasilitas pelayanan kesehatan SITT tidak digunakan meskipun tersedia

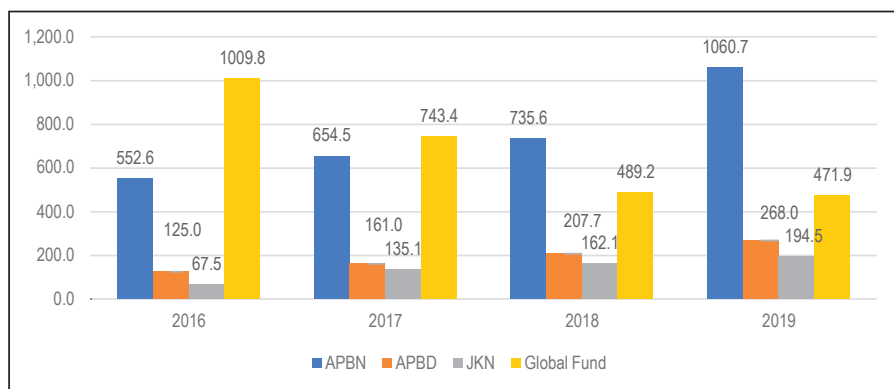
di komputer. Format dan formulir untuk rujukan diagnostik, kartu pengobatan dan form lainnya belum diperbarui sesuai dengan standar Program Tuberkulosis Nasional yang sedang berjalan. Banyak puskesmas yang mencetak dan menggandakan form-form tersebut secara mandiri. Kelengkapan data masih menjadi masalah dalam pencatatan dan pelaporan. Data alamat dan kontak dalam rumah merupakan contoh informasi yang seringkali tidak lengkap. Selain itu, JEMM 2020 juga menemukan adanya perbedaan jumlah kasus yang dilaporkan dalam sistem informasi tuberkulosis dan dilaporkan oleh fasilitas pelayanan kesehatan dengan jumlah kasus yang dicatat di rekam medik. Pasien dengan pengobatan bukan dari obat Program TBC nasional tidak dilaporkan. Selain itu, SITT belum dipakai sebagai pelaporan *real-time* pada sebagian puskesmas, karena beban kerja staf puskesmas yang cukup tinggi. Di puskesmas, SITT hanya merupakan salah satu dari kurang lebih 7 sistem data *online* dari berbagai program. Selain itu, masalah kecepatan internet merupakan tantangan di beberapa daerah. Staf program TB biasanya merangkap tugas dengan program atau tugas yang lain. Luaran pengobatan bagi pasien yang dirujuk ke fasilitas kesehatan lain juga sulit didapatkan informasinya (WHO, 2020).

WIFI TB merupakan sistem informasi untuk pencatatan pelaporan kasus tuberkulosis untuk para dokter praktik mandiri, tetapi sistem tersebut belum maksimal digunakan. *Sharing monitoring* dan *review* data antara SITT dan SIHA masih terbatas karena SIHA hanya mempunyai data yang agregat.

Kemampuan untuk dapat menggunakan dan interpretasi data di berbagai level masih perlu ditingkatkan. Staf program tuberkulosis perlu mendapatkan peningkatan kapasitas untuk mengelola dan menggunakan data untuk mendukung program, misalnya untuk mengidentifikasi dan mengatasi masalah duplikasi data. Komunikasi antar unit di dalam fasilitas pelayanan kesehatan (misalnya antara rawat jalan, lab, dan farmasi) dalam melakukan pencatatan dan pelaporan juga masih belum optimal. Supervisi yang dijalankan di tiap kabupaten/kota, maupun dari provinsi ke kabupaten/kota belum diimplementasikan secara konsisten. Demikian halnya, kunjungan supervisi dari Program Tuberkulosis Nasional belum dijalankan secara rutin. Pertemuan *review* program yang membahas tentang validasi data dan koordinasi di berbagai tingkat masih belum terlaksana secara rutin untuk mendeteksi dan melakukan pemecahan masalah program.

11. Pendanaan Program Tuberkulosis

Pendanaan Program Tuberkulosis nasional yang bersumber dalam negeri, terutama dari Pemerintah, terus meningkat, akan tetapi peran pendanaan dari pihak donor masih signifikan. Data gambaran pendanaan kesehatan untuk program tuberkulosis nasional yang ada saat ini menunjukkan adanya pergeseran sumber pendanaan (Kementerian Kesehatan RI, 2016). Sebelum tahun 2017, pendanaan terbesar untuk program tuberkulosis bersumber dari pendanaan hibah donor (GlobalFund). Setelah tahun 2017, dengan ditetapkannya tuberkulosis sebagai salah satu penyakit prioritas nasional, muncul komitmen yang tinggi dari pemerintah untuk mendanai kebutuhan biaya program tuberkulosis. Kenaikan komitmen pendanaan ini juga didukung dengan adanya program Jaminan Kesehatan Nasional sejak tahun 2014. Gambaran terkait besaran pendanaan untuk program tuberkulosis berdasarkan sumber pendanaan bisa dilihat pada Gambar 1.21.



Gambar 1.21 Sumber Pendanaan Program Tuberkulosis 2016–2019 (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

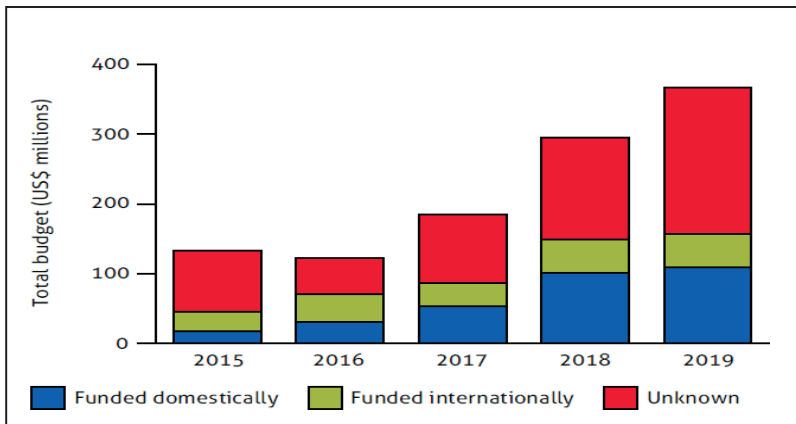
Sumber pembiayaan terbesar lainnya diperkirakan berasal dari belanja rumah tangga (*out of pocket*). Informasi pembiayaan program yang berasal dari pemerintah daerah sampai saat ini hanya berupa estimasi kasar dikarenakan tidak adanya sistem pelaporan keuangan daerah yang memiliki rincian informasi program yang terperinci dan lengkap. Ketiadaan data ini menyebabkan kesulitan untuk mengembangkan *program-specific health account* (akun pembiayaan khusus untuk program kesehatan) yang merupakan turunan dari *national health account* (NHA) (WHO, 2003).

Pada tingkat nasional, sumber pembiayaan program kesehatan yang bersifat publik adalah pembiayaan dari program asuransi kesehatan sosial nasional, atau Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Sumber pembiayaan terbesar di tingkat fasilitas pelayanan kesehatan berasal dari pembayaran program JKN dari BPJS Kesehatan. Pendanaan terbesar kedua untuk program dan layanan kesehatan bersumber dari anggaran pemerintah baik pusat maupun daerah. Pendanaan dari donor dapat disalurkan melalui anggaran pemerintah (hibah terencana) maupun secara langsung (hibah langsung). Program tuberkulosis, yang merupakan prioritas masalah pembangunan kesehatan nasional mempunyai gambaran penganggaran untuk program tuberkulosis yang sedikit berbeda. Pendanaan terbesar untuk program tuberkulosis bersumber dari Pemerintah Pusat melalui skema APBN (untuk penyediaan kebutuhan sisi suplai; tenaga kesehatan, alat diagnosis dan laboratorium, obat-obatan dan kebutuhan pengelolaan program). Berikutnya, melalui skema pembiayaan asuransi sosial nasional—JKN, yang digunakan untuk perawatan tingkat lanjut bagi penderita Tuberkulosis. Sedangkan Hibah berasal dari donor, jumlah pendanaannya sangat bervariasi sesuai dengan program yang ditawarkan. Beragamnya jalur pendanaan yang diterima fasilitas kesehatan, terlebih masing-masing jenis pendanaan sudah ditentukan peruntukannya menyulitkan perencanaan dan berpotensi inefisiensi dalam implementasi kegiatan program.

Kebutuhan pendanaan untuk penanggulangan tuberkulosis di Indonesia semakin meningkat (Gambar 1.22). Total anggaran yang dibutuhkan untuk Penanggulangan tuberkulosis di tahun 2019 adalah 366 juta USD. Pendanaan dari dalam negeri hanya 30% (110 juta USD), sementara pendanaan luar negeri adalah 47 juta USD (13%). Oleh karena itu, masih ada kesenjangan sebesar 209 juta USD (57%) (WHO, 2019a).

Mobilisasi pembiayaan untuk program tuberkulosis bersumber dari pemerintah masih perlu terus diupayakan mengingat secara umum pembiayaan pemerintah untuk kesehatan di Indonesia masih relatif rendah apabila dibandingkan dengan negara-negara dengan tingkat ekonomi sebanding. Akan tetapi mengingat kapasitas ruang fiskal pemerintah baik nasional maupun daerah terbatas, upaya lain yang perlu dilakukan adalah peningkatan efisiensi pembiayaan. Efisiensi pembiayaan dapat dilakukan dengan memastikan sumber daya/dana yang terbatas dialokasikan untuk intervensi yang memiliki daya ungkit program (*cost effective*) atau '*allocative efficiency*'. Dalam implementasi kegiatan program juga perlu dijamin kesesuaian dengan algoritme dan standar pelayanan untuk menjamin

efisiensi teknis (*technical efficiency*). Fragmentasi pembiayaan yang saat ini terjadi merupakan tantangan terbesar untuk bisa mewujudkan efisiensi. JEMM 2020 menemukan bahwa motivasi utama para dokter layanan primer untuk merujuk kasus tuberkulosis karena adanya pembayaran kapitasi JKN. Sementara, rumah sakit termotivasi untuk tetap melakukan pengobatan tuberkulosis di rumah sakit karena adanya sistem pembayaran berdasarkan klaim kasus. Jika tuberkulosis ditangani di fasilitas pelayanan kesehatan primer maka biaya pelayanan dapat ditekan, dan dapat mengurangi *loss to follow up* serta mendekatkan layanan kepada pasien sehingga dapat mengurangi waktu dan hilangnya waktu produktif pasien serta membuat pengelolaan fungsi kesehatan masyarakat menjadi lebih baik (WHO, 2020).



Gambar 1.22 Tren kebutuhan dan sumber pembiayaan penanggulangan TBC di Indonesia 2015–2019 (WHO, 2019a).

JEMM 2020 juga mengidentifikasi dua hambatan utama pelayanan TB MDR yang terkait JKN. Pertama, pasien yang membutuhkan tes *GeneXpert* sering kali harus pergi ke rumah sakit (di mana sebagian besar mesin *GeneXpert* tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan rujukan). Namun, meskipun sebetulnya pasien dapat mengakses rumah sakit di mana saja, hal tersebut membutuhkan surat rujukan. Hambatan ini dapat diatasi dengan pembayaran *fee-for-service* untuk *Xpert*. Kedua, sejumlah rumah sakit mengalami keterlambatan inisiasi pengobatan TB-MDR karena rumah sakit mempunyai anggapan bahwa Subdit TB Kemenkes RI akan menyediakan obat saja tapi tidak dapat membayar *reimbursement* dari biaya layanan klinis

lainnya; hal ini karena pembiayaan layanan TB-MDR diatur oleh Program TB Nasional dan tidak menjadi bagian dari JKN (WHO, 2020).

Pelayanan program tuberkulosis sebagian besar dibiayai oleh program nasional, sedangkan sebagian lainnya telah diintegrasikan ke dalam paket manfaat JKN yaitu pelayanan diagnostik dan konsultasi di tingkat primer. Perlindungan finansial dari kemungkinan belanja katastrofik merupakan salah satu tujuan dari cakupan kesehatan semesta. Namun, penelitian oleh Fuady *et al.* (2018) menunjukkan bahwa rumah tangga masih berpeluang untuk menanggung biaya katastrofik akibat tuberkulosis. Total biaya yang ditanggung oleh rumah tangga adalah 133 USD untuk pasien tuberkulosis sensitif obat dan 2,804 USD untuk pasien TB-MDR. Proporsi rumah tangga yang mengalami biaya katastrofik akibat tuberkulosis sensitif obat adalah 36% (43% pada rumah tangga miskin dan 25% pada rumah tangga yang tidak miskin). Proporsi rumah tangga yang mengalami biaya katastrofik akibat TB MDR adalah 83%. Biaya katastrofik pada rumah tangga miskin disebabkan karena status pasien tuberkulosis sebagai pencari nafkah, kehilangan pekerjaan, dan riwayat pengobatan sebelumnya (Fuady *et al.*, 2018).

Besarnya alokasi anggaran dapat berfungsi sebagai alat pemantauan komitmen kontribusi pendanaan pemerintah baik di pusat maupun daerah. Saat ini informasi pembiayaan program masih terkendala dalam hal ketersediaan dan kualitas data. Sistem pelaporan anggaran dan belanja pemerintah yang ada kurang bisa menjawab kebutuhan program. Mekanisme pencatatan pelaporan pendanaan dan penganggaran bersumber pemerintah masih dalam tahap pengembangan, misalnya penetapan nomenklatur anggaran yang dapat dimanfaatkan untuk evaluasi pembiayaan program dengan tingkatan detail kegiatan. Hal ini penting sekali program tuberkulosis mempunyai kajian penggunaan data pendanaan kesehatan dengan mengacu kepada sistem akun kesehatan (NHA) mengingat NHA ini sangat tergantung dari input/data keuangan yang ada. Hal sama berlaku untuk program JKN, kemauan BPJS untuk merilis semua angka klaim layanan perawatan kesehatannya (*medical cost*) yang dibelanjakan untuk tuberkulosis, selain itu juga perlu dijamin ketersediaannya angka kunjungan dari *system p-care* untuk layanan primer, dan *e-claim* untuk rawat inap. Oleh karena itu, perlu adanya perbaikan informasi keuangan dan pembiayaan program.

Hasil kajian sensus fasilitas kesehatan terakhir 2019 oleh Balitbangkes Kemenkes RI yang dianalisis menggunakan instrument *service availability and readiness assessment* (SARA) WHO menunjukkan kelemahan kesiapan fasilitas kesehatan untuk program tuberkulosis. Meskipun fasilitas kesehatan sebagian besar menyatakan memberikan layanan tuberkulosis, akan tetapi kapasitas diagnostik masih merupakan titik lemah kesiapan faskes tersebut. Hal ini memberikan gambaran adanya persoalan kesiapan dari sisi pemberi pelayanan kesehatan.

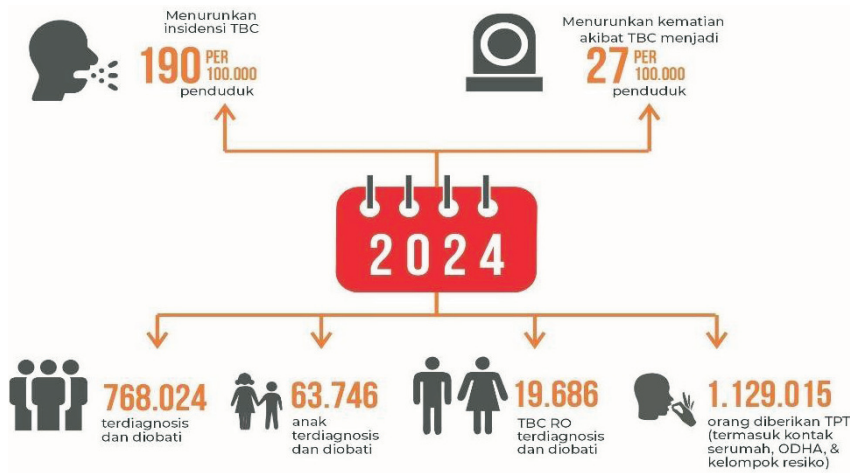
Keterlibatan pendanaan swasta dan lembaga swadaya sosial masyarakat/*community social organization* (CSO) belum memberikan gambaran yang lengkap terkait dengan kontribusi mereka dalam pembiayaan program. Hal ini menjadi kendala dalam pencatatan dan pelaporan, apalagi dikaitkan dengan mekanisme pembiayaan CSO yang menggunakan Swakelola Tipe III (Direncanakan dan diawasi oleh Kementerian/Lembaga/Perangkat Daerah selaku penanggung jawab anggaran dan dilaksanakan oleh Organisasi Kemasyarakatan) sesuai dengan Peraturan Presiden No 16 tahun 2018 tentang Pengadaan Barang dan Jasa Pemerintah.

TUJUAN DAN TARGET

Secara umum, penanggulangan tuberkulosis tahun 2020–2024 bertujuan untuk mempercepat upaya Indonesia untuk mencapai eliminasi tuberkulosis pada tahun 2030, serta mengakhiri epidemi tuberkulosis di tahun 2050.

Tujuan khusus penanggulangan tuberkulosis tahun 2020–2024 diuraikan sebagai berikut.

1. Memperkuat manajemen program penanggulangan tuberkulosis yang responsif mulai dari pusat, provinsi, kabupaten, kota, dan fasyankes.
2. Meningkatkan kualitas pelayanan tuberkulosis yang berpusat kepada kebutuhan masyarakat.
3. Meningkatkan akses masyarakat terhadap layanan tuberkulosis.
4. Meningkatkan kebutuhan dan kepedulian masyarakat terhadap pentingnya penanggulangan tuberkulosis.



Gambar 1.23 Skema target Utama pengendalian TB 2024 (Kementerian Kesehatan RI, 2020).



Gambar 1.24 Skema target eliminasi TB 2030 (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

STRATEGI DAN INTERVENSI

Strategi Program Tuberkulosis Nasional

Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia 2020–2024 dilaksanakan dengan enam strategi sebagai berikut.

1. Strategi 1: Penguatan komitmen dan kepemimpinan pemerintah pusat, provinsi, dan kabupaten/kota untuk mendukung percepatan eliminasi tuberkulosis 2030.
2. Strategi 2: Peningkatan akses layanan tuberkulosis bermutu dan berpihak pada pasien.

3. Strategi 3: Optimalisasi upaya promosi dan pencegahan, pemberian pengobatan pencegahan tuberkulosis serta pengendalian infeksi.
4. Strategi 4: Pemanfaatan hasil riset dan teknologi skrining, diagnosis, dan tata laksana Tuberkulosis.
5. Strategi 5: Peningkatan peran serta komunitas, mitra, dan multisektor lainnya dalam eliminasi tuberkulosis.
6. Strategi 6: Penguatan manajemen program melalui penguatan sistem kesehatan.

Enam strategi di atas terdiri dari tiga strategi fungsional dan tiga strategi pemungkin. Strategi fungsional (Strategi 2,3,5) adalah strategi yang bersifat teknis yang fokus pada area intervensi: penemuan kasus, pengobatan, dan pencegahan. Strategi pemungkin (Strategi 1,4,6) merupakan strategi yang fokus pada faktor kontekstual yang dapat menjadi daya ungkit ketercapaian strategi fungsional.

Keenam strategi tersebut sejalan dengan tiga pilar *end TB strategy*. Strategi 2 dan Strategi 3 merupakan strategi yang harmoni dengan pilar 1 *end TB strategy* (Penanganan dan pencegahan Tuberkulosis yang terintegrasi dan berpusat pada pasien). Strategi 1 dan Strategi 5 merupakan dua strategi yang mengarah kepada pilar 2 *end TB strategy* (Sistem pendukung serta kebijakan-kebijakan yang tegas). Strategi 6 mendukung pilar 1 dan 2. Pilar terakhir dalam *end TB strategy* yakni Inovasi dan penelitian yang intensif selaras dengan Strategi 4 yakni pemanfaatan hasil riset dan teknologi skrining, diagnosis, dan tata laksana tuberkulosis.

Sasaran Populasi dan Kelompok Berisiko Tuberkulosis

Sasaran populasi pada program penanggulangan tuberkulosis 2020–2024 ialah semua orang terduga tuberkulosis. Sedangkan intervensi penanggulangan tuberkulosis akan difokuskan pada 1) populasi berisiko tinggi, yaitu perokok, orang yang mengalami malnutrisi, pasien diabetes melitus, kelompok lanjut usia, orang dengan HIV/AIDS, serta petugas kesehatan, dan 2) *congregate setting* seperti lapas/rutan, wilayah padat kumuh, tempat kerja (sektor formal dan informal), tambang tertutup, barak pengungsi, asrama, dan pondok pesantren.

Pendekatan Intervensi Penanggulangan Tuberkulosis Tahun 2020–2024

Pada tahun 2019, laporan Surveilans Program TBC Nasional melaporkan terdapat 292 kabupaten atau 57% dari total 514 kabupaten/kota di Indonesia dengan beban kasus TBC ternotifikasi ≥ 1.000 kasus yang berkontribusi 87% terhadap beban insidensi TBC nasional dan 222 kabupaten/kota dengan beban kasus kurang dari 1.000 kasus yang berkontribusi 13% terhadap beban insidensi TBC nasional. Di antara 292 kabupaten/kota yang beban kasus TBC-nya tinggi, terdapat 192 kabupaten/kota prioritas HIV, sedangkan di antara 222 kabupaten/kota dengan beban kasus TBC rendah, terdapat 42 kabupaten/kota prioritas HIV.

Berdasarkan pencapaian target program tuberkulosis nasional tahun 2019 maka Program Tuberkulosis Nasional akan melakukan intervensi supaya sebagian besar kabupaten/kota dapat mencapai target penemuan dan pengobatan kasus TBC (*treatment coverage*) 90% pada tahun 2024. Upaya utama yang diperlukan untuk meningkatkan jumlah penemuan dan cakupan pengobatan tuberkulosis sebagai berikut.

1. Mewajibkan pelaporan penemuan kasus tuberkulosis di semua fasyankes.
2. Melakukan penemuan kasus secara aktif (*active case finding*) terutama pada kelompok berisiko seperti pada orang dengan HIV-AIDS (odha), pasien DM, dan pasien malnutrisi.
3. Memaksimalkan kegiatan investigasi kontak.
4. Memperbaiki kualitas pencatatan dan pelaporan di semua fasyankes.
5. Memperkuat jejaring fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah dan swasta dalam penemuan, tata laksana, dan pengobatan.
6. Memperluas dan memperkuat layanan diagnostik dan pengobatan tuberkulosis.
7. Pemantauan pengobatan untuk TBC-SO dan RO sesuai standar.
8. Pendampingan konsumsi obat sampai selesai dan sembuh.
9. Mengoptimalkan komunikasi, informasi, dan edukasi tentang tuberkulosis kepada masyarakat.

Dengan memperhatikan upaya-upaya utama untuk meningkatkan cakupan pengobatan dan keberhasilan pengobatan tuberkulosis di atas maka intervensi diuraikan dalam Tabel 1.5.

Tabel 1.5 Cakupan pengobatan TB

Kondisi	Proporsi Beban Kasus TBC	Deskripsi Intervensi
292 kabupaten/kota (Estimasi beban kasus TBC \geq 1.000, mencakup 192 kabupaten/kota prioritas HIV, 118 kabupaten/kota prioritas TBC RO, dan prevalensi DM tinggi)	87%	Intervensi komprehensif yang mencakup: <ul style="list-style-type: none"> • Penemuan kasus tuberkulosis di puskesmas dan di seluruh rumah sakit baik rumah sakit pemerintah dan swasta, • Penguatan jejaring layanan pemerintah dan swasta (PPM), • Memperluas layanan tuberkulosis resistan obat dengan menyediakan \geq 1 RS rujukan TBC RO dan menyediakan layanan TBC RO di seluruh puskesmas, • Memperluas cakupan pemberian pengobatan pencegahan tuberkulosis pada kontak serumah, • Meningkatkan akses layanan ke TCM untuk penegakan diagnosis melalui penambahan alat TCM dan penguatan jejaring transportasi spesimen, dan • Penemuan kasus aktif di masyarakat umum dan di fasyankes.
222 kabupaten/kota (Estimasi beban kasus < 1.000, mencakup 42 kabupaten/kota prioritas HIV dan prevalensi DM tinggi)	13%	Intervensi esensial yang mencakup: <ul style="list-style-type: none"> • Penemuan kasus tuberkulosis di puskesmas dan rumah sakit pemerintah, • Penguatan jejaring layanan pemerintah dan swasta (PPM), • Menyediakan 1 RS rujukan TBC RO dan menyediakan layanan TBC RO di puskesmas terpilih, • Meningkatkan cakupan pemberian pengobatan pencegahan tuberkulosis pada anak di bawah usia 5 tahun, • Optimalisasi penggunaan TCM untuk diagnosis di fasyankes.

(Kementerian Kesehatan RI, 2020).

RINGKASAN

Akar Masalah menurut alur layanan tuberkulosis yang berkesinambungan dijelaskan sebagai berikut.

1. Terbatasnya akses diagnosis yang berkualitas dan pengobatan yang berpusat pada pasien menurut alur layanan tuberkulosis yang berkesinambungan
 - a. Terbatasnya penemuan tuberkulosis pada ibu dan anak, pasien diabetes mellitus, HIV, dan layanan lansia serta tempat kerja.
 - b. Terbatasnya penemuan kasus tuberkulosis secara aktif pada populasi berisiko tinggi dan rentan.
 - c. Rendahnya akses pada alat diagnostik cepat di fasyankes pemerintah dan swasta.
 - d. Kurangnya akses pada uji sensitivitas dan kultur (untuk OAT lini pertama dan kedua) pada seluruh kasus tuberkulosis.
 - e. Masalah akses dan kualitas pada laboratorium.
 - f. Terbatasnya jumlah fasilitas layanan kesehatan yang menyediakan pengobatan tuberkulosis resistan obat.
 - g. Terbatasnya cakupan layanan TB/HIV terintegrasi.
 - h. Strategi konseling, informasi dan edukasi TB/HIV pada pasien tuberkulosis yang sudah tidak sesuai dengan kebutuhan.
 - i. Belum optimalnya bantuan psiko-sosioekonomi pada pasien TB/HIV.
 - j. Kurangnya advokasi pada pemerintah daerah untuk menyediakan infrastruktur layanan ARV di rumah sakit tingkat kabupaten/kota.
 - k. Terbatasnya upaya untuk mengatasi tingginya mangkir pengobatan dan angka kematian akibat TB.
 - l. Belum optimalnya keterlibatan fasilitas pelayanan kesehatan swasta dalam diagnosis dan pengobatan yang standar serta melakukan pencatatan/pelaporan.
 - m. Rendahnya keterkaitan antara sistem informasi untuk penemuan dan pengobatan TB dengan sistem informasi kesehatan lainnya (SIMRS, SIKDA/SIP, WIFI TB, *P-care*, SIHA).
2. Terbatasnya akses pada layanan pencegahan tuberkulosis
 - a. Terbatasnya informasi pengobatan pencegahan tuberkulosis.
 - b. Lemahnya manajemen pengobatan pencegahan tuberkulosis.
 - c. Kurangnya dukungan untuk pengobatan pencegahan tuberkulosis.

- d. Terbatasnya cakupan layanan tuberkulosis laten pada pasien dengan gangguan imunitas dan populasi risiko tinggi lainnya pada *congregate setting*.

Faktor kontekstual yang berperan pada rendahnya akses layanan tuberkulosis sesuai kerangka layanan berkesinambungan dijelaskan sebagai berikut.

1. Kurangnya partisipasi masyarakat, mitra dan lintas sektor dalam eliminasi tuberkulosis
 - a. Rendahnya jumlah CSO dan organisasi pasien yang terlibat dalam pencegahan dan pengobatan tuberkulosis di tingkat kabupaten/kota.
 - b. Kurangnya koordinasi tingkat Kementerian (Kementerian Sosial, Kementerian Agama, Kementerian Desa, Pembangunan Desa Tertinggal dan Transmigrasi, Kementerian Hukum dan Hak Asasi Manusia, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, Kementerian Tenaga Kerja dan BPJS).
 - c. Terbatasnya kolaborasi dengan BAZNAS, filantropi, dan perusahaan.
 - d. Kurangnya pemanfaatan hasil riset dan teknologi digital untuk skrining, diagnosis, dan pengobatan tuberkulosis.
2. Kurang optimalnya kepemimpinan program di tingkat kabupaten/kota
 - a. Terbatasnya kebijakan yang terkait dengan penanggulangan tuberkulosis di tingkat kabupaten/kota.
 - b. Terbatasnya regulasi dan sumber daya penanggulangan tuberkulosis di tingkat kabupaten/kota.
 - c. Lemahnya peran organisasi profesi dalam implementasi ISTC.
 - d. Kurangnya cakupan layanan tuberkulosis tertentu yang dibiayai oleh asuransi kesehatan.
 - e. Perlunya perbaikan bidang sumber daya manusia, logistik, sistem informasi dan pembiayaan penanggulangan tuberkulosis.

Sedangkan dalam hal target eliminasi TBC 2030 diuraikan sebagai berikut.

1. Menurunkan insidensi TBC menjadi 69 per 100.000 penduduk.
2. Menurunkan kematian menjadi 90% dibandingkan kondisi 2019.
3. Tidak ada keluarga pasien TBC yang mengalami biaya katastrofik.

Terakhir, strategi program tuberkulosis nasional

1. Strategi 1: penguatan komitmen dan kepemimpinan pemerintah pusat, provinsi, dan kabupaten/kota untuk mendukung percepatan eliminasi tuberkulosis 2030.
2. Strategi 2: peningkatan akses layanan tuberkulosis bermutu dan berpihak pada pasien.
3. Strategi 3: optimalisasi upaya promosi dan pencegahan, pemberian pengobatan pencegahan tuberkulosis serta pengendalian infeksi.
4. Strategi 4: pemanfaatan hasil riset dan teknologi skrining, diagnosis, dan tata laksana Tuberkulosis.
5. Strategi 5: peningkatan peran serta komunitas, mitra, dan multisektor lainnya dalam eliminasi tuberkulosis.
6. Strategi 6: penguatan manajemen program melalui penguatan sistem kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Fujiwara, P.I., Dlodlo, R.A., Ferroussier, O., Nakanwagi-Mukwaya, A., Cesari, G. & Boillot, F. 2017. *Implementing collaborative TB-HIV activities: a programmatic guide*. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Survei Prevalensi Tuberkulosis 2013–2014*. Diakses dari: <https://www.depkes.go.id/download.php>.
- Kementerian Kesehatan RI. 2017. *Tuberculosis Inventory Study in Indonesia 2016–2017*. Diakses dari: http://www.who.int/tb/advisory_bodies/impact_measurement_taskforce/meetings/tf7_p04_Indonesia_inventory_study_results.pdf
- Kementerian Kesehatan RI. 2020. *Strategi Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia 2020–2024*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kementerian PPN/Bappenas. 2019. *Rancangan Teknokratik RPJMN 2020–2024*. Jakarta: Kementerian PPN/Bappenas.
- Mahendradhata, Y., Trisnantoro, L., Listyadewi, S., Soewondo, P., Marthias, T. et al. 2017. *The Republic of Indonesia Health System Review, Health System in Transition*, Vol-7 No. 1. WHO Regional Office for South-East Asia. Bisa diakses: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254716>
- Nugrahaeni. D.K, Malik. U.S, 2015. Survei resistansi obat anti-TBC 2017-2018. vol. 11 (1), 8-15., *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. dapat diakses di <http://journal.unnes.ac.id/nju/index.php/kemas>

- Stop TB Partnership. *Country targets: Indonesia*. Diakses dari: <http://stoptb.org/resources/countrytargets/UNAIDS>. 2019. *Global AIDS Monitoring 2019*. Jenewa: UNAIDS.
- Surya, A., Setyaningsih, B., Nasution, S.H, *et al.* 2017. Quality Tuberculosis Care in Indonesia: Using Patient Pathway Analysis to Optimize Public-Private Collaboration. *J Infect Dis*, 216(suppl_7):S724–S732. doi:10.1093/infdis/jix379
- Wiseman, V., Thabrany, H., Asante, A., *et al.* 2018. An evaluation of health systems equity in Indonesia: study protocol. *Int J Equity Health*, 17(1):138. Published 2018 Sep 12. doi:10.1186/s12939-018-0822-0
- World Bank. *Improving Indonesia's Health Outcomes*. Diakses dari: <http://siteresources.worldbank.org/INTEAPREGTOPHEANUT/Resources/health.pdf>
- World Health Organization, the WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Fondazione S. Maugeri, Care & Research Institute, Tradate, Italy. 2015. *Toolkit to develop a national strategic plan for TB prevention, care and control: methodology on how to develop a national strategic plan*.
- World Health Organization. 2018. *Global tuberculosis report 2018*. Diakses dari: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>.
- World Health Organization. 2019a. End TB Strategy. Tersedia pada: <https://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/>. Diakses pada 23 November 2019.
- World Health Organization. 2019b. *New global commitment to end tuberculosis*. Diakses dari: <https://www.who.int/conferences/tb-global-ministerial-conference/en/>.
- World Health Organization. 2019c. *Multisectoral Accountability Framework to Accelerate Progress to End TB (MAF-TB)*. Diakses dari: https://www.who.int/tb/publications/TB-factsheet_4.pdf?ua=1.
- World Health Organization. 2019d. *Global Tuberculosis Report 2019*. Jenewa: WHO.

Imunopatogenesis Gejala Sistemik pada Tuberkulosis

Resti Yudhawati, Faradila Nur Aini

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Tuberkulosis merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia yang merupakan salah satu penyebab kematian jutaan orang setiap tahun di seluruh dunia setelah *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). WHO memperkirakan sepertiga dari populasi dunia telah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Lee, 2015).

Insiden tuberkulosis dilaporkan meningkat secara drastis pada dekade terakhir di seluruh dunia. Secara global pada tahun 2016 terdapat 10,4 juta kasus insiden tuberkulosis yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk. Sebanyak 45% kejadian tuberkulosis diperkirakan terjadi di Kawasan Asia Tenggara, dimana Indonesia merupakan salah satu di dalamnya. Lima negara dengan insiden kasus tertinggi adalah India, China, Indonesia, Philipina, dan Pakistan. Jumlah kasus tuberkulosis baru di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Gejala utama pasien tuberkulosis paru yaitu batuk berdahak selama 2 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur bercak darah, batuk darah, sesak napas, dan nyeri dada.

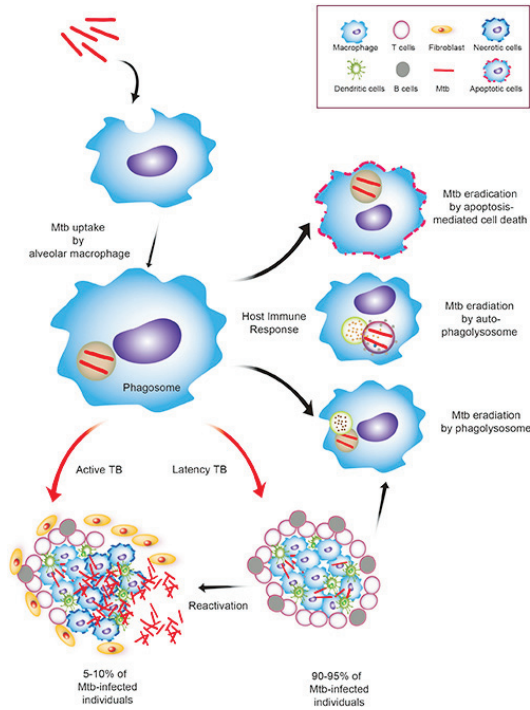
Gejala lain yang menyertai adalah demam, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, dan berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik. Hal ini merupakan manifestasi sistemik dari penyakit tuberkulosis. Manifestasi sistemik tersebut erat kaitannya dengan proses perjalanan penyakit tuberkulosis (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Berikut akan dibahas mengenai imunopatogenesis tuberkulosis dan gejala sistemik pada tuberkulosis.

IMUNOPATOGENESIS TUBERKULOSIS

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri obligat aerobik yang memiliki predileksi pada jaringan yang kaya dengan suplai oksigen. Daya hancur bakteri dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu respons imun inang, keadaan gizi inang, kondisi genetik inang, dan virulensi MTB. Kuman MTB yang masuk akan mendapat perlawanan oleh sistem imun, baik sistem imun alamiah (*innate immunity*) maupun sistem imun adaptif (*adaptive immunity*). Sitokin merupakan produk kedua sistem imun tersebut yang berperan penting dalam perjalanan penyakit tuberkulosis (Romero-Adrian, 2015).

MTB yang masuk ke dalam alveoli akan mendapat perlawanan dari sistem imun alamiah dan adaptif melalui mekanisme fagositosis oleh makrofag alveolar. Makrofag tersebut mempunyai tiga fungsi utama, yaitu memproduksi enzim proteolitik dan metabolit lain yang memiliki efek mikobakterisidal, memproduksi sitokin sebagai reaksi terhadap MTB (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β), dan membantu memproses serta menyajikan antigen terhadap limfosit T. Sebagian MTB akan dihancurkan oleh makrofag melalui mekanisme *apoptosis-mediated cell death* atau melalui *autophagolysosome*, tetapi sebagian MTB lain tidak mati dan justru akan bereplikasi di dalam makrofag. Terdapat dua fase yang dapat terjadi, yaitu fase laten TB dan fase aktif TB. Fase laten TB terjadi ketika replikasi bakteri pada fokus infeksi dibatasi oleh granuloma. Granuloma merupakan mekanisme pertahanan utama yang terutama terdiri atas makrofag dan sel-T. Enkapsulasi oleh granuloma juga dipengaruhi oleh fibrosis dan kalsifikasi serta terjadi nekrosis yang menurunkan pasokan nutrisi dan oksigen, sehingga terjadi kematian MTB. Akan tetapi sering kali MTB tidak seluruhnya mati. Sebagian MTB tetap hidup dan bertahan dalam bentuk dorman. Infeksi MTB yang terlokalisasi granuloma ini sering tidak menimbulkan gejala klinis dan bisa bertahan dalam waktu yang lama. Fase aktif TB terjadi ketika tidak terbentuk granuloma atau terjadi

perubahan sistem imun yang menyebabkan kerusakan granuloma. MTB akan menyebar secara hematogen dan limfogen sehingga menyebabkan penyakit dan menimbulkan manifestasi klinis. Patogenesis TB tersebut tercantum pada gambar 1 berikut (Yuk and Jo, 2014).



Gambar 2.1 Patogenesis TB (Yuk and Jo, 2014).

Pada tahap awal, makrofag alveolar dan sel fagositik lain melakukan opsonifikasi agar MTB dapat difagosit. Sitokin diproduksi sel-sel yang terlibat dalam reaksi imun alamiah dan reaksi imun adaptif seperti sel makrofag alveolar, sel neutrophil, sel NK, sel fagosit lain, dan sel limfosit T. Sitokin adalah molekul yang bekerja dengan cara parakrin yang mempunyai efek sebagai mediator dan regulator reaksi imun (D'Attilio *et al.*, 2018).

MTB atau produk MTB memberi stimulasi pada makrofag, monosit, sel dendritik, dan sel limfosit T untuk menginduksi produksi sitokin. Sitokin tipe I merupakan sitokin proinflamasi antara lain TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-12, dan sitokin lain. Sitokin tersebut berperan dalam membunuh MTB secara langsung atau berperan dalam pembentukan granuloma yang

tampak pada gambar 2 (Romero-Adrian, 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002).

TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*) merupakan sitokin proinflamatori yang diproduksi oleh makrofag dan sel T limfosit di tempat pusat sakit. TNF- α memiliki fungsi *chemoattractant*, yaitu menginduksi kedatangan neutrofil dan monosit ke tempat infeksi serta mengaktifkan sel-sel tersebut untuk memfagosit kuman. Sitokin ini juga menstimulasi sel inflamasi pada sel endotel vascular sehingga dapat terjadi proses diapedesis fagosit, limfosit, dan sel lain ke sumber infeksi. Hal ini berperan penting pada pembentukan granuloma. TNF- α juga akan merangsang makrofag kembali untuk mensekresi kemokin yang lebih banyak lagi serta TNF- α dapat beredar secara sistemik (Romero-Adrian, 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002; Lin *et al.*, 2007).

IL-1 β merupakan sitokin proinflamasi kedua yang terlibat dalam respon host terhadap MTB. Sebagaimana TNF- α , IL-1 β utamanya diproduksi oleh monosit, makrofag dan sel-sel dendritik. Pada pasien tuberkulosis, IL-1 β diproduksi dalam jumlah yang berlebihan pada tempat sakit. IL-1 β berperan dalam pembentukan granuloma. Jumlahnya juga meningkat pada kasus pleuritis TB (Romero-Adrian, 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002).

IL-6 memiliki 2 peran yaitu sebagai sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Terdapat penelitian yang menyatakan IL-6 memiliki peran proinflamatori yang protektif terhadap kuman MTB. Sitokin ini diproduksi di awal infeksi kuman TB. IL-6 juga dapat berperan sebagai antiinflamasi karena menghambat produksi TNF- α dan IL-1 β sehingga justru meningkatkan pertumbuhan MTB (Romero-Adrian, 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002).

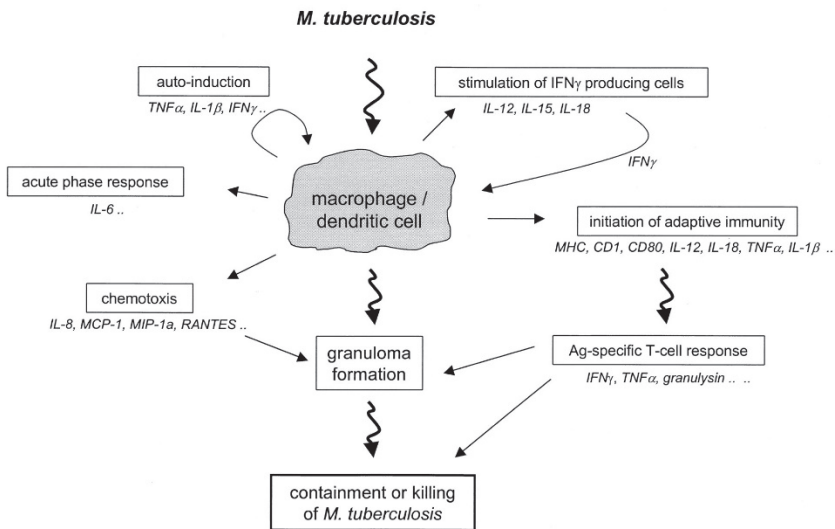
IFN- γ diproduksi oleh limfosit akibat infeksi MTB. Peran protektif sitokin ini sudah lama diketahui, terutama pada imunitas antigen spesifik sel T. IFN- γ dapat digunakan sebagai marker untuk infeksi MTB. IL-12, IL-18, dan IL-15 merupakan sitokin yang menginduksi pembentukan INF- γ . IL-12 diproduksi oleh sel dendritik matur yang dapat dideteksi pada pasien TB paru, Pleuritis TB, dan limfadenitis TB. IL-18 merupakan suatu sitokin proinflamasi yang baru dan memiliki sifat yang mirip dengan IL-1. IL-18 bersinergi dengan IL-12 penginduksi IFN- γ . Sementara itu IL-15 memiliki kemiripan dengan IL-2 dari segi aktivitasnya (Romero-Adrian, 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002).

Sebagai mekanisme keseimbangan, tubuh juga memproduksi sitokin tipe II yang merupakan sitokin anti inflamasi. Sitokin anti inflamasi

mencegah ikatan antara sitokin dengan reseptor seluler, sehingga menghambat proses transduksi sinyal lebih lanjut. Terdapat 3 jenis sitokin antiinflamasi yang menghambat produksi atau efek dari sitokin proinflamasi yaitu IL-10, TGF- β (*Transforming Growth Factor β*), dan IL-4 (Romero-Adrian, 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002).

IL-10 adalah sitokin yang diproduksi oleh makrofag setelah memfagositosis MTB dan Limfosit T reaktif-MTB. IL10 menghambat kerja sitokin proinflamasi dengan cara menekan produksi IFN- γ , TNF- α dan IL-12. TGF- β diproduksi oleh sel dendritik dan monosit setelah teraktivasi MTB sebagai imunitas protektif terhadap MTB. Mekanisme kerja TGF- β pada sel T yakni menghambat produksi IFN- γ dan pada makrofag yakni menghambat APC (*Antigen Presenting Cell*), menghambat pembentukan sitokin proinflamasi dan deposisi kolagenase makrofag, dan matriks kolagen. IL-4 mensupresi produksi IFN- γ dan aktivasi makrofag sehingga meningkatkan jumlah bakteri, mempengaruhi progresif penyakit, dan reaktivasi infeksi laten (Romero-Adrian 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer 2002; Jacobs *et al.*, 2016).

Kemotaktik sitokin (kemokin) bertugas dalam pengumpulan sel-sel inflamasi pada tempat sumber infeksi. Sekitar 40 kemokin dan 16 reseptor kemokin telah berhasil diidentifikasi. Sejumlah kemokin telah diteliti dalam infeksi TB diantaranya adalah peranan IL-8, MCP1, dan RANTES.



Gambar 2.2 Immunopatogenesis TB (Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002)

Pada saat fagositosis MTB, makrofag menghasilkan IL-8. IL-8 diketahui berperan dalam penarikan netrofil, limfosit T dan kemungkinan juga monosit. *Monosit Chemoattractant Protein 1* (MCP1) diproduksi dan bekerja pada monosit dan makrofag. Pada binatang pengerat yang mengalami defisiensi MCP-1 terjadi penghambatan formasi granuloma dan menekan produksi sitokin tipe Th-1. RANTES diproduksi oleh beragam sel dan dapat berikatan dengan beragam reseptor. Kemotaktik sitokin ini turut berperan dalam pembentukan granuloma sebagaimana pada gambar 2 (Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002; Sadek *et al.*, 1998).

IMUNOPATOGENESIS MANIFESTASI GEJALA SISTEMIK

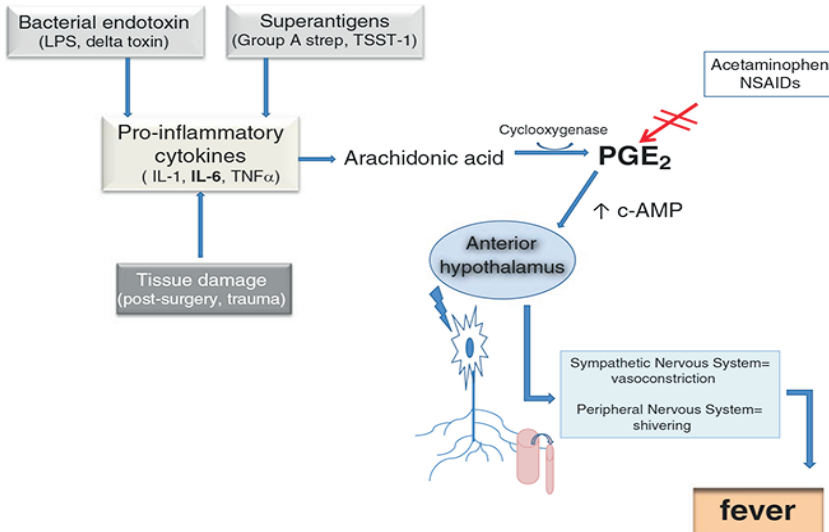
Sitokin berperan penting dalam imunoregulator terhadap proses infeksi. Jumlahnya yang berlebih justru dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan disfungsi organ. Pada tuberkulosis paru, sitokin yang berperan dalam pembentukan granuloma juga dapat mempengaruhi terjadinya gejala-gejala sistemik, seperti demam, penurunan nafsu makan, anemia, hipoalbumin, dan malnutrisi. Suatu gejala sistemik dapat dipengaruhi oleh beberapa sitokin yang bekerja berkesinambungan. Sitokin yang sama juga dapat mempengaruhi lebih dari satu gejala sistemik tersebut. Berikut akan dibahas mengenai imunopatogenesis terjadinya gejala sistemik pada penyakit TB.

Demam

Kuman TB yang masuk ke dalam alveoli akan bereaksi terhadap makrofag alveolar. Makrofag alveolar tersebut menjadi teraktivasi dan memproduksi sitokin-sitokin proinflamatori seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α TGF- β , INF- γ . Beberapa sitokin tersebut juga memiliki sifat sebagai pirogen endogen. Pirogen endogen adalah substansi yang mampu menyebabkan demam yang berasal dari dalam tubuh host. Pirogen tersebut diklasifikasikan menjadi pirogen endogen utama, dan pirogen endogen minor. TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 merupakan pirogen endogen utama. Pirogen endogen minor antara lain IL-8, TNF- β , MIP- α , MIP- β , IFN- α , IFN- β , dan IFN- γ (Lin *et al.*, 2007; Leon, 2002; Stenger, 2005).

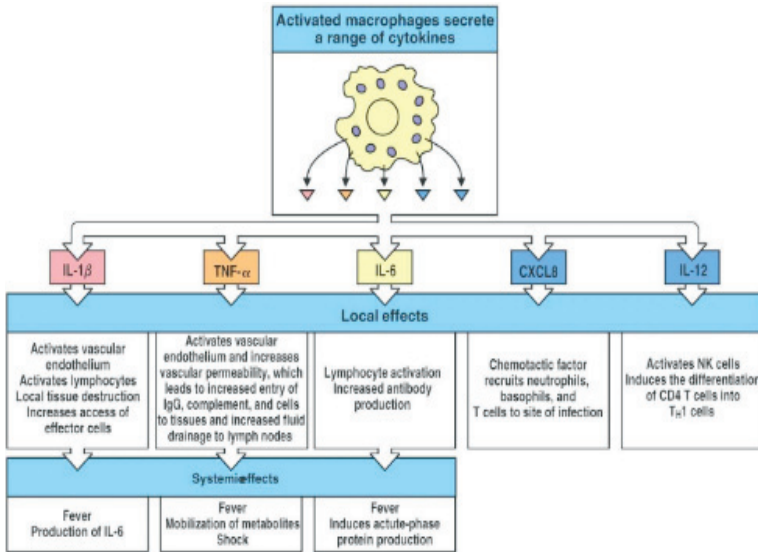
TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 adalah protein yang diproduksi oleh makrofag jaringan, monosit, fibroblas, dan sel dendritik, serta juga diekspresikan oleh limfosit B, sel NK, mikroglia, dan sel epitel. IL-1 β dan IL-6 juga merupakan pirogen endogen yang mempengaruhi aktivitas hipotalamus

dengan cara yang sama seperti TNF- α . Pirogen endogen akan beredar secara sistemik dan menuju ke otak menembus sawar darah otak. Sitokin tersebut akan berikatan dengan reseptor endotelial pada pembuluh darah, atau berinteraksi dengan sel mikroglia lokal sehingga jalur asam arakidonat diaktifkan. TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 menginduksi metabolisme asam arakidonat (AA) menjadi prostaglandin (PGE₂) dengan bantuan enzim cyclooxygenase (COX-2). Kadar prostaglandin E₂ di jaringan hipotalamus anterior dan ventrikel III akan meningkat. Interaksi pirogen dengan endotel pembuluh darah di hipotalamus akan meningkatkan set point suhu tubuh, merangsang sistem nervus simpatis untuk vasokonstriksi, dan merangsang sistem nervus perifer sehingga menggigil (*shivering*). Akibatnya terjadi demam. Mekanisme terjadinya demam tersebut tampak pada gambar 3 (Sundgren-Andersson, Ostlund, and Bartfai, 1998; Di Paolo *et al.*, 2015; Farcy *et al.*, 2017).



Gambar 2.3 Mekanisme terjadinya demam (Farcy *et al.*, 2017).

TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 memiliki mekanisme masing-masing dalam menyebabkan demam. TNF- α mengaktifasi endotel vaskuler dan meningkatkan permeabilitas kapiler. IL-1 β mengaktifasi endotel vaskuler dan limfosit pada jaringan. IL-6 mengaktifasi limfosit dan meningkatkan produksi antibodi. Peran masing-masing sitokin tersebut tampak pada gambar 4 (Schindler, 2009).



Gambar 2.4 Peran IL-1 β , TNF- α , dan IL-6 dalam terjadinya demam(Schindler, 2009).

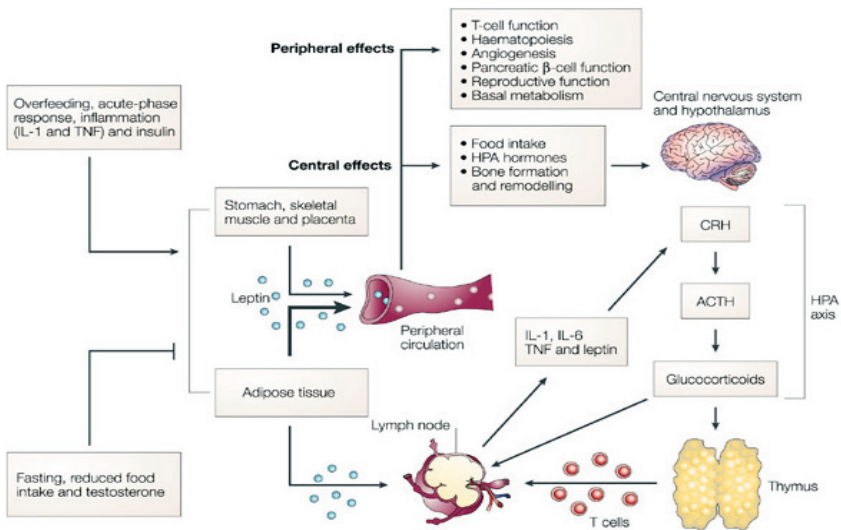
Pengaturan suhu tubuh melalui sistem saraf otonom atau pusat motorik primer. Demam terjadi ketika termostat hipotalamus meningkat. Suhu tubuh meningkat melalui peningkatan produksi panas secara aktif dan retensi panas. Peningkatan produksi panas dapat melalui menggigil, dan produksi hormon seperti epinefrin dan norepinefrin. Menggigil merupakan proses kontraksi otot-otot sehingga meningkatkan laju metabolisme. Norepinefrin meningkatkan termogenesis pada jaringan adiposa coklat. Retensi panas dilakukan melalui vasokonstriksi perifer dan peningkatan denyut jantung untuk mengurangi kehilangan panas di kulit sehingga menyebabkan orang merasa kedinginan (Sundgren-Andersson, Ostlund, and Bartfai, 1998; Di Paolo *et al.*, 2015).

Penurunan Nafsu Makan dan Berat Badan

Sitokin yang berperan dalam penurunan nafsu makan dan berat badan adalah IL-6 dan TNF- α . Sitokin tersebut dapat menyebabkan gangguan sintesis hepatic pada protein reaktan fase akut, gangguan penyerapan, peningkatan laju metabolisme, dan menyebabkan pergeseran konsentrasi plasma mikronutrien esensial tertentu. TNF- α merupakan faktor *cachectic*. Peningkatan TNF- α dapat menyebabkan anoreksia. Pada tahap selanjutnya

dapat menyebabkan malnutrisi dan penurunan berat badan. Malaise atau kelemahan badan akan muncul sebagai salah satu keluhan utama penderita yang datang ke fasilitas kesehatan (D'Attilio *et al.*, 2018; Çakir *et al.*, 1999).

Selain kedua faktor tersebut, leptin memiliki peran penting dalam penurunan nafsu makan dan berat badan. Leptin dihasilkan oleh gen ob (obese) yang berperan penting dalam pengaturan berat badan. Leptin dikenal sebagai hormon anorektik. Pemberian leptin pada hewan yang diinduksi secara genetik atau secara eksperimen telah merangsang penurunan berat badan, dan meningkatkan metabolisme. IL-6 dan TNF- α merangsang jaringan adiposa untuk meningkatkan produksi leptin. Leptin akan menembus sawar darah otak dan bekerja pada nucleus arkuata di hipotalamus sehingga dapat memberikan efek sentral dan perifer. Sebagai efek sentral, leptin dapat menyebabkan penurunan nafsu makan dan sebagai efek perifer adalah terjadi peningkatan metabolisme tubuh. Keadaan inilah yang menyebabkan terjadinya penurunan berat badan. Mekanisme terjadinya penurunan nafsu makan dan berat badan tampak pada gambar 5 (Çakir *et al.*, 1999).



Gambar 2.5 Mekanisme terjadinya penurunan berat badan (Çakir *et al.*, 1999).

Terdapat korelasi yang kuat antara TNF- α dan leptin. Pada penderita tuberkulosis, kadar TNF- α dan leptin tinggi terutama dalam fase infeksi aktif. Pada penelitian uji coba pada tikus, pemberian TNF- α menghasilkan

peningkatan kadar leptin serum dan ekspresi mRNA leptin pada jaringan adiposa. Penelitian lain menunjukkan bahwa memblokir respon TNF- α endogen mengurangi peningkatan kadar mRNA plasma leptin dan ob gen pada tikus (Çakir *et al.*, 1999).

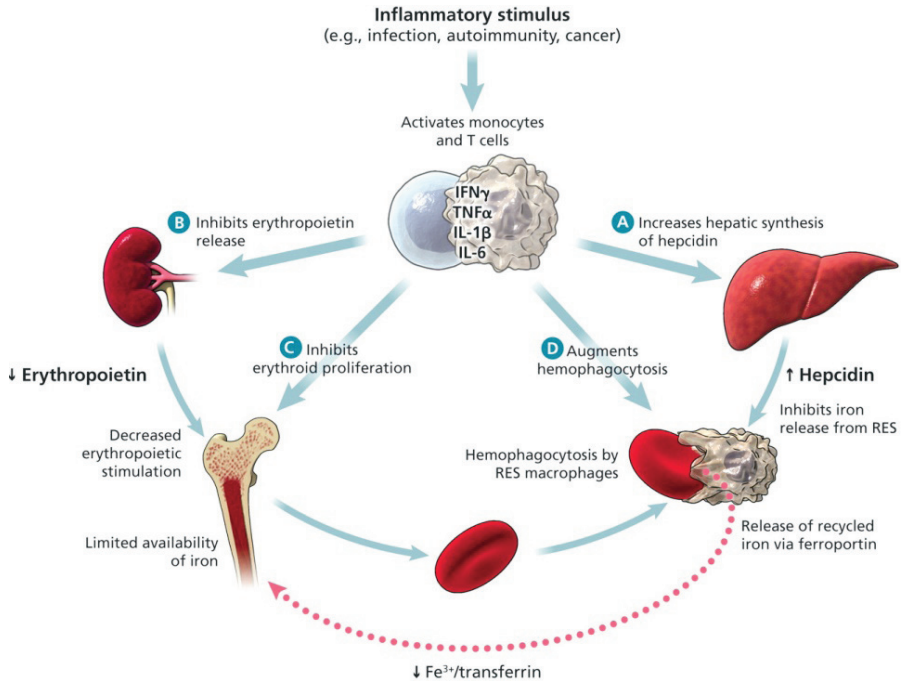
Anemia

Anemia adalah suatu kondisi kandungan sel darah merah yang lebih rendah dari jumlah normal atau rendahnya kandungan hemoglobin dalam sel-sel darah merah tersebut. Anemia dapat disebabkan karena penyakit kronis (*Anemia of chronic disease* = ACD), kekurangan zat besi (*iron deficiency anemia* = IDA), atau campuran keduanya. TB merupakan salah satu penyakit infeksi kronis yang menyebabkan anemia melalui mekanisme campuran ACD dan IDA. Kondisi anemia tersebut justru yang menyebabkan hasil pengobatan yang buruk. Di samping itu, defisiensi besi juga dapat meningkatkan kerentanan infeksi TB menjadi penyakit TB. Kondisi anemia juga dikaitkan dengan peningkatan kekambuhan TB dan mortalitas pada pasien TB yang HIV-positif (Hella *et al.*, 2018).

TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 yang dihasilkan sebagai reaksi imun terhadap MTB, dapat meningkatkan produksi hepsidin. Hepsidin adalah peptida yang diproduksi oleh hati yang merupakan pengatur utama homeostasis besi. Kadar hepsidin yang tinggi menghambat absorpsi besi pada intestin dan menghambat mobilisasi penyimpanan besi dari makrofag serta hepatosit melalui regulasi ferroportin. Sebaliknya, penurunan produksi hepsidin, meningkatkan ketersediaan besi dengan cara meningkatkan penyerapan enteral dan pelepasannya dari hati dan makrofag. Mekanisme terjadinya anemia tersebut tampak pada gambar 6 (Young *and* Zaritsky, 2009; Harrington-Kandt *et al.*, 2018; Zarychanski *and* Houston, 2008).

Beberapa penelitian menyatakan konsentrasi feritin dan hepsidin meningkat pada penderita penyakit TB. Namun penelitian lain menyatakan peningkatan kadar hepsidin sudah terjadi sebelum penyakit TB menjadi aktif. Hal ini menunjukkan metabolisme zat besi yang berubah mungkin menjadi penanda untuk pengembangan penyakit di antara orang yang terpajan TB. Hepsidin dikaitkan dengan skor gejala TB yang lebih tinggi, beban mikrobakteri yang lebih tinggi. Tingkat keparahan penyakit TB, dan pengembangan menjadi TB aktif. Pengobatan TB yang tepat dapat menyebabkan resolusi infeksi dan inflamasi sehingga terjadi penurunan

kadar hepsidin. Konsentrasi zat besi menjadi cukup dalam darah pada sebagian besar pasien TB (Harrington-Kandt *et al.*, 2018).



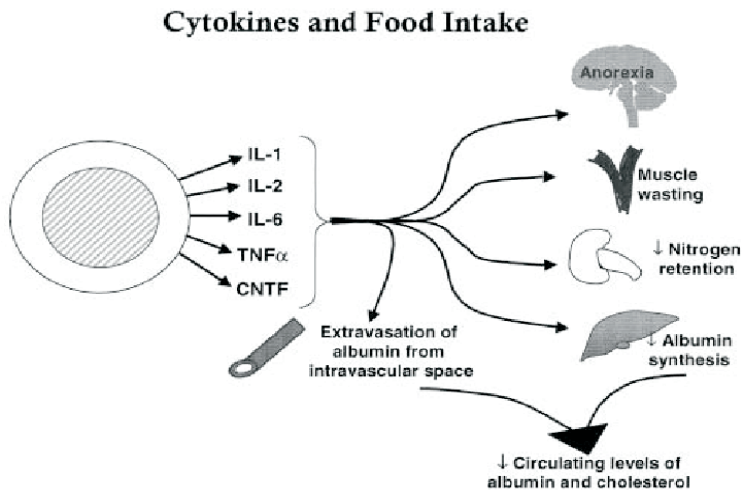
Gambar 2.6 Mekanisme terjadinya anemia (Zarychanski *and* Houston, 2008).

Hipoalbuminemia

Albumin merupakan protein utama yang terdapat dalam darah manusia yang diproduksi oleh organ hati. Dalam plasma darah, terdapat 55-60% serum albumin. Albumin berfungsi untuk mengatur tekanan onkotik dalam pembuluh darah sehingga menjaga agar cairan yang terdapat dalam pembuluh darah tidak bocor ke jaringan tubuh sekitarnya. Peran albumin lain adalah sebagai pengangkut berbagai nutrisi, hormon dan obat-obatan. Fungsi lain albumin adalah sebagai salah satu antioksidan. Albumin berikatan dengan besi (Fe), tembaga (Cu), dan asam lemak yang merupakan pro-oksidatif. Albumin disintesis di hepar sekitar 13,6 gram setiap hari. Reduksinya terjadi di otot, kulit, hepar, ginjal, dan saluran pencernaan. Sebanyak 60% albumin terdapat di ekstravaskuler dan 40% intravaskuler yang sifatnya mobil (Yartsev, 2015).

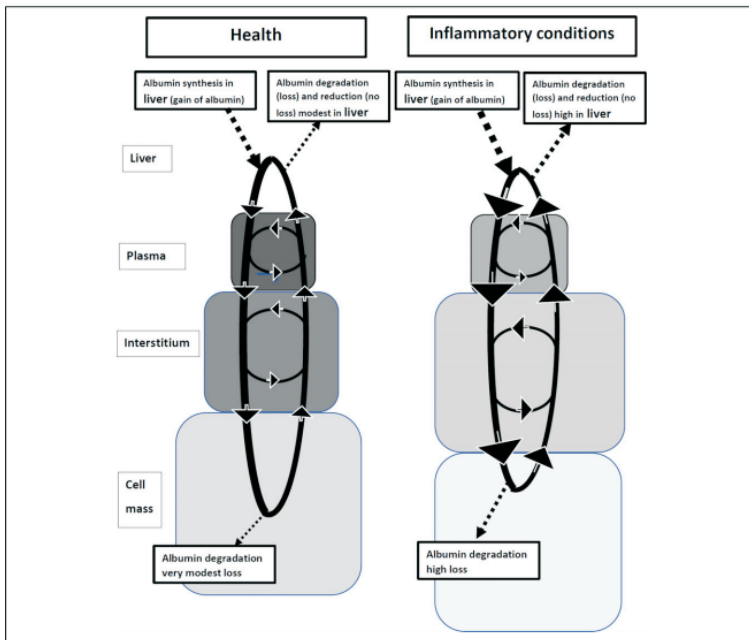
Kadar albumin dalam darah berkisar 3.4-5.5 g/dl. Hipoalbuminemia merupakan menurunnya kadar albumin serum di bawah nilai normal. Hipoalbuminemia menggambarkan tingkat stres fisiologis akibat inflamasi, penyakit, atau terkait trauma. Keadaan hipoalbumin disebabkan oleh penurunan produksi, gangguan distribusi albumin, dan peningkatan degradasi. Selain itu hipoalbumin juga dapat menggambarkan kondisi malnutrisi. Penyakit TB merupakan salah satu penyakit kronis yang dapat menyebabkan hipoalbuminemia. TNF- α dan IL-6 dicurigai sebagai salah satu faktor yang berperan di dalamnya (Yartsev, 2015; Brenner *et al.*, 1990).

TNF- α sebagai sitokin akibat reaksi imun terhadap MTB, dapat menyebabkan gangguan sintesis hepatic berupa protein reaktan fase akut (amiloid serum A, gamma fibrinogen, beberapa protein komplemen dan makroglobulin) serta menghambat produksi albumin serum. TNF- α secara selektif menghambat ekspresi genetik albumin. TNF- α menghambat sintesis albumin di tingkat transkripsi. Pada penelitian hewan coba yang diinduksi TNF- α , tampak penurunan kadar mRNA albumin dan peningkatan mRNA degradasi albumin. Transkripsi gen albumin berkurang 90% di TNF- α hati murine. Akibatnya terjadi penurunan produksi albumin yang selanjutnya menyebabkan penurunan kadar serum albumin. Penurunan nafsu makan dan berat badan dapat memperparah kondisi hipoalbumin. Mekanisme gangguan produksi albumin tampak pada gambar 7 (Brenner *et al.*, 1990; Morley, 2001).



Gambar 2.7 Mekanisme terjadinya hipoalbumin (Morley, 2001).

Gangguan distribusi albumin terjadi akibat perubahan permeabilitas kapiler. Ketika inflamasi terjadi, sitokin pro inflamatori akan diproduksi, seperti IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IFN γ , GM-CSF, dan lainnya. IL-6 merupakan sitokin yang menginduksi peningkatan permeabilitas kapiler. IL-6 dapat mengubah bentuk sel endotel, tepi sel endotel menjadi ireguler, terjadi kontraksi sel endotel, pembentukan celah antar sel, dan mengubah komposisi filamen aktin. Akibatnya terjadi kebocoran kapiler yang menyebabkan albumin serum keluar ke jaringan interstitial yang pada tahap selanjutnya menurunkan kadar albumin dalam darah. Mekanisme gangguan distribusi albumin tampak pada gambar 8 (Soeters, Wolfe, and Shenkin, 2019; Maruo *et al.*, 1992).



Gambar 2.8 Penyebab terjadinya hipoalbumin akibat gangguan distribusi (Soeters, Wolfe, and Shenkin, 2019).

Malnutrisi

Pada penderita TB terjadi malabsorpsi mikronutrien. Kandungan beberapa vitamin dan mineral menurun dalam plasma, seperti vitamin A, vitamin D, vitamin E, zat besi, seng, dan kolesterol. Kondisi defisiensi mikronutrien

ini dapat mempengaruhi sistem imun yang justru memperberat kondisi penyakit TB (Kant, Gupta, and Ahluwalia, 2015).

Kekurangan vitamin A banyak diamati pada pasien dengan TB. Vitamin A berperan penting dalam proliferasi limfosit, pembentukan respons antibodi, dan pemeliharaan permukaan mukosa serta fungsi epitel. Pada respon fase akut penderita TB, tingkat serum retinol umumnya lebih rendah, terutama dengan koinfeksi TB/HIV. Defisiensi vitamin A dapat disebabkan oleh hilangnya nafsu makan sehingga intake berkurang, penyerapan usus yang buruk, peningkatan ekskresi vitamin A dalam urin atau reaksi fase akut pada TB. Namun setelah mendapat pengobatan TB, kadarnya dapat kembali normal, bahkan ketika tidak ada suplemen vitamin A yang diberikan (Kant, Gupta, and Ahluwalia, 2015; Qraflı et al., 2017).

Vitamin D diperlukan untuk aktivasi makrofag. Pada penderita TB terjadi defisiensi vitamin D sehingga meningkatkan resiko kerentanan terhadap TB dan meningkatkan keparahan TB aktif. Kadar vitamin E, vitamin C, dan glutathione yang rendah menyebabkan aktivitas antioksidan pulmonal non-enzimatik menurun (Kant, Gupta, and Ahluwalia, 2015).

Seng (Zn) adalah salah satu mineral esensial yang diperlukan tubuh. Seng tidak diproduksi oleh tubuh. Kebutuhan seng diperoleh dari intake makanan. Kekurangan seng juga mempengaruhi sistem imun host dengan berbagai cara, antara lain penurunan fagositosis dan menyebabkan berkurangnya jumlah sel T, sel B, dan sitokin yang bersirkulasi. Selain itu, seng juga merupakan komponen penting dalam metabolisme vitamin A karena berfungsi dalam mobilisasi vitamin A dari hati. TNF alfa dan IL-6 memiliki peran penting sebagai redistribusi seng serum ke dalam hati. Seng serum banyak diambil dalam hati sehingga konsentrasinya dalam plasma menurun dan mempengaruhi sistem imun. Selain itu sekresinya ke urin juga meningkat (Sato, Sasaki, and Hojo, 1994).

Kolesterol serum, *High Density Lipoprotein* (HDL), dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) lebih rendah pada kelompok BTA-positif. Dengan pemberian terapi OAT, kadar kolesterol serum dapat meningkat. Kolesterol serum yang lebih tinggi berkorelasi dengan berkurangnya tanda-tanda radiologis penyakit dan sterilisasi sputum yang lebih cepat. Kandungan vitamin B6, kalsium, selenium, dan tembaga juga lebih rendah (Kant, Gupta, and Ahluwalia, 2015).

Kondisi malabsorpsi nutrisi dan mikronutrien menyebabkan malnutrisi. Pada saat yang bersamaan terjadi peningkatan metabolisme. Kondisi defisiensi nutrisi ini dapat mempengaruhi kekebalan tubuh, seperti menurunnya fungsi fagositik, konsentrasi antibodi, dan gangguan

produksi sitokin. Hal ini justru dapat memperberat penyakit TB yang dapat menyebabkan kematian apabila tidak segera diterapi dengan baik (Çakir *et al.*, 1999).

RINGKASAN

Imunopatogenesis tuberkulosis merupakan reaksi sistem imun alamiah dan sistem imun adaptif terhadap *Mycobacterium tuberculosis* yang masuk ke dalam host. Sitokin sebagai produk kedua sistem imun tersebut memiliki peran penting dalam perjalanan penyakit tuberkulosis, seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β . Gejala sistemik yang terjadi pada tuberkulosis dipengaruhi oleh sitokin-sitokin tersebut, seperti demam, penurunan nafsu makan, anemia, hipoalbumin, dan malnutrisi. Imunopatogenesis gejala sistemik tersebut penting untuk dipelajari agar dapat menjadi dasar pemahaman dalam pengobatan tuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, and Chojkier M. 1990. Tumor Necrosis Factor- α Inhibits Albumin Gene Expression in a Murine Model of Cachexia. *Journal of Clinical Investigation*, 85(1): 248–55.
- Çakir B, Yönm A, Güler S, Odabaşı E, Demirbaş B, Gürsoy G, and Aral Y. 1999. Relation of Leptin and Tumor Necrosis Factor α to Body Weight Changes in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Hormone Research*, 52(6): 279–83.
- D'Attilio L, Natalia S, Bettina B, Bay ML, and Bottasso O. 2018. Tuberculosis, the Disrupted Immune-Endocrine Response and the Potential Thymic Repercussion as a Contributing Factor to Disease Physiopathology. *Frontiers in Endocrinology*, 9:214
- Di Paolo NC, Shafiani S, Day T, Papayannopoulou T, Russell DW, Iwakura Y, Sherman D, Urdahl K, and Shayakhmetov DM. 2015. Interdependence between Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor Regulates TNF-Dependent Control of Mycobacterium Tuberculosis Infection. *Immunity*, 43(6): 1125–36.
- Farcy DA, Chiu WC, Marshall JP, and Osborn TM. 2017. Critical Care Emergency Medicine. 2017. www.accessemergencymedicine.com.

- Harrington-Kandt R, Stylianou E, Eddowes LA, Lim PJ, Stockdale L, Pinpathomrat N, Naomi B, et al. 2018. Hepcidin Deficiency and Iron Deficiency Do Not Alter Tuberculosis Susceptibility in a Murine M. Tb Infection Model. *PLoS ONE*, 13(1):e0191038.
- Hella J, Cercamondi CI, Mhimbira F, Sasamalo M, Stoffel N, Zwahlen M, Bodmer T, et al. 2018. Anemia in Tuberculosis Cases and Household Controls from Tanzania: Contribution of Disease, Coinfections, and the Role of Hepcidin. *PLoS ONE*, 13(4):e0195985.
- Jacobs AJ, Mongkolsapaya J, Sreaton GR, McShane H, and Wilkinson RJ. 2016. Antibodies and Tuberculosis. *Tuberculosis*. 101: 102-113.
- Kant S, Gupta H, and Ahluwalia S. 2015. Significance of Nutrition in Pulmonary Tuberculosis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(7): 955–63. 500.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. Tuberkulosis. Jakarta.
- Lee, JY. 2015. Diagnosis and Treatment of Extrapulmonary Tuberculosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 78(2): 47-55.
- Leon LR. 2002. Invited Review: Cytokine Regulation of Fever: Studies Using Gene Knockout Mice. *J Appl Physiol*. 92: 2648-2655.
- Lin PL, Plessner HL, Voitenok NN, and Flynn JAL. 2007. Tumor Necrosis Factor and Tuberculosis. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 12 (1): 22–25.
- Maruo N, Morita I, Shirao M, and Murota SI. 1992. IL-6 Increases Endothelial Permeability in Vitro. *Endocrinology*, 131(2): 710–14.
- Morley JE. 2001. Decreased Food Intake With Aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(Suppl 2): 81–88.
- Qraflı M, El Kari K, Aguenau H, Bourkadi JE, Sadki K, and El Mzibri M. 2017. Low Plasma Vitamin A Concentration Is Associated with Tuberculosis in Moroccan Population: A Preliminary Case Control Study. *BMC Research Notes*, 10(1): 421.
- Romero-Adrian TB. 2015. Role of Cytokines and Other Factors Involved in the *Mycobacterium Tuberculosis* Infection. *World Journal of Immunology*, 5(1): 16.
- Sadek MI, Sada E, Toossi Z, Schwander SK, and Rich EA. 1998. Chemokines Induced by Infection of Mononuclear Phagocytes with Mycobacteria and Present in Lung Alveoli during Active Pulmonary Tuberculosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 19(3): 513–21.

- Sato M, Sasaki M, and Hojo H. 1994. Differential Induction of Metallothionein Synthesis by Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α in Rat Tissues. *International Journal of Immunopharmacology*, 16(2): 187-95.
- Schindler C. 2009. T-Cell Polarization & Cytokine Signaling Cell Polarization & Cytokine Signaling. 2009. <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/immunology/2009/lecture10.pdf>.
- Soeters PB, Wolfe RR, and Alan S. 2019. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 43(2): 181-193.
- Stenger S. 2005. Immunological Control of Tuberculosis: Role of Tumour Necrosis Factor and More. In *Annals of the Rheumatic Diseases*. Vol. 64.
- Sundgren-Andersson AK, Ostlund P, and Bartfai T. 1998. IL-6 Is Essential in TNF- α -Induced Fever. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 275: R2028-R2034.
- van Crevel R, Ottenhoff TH, and van der Meer JWM. 2002. Innate Immunity to Mycobacterium Tuberculosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2): 294-309.
- Yartsev A. 2015. Metabolic Fate of Transfused Albumin. *Deranged Physiology*. 2015. https://derangedphysiology.com/main/core-topics-intensive-care/manipulation-fluids-and-electrolytes/Chapter_2.4.1/metabolic-fate-transfused-albumin.
- Young B, and Zaritsky J. 2009. Heparin for Clinicians. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 4(8): 1384-1387.
- Yuk JM, and Jo EK. 2014. Host Immune Responses to Mycobacterial Antigens and Their Implications for the Development of a Vaccine to Control Tuberculosis. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 3(2): 155.
- Zarychanski R, and Houston DS. 2008. Clinical Paradigms - Anemia of Chronic Disease: A Harmful Disorder or an Adaptive, Beneficial Response?. *CMAJ*, 179(4): 333-37.

Diagnosis Laboratorium Mikrobiologis *Mycobacterium tuberculosis complex*

*Eko Budi Koendhori, Deby Kusumaningrum,
Pepy Dwi Endraswari, Ni Made Mertaniasih*

PENDAHULUAN

Infeksi tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi dengan angka mortalitas yang tinggi di dunia, dengan prevalensi yang masih sangat tinggi. Hal ini menunjukkan program pemberantasan TB masih jauh dari sukses. Salah satu hal yang menyebabkan hal tersebut terjadi adalah kegagalan untuk mendeteksi kasus sebelum terjadinya transmisi kepada individu lain di sekitarnya. Efektivitas penemuan kasus secara dini tergantung pada beberapa faktor, di antaranya akses ke fasilitas kesehatan, pelacakan kontak, dan yang paling lagi diagnosis laboratorium. Diagnosis yang cepat dan efisien sangat penting untuk menentukan tata laksana pasien. Hal tersebut menjadi lebih penting lagi untuk diperhatikan dengan adanya prevalensi strain *Mycobacterium tuberculosis* yang resistan obat. Adanya strain yang resistan tersebut, menyebabkan regimen terapi yang tidak adekuat apabila uji resistansi cepat tidak tersedia.

PENEGAKAN DIAGNOSIS TUBERKULOSIS (TB)

Secara umum, pemeriksaan mikrobiologi untuk diagnosis tuberkulosis dapat dikelompokkan menjadi dua kategori, yaitu deteksi bakteri atau komponennya (mikroskopi, kultur, deteksi antigen, deteksi asam nukleat)

dan deteksi komponen respons imun terhadap bakteri (deteksi antibodi dan sel T yang teraktivasi).

Pada tuberkulosis paru, terjadi kerusakan (lesi) pada jaringan parenkim paru. Pada fase lanjut dapat terbentuk *cavitas* paru terbuka yang berhubungan dengan saluran napas *bronchus* oleh karena itu spesimen utama yang dapat dikeluarkan lewat batuk dalam seperti saat kondisi alaminya adalah dahak (sputum) dengan kandungan basil penyebab tuberkulosis paru (Dannerberg & Converse, 2011). Dahak spontan dari batuk merupakan spesimen yang mewakili (representatif) dari lesi jaringan paru, dan memiliki keuntungan yaitu dapat diperoleh dengan cara relatif mudah serta tidak *invasive* atau tidak menyakitkan. Dahak spontan dari pasien ini disertai penegakan diagnosis laboratorium TB sangat penting sebagai alat deteksi penderita tuberkulosis paru menular di populasi masyarakat. Ada atau tidaknya basil dalam dahak adalah penentu sumber penularan di masyarakat. Berdasarkan alur diagnosis tuberkulosis dalam Buku *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tataaksana Tuberkulosis*, diagnosis TB Paru pada orang dewasa harus ditegakkan terlebih dahulu dengan pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis yang dimaksud adalah pemeriksaan mikroskopis, tes cepat molekuler (TCM) TB, dan biakan. Pemeriksaan TCM digunakan untuk penegakan diagnosis TB, sedangkan pemantauan kemajuan pengobatan tetap dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis. Terduga TB tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja karena foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang spesifik pada TB paru sehingga dapat menyebabkan terjadi over diagnosis ataupun under diagnosis. Tidak dibenarkan mendiagnosis TB dengan pemeriksaan serologis (Kemenkes RI, 2019).

Diagnosis laboratorium bakteriologis TB dengan demikian perlu distandardisasi, persamaan prosedur, reagen, alat, dan manajemen lainnya dengan standar internasional, untuk tujuan jaga mutu (*quality assurance*) untuk mendapatkan hasil pemeriksaan yang akurat dan *reliable*. Diagnosis adanya basil adalah benar diisolasi dari dahak pasien yang diperiksa, hanya diperoleh dari pelaksanaan prosedur standar yang memperhatikan pemantapan mutu seperti yang tercantum dalam *International Standard for TB Care (ISTC)* (Kemenker RI, 2017).

Konfirmasi diagnosis tuberkulosis tidak selalu mudah, terutama pada kasus tuberkulosis primer, *Mycobacterium* dalam jumlah relatif sedikit dalam lesi primer dan terperangkap dalam suatu granuloma padat. Hanya sedikit kasus tuberkulosis paru primer dengan hasil pemeriksaan

mikobakteriologik dahak positif. Demikian juga masalah pemeriksaan mikrobakteria pada kasus TB ekstrapulmoner dan TB anak, pada cairan *pleural*, *cerebrospinal fluid* (CSF), *pericardial*, ataupun *ascitic*, jarang ditemukan hasil pemeriksaan mikroskopis–BTA juga kultur konvensional yang positif (Grosset & Chaisson, 2017)

Ketepatan hasil pemeriksaan laboratorium bakteriologis tuberkulosis paru sangat tergantung akurasi spesimen dahak dan ketelitian pemeriksaan spesimen dengan prosedur standar. Identifikasi *Mycobacterium* beserta karakteristik kepekaan terhadap OAT (obat antituberkulosis) secara dini pada spesimen dari pasien dengan gejala tuberkulosis bukan hanya memberi keuntungan untuk segera memasukkan obat sebelum terjadi kerusakan jaringan paru yang berat, tetapi juga untuk segera mencegah penyebaran *Mycobacterium* ke lingkungan sekitarnya (Dorman & Gupta, 2017).

Pemeriksaan mikobakteriologis seharusnya selalu dikerjakan sebelum memberi pengobatan, karena hasil positif merupakan suatu penegakan diagnosis untuk penentuan pengobatan selanjutnya. Sehubungan dengan kenyataan tersebut, sampai saat ini dikembangkan metode laboratorium cara cepat yang berdasarkan prinsip imunologi dan biologi molekuler selain pengembangan metode-metode kultur. Perkembangan metode-metode baru pada pemeriksaan mikobakteriologis sedang diteliti standardisasi, akurasi, dan kegunaan klinis praktisnya (Dorman & Gupta, 2017).

SPEKIMEN UNTUK PEMERIKSAAN LABORATORIUM DIAGNOSIS MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX

Mycobacterium tuberculosis complex dapat menginfeksi hampir semua jaringan atau organ tubuh. Keberhasilan isolasi dan identifikasi mikroba dimulai dari perolehan kualitas spesimen yang baik dari tempat fokus proses infeksi atau lesi kerusakan jaringan terinfeksi. Spesimen diperoleh menggunakan prosedur pengambilan dan pengiriman yang standar, kemudian perlakuan spesimen (proses dekontaminasi dan konsentrasi untuk spesimen *contaminated specimen*, dan proses konsentrasi atau sentrifugasi untuk *non contaminated specimen*) yang tepat, dan teknik pemeriksaan atau kultur yang tepat. Pengambilan spesimen yang tepat memerlukan ketelitian atau keterampilan klinisi, perawat, atau teknisi laboratorium dan penjelasan kepada pasien yang benar. Pengambilan spesimen yang baik dalam jumlah optimal, akurat, ditempatkan dalam wadah atau kontainer steril, tidak

mudah pecah, mulut wadah lebar 6 cm, dan tutup ulir berlabel keterangan identitas pasien, tanggal, jam pengambilan spesimen dan jenis spesimen, serta wadah berisi spesimen ditempatkan dalam kotak (*cool box*) segera dikirim ke laboratorium sesuai standar (Whitelaw & Sturm, 2009; Latta, 2010).

Spesimen Pulmoner (Sputum, BAL, Kumbah Lambung)

Spesimen sekresi pulmoner yang baik berasal dari *bronchial tree*. Spesimen ini dapat diperoleh dengan cara: sputum-spontan, sputum induksi, kumbah lambung (untuk anak atau pasien sakit berat yang tidak dapat mengeluarkan sputum), *bronchoalveolar lavage* (BAL), aspirasi *transtracheal* (*endotracheal tube*). Sputum spontan, BAL, dan kumbah lambung merupakan spesimen yang paling sering dikirim ke laboratorium, dan spesimen ini bermakna mewakili proses TB paru (Kemenkes RI, 2017)

Sputum-spontan (dari batuk) merupakan spesimen pilihan utama karena praktis. Sputum harus tidak mengandung partikel atau bahan lain. Sebanyak 10 ml atau minimal 3–5 ml sputum dikumpulkan dalam pot dahak steril atau tabung *conical centrifuge* volume \pm 50 ml disposable. Apabila pasien masih produksi sputum, dapat langsung diambil sputum kedua. Sputum segera dikirim ke laboratorium dan segera dilakukan pemeriksaan laboratorium TB. Pengambilan spesimen dapat dilakukan pada waktu datang pertama di klinik (sewaktu/S) dan saat bangun pagi (P). Sputum segera dikirim ke laboratorium, sebaiknya dalam *cool box*, atau bila tertunda dapat disimpan sementara pada pendingin tidak lebih dari 24 jam (Whitelaw & Sturm, 2009; Kemenkes RI, 2017)

Sputum atau dahak akurat berupa sekret purulens dan kental, untuk memastikan perlu diperiksa di bawah mikroskop setelah diwarnai dengan prosedur *Ziehl Neelsen*. Sputum yang banar pada pembesaran 100 \times akan tampak butiran sel lekosit (PMN) lebih dari 25 sel per lapang pandang atau pada pembesaran 1000 \times ditemukan makrofag dengan debris di dalamnya (disebut juga *dust cell*) (Kemenkes RI, 2017).

Spesimen Cairan Serebrospinal, Pleural, Sinovial atau Asites

Cairan serebrospinal dapat diperiksa pada volume minimal 1–3 ml. Volume paling sedikit 10 ml sebaiknya untuk pemeriksaan cairan pleural, sinovial, dan ascites, segera dikirim ke laboratorium atau dapat dilakukan

sentrifus kemudian sedimen dilakukan kultur langsung pada media selektif antara lain media Lowenstein Jensen dan Middlebrook atau langsung (bila volume spesimen 1–2 ml) dikultur pada media LJ dan Middlebrook (*bed side culture*). Indikasi pengambilan spesimen cairan serebrospinal atau liquor cerebrospinal pada suspek klinis TB meningen (Whitelaw & Sturm, 2009)

Spesimen Darah

Pengumpulan spesimen darah sebaiknya dalam tabung isolator Wampole yang mengandung larutan lisis sel, ditunggu 1 jam sehingga terjadi lisil sel-sel fagosit yang memungkinkan pelepasan *Mycobacterium* intraseluler. Volume darah 10 ml, segera dikirim ke laboratorium. Apabila tabung Wampole tidak ada, dapat digunakan tabung ulir diisi SPS (*Sodium Polianethol Sulfonate*) steril, jangan menggunakan antikoagulan EDTA. Indikasi pengambilan spesimen darah terutama pada suspek klinis TB miliar, juga kasus suspek spondilitis TB, meningitis TB, selain spesimen dari fokus infeksi juga sistemik pada darah (Whitelaw & Sturm, 2009).

Spesimen Aspirat Sumsum Tulang

Pengambilan spesimen dilakukan seperti pada prosedur pengambilan spesimen darah (Kemenkes RI, 2017).

Spesimen Pus atau Eksudat (Aspirat) atau *Swabbing*

Pus atau eksudat aspirat, diletakkan dalam tempat steril dan tidak bocor, dan usapan *swabbing* dimasukkan dalam media transport dan segera dikirim ke laboratorium dan segera dilakukan pemeriksaan laboratorium TB (Kemenkes RI, 2017).

Spesimen Jaringan

Spesimen jaringan biopsi durante operasi dimasukkan dalam tabung mulut lebar atau cawan petri steril, segera dikirim ke laboratorium dan segera dilakukan pemeriksaan laboratorium TB. Volume optimal jaringan biopsi durante operasi 1 × 1 × 1cm, terutama jaringan nekrotik (antara lain jaringan nekrotik granulomatous tulang pada spondylitis TB), jaringan

kelenjar lymph nodes dapat diambil dengan teknik FNAB, minimal 100 µl (Whitelaw & Sturm, 2009).

Usap *Larynx*

Pada pasien TB larynx, diambil dengan *guiding endoscopy*, segera dimasukkan media transport (Whitelaw & Sturm, 2009)

Spesimen Urine

Indikasi pada pasien *suspect* tuberkulosis saluran urinarius atau ginjal, diambil urine pancar tengah saat bangun pagi ditampung dalam tempat steril, setiap hari, selama 3 hari berturut-turut setiap pagi sebanyak \pm 50 ml urine, segera dikirim ke laboratorium, dan segera dilakukan pemeriksaan laboratorium TB (Whitelaw & Sturm, 2009).

Spesimen Feses

Spesimen feses tidak dianjurkan, hasilnya masih kontroversi. *Suspect* TB usus dilakukan pengambilan spesimen FNAB melalui endoskopi dan biopsi jaringan durante operasi digestif. (Whitelaw & Sturm, 2009).

PEMERIKSAAN MIKROSKOPIS–BTA (BATANG TAHAN ASAM)

Diagnosis mikroskopis, sesuai namanya adalah diagnosis *M. tuberculosis* dengan menggunakan mikroskop sebagai alat diagnosis nya. Hal itu terjadi karena *M. tuberculosis* adalah bakteri yang sulit diwarnai maka digunakan metode pewarnaan khusus, Pemeriksaan mikroskopis BTA secara standar yang direkomendasi WHO meliputi 1) pemeriksaan mikroskopis pada sediaan usap dahak dengan pewarnaan standar *Ziehl Neelsen* pada pengamatan menggunakan mikroskop binokuler standar dan 2) pemeriksaan mikroskopis pada sediaan usap dahak dengan pewarnaan fluoresins a.l *acridine orange*, pada pengamatan menggunakan mikroskop fluoresens atau LED (Fujiki, 2009)

Pengecatan *Ziehl Neelsen* terdiri dari bahan baku Karbol Fuhsin, asam alkohol, dan biru metilin. *M.tuberculosis* akan terwarnai oleh karbol

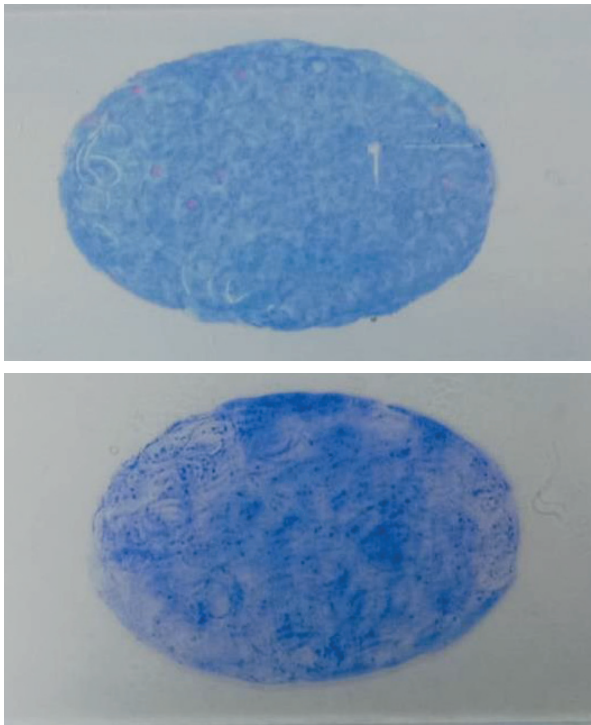
fuhsin sehingga berwarna merah terang sedang bakteri selain *M.tuberculosis* akan terwarnai oleh biru metilin sehingga akan berwarna biru. Untuk memantapkan hasil diagnosis mikroskopis ini WHO membuat beberapa standar, yaitu standar pembuatan hapusan sputum, standar pengecatan, standar pembacaan, dan standar pelaporan. Tujuan dari standar-standar ini adalah agar hasil pemeriksaan mikroskopis lebih dapat dipercaya. Meskipun demikian, pemeriksaan mikroskopis masih memiliki kelemahan, pemeriksaan mikroskopis baru dapat mendapatkan hasil positif apabila ada 10^5 bakteri/ml sputum (Whitelaw & Sturm, 2009) sehingga hasil negatif pada pemeriksaan mikroskopis belum dapat memastikan pasien tidak sakit tuberkulosis. Untuk meningkatkan sensitivitas dari pemeriksaan mikroskopis, WHO menyarankan 3 kali pemeriksaan S (sewaktu) P (dahak pagi hari) S (sewaktu yang ke dua) tapi sejak tahun 2017 hanya dilakukan 2 kali pemeriksaan, SP atau PS. Untuk itu, sangat diperlukan tenaga ahli dalam pembuatan sediaan hapusan sputum, pembacaan dan pelaporannya. Ada empat tahap dalam pemeriksaan mikroskopis basil tahan asam, yaitu: pembuatan sediaan, pewarnaan, pembacaan mikroskopis, dan pelaporan (Kemenkes RI, 2017).

Pembuatan Sediaan

Komponen yang perlu diperhatikan pada proses ini adalah kualitas sampel, ukuran sediaan, kerataan, kebersihan, pengecatan, dan ketebalan sediaan. Kualitas sampel dapat dilihat dari makroskopis dan mikroskopis. Makroskopis dengan melihat sputum yang harusnya purulen (kental) dan berwarna kuning kehijauan. Mikroskopis dengan melihat sediaan yang sudah dibuat pada pembesaran 100x, kualitas baik bila didapatkan lekosit > 25/lapang pandang atau didapatkan *dust cell* pada pembesaran 1000x/lapang pandang. WHO menetapkan ukuran sediaan 1 x 2cm atau 2 x 3cm tetapi untuk Indonesia ditetapkan kesepakatan 2x3 cm. Kerataan sediaan dibuat dengan cara meratakan dahak ke gelas objek memakai lidi dibuat lingkaran-lingkaran kecil (spiral) sehingga dahak tersebar rata dan sesuai ukuran. Untuk menilai ketebalan bisa dengan pengamatan sediaan dengan jarak 4-5 cm di atas kertas bertulis (kertas koran), bila tulisan masih terlihat jelas berarti sediaan terlalu tipis, bila tulisan tidak terlihat berarti sediaan terlalu tebal, sediaan yang baik tulisan masih terlihat tetapi tidak jelas/tidak dapat dibaca (Kemenkes RI, 2017; Fujiki, 2009).

Pewarnaan

Yang perlu juga diperhatikan pada pewarnaan sediaan ini antara lain, proses dekolorisasi dan kejernihan sediaan (komponen kebersihan). Pada saat dilakukan dekolorisasi, hendaknya warna merah dari zat warna karbol fuhsin benar-benar hilang sehingga tidak menyebabkan kesalahan pembacaan basil tahan asam yang berwarna merah. Sediaan yang jernih diperoleh apabila zat warna yang dibuat setiap akan digunakan disaring terlebih dulu sehingga tidak ada kristal karbol fuhsin yang mengotori sediaan berupa artefak kristal batang merah dan proses dekolorisasi sesuai prosedur (Kemenkes RI, 2017; Fujiki, 2009).



Keterangan: Sediaan yang benar ukuran sekitar 2 x 3 cm, rata, ketebalan optimal, pewarnaan biru dengan dekolorisasi baik, dan tidak ditemukan warna merah

Gambar 3.1 Sediaan usap dahak untuk pemeriksaan mikroskopis BTA. (Laboratorium Departemen Mikrobiologi FK-UA)

Pembacaan

Sediaan dibaca dengan gelas objek pada ujung sediaan terpanjang kemudian dibaca sambil menggerakkan sediaan sepanjang garis horizontal terpanjang dan mencatat jumlah BTA yang ditemukan.

Pada sediaan dengan ukuran 2×3 cm maka sepanjang garis tengah horizontal (3 cm) dapat dilakukan pengamatan mikroskopis (pembesaran 1000×) pada sekitar 150 lapang pandang. Bila ditemukan BTA dengan jumlah rerata pada setiap lapang pandang lebih besar dari 10 BTA, pada lapang pandang sepanjang garis tengah horizontal dan paling sedikit dalam 20 lapang pandang, dan laporkan sebagai positif BTA (3+) (Kemenkes RI, 2017; Fujiki, 2009).

Pencatatan dan pelaporan positif BTA berdasar hasil pembacaan standar menggunakan pembacaan sediaan BTA adalah skala IUATLD (International Union Against Tuberculosis Lung Disease).

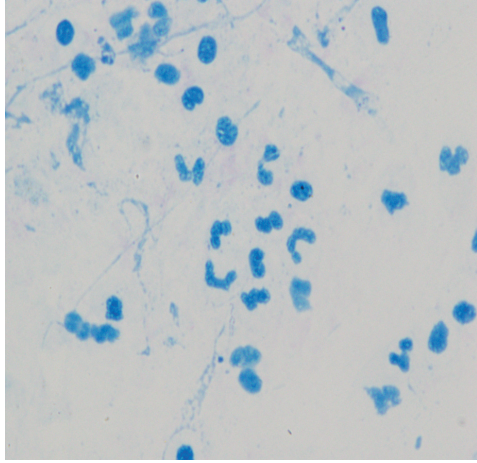
Tabel 3.1 Skala IUATLD

Skala IUATLD	Hasil Pembacaan
(-)	tidak ditemukan BTA pada paling sedikit 100 lapang pandang
<i>Scanty</i>	ditemukan 1–9 BTA/100 lapang pandang (<i>Scanty</i>) (catat jumlah BTA yang ditemukan dalam 100 lapang pandang)
(1+)	10–99 BTA/100 lapang pandang
(2+)	1–10 BTA/lapang pandang minimum pembacaan 50 lapang pandang
(3+)	lebih dari 10 BTA/lapang pandang, minimum pembacaan 20 lapang pandang.

(Kemenkes RI, 2017; Fujiki, 2009)

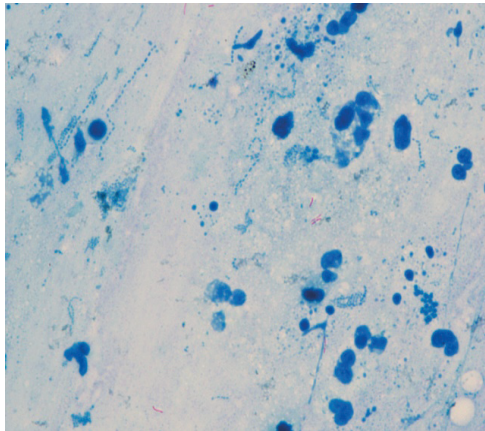
Contoh hasil pembacaan BTA negatif, tidak ditemukan BTA di setiap lapang pandang pada seluruh pengamatan 100 lapang pandang atau sampai 300 lapang pandang (Gambar 3.2).

Pelaporan hasil pembacaan BTA positif akan tampak bentukan batang ramping panjang berwarna merah seperti pada Gambar 3.3.



Keterangan: Tidak ditemukan adanya BTA, tidak tampak batang merah di antara latar belakang biru dari lendir, sel-sel leukosit dan monosit pada setiap lapang pandang mikroskopis dalam pengamatan 100 lapang pandang. Pewarnaan *Ziehl Neelsen* dan pembesaran 1.000x

Gambar 3.2 Contoh Sediaan mikroskopis usap dahak BTA negatif. (Dokumen Laboratorium Departemen Mikrobiologi FK-UA)



Keterangan: BTA tampak batang berwarna merah dengan latar belakang berwarna biru dari lendir, sel-sel leukosit dan monosit, sejumlah 10–99 BTA pada pengamatan 100 lapang pandang. Pewarnaan *Ziehl Neelsen* dan pembesaran 1.000x

Gambar 3.3 Contoh pembacaan sediaan mikroskopis BTA positif 1+ (Dokumen Laboratorium Mikrobiologi FK-UA).

PEMERIKSAAN METODE KULTUR (DETEKSI, ISOLASI DAN IDENTIFIKASI) *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX* DAN KEPEKAAN OBAT ANTI-TB

Kultur *M. tuberculosis* dapat dilakukan menggunakan 2 metode. Metode kultur pada media padat dengan media Lowenstein Jensen (LJ) dan pada media cair. WHO merekomendasikan kultur *M. tuberculosis* menggunakan media padat Lowenstein Jensen karena media ini murah dan mudah pembuatannya namun pertumbuhannya cukup lama bervariasi antara 6–8 pekan. Oleh karena itu, belakangan banyak yang memakai media cair dengan alat MGIT untuk kultur *M. tuberculosis* karena alat ini mampu mendeteksi pertumbuhan *M. tuberculosis* lebih cepat (Procop & Roberts, 2011)

Kultur pada Media Padat

Metode kultur standar merupakan metode *gold standard* karena dari sumber infeksi yaitu spesimen sekresi bronchial dapat diisolasi *Mycobacterium* sebagai penyebab infeksi, sesuai dengan postulat Koch. Selain itu sensitivitasnya lebih dari 90% dan dapat mendeteksi *Mycobacterium* 1–100 per ml, serta spesifitasnya 100%, terutama apabila prosedur standar dilaksanakan. Prosedur standar mulai dari akurasi spesimen; penanganan spesimen (contohnya dilakukan dekontaminasi dan konsentrasi pada spesimen terkontaminasi, dilakukan konsentrasi atau sentrifugasi pada spesimen tidak terkontaminasi seperti darah, cairan *liquor cerebrosppinal*, cairan pleura, dan cairan perikardial) (Kemenkes RI, 2012; Procop & Roberts, 2011).

Media padat dianjurkan selalu digunakan, karena keuntungan dapat dideteksi morfologi koloni karakteristik dan *reproducible* serta isolat koloni dapat digunakan identifikasi selanjutnya, uji kepekaan OAT, dan disimpan sebagai *stock culture*. Selain itu seharusnya digunakan produk media komersial yang sudah standar untuk *quality control*, contohnya media Lowenstein–Jensen (LJ) dengan suplemen *ribonucleic acid*, media L-J suplemen *pyruvic acid*, Middlebrook 7H10 dan 7H11, serta media Wallenstein (Kemenkes RI, 2012; Procop & Roberts, 2011).

Kebanyakan pertumbuhan isolat *Mycobacterium tuberculosis* karakteristik dapat dideteksi dalam waktu 3 sampai 6 minggu, tetapi beberapa isolat ada yang dapat dideteksi setelah inkubasi 8 minggu atau lebih. Isolat-isolat ini harus diidentifikasi untuk diagnosis definitif pada

tingkat spesies menggunakan uji biokimia serial terutama uji akumulasi niacin, uji reduksi nitrat, uji katalase pada 68°C, hambatan pertumbuhan oleh *Thiophene-2-Carboxylic acid hydrazide* (TCH), atau menggunakan metode hibridisasi DNA, atau PCR-hibridisasi DNA (Kemenkes RI, 2012; Procop & Roberts, 2011).



Keterangan: Karakteristik koloni tampak kering kasar, putih krem, dan granuler putih seperti bunga kol

Gambar 3.4 Pertumbuhan koloni *Mycobacterium tuberculosis* pada media Lowenstein Jensen (Dokumen Laboratorium Mikrobiologi FK-UA).

Kendala metode kultur konvensional, yaitu kelambatan memberikan hasil diagnosis sehingga tidak dapat segera menentukan pengobatan yang tepat, tetapi sangat berguna untuk kasus yang sulit seperti pada cairan *pleural*, *cerebrospinal*, *sinovial*, darah atau urine; pada konfirmasi setelah pengobatan lengkap; pada *surveillance*; dan pada uji kepekaan terhadap obat antituberkulosis (OAT) (Kemenkes RI, 2012).

Metode Kultur pada Media Cair

Penggunaan media cair dapat memperpendek waktu pertumbuhan *Mycobacterium*, yaitu menjadi 10–14 hari. Metode kultur pada media cair yang sering digunakan dan direkomendasi WHO, yaitu MGIT (Becton Dickinson), BACTEC 960 TB system (Becton Dickinson), Septi-Chek AFB system, Bac T/Alert 3D (Bio Meurieux), dan Versa TREK. TB (TREK *diagnostic system*) (Tortoli and Palomino, 2007) (Becton Dickinson), ESP Culture System II (Accumed International Inc), di antara metode kultur cepat tersebut BACTEC merupakan metode yang terbaik, membutuhkan waktu 10–28 hari untuk identifikasi spesies dan kepekaan obat anti-TB. Ada beberapa kelemahan dari metode BACTEC: metode ini menggunakan beberapa botol atau tabung sebagai satu serial dalam prosedur, maka diperlukan perhatian yang lebih tinggi, agar jangan sampai terjadi kontaminasi dari botol yang positif ke botol yang negatif dan bila spesimen dari sputum, kemungkinan kontaminasi lebih besar, biayanya yang lebih besar (Procop & Roberts, 2011).

Pemeriksaan laboratorium metode kultur merupakan *gold standard*, signifikansi tinggi dengan klinik tuberkulosis dan terbukti dengan postulat Koch. Semua metode harus ketat dilakukan prosedur standar, mulai dari penentuan dan pengambilan spesimen akurat, prosedur standar akurat, sampai interpretasi pembacaan hasil pemeriksaan laboratorium secara standar. Metode kultur memiliki makna signifikansi tinggi dengan manifestasi klinis karena merupakan marka sel hidup atau viabilitas, marka sel aktif berkembang biak, juga marka tingkat virulensi dan resistansi obat antituberkulosis. Kondisi *in vitro* metode kultur dapat mewakili atau mendekati kondisi *in vivo*.

Prinsip kerjanya, yaitu media kultur selektif Middlebrook 12 B mengandung asam palmitat berlabel ^{14}C , apabila *Mycobacterium* tumbuh maka melakukan metabolisme substrat asam palmitat ^{14}C sehingga melepaskan CO_2 berlabel radioaktif ($^{14}\text{CO}_2$) di atmosfer dalam botol dan terkumpul di atas permukaan media. Sistem mesinnya menarik udara yang mengandung $^{14}\text{CO}_2$ ini dan mengukur jumlah radioaktif. Setiap botol diukur dalam *growth index*. Pertumbuhan dinyatakan positif apabila *growth index* $\geq 10^5$. Pada hasil pertumbuhan dalam media cair, harus dilakukan konfirmasi menggunakan pewarnaan BTA dan kultur pada media padat disertai uji biokimia serial untuk identifikasi spesies *Mycobacterium* (Whitelaw & Sturm, 2009).

Metode *Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) 960 System*

MGIT merupakan metode kultur pada media cair, prosedurnya lebih cepat dan lebih mudah daripada metode kultur konvensional. MGIT sudah banyak digunakan untuk deteksi *Mycobacterium tuberculosis* serta uji kepekaan terhadap obat anti-TB (OAT). Untuk identifikasi spesies *Mycobacterium* diperlukan konfirmasi menggunakan uji biokimia serial, uji *chromatography*, amplifikasi asam nukleat PCR, dan hibridisasi DNA (Whitelaw & Sturm, 2009; Siddiqi & Rüsç-Gerdes, 2006).

Prinsip metode MGIT yaitu, spesimen (setelah proses dekontaminasi-konsentrasi untuk spesimen dahak atau langsung atau konsentrasi/sentrifugasi untuk spesimen cairan *pleural* dan cairan *cerebrospinal*) dikultur dalam tabung yang mengandung media cair Middlebrook 7H9 dan fluoresens yang tertanam dalam suatu sensor silikon. Adanya pertumbuhan *Mycobacterium* dideteksi secara visual menggunakan sinar ultra violet. Adanya oksigen menurunkan pancaran fluoresens yang keluar dari sensor. Apabila oksigen digunakan oleh *Mycobacterium* yang tumbuh dalam media maka dapat dideteksi peningkatan pancaran fluoresens yang menyatakan ada atau pertumbuhan *Mycobacterium* dalam spesimen (Whitelaw & Sturm, 2009; Siddiqi & Rüsç-Gerdes, 2006).



Keterangan: Tabung kultur MGIT (kiri) berisi inokulat dari hasil dekontaminasi dan konsesputum spesimen penderita *suspect* tuberkulosis paru dan mesin MGIT 960 *system* yang *automatic* (kanan)

Gambar 3.5 Tabung kultur MGIT dan mesin MGIT 960 *system* (Dokumen Lab Mikro Klinik RSUD Dr Soetomo).

Sistem deteksi dapat secara otomatis membaca intensitas pancaran fluoresens. Metode MGIT 960 BACTEC sistem tidak menggunakan isotop dan cukup cepat hasil pemeriksaan kulturnya. MGIT 960 mengandung media Middlebrook 7H9 yang ditambah PANTA untuk tujuan media selektifnya. Rerata hari yang diperlukan MGIT untuk mendeteksi *Mycobacterium* sekaligus dengan kepekaan antibiotikanya adalah 14 hari, dibandingkan Lowenstein Jensen dengan rerata hari 29,6 (28–56 hari). Meskipun mahal, MGIT lebih sederhana dibandingkan BACTEC yang menggunakan isotop (Whitelaw & Sturm, 2009; Siddiqi & Rüsç-Gerdes, 2006).

IDENTIFIKASI *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* COMPLEX

Hasil pertumbuhan pada media pertumbuhan untuk *Mycobacterium tuberculosis complex* baik solid ataupun liquid harus dilakukan identifikasi spesies. Spesies yang tumbuh murni teridentifikasi *Mycobacterium tuberculosis*. Identifikasi spesies *Mycobacteria* dinilai dari beberapa hal, yaitu waktu pertumbuhan, warna pigmen, morfologi koloni dan hasil pewarnaan BTA serta uji biokimia berdasarkan reaksi biokimia yang merupakan hasil ataupun proses metabolisme dari *Mycobacterium tuberculosis*, selain itu juga uji *immunochromatography* deteksi protein spesifik, metode amplifikasi asam nukleat PCR, dan hibridisasi DNA (Whitelaw & Sturm, 2009; Kemenkes RI, 2012).

Proses identifikasi diawali dengan seleksi koloni yang tumbuh pada media padat misalnya media Lowenstein Jensen dan dilanjutkan dengan mengamati keberadaan satu atau lebih jenis koloni dengan menjelaskan deskripsi koloni kasar, halus cembung, halus menyebar, halus dengan tepi berkeriput, kasar transparan, kasar keruh atau halus transparan. Pengamatan pigmen pasca inkubasi di tempat gelap (kuning, oranye, kuning muda, kuning oranye). Jika tidak berpigmen maka disebut “buff”. Selanjutnya amati juga apakah terdapat lebih dari satu jenis koloni, lakukan subkultur untuk tiap jenis koloni dan diamati juga hal-hal yang telah dideskripsikan di atas. Tahapan pewarnaan BTA dengan *Ziehl Neelsen* juga harus dilakukan untuk memastikan tidak adanya cemaran (kontaminasi bakteri lain) (Siddiqi & Rüsç-Gerdes, 2006; Kemenkes RI, 2012).

Kecepatan tumbuh koloni yang muncul pada kultur pada media padat Lowenstein Jensen perlu diidentifikasi misalnya *Rapid grower* akan tumbuh dalam 7 hari atau kurang, sedangkan *slow grower* akan tumbuh lebih dari 7

hari. Namun, hal tersebut tak selalu jelas batasnya. *Mycobacterium chelonae subspecies chelonae* atau *Mycobacterium thermoresistibile* pada suhu 35–37°C akan tampak sebagai *slow grower*. *Mycobacterium chelonae subspecies chelonae* menjadi *rapid grower* pada suhu 25–30 °C dan *Mycobacterium thermoresistibile* pada suhu 45–52°C (Procop & Roberts, 2011; Brown-Elliott, 2019).

Identifikasi dalam hal pencahayaan harus dilakukan karena *Mycobacteria* yang termasuk *photochromogen* akan menghasilkan pigmen jika dipaparkan cahaya. Namun, pigmen hanya optimal jika koloni kuman terpisah, jika pertumbuhannya sangat padat pigmen tak akan muncul. Beberapa uji biokimia yang dipakai untuk identifikasi spesies *Mycobacteria* antara lain uji akumulasi niasin, uji reduksi nitrat, uji katalase, uji katalase tahan panas, uji hidrolisis *tween*, uji urease, uji *arilsulfatase*, uji iron uptake, uji penggunaan *sitrate*, uji penggunaan inositol, uji penggunaan manitol, uji *pirazinamidase*, dan uji reduksi telurit (Kemenkes, 2012; Whitelaw & Sturm, 2009).

Uji akumulasi niacin untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* menggunakan prinsip bahwa tes *niacin* adalah salah satu marka identifikasi *Mycobacterium tuberculosis*, mendeteksi *niacin* (*Nicotinic acid*) di larutan aquades pada kultur. Semua *Mycobacteria* memproduksi *niacin* begitu juga *Mycobacterium tuberculosis*. Metode sederhana menggunakan *cianogen bromide* bahan kimia berbahaya sudah dilarang di beberapa negara sehingga sekarang menggunakan metode strip (Tille, 2017; Kemenkes, 2012).

Sampel yang digunakan adalah kultur murni pada media LJ, koloni kultur umur 21 sampai 28 hari dengan jumlah koloni lebih dari 50 koloni. Alat dan bahan: *loop*, aquades steril, dan strip niacin. Proses untuk uji niacin diawali dengan menusuk-nusuk permukaan media dengan ose agar massa sel dapat pecah sehingga niacin dalam media dapat larut dalam 1 ml akuades, niacin meresap dalam media. Selanjutnya tambahkan 1 ml aquades dalam kultur dan tutup rapat, kemudian simpan pada posisi horizontal selama 30 menit, dan berdirikan kembali agar air mengendap di bawah botol. Selanjutnya ambil 0,5 ml airnya masukkan ke dalam tabung ulir. Kemudian masukkan tes strip niacin. Tutup tabung secepat mungkin, dan biarkan 1–20 menit dalam suhu kamar. Amati perubahan warna. positif kuning, jika negatif tidak berwarna, dan setelah uji netralkan tes tersebut dengan penambahan 10% NaOH atau buang ke dalam disinfektan yang mengandung alkalin. Uji reduksi nitrat dan uji biokimia lainnya juga dilakukan sesuai prosedur (Tille, 2017; Kemenkes, 2012).



Keterangan: Gambar (kiri) penambahan aquades untuk pengambilan akumulasi niacin pada media L-J, dan gambar (kanan) tampak tabung yang berisi strip dan terjadi perubahan warna kuning pada kertas strip niacin dari hasil uji positif akumulasi niacin

Gambar 3.6 Tahapan prosedur uji niacin untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* (Dokumen: laboratorium Instalasi Mikrobiologi RSUD Dr Soetomo).

UJI KEPEKAAN OBAT ANTI-TB (OAT)

Metode Uji Kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT

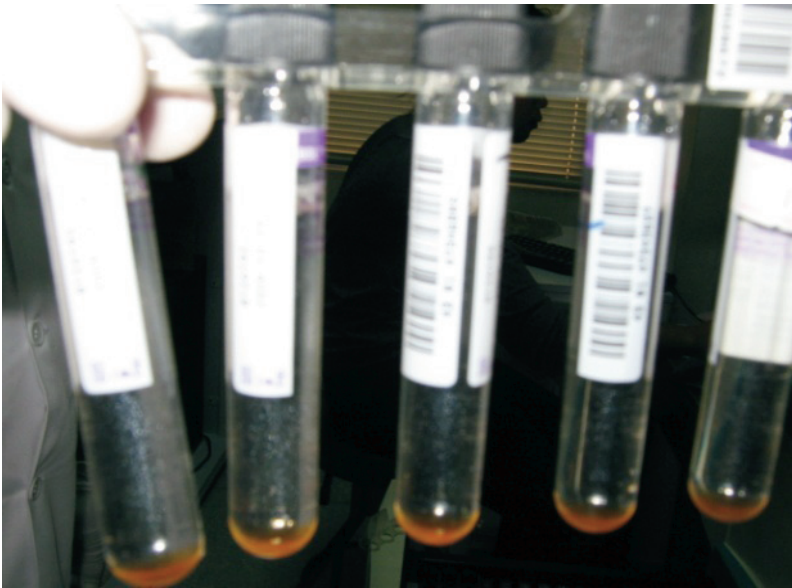
Uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT indikasi terutama pada penderita tuberkulosis dengan kasus kegagalan pengobatan atau pada kasus kronis, pada *surveillance* resistansi obat, dan kecurigaan adanya resistansi primer. Ada dua pendekatan metode uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT secara fenotipik (metode kultur) dan genotipik (molekuler) (Siddiqi & Rüsich-Gerdes, 2006).

Uji Kepekaan OAT dengan Metode Kultur

Metode agar proporsi pada media padat digunakan untuk menentukan kepekaan OAT pada *slow growing mycobacteria* (misalnya *Mycobacterium tuberculosis complex* dan *Mycobacterium kansasii*), dapat dilakukan *direct* dari sputum dekontaminan yang BTA positif atau secara *indirect* dari isolat kultur murni. Beberapa obat yang diujikan pada metode proporsi metode lini pertama adalah Streptomycin, INH, etambutol, dan rifampisin. Uji kepekaan secara *direct* didasarkan pada penghitungan koloni yang

muncul pada media yang mengandung obat antituberkulosis dibandingkan dengan kontrol, media yang tidak mengandung OAT. Hasil uji kepekaan OAT metode proporsi (pada media padat) dapat diketahui dalam waktu 3 minggu.

Metode kultur uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT yang *reliable* dan lebih cepat, serta lebih mudah dikerjakan daripada metode uji kepekaan konvensional antara lain *MGIT system*, *E-test*, dan *Luciferase test* (Siddiqi & Rüsich-Gerdes, 2006).



Keterangan: Uji kepekaan menggunakan 5 tabung kontrol positif GC (*growth control*) dan 4 tabung yang lain berisi Obat Antituberkulosis *streptomycin*, INH, rifampisin, dan *etambutol*

Gambar 3.7 Metode uji kepekaan OAT lini pertama menggunakan MGIT. (Dokumen Lab Instalasi Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo).

Uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT dengan metode molekuler

Metode deteksi resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT dilakukan berdasarkan deteksi mutasi DNA penyandi target kerja obat yang sering digunakan, yaitu analisis PCR-SSCP (*single strand conformation polymorphism*), PCR (*Line Probe Assay*), analisis PCR-*heteroduplex*, dan *DNA sequencing*.

Metode PCR–SSCP untuk deteksi resistansi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap rifampicin berdasar deteksi mutasi DNA pada regio gen *rpo B* yang merupakan penyandi protein tempat kerja rifampicin. Metode PCR–SSCP dapat memberikan hasil pemeriksaan dalam waktu 4– 6 jam. Pada pemeriksaan isolat *Mycobacterium tuberculosis*, PCR–SSCP memberi hasil sensitivitas 100% dan spesifisitas 95%. Pada pemeriksaan langsung dari spesimen dahak, PCR–SSCP memberi hasil yang kurang sensitif, tetapi PCR–SSCP pada spesimen cairan *pleural* dan *cerebrospinal* memberi hasil sangat sensitif (Procop & Roberts, 2011).

Saat ini, uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT dengan metode molekuler yang direkomendasi WHO, antara lain INNO-LIPA Rif. TB kit (*Immogenetics*); GenoType MTBDR plus assay dan GenoType MTBDRsL assay (Hain Lifescience), dan GeneXpert MTB/RIF system (Cepheid) untuk deteksi dan identifikasi MDR-TB (Siddiqi SH and Rüsç-Gerdes S. 2006).

Di Indonesia uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT dengan metode menggunakan GeneXpert MTB/Rif system, yaitu mesin yang mampu mendeteksi *M. tuberculosis* dan uji kepekaan terhadap rifampisin, pemeriksaan tersebut disebut juga sebagai tes cepat molekuler (TCM). Pemeriksaan TCM dengan GeneXpert MTB/RIF merupakan metode deteksi molekuler berbasis *nested real-time* PCR untuk diagnosis TB. Primer PCR yang digunakan mampu mengamplifikasi sekitar 81 bp (*base pair*) daerah inti gen *rpoB* MTB kompleks, sedangkan probe dirancang untuk membedakan sekuens *wild type* dan mutasi pada daerah inti yang berhubungan dengan resistansi terhadap rifampisin (Procop & Roberts, 2011)

Pemeriksaan TCM dengan GeneXpert MTB/RIF merupakan metode sensitif dan mudah pemakaiannya, hanya dalam 2 jam setelah spesimen diterima hasil sudah dapat diketahui. Karena itu pemakaian TCM semakin banyak, kalau dulu di Indonesia hanya digunakan untuk deteksi *Mycobacterium tuberculosis* resistan obat (MDR TB), sekarang juga dipakai untuk deteksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Hanya saja kelemahan alat ini dibanding pemeriksaan mikroskopis BTA, mikroskopis-BTA dapat menemukan semua anggota genus *Mycobacterium* yang akan tampak sebagai batang tahan asam (BTA), sedangkan TCM hanya mendeteksi *M. tuberculosis*, *Mycobacterium* selain *M. tuberculosis* tidak dapat dideteksi dengan metode tersebut. Jadi bisa saja hasil pemeriksaan mikroskopis hasilnya BTA positif, tetapi hasil TCM negatif. Selain itu biaya juga lebih tinggi dibandingkan mikroskopis TB, juga bila jumlah *M. tuberculosis* sangat rendah dalam sampel, hasil TCM juga negatif. Berbeda dengan kultur, berapa pun jumlahnya selama memang ada bakteri *M. tuberculosis* maka

bakteri tersebut dapat tumbuh membentuk koloni (Kemenkes RI, 2017; Procop & Roberts, 2011).

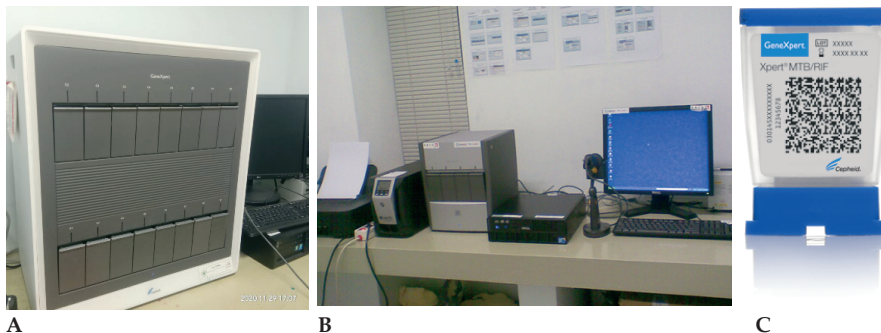
Pemeriksaan TCM dapat dilakukan terhadap spesimen dahan dan non dahak. Spesimen non dahak yang dapat diperiksa dengan TCM meliputi cairan serebrospinal (CSF), bilasan lambung (*gastric lavage*), jaringan biopsi-aspirasi, feses, dan cairan tubuh lainnya kecuali darah. Prinsip pemeriksaan dengan metode TCM sebagai berikut. Setelah spesimen sputum diberi tambahan cairan *buffer lysis* selanjutnya dimasukkan ke dalam *cartridge* dan kemudian *cartridge* dimasukkan ke dalam mesin gene Xpert MTB/Rif *system*. Mesin akan mendeteksi dan mengidentifikasi melalui reaksi biokimia. DNA *Mycobacterium tuberculosis* akan terdeteksi menggunakan alat ini dan secara otomatis mengalami multiplikasi dengan teknik PCR (*polymerase chain reaction*). Uji ini menggunakan 3 spesifik primer dan 5 *probe molecular unique*. Target gen *rpoB* yang mengalami mutasi berkaitan dengan resistansi terhadap rifampisin. Aplikasi klinik dengan signifikansi validitas tinggi, sensitivitas alat 98%, dan spesifisitas 98,3% (Kemenkes RI, 2017; Procop & Roberts 2011).

Sistem Gen Expert memberikan hasil pemeriksaan melalui pengukuran sinyal fluoresensi dan algoritme pengukuran otomatis. Hasil pemeriksaan TCM akan menunjukkan ada tidaknya DNA *Mycobacterium tuberculosis complex* dan ada tidaknya mutasi penyandi resistansi rifampisin, serta penghitungan semikuantitatif jumlah basil pada spesimen. Adapun interpretasi hasil pemeriksaan dapat dilihat pada Tabel 3.2 (Kemenkes RI, 2017).

Tabel 3.2 Hasil dan interpretasi pemeriksaan TCM (Dokumen Laboratorium Instalasi Mikrobiologi Klinik RSUD Dr Soetomo)

Hasil	Interpretasi	Tindak Lanjut
MTB <i>DETECTED</i> ; Rif <i>Resistance</i> <i>DETECTED</i>	– DNA MTB terdeteksi – Mutasi gen <i>rpoB</i> terdeteksi, kemungkinan besar resistan terhadap rifampisin	Lanjutkan sesuai dengan alur diagnosis TB resistan obat
NTB <i>DETECTED</i> ; Rif <i>Resistance</i> <i>NOT</i> <i>DETECTED</i>	– DNA MTB terdeteksi – Mutasi gen <i>rpoB</i> tidak terdeteksi. Kemungkinan besar sensitif terhadap rifampisin	Lanjutkan sesuai dengan alur diagnosis TB biasa

Hasil	Interpretasi	Tindak Lanjut
MTB <i>DETECTED</i> ; Rif Resistance <i>indeterminate</i>	<ul style="list-style-type: none"> - DNA MTB terdeteksi - Mutasi grn rpoB/resistensi Rifampisin tidak dapat ditentukan karena sinyal penanda resistansi tidak cukup terdeteksi 	Ulangi pemeriksaan secepatnya menggunakan spesimen dahak baru dengan kualitas yang baik
MTB <i>not detected</i>	DNA MTB tidak terdeteksi	Lanjutkan sesuai alur diagnosis TB
INVALID	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan karena kurva SPC tidak menunjukkan kelaikan jumlah amplikon, pemrosesan spesimen tidak benar, reaksi PCR terhambat	Ulangi pemeriksaan dengan spesimen dahak dan katrid baru, pastikan spesimen tidak terdapat bahan-bahan yang dapat menghambat PCR
ERROR	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan, <i>quality control internal</i> gagal atau terjadi kegagalan sistem	Ulangi pemeriksaan dengan katrid baru, pastikan pengelolaan spesimen sudah benar
NO RESULT	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan karena data reaksi PCR tidak mencukupi	Ulangi pemeriksaan dengan katrid baru



Gambar 3.8 A. Alat Software dan mesin Gene Xpert MTB/RIF *system* 16 modul. B. Alat *software* dan mesin Gene Xpert MTB/RIF *system* 4 modul C. *Cartridge* Gene Xpert (Dokumen Laboratorium Instalasi Mikrobiologi Klinik RSUD dr Soetomo).

RINGKASAN

Diagnosis laboratorium tuberkulosis atau laboratorium mikrobiologis *Mycobacterium tuberculosis complex* berguna untuk menegakkan diagnosis

tuberkulosis. Diagnosis pemeriksaan mikobakteriologis seharusnya selalu dikerjakan sebelum memberi pengobatan. Hasil diagnosis laboratorium mikrobiologi *Mycobacterium tuberculosis complex* yang positif merupakan suatu penegakan diagnosis untuk penentuan pengobatan selanjutnya. Ada berbagai macam metode untuk diagnosis laboratorium tuberkulosis mulai dari pemeriksaan mikroskopis BTA, pemeriksaan laboratorium tuberkulosis metode kultur untuk deteksi dan identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* dan kepekaan obat antituberkulosis, dan perkembangan metode molekuler.

DAFTAR PUSTAKA

- Brown-Elliott BA. 2019. *Laboratory Diagnosis and Antimicrobial Susceptibility Testing of Nontuberculous Mycobacteria in Non Tuberculous Mycobacterial Disease: A Comprehensive Approach to Diagnosis and Management*. Switzerland: Springer Nature Switzerland.
- Tille, P.M. 2017. *Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Dannerberg, A.M. & Converse, P.J. 2011. *Pathophysiology and Immunology in Tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections*. 6th ed. Philadelphia: ASM Press.
- Dorman, S. & Gupta, A. 2017. *Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Handbook of Tuberculosis*. Switzerland: Springer International Publishing
- Fujiki, A. 2009. *BTA Pelatihan Mikroskopis*. Japan International Cooperation Agency- the Research Institute of Tuberculosis. Surabaya: JICA.
- Grosset, J.H. & Chaisson, R.E. 2017. *Clinical Manifestations of Primary Pulmonary Tuberculosis in Handbook of Tuberculosis*. Switzerland: Springer International Publishing.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2012. *Petunjuk Teknis Pemeriksaan Biakan, Identifikasi, Dan Uji Kepekaan Mycobacterium tuberculosis pada Media Padat*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2014. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberculosis*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2017. *Modul Pelatihan Laboratorium Tuberculosis Bagi Petugas di Fasyankes*. Jakarta: Kemenkes RI.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2019. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana Tuberculosis*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Latta, D.P. 2010. *Mycobacteriology and Antimycobacterial Susceptibility Testing in Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 3rd ed. Washington DC: ASM Press
- Procop, G.W. & Roberts, G.D. 2011. *Laboratory Diagnosis and Susceptibility Testing in Tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections*. 6th ed. Philadelphia: ASM Press.
- Siddiqi, S.H. & Rüsç-Gerdes, S. 2006. *Procedure Manual For BACTEC™ and MGIT 960™ TB System. Foundation for Innovative New Diagnostic*.
- Whitelaw, A. & Sturm, W.A. 2009. *Microbiological testing for Mycobacterium tuberculosis in Tuberculosis a Comprehensive Clinical Reference*. Philadelphia: Saunders Elsevier.

Pemeriksaan Laboratorium Serologis & Biomolekuler untuk Diagnosis Infeksi *M. Tuberculosis*

M. Robiul Fuadi

PENDAHULUAN

Infeksi *M. Tuberculosis* dilakukan dengan anamnesis untuk menggali riwayat penyakit serta keluhan pasien, pemeriksaan fisik untuk mendapatkan gejala-gejala yang muncul, pemeriksaan radiologi terutama rontgen toraks, serta identifikasi bakteri *M. Tuberculosis* dengan pemeriksaan bakteri tahan asam atau kultur pada sputum. Diagnosis infeksi tuberkulosis terkadang sulit dilakukan dan tidak dapat dipastikan terutama pada kelompok pasien tertentu, sehingga diperlukan alat diagnostik lain (*Center for Disease Control and Prevention*, 2016).

Beberapa alternatif pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis Infeksi *M. Tuberculosis* antara lain sebagai berikut.

1. *Tuberculin Skin Test* (TST).
2. Pemeriksaan *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRAs).
3. Pemeriksaan PCR (*polymerase chain reaction*) dengan Gen-XPRT.

Selain tiga pemeriksaan yang akan dibahas pada tulisan ini, sebelumnya terdapat pemeriksaan serologi antibodi *M. Tuberculosis* dengan metode *Rapid ICT (Immunochromatography)* atau ELISA. Pemeriksaan tersebut mendeteksi antibodi yang spesifik terhadap *M. Tuberculosis* dalam tubuh. Berdasarkan rekomendasi WHO, pemeriksaan ini direkomendasikan

untuk TIDAK DIGUNAKAN lagi mengingat kurang reliabel dan besarnya variasi sensitivitas & spesifisitas yang didapatkan dari berbagai penelitian untuk pemeriksaan ini. Evaluasi terhadap berbagai produk komersial menunjukkan metode *Rapid ICT* memiliki sensitivitas 42–64% dan spesifisitas 53–99% dibandingkan hasil kultur yang dikombinasi dengan evaluasi klinis. Metode ELISA memiliki sensitivitas sedikit lebih baik dengan rata-rata 60%. Tidak ditemukan bukti, bahwa produk komersial yang ada meningkatkan kondisi klinis pasien, bahkan tingginya nilai positif palsu dan negatif palsu membahayakan keselamatan pasien (WHO,2011)

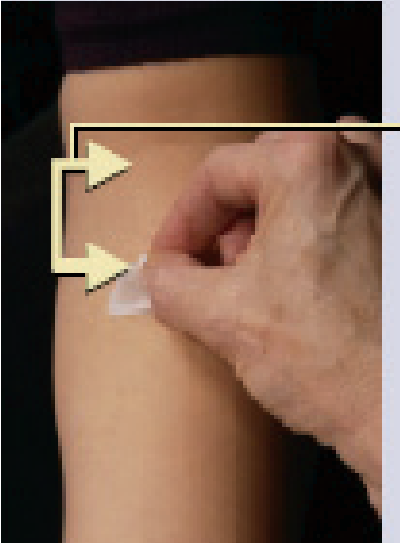
Tuberculin Skin Test (TST)

TST atau Tes Mantoux merupakan metode standar untuk menentukan apakah seseorang terinfeksi *M. Tuberculosis*. Pemeriksaan ini berdasarkan fakta bahwa infeksi *M. Tuberculosis* menghasilkan reaksi hipersensitif tipe *delayed* terhadap komponen antigen tertentu yang didapatkan dari bagian komponen mikroorganisme yang telah diekstrak dan disebut “tuberkulin”.

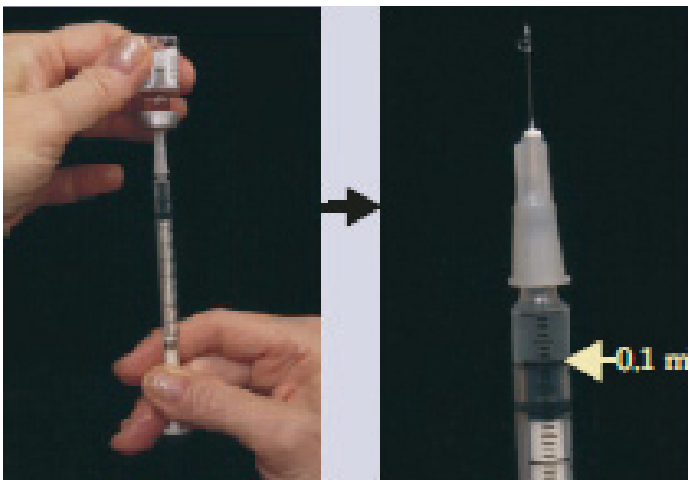
TST dilakukan dengan menginjeksikan 0,1 mL *tuberculin purified protein derivate* (PPD) subkutan di lengan. Injeksi harus dilakukan dengan *tuberculin syringe* dengan *bevel* jarum menghadap ke atas. Bila injeksi dilakukan secara benar maka akan terbentuk peninggian kulit yang pucat dengan diameter 6–10 mm (CDC,2011).

Berikut dijelaskan prosedur pemeriksaan TST.

1. Tentukan lokasi dan usap disinfektan (Gambar 4.1).
 - a. Lokasi sekitar 2–4 inchi (5–10 cm) di bawah sendi siku.
 - b. Tempatkan sisi dalam lengan menghadap ke atas berhadapan dengan pemeriksa.
 - c. Pilih area yang terbebas dari *barrier* (bekas luka, jaringan parut, dsb).
 - d. Usap area tersebut dengan alkohol *swab* (CDC, 2016).
2. Siapkan *syringe* (Gambar 4.2)
 - a. Cek *expired date* dari vial, pastikan berisi *tuberculin* 5 TU per 0,1 mL.
 - b. Siapkan *syringe tuberculin single dose* (0,25–0,5 inch), dengan jarum 27 *gauge* dan *bevel* pendek.
 - c. Isi *syringe* dengan 0,1 mL *tuberculin*.



Gambar 4.1 Lokasi TST (CDC, 2016).

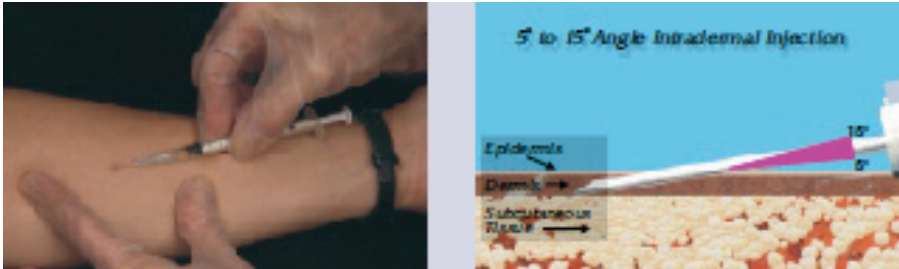


Gambar 4.2 *Syringe* untuk TST (CDC, 2016)

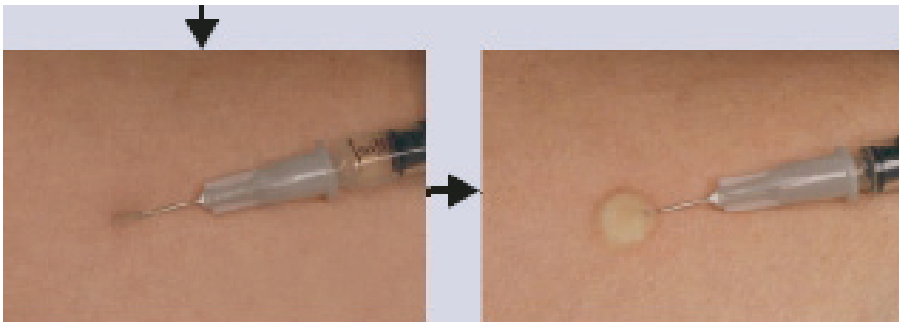
3. Injeksikan *Tuberculin*

- a. Tusukkan perlahan, *bevel* menghadap ke atas, dengan sudut kemiringan 5–15 derajat (Gambar 4.3)
- b. Pastikan *Bevel* jarum terlihat di bawah permukaan kulit dan Setelah injeksi, kulit menebal dan pucat sekitar ujung jarum (Gambar 4.4).
- c. Cek ukuran *skin test* (Gambar 4.5)

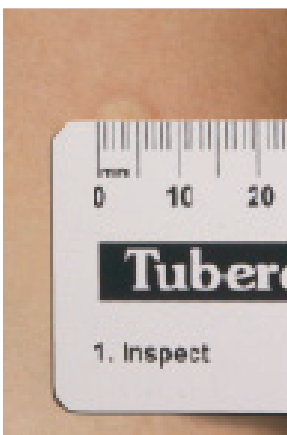
- d. Pembengkakan/penebalan kulit berdiameter 6–10 mm. Jika tidak terpenuhi, ulangi tes setidaknya 2 inci (5 cm) dari lokasi awal
- e. Tuliskan Data dalam Rekam Medik



Gambar 4.3 Proses Injeksi Tuberkulin (CDC, 2016)



Gambar 4.4 Posisi *Bevel* dan penebalan kulit sekitar jarum (CDC, 2016)



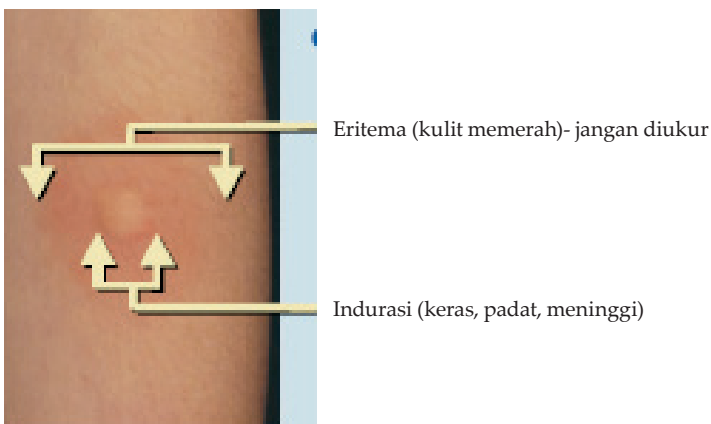
Gambar 4.5 Pengukuran *Skin Test* (CDC, 2016)

Data-data yang diperlukan (waktu dan jam pemeriksaan, lokasi injeksi, nomer *lot tuberculin*) dicatat dan disimpan dalam rekam medis sesuai dengan ketentuan institusi setempat

Penilaian hasil TST dilakukan 48–72 setelah TST dilakukan. Bila lebih dari 72 jam, tidak dilakukan penilaian hasil TST maka perlu dilakukan pengulangan.

Teknik penilaian hasil TST sebagai berikut.

1. Inspeksi lokasi injeksi TST (Gambar 4.6)
2. Palpasi Indurasi
 - a. Gunakan ujung jari untuk menentukan batas indurasi (Gambar 4.7).
 - b. Tandai batas indurasi.
 - c. Gunakan ujung jari untuk memandu menandai batas paling tepi indurasi (Gambar 4.8).
 - d. Ukur panjang indurasi dan hindari pengukuran eritema (Gambar 4.9).
 - e. Tempatkan angka “0” pada penggaris di sisi kiri tepi indurasi yang telah ditandai.
 - f. Ukur panjang indurasi pada tanda di sisi kanan tepi indurasi (jika berada di antara 2 garis gradasi skala mm, ambil nilai yang lebih kecil).
 - g. Tulis dalam rekam medik panjang indurasi dalam mm
 - Jika tidak ada indurasi, catat “0” mm.
 - Jangan tulis dalam positif atau negatif.
 - Tulis hasil pengukuran dalam mm.

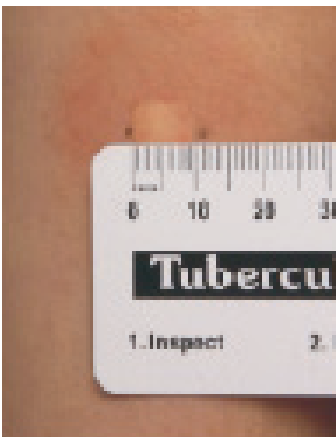


Gambar 4.6 Evaluasi lokasi injeksi (CDC, 2016)



Gambar 4.7 Palpasi dengan ujung jari untuk menentukan indurasi (CDC, 2016)

Gambar 4.8 Menandai batas paling tepi indurasi dengan ujung jari (CDC, 2016)



Gambar 4.9 Pengukuran indurasi (CDC, 2016)

Interpretasi hasil TST tergantung 2 faktor berikut.

1. Pengukuran indurasi dalam mm
2. Risiko seseorang terinfeksi *M. Tuberculosis* dan progresivitasnya menjadi aktif bila terinfeksi.

Tiga titik poin berikut digunakan untuk menentukan apakah hasil pemeriksaan TST positif atau negatif. Seseorang dengan hasil pemeriksaan positif perlu dievaluasi apakah menderita infeksi TB laten, di-*follow up*, dan bila diperlukan dapat diterapi. Hasil pengukuran "0" mm atau kurang dari titik potong (*cut off value*) yang ditentukan untuk tiap kategori merupakan hasil negatif.

1. Indurasi ≥ 5 mm, POSITIF pada beberapa hal berikut.
 - a. Orang terinfeksi HIV.
 - b. Kontak pasien infeksi *M. Tuberculosis* dalam jangka waktu dekat.
 - c. Orang yang sebelumnya terinfeksi TB dengan hasil pemeriksaan rontgen toraks terdapat perubahan fibrotik (CDC, 2016).
2. Indurasi ≥ 10 mm, POSITIF pada beberapa hal berikut.
 - a. Imigran yang baru datang (kurang dari 5 tahun) dari negara dengan prevalensi infeksi *M. Tuberculosis* tinggi
 - b. Pengguna narkoba injeksi
 - c. Orang yang tinggal atau bekerja di lokasi berisiko tinggi, antara lain sebagai berikut.
 - Penjara atau tahanan.
 - Rumah perawatan atau fasilitas lain untuk manula dalam jangka waktu lama.
 - Rumah sakit atau fasilitas kesehatan lain.
 - Fasilitas tempat tinggal untuk pasien AIDS (*autoimmune deficiency syndrome*).
 - Penampungan gelandangan.
 - d. Tenaga laboratorium mikrobiologi
 - e. Orang yang berisiko tinggi terinfeksi *M. Tuberculosis* karena memiliki kondisi sebagai berikut.
 - *Silicosis*.
 - *Diabetes Mellitus*.
 - Gagal ginjal kronik.
 - Kelainan hematologi (leukemia atau limfoma).
 - Keganasan spesifik lain (kanker kepala, leher, atau paru-paru).
 - Penurunan berat badan $\geq 10\%$ dari berat badan ideal.

- *Gastrectomy*.
 - *Jejunioileal bypass*.
- f. Anak dengan usia < 5 tahun.
- g. Bayi, anak, dan dewasa yang terpapar dengan orang dewasa yang berisiko tinggi menderita infeksi *M. Tuberculosis* aktif (CDC, 2016).
3. Indurasi ≥ 15 mm, POSITIF dijelaskan sebagai berikut.
Orang yang diketahui TIDAK memiliki faktor risiko infeksi *M. Tuberculosis*
Bila pekerja atau karyawan bukan termasuk dalam risiko rendah terinfeksi *M. Tuberculosis* dan ketika dilakukan pemeriksaan skrining pengendalian penyakit infeksi pada awal bekerja, hasilnya indurasi ≥ 15 mm maka termasuk kategori POSITIF. Tenaga medis yang ikut serta dalam program skrining pengendalian penyakit infeksi bila memiliki indurasi > 0 mm termasuk kategori negatif sebagai nilai *baseline*. Bila terdapat peningkatan indurasi pada tenaga medis tersebut pada pemeriksaan selanjutnya maka harus dievaluasi lebih lanjut apakah telah terjadi infeksi *M. Tuberculosis* (CDC, 2016).

Hasil positif palsu dapat terjadi pada beberapa keadaan berikut.

- a. Infeksi *Mycobacteria non-tuberculosis*
- b. Mendapatkan vaksinasi BCG sebelumnya. Pada kondisi ini, pemeriksaan *Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs)* lebih direkomendasikan untuk deteksi infeksi *M. Tuberculosis*.
- c. Perlakuan pemeriksaan TST yang tidak benar
- d. Interpretasi yang tidak benar
- e. Penggunaan botol antigen yang tidak benar

Sedangkan hasil negatif palsu dapat terjadi pada beberapa keadaan berikut.

- a. *Cutaneous anergy* (anergy: kulit tidak berespons terhadap tes karena lemahnya sistem imun).
- b. Infeksi *M. Tuberculosis* akut (terpapar dalam jangka waktu 8–10 minggu).
- c. Infeksi *M. Tuberculosis* yang terlampau lama (bertahun-tahun).
- d. Usia sangat dini (kurang dari 6 bulan).
- e. Pasca vaksinasi virus hidup (campak dan cacar) dalam jangka waktu dekat.
- f. Penyakit Infeksi *M. Tuberculosis* berat.
- g. Beberapa penyakit virus (campak dan cacar).

- h. Perlakuan pemeriksaan TST yang tidak benar.
- i. Interpretasi yang tidak benar (*Center for Disease Control and Prevention, 2011*).

TST dapat dilakukan terhadap semua orang. Kontraindikasi TST adalah orang yang mengalami reaksi berat pasca-TST sebelumnya (misalnya nekrosis, melepuh, syok anafilaktik, atau ulserasi). Bayi, anak-anak, ibu hamil, orang terinfeksi HIV, atau orang yang telah mendapatkan vaksinasi BCG bukan merupakan kontraindikasi untuk pemeriksaan TST.

Secara umum, tidak ada risiko terkait untuk pengulangan tes TST. Jika seseorang tidak kembali setelah 48–72 jam untuk dilakukan penilaian hasil TST maka pemeriksaan ulang TST dapat segera dilakukan. Tidak ada kontraindikasi dilakukannya TST bila tidak ada reaksi berat yang sebelumnya terjadi (*Center for Disease Control and Prevention, 2011*).

Orang yang telah terinfeksi *M. Tuberculosis*, kemampuan reaksi terhadap *tuberculin* menurun seiring waktu. Ketika dilakukan pemeriksaan TST pada orang tersebut dapat terjadi negatif palsu. TST dapat menstimulasi sistem imun, sehingga dapat mengakibatkan hasil positif atau “*boosted reaction*”. Pemeriksaan TST kedua setelah pemeriksaan awal TST negatif, disebut pemeriksaan TST dua tahap. Pemeriksaan ini bermanfaat untuk orang yang akan dilakukan pemeriksaan TST secara periodik, seperti tenaga kesehatan. Upaya ini dapat mengurangi kemungkinan misinterpretasi “*boosted reaction*” untuk TST selanjutnya yang dianggap sebagai infeksi baru.

Vaksinasi yang menggunakan virus hidup dapat mengacaukan interpretasi hasil TST. Bila akan dilakukan pemeriksaan TST yang dapat dilakukan adalah sebagai berikut.

1. Pemeriksaan TST dilakukan pada hari yang sama ketika pemberian vaksin hidup dilakukan atau 4–6 minggu pasca vaksinasi.
2. Setidaknya satu bulan setelah vaksinasi cacar (*Center for Disease Control and Prevention, 2011*).

Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs)

IGRAs merupakan pemeriksaan yang menggunakan sampel darah pasien untuk membantu diagnosis infeksi *M. tuberculosis*. Pemeriksaan ini menilai respons imun seseorang terhadap *M. tuberculosis*. Limfosit T dari kebanyakan orang akan menghasilkan interferon gamma ketika dicampurkan dengan antigen yang merupakan bagian dari *M. tuberculosis*.

Antigen merupakan substansi yang dapat menghasilkan respons tubuh seseorang. Dalam pemeriksaan IGRAs, antigen yang digunakan antara lain ESAT-6, CFP-10 dan TB7.7. Interferon gamma yang dihasilkan oleh sel limfosit T ketika terpapar antigen tersebut menjadi dasar penentuan hasil pemeriksaan IGRAs (ECDC,2011)

Indikasi Pemeriksaan

Pemeriksaan IGRAs diindikasikan untuk kondisi infeksi *M. tuberculosis* laten. Ketika bakteri *M. tuberculosis* memasuki tubuh manusia maka bakteri tersebut akan menyebabkan infeksi laten. Pada kondisi infeksi laten, bakteri *M. tuberculosis* mengalami fase “dormant” dalam tubuh yang dapat berlangsung dalam jangka waktu yang lama, bahkan beberapa tahun. Seseorang dengan infeksi *M. tuberculosis* laten tidak terlihat sakit ataupun memiliki keluhan. Pemeriksaan rontgen toraks pada orang tersebut terlihat normal. Orang dengan infeksi TB laten tidak menularkan kuman TB ke orang lain di sekitarnya. Bila dibiarkan, maka kondisi ini akan berkembang menjadi infeksi TB aktif.

Populasi yang banyak terindikasi menderita infeksi *M. tuberculosis* laten antara lain sebagai berikut.

1. Orang yang sering kontak secara dekat dengan pasien TB aktif.
2. Hidup di negara dengan penduduk yang banyak terinfeksi TB.
3. Bekerja atau tinggal di klinik, rumah sakit, penjara, dan tempat penampungan gelandangan.
4. Menderita infeksi HIV atau sistem kekebalan tubuh tidak terlalu kuat (CDC, 2011).

Hasil pemeriksaan IGRAs merupakan hasil kualitatif sebagai berikut.

1. Positif.
2. Negatif.
3. *Borderline*.
4. *Indeterminate*.

Hasil IGRAs positif sangat mendukung diagnosis infeksi *M. Tuberculosis* laten. Untuk memastikan apakah didapatkan infeksi aktif, diperlukan pemeriksaan tambahan lain baik fisik maupun laboratoris seperti rontgen toraks atau pemeriksaan dahak untuk deteksi bakteri tahan asam. Bila hasil IGRAs negatif, kemungkinan pasien tidak menderita infeksi *M. tuberculosis*

laten. Pemeriksaan perlu diulang bila mendapatkan hasil *borderline*, *indeterminate*, atau bahkan *invalid* (CDC,2011)

Untuk menginterpretasi hasil IGRAs cukup dibutuhkan sekali pemeriksaan. Hasil pemeriksaan bisa didapatkan dalam jangka waktu 24 jam. Pada anak yang telah mendapatkan vaksinasi BCG, pemeriksaan IGRAs tidak menghasilkan positif palsu. Untuk diagnosis infeksi TB pada anak bila tidak memungkinkan dilakukan *Tuberculin Skin Test* (TST), maka direkomendasikan dilakukan dengan IGRAs.

Ada beberapa kelemahan dalam pemeriksaan IGRAs yang dijelaskan sebagai berikut.

1. Sampel darah harus segera diproses dalam jangka waktu 8–30 jam setelah pengambilan sampel ketika lekosit masih *viable*.
2. *Error* ketika pengambilan darah, transportasi, atau bahkan proses pemeriksaan dapat mengurangi akurasi dari IGRAs.
3. Harganya relatif mahal (CDC, 2011).

Pemeriksaan PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dengan *Gen-XPRT* MTB/RIF

Infeksi TB disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) yang banyak menyerang melalui paru-paru. Banyak orang sebagai *carrier* bakteri kompleks MTB tanpa mengeluh adanya penyakit aktif. Tanda dan gejala penyakit TB aktif meliputi batuk setidaknya tiga minggu atau lebih, nyeri dada, batuk darah, lemah, letih, dan penurunan berat badan.

Panduan CDC saat ini merekomendasikan adanya penempatan pasien yang dicurigai mengalami infeksi TB aktif dalam ruang isolasi infeksi airborne. Rekomendasi CDC menyatakan bahwa pasien akan tetap berada dalam ruang isolasi tersebut hingga adanya informasi baik klinis maupun laboratoris meliputi pemeriksaan pewarnaan bakteri tahan asam (BTA) pada tiga spesimen sputum dalam 8–24 jam menunjukkan tidak adanya infeksi TB aktif.

Pemeriksaan *Gen-XPRT* MTB/RIF merupakan pemeriksaan baru dalam mengendalikan penyakit infeksi *M. tuberculosis*. Bentuk instrumen ini dapat dilihat pada Gambar 4.10. Secara simultan pemeriksaan ini mendeteksi kompleks *M. tuberculosis* dan resistansi terhadap rifampicin dalam waktu beberapa jam. Sebagai perbandingan, kultur standar membutuhkan waktu sekitar 2–3 minggu agar *M. tuberculosis* tumbuh dan tes resistansi obat anti tuberkulosis membutuhkan tambahan 3 minggu lebih. Informasi yang

didapatkan dari pemeriksaan ini, membantu dalam menentukan regimen terapi yang diberikan sehingga pengendalian penyakit infeksi dapat cepat dilakukan (*Center for Disease Control and Prevention, 2013*).



Gambar 4.10 Gen-XPRT (Cepheid, 2020)

Pemeriksaan ini merupakan suatu tes amplifikasi asam nukleat yang menggunakan *cartridge* sekali pakai dari sistem instrumen Gen-XPRT MTB/RIF (Gambar 4.11). Spesimen untuk pemeriksaan ini adalah dahak dari pasien yang dicurigai menderita infeksi *M. tuberculosis*. Dahak tersebut akan dicampurkan dengan reagen yang diberikan, lalu campuran tersebut akan ditempatkan pada *cartridge* dalam mesin Gen-XPRT MTB/RIF. Proses selanjutnya akan berjalan secara otomatis oleh mesin (*Center for Disease Control and Prevention, 2013*).



Gambar 4.11 *Cartridge* Gen-XPRT MTB/RIF (Cepheid, 2020)

Pemeriksaan Gen-XPRT MTB/RIF merupakan tes amplifikasi asam nukleat yang berbeda dari pemeriksaan pewarnaan BTA yang dapat mendeteksi secara spesifik DNA mycobacteria yang menyebabkan infeksi TB. Pemeriksaan ini mendeteksi TB lebih baik dari pewarnaan BTA bahkan ketika pewarnaan tersebut memberikan hasil negatif. Berdasarkan hal tersebut, hasil pemeriksaan Gen-XPRT MTB/RIF yang dilakukan sekali atau dua kali dapat dijadikan sebagai dasar untuk menempatkan atau mengeluarkan pasien dari ruang isolasi (Food and Drug Administration, 2015).

WHO telah melakukan evaluasi selama 18 bulan dan menyatakan bahwa pemeriksaan molekuler ini bersifat cepat dan *nucleic acid amplification testing* (NAAT) yang beroperasi secara otomatis. Metode pemeriksaan ini efektif untuk mendeteksi dini infeksi TB, multidrug-resistant TB (MDR-TB), dan TB dengan komplikasi infeksi HIV yang sulit dilakukan diagnosis. Implementasi pemeriksaan Gen-XPRT MTB/RIF meningkatkan tiga kali lipat dalam mendiagnosis MDR-TB dan dua kali lipat Infeksi TB dengan HIV (WHO, 2010).

Manfaat utama pemeriksaan ini adalah hasil tes yang cepat dan pelatihan minimal bagi tenaga yang mengoperasikan. Pemeriksaan ini juga mampu mendeteksi *M. tuberculosis* yang resistan terhadap rifampisin. Resistansi terhadap rifampisin merupakan prediktor kuat deteksi *multidrug resistant* TB (MDR-TB) karena resistansi terhadap kedua obat infeksi TB paling efektif ini sering ditemukan bersamaan. MDR TB merupakan *M. tuberculosis* yang resistan terhadap dua obat, INH, dan rifampisin (Center for Disease Control and Prevention, 2013).

Dengan hasil tes yang cepat dari pemeriksaan Gen-XPRT MTB/RIF, pasien akan segera mendapatkan terapi efektif yang sesuai dan tidak perlu menunggu waktu lebih lama lagi untuk pemeriksaan tes kepekaan OAT (obat anti-TB) lain. Pasien dengan hasil negatif, juga akan menghemat biaya berupa terapi yang tidak perlu atau isolasi khusus dalam rumah sakit (Center for Disease Control and Prevention, 2013).

Interpretasi hasil pemeriksaan Gen-XPRT MTB/RIF harus disertai data klinis, radiologis, maupun data laboratoris lainnya. Pemeriksaan ini tidak menggantikan pemeriksaan mikroskopik pada hapusan untuk deteksi bakteri tahan asam, kultur, maupun tes resistansi obat anti TB. Hasil dari pemeriksaan Gen-XPRT MTB/RIF berupa terdeteksi atau tidak *M. tuberculosis* pada spesimen. Pada kondisi tertentu, muncul hasil "invalid" sehingga pemeriksaan perlu diulang. Jika dideteksi adanya *M. tuberculosis*,

hasil pemeriksaan juga akan melaporkan apakah resistansi terhadap rifampisin: terdeteksi, tidak terdeteksi, atau *indeterminate*. Kultur terhadap spesimen pasien tetap harus dilakukan agar tersedia bila diperlukan untuk pemeriksaan *genotyping* dan tes resistansi obat (*Center for Disease Control and Prevention*, 2013).

Resistan RIF

Hasil pemeriksaan Gen-XPRT MTB/RIF mendeteksi positif *M. tuberculosis* dan resistansi rifampisin positif, menunjukkan bahwa sangat mungkin bakteri yang ditemukan resistan terhadap rifampisin. Hasil ini harus dikonfirmasi dengan "*rapid testing*" tambahan. Setelah dikonfirmasi, pemeriksaan molekuler cepat untuk mendeteksi resistansi terhadap OAT "*first line*" maupun "*second line*" harus dilakukan sehingga regimen OAT yang efektif bisa segera diberikan (*Center for Disease Control and Prevention*, 2013).

Bila hasil pemeriksaan mendeteksi positif dan resistansi rifampisin negatif, menunjukkan bakteri *M. tuberculosis* sangat mungkin sensitif terhadap rifampisin. Tetapi bila didapatkan hasil deteksi *M. tuberculosis* positif maka uji resistansi berdasarkan pertumbuhan kuman terhadap OAT "*first line*" harus dilakukan. Hasil pemeriksaan *M. tuberculosis* positif tetapi hasil resistansi rifampisin *indeterminate*, menunjukkan pemeriksaan tidak bisa menentukan secara akurat bahwa bakteri yang ditemukan resistan terhadap rifampisin. Bila ditemui hasil *indeterminate* maka uji resistansi berdasarkan pertumbuhan kuman terhadap obat anti TB "*first line*" harus dilakukan (*Center for Disease Control and Prevention*, 2013).

Pemilihan pemeriksaan laboratorium disesuaikan dengan kondisi pasien agar didapatkan manfaat signifikan dari pemeriksaan laboratorium tersebut. Interpretasi yang benar juga diperlukan agar hasil laboratorium tidak membingungkan terutama bagi pasiennya (*Center for Disease Control and Prevention*, 2013).

RINGKASAN

Penegakan diagnosis TB didasarkan pada anamnesis, pemeriksaan fisik, foto rontgen, dan identifikasi *M. tb*. Pemeriksaan mikrobiologis dengan sputum BTA maupun kultur sputum *M. tb*. Pada kondisi tertentu, perlu

pemeriksaan laboratorium alternatif lain seperti TST, IGRA, dan Gene Xpert. Masing-masing pemeriksaan memiliki kelebihan dan kekurangan dalam penegakan diagnosis tuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Center for Disease Control and Prevention. 2016. *Diagnosing Latent TB Infection & Disease, 2016*. Diakses dari: <https://www.cdc.gov/tb/topic/testing/diagnosingltbi.htm>
- Center for Disease Control and Prevention. 2011. *TB Elimination Tuberculin Skin Testing, 2011, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention*. Diakses dari: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.pdf>
- Center for Disease Control and Prevention. 2013. *A New Tool to Diagnose Tuberculosis: The Xpert MTB/RIF Assay*. Diakses dari: https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/pdf/xpertmtb-rifassayfactsheet_final.pdf
- Cepheid. 2011. *XPert MTB/RIF Accurate Detection of MTB and Rifampicin Resistance Mutations*. Diakses dari: <https://p.widencdn.net/szrzz2/Cepheid-Xpert-MTB-RIF-Brochure-US-IVD-0421-English>
- CDC. 2016. *Mantoux Tuberkulin Skin Test*. Diakses dari: https://www.cdc.gov/tb/publications/posters/images/Mantoux_wallchart.pdf
- CDC. 2011. *TB Elimination Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) Blood Test for TB Infection*. Diakses dari: <https://www.cdc.gov/Tb/Publications/Factsheets/Testing/IGRA.Pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2011. *ECDC Guidance Use of Interferon-Gamma Release Assays in Support of TB Diagnosis*. Stockholm: ECDC.
- Food and Drug Administration (FDA). 2015. *New Data Shows Test can Help Physicians Remove Patients with Suspected TB from Isolation Earlier, Press Release*. Diakses dari: <https://www.tbonline.info/posts/2015/2/12/fda-new-data-shows-test-can-help-physicians-remove/>
- World Health Organization (WHO). 2011. *Commercial Serodiagnostic Tests for Diagnosis of Tuberculosis*. Jenewa: WHO Press.
- World Health Organization (WHO). 2010. *WHO endorses new rapid tuberculosis test. Press Release*. Diakses dari: https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_test_20101208/en/

Peran Pencitraan pada Kasus Tuberkulosis

Anggraini Dwi Sensusiaty

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksius yang jumlah penderitanya masih sangat tinggi di Indonesia. Pada tahun 2017, jumlah kasus baru mencapai 420.994 kasus (data per 17 Mei 2017) (Indah, 2018). Penderita TB terjadi 1,4 kali lebih banyak pada laki-laki dibandingkan pada perempuan. Hal ini dikarenakan laki-laki lebih banyak terpapar faktor risiko TB dibandingkan perempuan. Selain itu, berdasarkan usia, prevalensi penderita TB paling banyak ditemui pada kelompok usia 65–74 tahun (Indah, 2018).

Berdasarkan *International Standard for TB Care*, pada orang dewasa diagnosis TB meliputi pemeriksaan fisik, pemeriksaan radiologis, pemeriksaan bakteriologis, dan pemeriksaan darah. Sedangkan pada anak-anak diagnosis TB meliputi pemeriksaan gejala spesifik, uji tuberkulin, reaksi cepat BCG, foto rontgen dada, pemeriksaan mikrobiologi dan serologi, respons terhadap pengobatan dengan OAT (Safithri, 2011). Baik pada orang dewasa maupun anak-anak, radiologi memiliki peran dalam diagnosis TB.

Mycobacterium

Mycobacterium adalah kuman aerob, tidak membentuk spora, dan memiliki *doubling times* atau waktu pertumbuhan ganda yang panjang dan tidak umum. Banyak spesies *Mycobacterium* yang hidup di alam, tetapi *Mycobacteria* yang menyebabkan penyakit pada manusia dibagi dalam dua golongan besar. Golongan yang pertama adalah kompleks tuberkulosis dan yang kedua adalah non-tuberkulos atau *atypical Mycobacteria* (Percival & Williams, 2014).

Klasifikasi lain untuk grup *mycobacteria* berdasarkan laju pertumbuhan pada medium yang padat, yaitu kuman yang tumbuhnya cepat umumnya menunjukkan koloni yang jelas dalam 7 hari dan kuman dengan pertumbuhannya pelan yang memerlukan waktu lebih dari 7 hari untuk membentuk koloni. Organisme yang diklasifikasikan sebagai kuman dengan pertumbuhan cepat yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia, termasuk di dalamnya adalah *Mycobacterium absesus*, *Mycobacterium fortuitum*, dan *Mycobacterium cheilona*. Sedangkan pada organisme dengan waktu pertumbuhan lambat yang menyebabkan infeksi pada paru-paru manusia termasuk *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, dan *Mycobacterium cansae* (Percival & Williams, 2014).

Klasifikasi ini sangat berguna dari aspek klinis karena pada pasien yang terkena *Mycobacterium* dengan pertumbuhan yang cepat umumnya resistan terhadap obat-obatan antituberkulosis juga penggolongan *Mycobacteria tuberculosis* kompleks dan *non-tuberculos mycobacteria* bermanfaat bagi tinjauan pencitraan. Organisme yang banyak menyebabkan penyakit TB pada manusia adalah *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium afrikanum*, dan *Mycobacterium microti* (Percival & Williams, 2014).

Tuberkulosis telah eksis sejak zaman dahulu. Meskipun laju infeksi *M. tuberculosis* telah menurun kasusnya di banyak negara-negara maju, seperti Amerika, tetapi di banyak di berbagai Negara di dunia ini masih tinggi. Pada tahun 2016 terdapat 10,4 juta kasus insiden TB. India, Indonesia, China, Filipina, dan Pakistan merupakan lima negara dengan insiden TB tertinggi (Indah, 2018).

Terdapat banyak faktor yang memengaruhi infeksi *M. tuberculosis* termasuk diantaranya adalah faktor sosial-ekonomi, sistem imunitas, usia, kondisi kesehatan secara umum, gender, dan etnik atau suku (Kumari & Meena, 2014; Khan *et al.*, 2016). Pasien dengan sosial-ekonomi yang rendah lebih rentan terhadap infeksi *M. tuberculosis*, termasuk di antaranya orang-orang yang tinggal di tempat kumuh, padat penduduk, tempat yang

kontak antar individu sangat intens, orang-orang tunawisma, orang-orang yang kecanduan obat-obatan terlarang. Orang-orang yang mengalami penurunan imunitas, khususnya para penderita HIV/AIDS, berisiko tinggi terkena TB (Khan *et al.*, 2016; Indah, 2018). Pasien-pasien yang mendapat pengobatan kortikosteroid, misalnya orang yang mendapat transplantasi organ, penderita penyakit-penyakit kronis (diabetes mellitus, silikosis, alveolar proteinosis) juga berisiko menderita TB (Vozoris *et al.*, 2014). Pasien yang berusia sangat muda dan sangat tua juga berisiko tinggi terinfeksi *M. tuberculosis* (Kumari & Meena, 2014). Laki-laki lebih banyak menderita TB dibandingkan wanita (Indah, 2018), orang-orang Amerika keturunan Afrika dan orang-orang asli Amerika memiliki angka risiko yang lebih tinggi dibandingkan etnik grup yang lain (Stead *et al.*, 1990). Di Amerika Utara, imigran yang berasal dari negara yang memiliki prevalensi TB tinggi juga memiliki risiko untuk berkembangnya infeksi TB (Schneider, 2005).

Penularan *M. tuberculosis* melalui inhalasi, melalui udara yang terpapar pada respirasi yang mengandung kuman. Banyak faktor yang memengaruhi terjadinya infeksi tersebut. Kapan TB dapat menginfeksi dapat dilihat dari keberadaan kavitas yang dapat terlihat pada pemeriksaan pencitraan, jumlah organisme, dan parahnya batuk (Fennelly & Jones-López, 2015; Bhalla *et al.*, 2015). Transmisi antarindividu dapat terjadi pada tempat dengan ventilasi yang sangat buruk atau kontak yang lama dengan pasien, misalnya penjara, sekolah, dan ruang perawatan (Kompala *et al.*, 2013).

Pola infeksi TB yang berbeda telah dijelaskan. Termasuk perbedaan dalam patologi, klinis, manifestasi radiologi. Berikut dijelaskan tentang TB primer, *progressive primary* TB, dan *post-primary* TB.

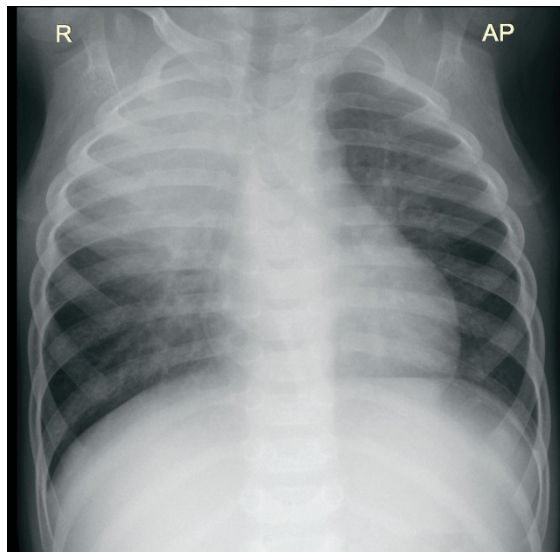
1. TB Primer

TB primer dikatakan terjadi ketika infeksi klinis terjadi mengikuti paparan terhadap organisme pertama kali. *M. tuberculosis* menginfeksi manusia dihubungkan dengan kemampuan organisme untuk hidup dorman di dalam makrofag inang dalam waktu lama (Gengenbacher & Kaufmann, 2012) dan ia menginsit mediatitisel, yakni suatu respons hipersensitif yang lama oleh inang yang terinfeksi.

Organisme inang pada kondisi yang normal akan mensekuester *M. tuberculosis* dengan granuloma, bentuk perlindungan inang terhadap TB. Pada umumnya, granuloma ini menunjukkan nekrosis kaseosa suatu pola khusus (karakteristik) tapi tidak eksklusif dihubungkan dengan infeksi TB.

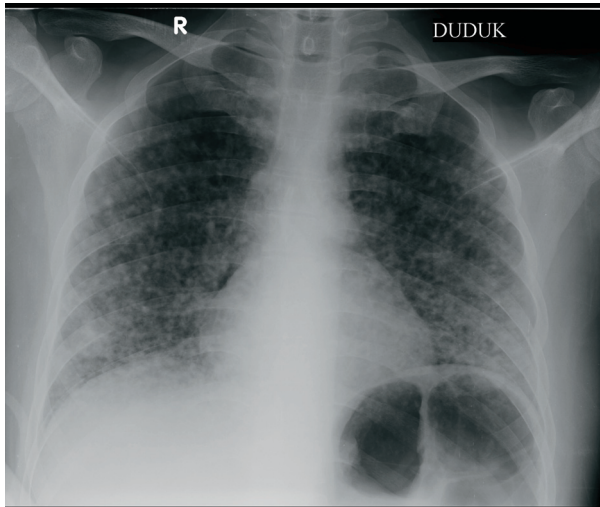
Infeksi pertama ini dikenal dengan kompleks Ghon dan umumnya membaik dengan pembentukan kapsul fibrosa di sekitar fokus infeksi yang sering kali mengalami kalsifikasi. Segera setelah terjadinya infeksi, organisme dapat menyebar ke seluruh aliran limfatik menuju ke hilus dan kelenjar di mediastinum yang mana reaksi histopatologi terjadi. Kombinasi antara kejadian di parenkim paru dan terjadinya infeksi di kelenjar disebut rangkaian kompleks. Organisme di dalam konfokus sering kali mendapat akses ke aliran darah dan bisa menyebar ke seluruh tubuh, di luar dari paru, tapi pada umumnya pertahanan dari tubuh cukup untuk mengatasi infeksi ini. Meskipun fokus di luar dari paru dan limfatik umumnya inaktiv pada saat ini, tapi masih ada kuman yang bertahan hidup dan membentuk nidus untuk reaktivasi ketika kondisi memungkinkan untuk hidup (Burrill *et al.*, 2007).

Infeksi *M. tuberculosis* primer pada anak-anak biasanya asimtomatis dan biasanya dapat dideteksi hanya dengan melihat *skin test* atau yang dikenal dengan istilah tes mantoux. Ketika terjadi gejala berupa batuk dan panas pada anak-anak, sebaliknya pada orang dewasa biasanya asimtomatis, ditunjukkan berupa penurunan berat badan, sakit yang tidak kunjung sembuh, panas badan, batuk, batuk darah, dan keringat di malam hari (Arango *et al.*, 1973).



Gambar 5.1 Kekeruhan ruang udara di lobus kiri atas pada bayi laki-laki berusia 20 bulan. (García-Basteiro *et al.*, 2015)

Pencitraan pada TB primer sering kali tidak menunjukkan kelainan. Jika infeksi terjadi, pemeriksaan klinis jelas menunjukkan ada infeksi di paru, pola yang umum adalah terjadinya konsolidasi pada ruang udara, sering melibatkan seluruh lobus. Kondisi ini lebih sering terjadi pada paru kanan dibandingkan pada paru kiri, meskipun tidak ada predominansi pada infeksi ini (Weber *et al.*, 1968). Kavitasi jarang terjadi pada TB primer dan desiminasi milier juga jarang terjadi. Atelektasis dapat terjadi pada TB dan sering terjadi pada anak-anak dengan TB primer. Atelektasis dihubungkan dengan tertekannya aliran udara oleh kelenjar yang membesar. Kondisi yang lebih jarang terjadi yaitu rupturnya *lymph node* yang terinfeksi ke sekitar brokus yang dapat menyebabkan infeksi *endobronchial dissemination* yang dihubungkan dengan atelektasis. Atelektasis yang terjadi akibat adanya infeksi *endobronchial* akibat rupturnya kelenjar di sekitar bronkus (Burrill *et al.*, 2007).

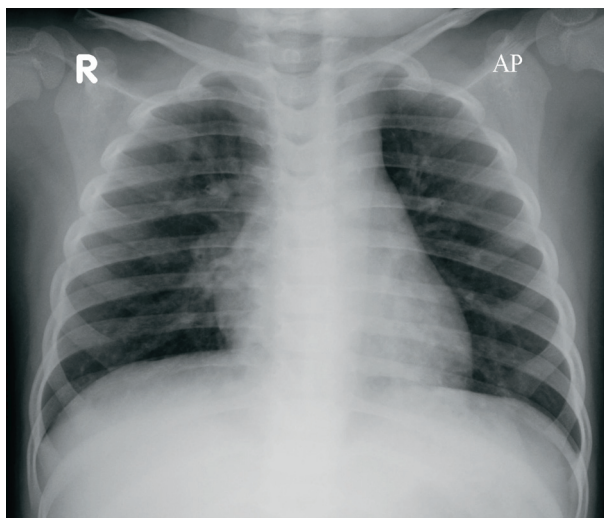


Gambar 5.2 Foto toraks pada laki-laki usia 38 tahun. Terdapat bercak-bercak milier tersebar merata pada kedua paru. (Koleksi pribadi)

Orang dewasa dengan TB primer jarang mengalami atelektasis. Abnormalitas radiografis pada infeksi TB primer sering kali menunjukkan perbaikan yang pelan-pelan meskipun dengan pengobatan optimal yang sudah benar. Opasitas pada saluran udara dapat terjadi sampai 6 bulan untuk menjadi bersih dan terjadinya limfadenopati bahkan lebih dari 6 bulan. TB primer sering kali sembuh dengan pengapuran dan ini

meninggalkan nodul yang terkalsifikasi juga, demikian halnya pada kelenjar juga menunjukkan adanya kalsifikasi (Burrill *et al.*, 2007).

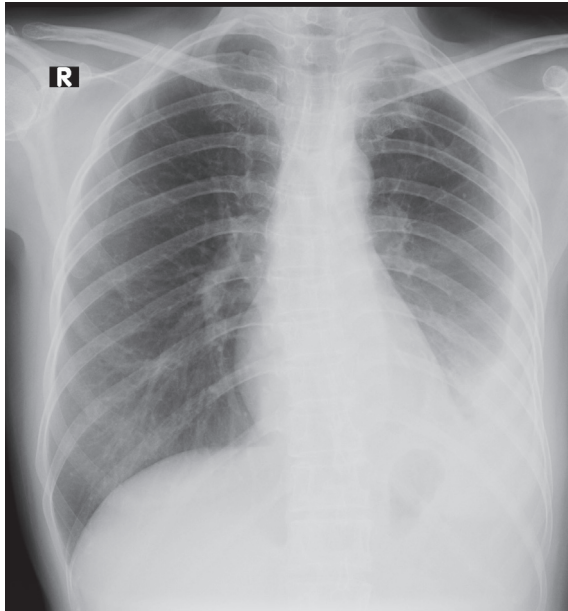
Limfadenopati sering terjadi pada TB primer anak. Umumnya terjadi pada hilus dan kelenjar di mediastinum khususnya pada region *paratracheal* sebelah kanan yang juga membesar. Limfadenopati satu sisi (unilateral) lebih sering terjadi dibanding dengan bilateral dan pembesaran kelenjar hanya bisa diamati dengan pemeriksaan radiografi (Burrill *et al.*, 2007).



Gambar 5.3 Foto toraks anak usia 3 tahun dengan TB primer, tampak pembesaran kelenjar pada hilus kanan. (Koleksi Pribadi)

Pada orang dewasa limfadenopati jarang terjadi kecuali pada orang-orang dengan *immunocompromise*. Limphnode yang terinfeksi oleh *M. tuberculosis* menunjukkan atenuasi yang rendah sehingga timbul salah satu tandanya adalah terjadinya nekrosis di central. Kondisi ini akan jelas terlihat jika dilakukan pemeriksaan CT dengan kontras (Burrill, *et al.* 2007).

Efusi pleura terjadi pada pasien dengan infeksi TB primer. Sering ketika TB ditemukan sebagai penyebab efusi pleura. Tidak ada fokus penyakit di parenkim paru, dan kondisi ini secara radiografis dapat terjadi. Kondisi ini disebut sebagai efusi pleura dengan TB primer. Biasanya efusi pleura ini kecil dan unilateral (Burrill *et al.*, 2007).

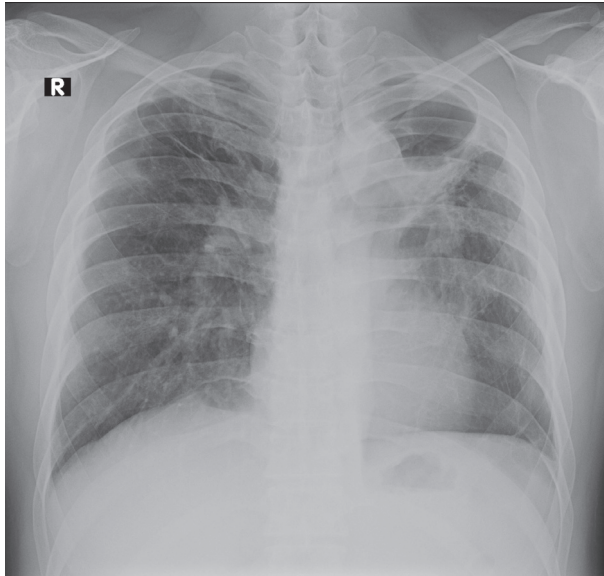


Gambar 5.4 Pada foto toraks ini menunjukkan adanya efusi pleura kiri pada TB primer orang dewasa. (Koleksi pribadi)

2. TB primer progresif

Jarang sekali fokus TB pada parenkim menjadi progresif. Konsolidasi yang ekstensif, terjadinya kavitasi, dan lokasi terjadinya fokus parenkim yang mengalami infeksi berada di apikal atau *posterior segment upper lobe*. Terjadinya progresif TB primer mirip dengan terjadinya infeksi post-primer TB (Leung, 1999).

Terjadinya progresif TB primer yaitu dengan konsolidasi meluas kemudian terjadi kavitasi. Lokasi terjadinya progresif TB primer adalah lokasi fokus infeksi primer atau daerah apikal atau *posterior segment upper lobe* (Leung, 1999).



Gambar 5.5 Terdapat fibrosis pada kedua sisi atas paru disertai kavitas puncak paru kiri dan penebalan pleura kiri atas yang menarik *trachea* dan *main bronchus* kiri ke sisi kiri atas. (Koleksi Pribadi)

3. TB post-primer

TB post-primer terjadi sebagai hasil dari infeksi pertama kemudian terjadi laten. Selama infeksi pertama, organisme disebarkan oleh aliran darah ke daerah apikal dan segmen posterior dari lobus superior dan superior segmen dari lobus inferior. Reaktivasi daerah ini yang terjadi kemudian, terjadi akibat tekanan oksigen yang tinggi pada lokasi tersebut dan cenderung terjadi ketika inang mengalami penurunan kekebalan. Organisme laten tersebut menjadi aktif, terjadi nekrosis, inflamasi, dan infeksi kembali berkembang (Van Dyck *et al.*, 2003).

Tidak seperti TB primer yang mulai sembuh, TB post-primer dihubungkan dengan kejadian yang progresif. Terjadi inflamasi, terjadi destruksi jaringan dan kemudian materi kaseosa mencair yang memungkinkan terjadinya komunikasi di antara pohon-pohon *tracheobroncial* sehingga menghasilkan gambaran patologis yang khas dan pada gambaran radiologi dapat ditemukan tanda-tandanya sebagai TB post primer yaitu kavitasi. Adanya kavitasi cenderung untuk meningkatkan terjadinya infeksi karena memungkinkan lebih banyak oksigen untuk mencapai fokus inflamasi dan lebih memungkinkan penyebaran secara

endobronchial. Kondisi ini menyebabkan penyebaran ke orang lain (Burrill *et al.*, 2007).

Ketika kondisi inang membaik, kekebalan orang-orang dengan kavitas pada post-primer TB membaik dan terjadi *scar formation* (formasi bekas luka). Bronkiektasis, *volume loss*, dan enfisema merupakan *sequelae* yang sering terjadi.

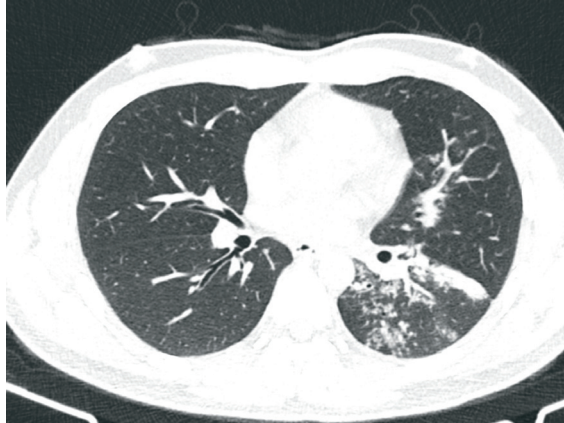
Kavitasi kronis sering ditandai dengan dinding yang tipis. Manifestasi klinis yang sering terjadi pada pos- primer TB antara lain pasien tidak sembuh-sembuh, kelelahan, panas badan, penurunan berat badan, dan *sumer-sumer* (subfebris). Batuk darah terjadi dan disebabkan karena adanya bronkiektasis meskipun keberadaan dari gejala ini dihubungkan dengan aktivitas dari penyakitnya. Adanya nyeri dada mengindikasikan adanya pneumotoraks yang spontan dan napas pendek menunjukkan bronkopneumonia TB yang ekstensif atau berkembangnya ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) (Burrill *et al.*, 2007).

Temuan yang khas pada *M. tuberculosis* primer adalah batas yang kurang jelas dari konsolidasi yang terjadi pada daerah apikal dan segmen posterior dari lobus superior dan perluasan yang kecil saja pada segmen superior dari lobus inferior. Opaksitas dapat ditemukan pada segmen yang lain. Seringkali opaksitas yang batasannya kurang tegas dengan ukuran kecil atau nodul satelit ditemukan pada daerah tepi dari fokus yang dominan pada konsolidasi. Pada high resolution (HR) CT nodul dengan tanda khas ini menunjukkan suatu gambaran yang disebut *tree-in-bud opacities* yang menunjukkan adanya cabang-cabang sentrilobular yang memiliki pola linier (Van Dyck *et al.*, 2003). Opaksitas ini menunjukkan adanya inpaksi penyumbatan dari saluran napas atau saluran udara yang kecil karena adanya pus.

Kavitasi terjadi sekitar 20–45% pada pasien-pasien pos- primer pada radiografi foto *chest X-ray*, namun yang lebih sering adalah ditemukannya kavitas ukuran kecil yang sangat mudah ditemukan pada CT-*scan* dan HRCT. Kavitas ini dapat ditemukan dengan dinding yang tebal dan tipis, tapi air float level jarang ditemukan. Limfadenopati juga jarang pada TB post-primer tidak seperti efusi pleura (Burrill, *et al.* 2007).

Efusi pleura terjadi pada orang-orang yang berusia lanjut dan focus infeksi pada parenkim juga sering terjadi. Umumnya terjadi bentukan seperti nodul berukuran 2–10 mm dengan distribusi tersebar, terpisah dari area kavitas. Nodul-nodul ini sering merepresentasikan penyebaran infeksi TB melalui endobronkial. Penyebaran infeksi melalui endobronkial terjadi sebagai akibat dari tersebarnya materi dari kavitas yang mengandung

kasius. Meskipun ini jarang terjadi mengikuti rupturnya limphnode ke bronkus seperti terjadinya penyebaran pada TB primer (Burrill *et al.*, 2007).

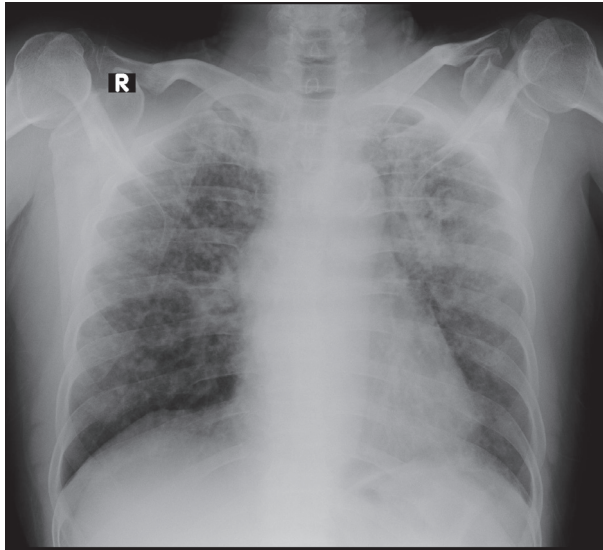


Gambar 5.6 Gambaran *tree in bud sign* tampak pada segmen apikal lobus inferior paru kiri. (Koleksi Pribadi)

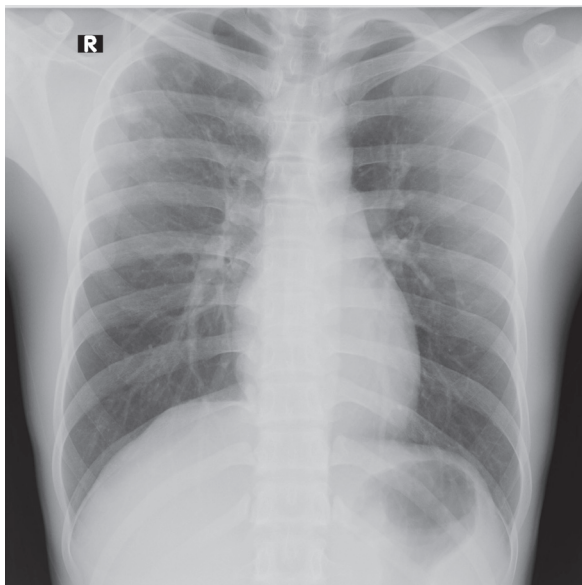
Infeksi *M. tuberculosis* juga dapat menyebabkan penyebaran pola milier (TB milier). Gambarannya adalah nodul kecil-kecil ukuran 1–2 mm dan distribusinya secara difusi pada kedua paru (Leung, 1999). Pada HRCT tampak distribusinya merata. Penyebarannya melalui hematogenus (darah) dari nidus paru dan bisa terjadi pada TB primer maupun post-primer. Secara radiografi bisa tampak normal karena ukurannya sangat kecil (Kwong *et al.*, 1996).

M. tuberculosis juga dapat mengenai bronkus utama, atau bronkus lobar. Pola umum yang dapat diamati adalah obstruksi bronkial yang dihubungkan dengan penebalan dinding akibat adanya infeksi atau inflamasi. Striktur saluran napas terjadi pada sisi kiri pada bronkus (Hunter, 2011).

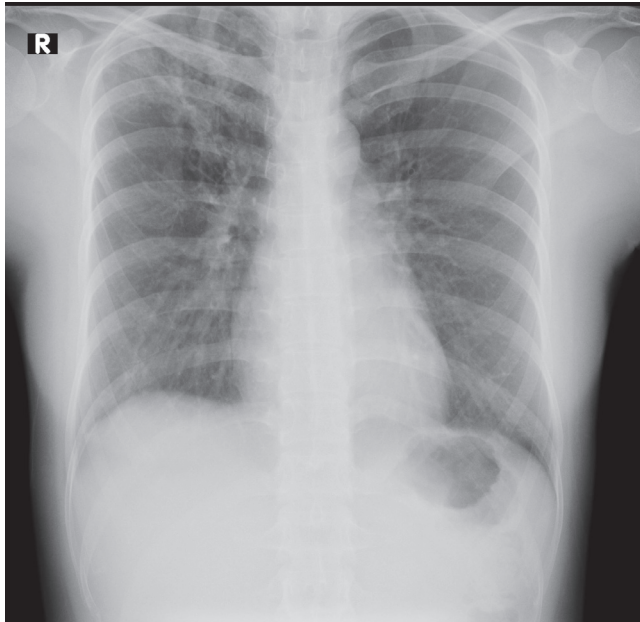
TB pada trakea lebih jarang, walaupun ada biasanya diikuti oleh penyakit bronkus. Umumnya TB lebih mengenai bagian distal dari trakea. Lesi saluran napas akibat dari ekstensi lokal dari infeksi dari kelenjar atau parenkim paru dan jarang dihubungkan dengan endobronkial atau *hematogenous dissemination* dari TB. Infeksi aktif tampak sebagai daerah irregular atau *smooth circumferential airways thickening and narrowing* (Pathak *et al.*, 2016).



Gambar 5.7 Proses TB yang luas pada kedua sisi paru ditandai dengan kavitas multipel pada kedua paru juga adanya tuberkuloma. (Koleksi Pribadi)



Gambar 5.8 Foto toraks pada pasien klinis TB didapatkan gambaran lesi noduler dengan *infiltrate* di sekitarnya sesuai dengan proses TB lesi minimal. (Koleksi Pribadi)



Gambar 5.9 Foto toraks ini menunjukkan adanya proses penyembuhan yang belum tuntas karena masih ada gambaran *infiltrate* selain fibrosis. Atau fibroinfiltrat pada puncak kanan. (Koleksi Pribadi)

4. Gambaran dari TB yang Aktif VS Tidak Aktif

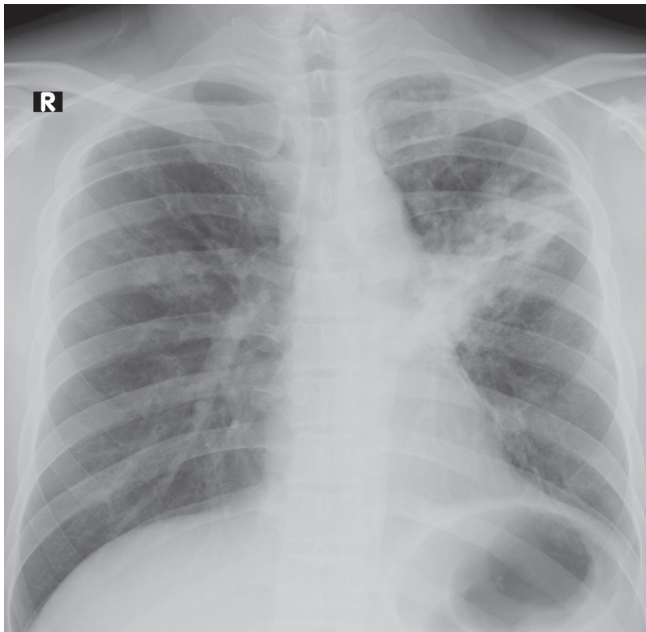
Infeksi aktif tampak sebagai darah yang reguler atau penebalan dari saluran udara yang bulat dan halus atau menyempit sering ditemani dengan adanya pembesaran kelenjar dan densitas yang seperti garis di dalam mediastinum. Stenosis saluran udara yang kronis dari *M. tuberculosis* karena fibrosis dan sering tidak disertai dengan tanda-tanda lain dari infeksi. Stenosis kronis dihubungkan dengan penebalan dinding yang lebih jarang dibandingkan infeksi yang akut. Jadi tanda-tanda kronis adalah adanya stenosis dari saluran udara (Bomanji *et al.*, 2015).

Umumnya infeksi TB menunjukkan gambaran sebagai nodul yang primer atau tuberkuloma. Tuberkuloma bisa terjadi karena TB primer maupun post-primer. Tuberkuloma dengan gambaran nodul yang bulat sering kali *circumscribe* tapi biasanya dengan tepi yang *speculated* dan lokasi umumnya di *upper lobe*. Nodul satelit yang kecil juga sering terlihat. Gambaran CT-scan dengan kontras menunjukkan *enhancement* atau

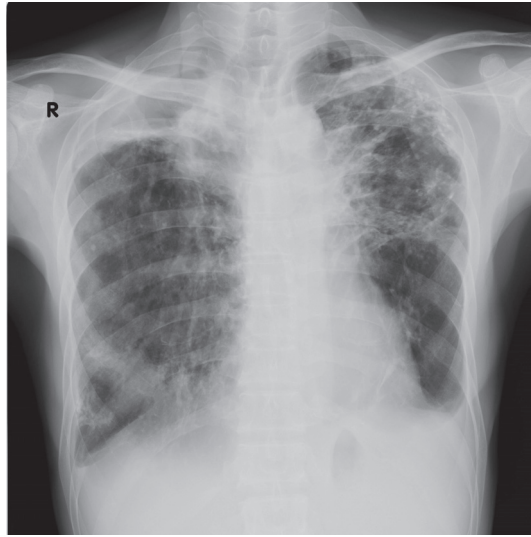
penyangatan di daerah tepi. Kalsifikasi juga sering terjadi (Bomanji *et al.*, 2015).

Sering kali ahli radiologi diminta pertimbangan mengenai apakah gambaran radiografi menunjukkan proses yang aktif dari TB. Umumnya lebih baik dilakukan perbandingan dengan foto yang sebelumnya untuk melihat perbandingan antara foto sebelum dan sesudah pengobatan. Biasanya aktivitas penyakit setelah pengobatan bagaimana dan bila setelah 6 bulan pengobatan gambaran masih sama maka dikatakan penyakitnya tidak aktif. Bila telah ditemukan kalsifikasi maka dinyatakan sudah tidak aktif (Bomanji *et al.*, 2015).

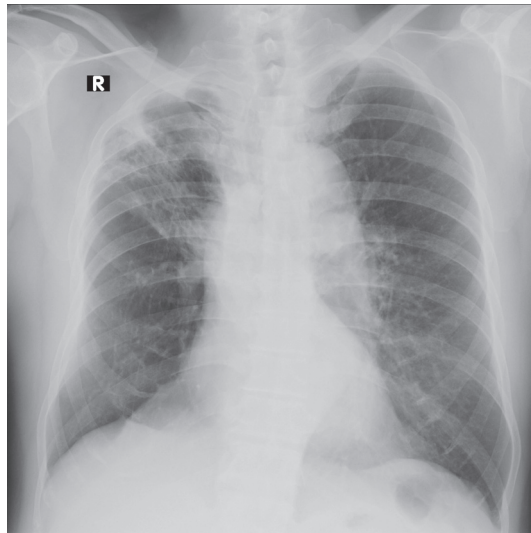
TB aktif ditandai dengan adanya konsolidasi, pola penyebaran endobronkial, pola minial, dan adanya kavitas. Pada HRCT nodul sentrilobular dan tanda-tanda *tree-in-bud* menunjukkan tanda TB aktif. Nodul ini dengan pengobatan akan menghilang. Kondisi lain yang menandai proses inaktif adalah bronkektasis, opasitas linier, dan adanya nodul terkalsifikasi (Nachiappan *et al.*, 2017).



Gambar 5.10 Pasien post-pengobatan TB pada foto toraks ini didapatkan *infiltrate* pada parahiler kanan dan fibrosis tebal pada parahiler kiri dengan tanda-tanda penarikan hemidiafragma ke atas. (Koleksi Pribadi)



Gambar 5.11 Pada foto toraks ini menunjukkan adanya fibrokalsifikasi pada *upper lobe* kiri dan kavitas disertai penebalan pleura apical paru kanan yang menarik trakea dan *main bronchus* kanan ke kanan atas. Tampak bekas efusi pleura di sebelah kiri. (Koleksi Pribadi)



Gambar 5.12 Pasien TB inaktif ditunjukkan dengan fibrosis pada paru kanan atas dengan penebalan pleura. *Main bronchus* kanan sedikit tertarik ke atas dan ada enfisema fokal pada basal paru kiri. (Koleksi Pribadi)

5. AIDS dan TB

AIDS adalah faktor mayor untuk perkembangan TB. Fenomena ini menunjukkan adanya hubungan bahwa HIV merupakan *enforce effect* fungsi makrofag dan rusaknya limfosit CD 4 keduanya merupakan mekanisme pertahanan tubuh dari inang dalam rangka melawan TB (Walker *et al.*, 2013).

Manifestasi radiografi pada pasien AIDS tergantung pada angka CD 4. Jika CD 4 masih bagus > 200.000 sel/mikroliter maka akan terdapat gambaran post-primer. Gambarnya mencakup konsolidasi di *upper lobe*, ada kavitasi dan nodul, tampak efusi *pleuran* dan limfadenopati. Jika CD 4 < 200.000 sel/mikroliter maka biasanya pola yang tampak mirip dengan TB primer. Tanda yang tampak termasuk konsolidasi yang dihubungkan dengan limfadenopati (Padyana *et al.*, 2012). Sering kali limfadenopati ini lebih dominan dan ditemukan pada CT scan dan pada gambaran *lymph node* terdapat *central attenuation* dengan *peripheral enhancement* setelah pemberian kontras. HRCT menunjukkan nodul dengan sentrilobular sering dengan *tree-in-bud sign*. Efusi pleura juga terjadi. Gambaran radiografi normal pada pasien dengan AIDS dan TB dan adanya perluasan *extrapulmonary* lebih sering dibandingkan pada pasien yang memiliki imunitas kompeten (Padyana *et al.*, 2012).

6. *M. bovis*

M. bovis digunakan pada pembuatan vaksin BCG (*Bacille Calmette-Guérin*). Digunakan sebagai pencegahan TB pada pasien-pasien risiko tinggi, juga digunakan pada simulasi imunitas pada kondisi khusus, khususnya pada karsinoma *bladder*. Sebenarnya, kuman ini tidak patogen bagi manusia. Namun, pada mereka yang memiliki *immunoopromise* (kekebalan tubuh rendah) kuman ini dapat menyebabkan penyakit yang luas. Biasanya akan bermanifestasi sebagai TB milier pada foto polos maupun HRCT (Luca & Mihaescu, 2013).

RINGKASAN

Diagnosis TB pada orang dewasa meliputi pemeriksaan fisik, pemeriksaan radiologis, pemeriksaan bakteriologis, dan pemeriksaan darah. Pada anak, diagnosis TB meliputi pemeriksaan gejala spesifik, uji tuberkulin, reaksi cepat BCG, foto rontgen dada, pemeriksaan mikrobiologi dan serologi,

serta respons terhadap pengobatan dengan OAT. *Imaging* berperan untuk menegakkan diagnosis TB pada anak dan dewasa. Terdapat beberapa jenis gambaran radiologi yang spesifik pada TB primer, TB primer progresif, TB post-primer, TB tidak aktif, dan TB pada pasien HIV.

DAFTAR PUSTAKA

- Arango, L., Brewin, A.W. & Murray, J.F. 1973. The Spectrum of Tuberculosis as Currently Seen in a Metropolitan Hospital. *Am Rev Respir Dis*, 108(4):805–12.
- Bhalla, A.S., Goyal, A., Guleria, R. & Gupta, A.K. 2015. Chest tuberculosis: Radiological review and imaging recommendations. *Indian J Radiol Imaging*, 25(3):213–25.
- Bomanji, J.B., Gupta, N., Gulati, P. & Das, C.J., 2015. Imaging in Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5:1–23.
- Burrill, J. William, C. J, Bain, *et al.*, 2007. Tuberculosis: A Radiologic Review. *RadioGraphics*, 27(5):1255–74.
- Fennelly, K.P. & Jones-López, E.C., 2015. Quantity and Quality of Inhaled Dose Predicts Immunopathology in Tuberculosis. *Front Immunol*, 6(313):1–13.
- Alberto L, García-Basteiro, Elisa Lopez-Varela, *et al.*, 2015. Radiological Findings in Young Children Investigated for Tuberculosis in Mozambique. *PLOS ONE*, 10(7):e0133338.
- Gengenbacher, M. & Kaufmann, S.H.E., 2012. Mycobacterium tuberculosis: Success through dormancy. *FEMS Microbiol Rev*, 36(3):514–432.
- Hunter, R.L. 2011. Pathology of Post-Primary Tuberculosis Of The Lung: an Illustrated Critical Review. *Tuberculosis (Edinb)*, 91(6):497–509.
- Indah, M. 2018. *Info Datin Tuberculosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi.
- Khan, P.Y. Khan, P. Y., Glynn, J. R., Fielding, K. L., *et al.* 2016. Risk factors for Mycobacterium tuberculosis infection in 2–4 yearolds in a rural HIV-prevalent setting. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 20(3):342–49.
- Kompala, T., Shenoi, S.V. & Friedland, G. 2013. Transmission of Tuberculosis in Resource-Limited Settings. *Curr HIV/AIDS Rep*, 10(3):1–15.
- Kumari, P. & Meena, L.S., 2014. Factors Affecting Susceptibility to Mycobacterium tuberculosis: a Close View of Immunological Defence Mechanism. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 174:2663–73.

- Kwong, J.S., Carignan, S., Kang, E.-Y., *et al.* 1996. Miliary tuberculosis. Diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest*, 110(2):339–42.
- Leung, A.N. 1999. Pulmonary Tuberculosis: The Essentials. *Radiology*, 210(2).
- Luca, S. & Mihaescu, T. 2013. History of BCG Vaccine. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*, 8(1):53–58.
- Nachiappan, A.C. Rahbar, K, Shi, X. *et al.* 2017. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *RadioGraphics*, 37(3): 777–794.
- Padyana, M., V. Bhat, R., Dinesha, M. & Nawaz, A. 2012. HIV-Tuberculosis: a Study of Chest X-Ray Patterns in Relation to CD4 Count. *N Am J Med Sci*, 4(5):221–25.
- Pathak, V., Shepherd, R.W. & Shojaee, S. 2016. Tracheobronchial tuberculosis. *Journal of Thoracic Disease*, 8(12):3818–25.
- Percival, S.L. & Williams, D.W. 2014. Mycobacterium. Dalam *Microbiology of Waterborne Diseases*. 2nd ed. pp.177-207. Disunting oleh S.L. Percival *et al.* Cambridge: Academic Press.
- Safithri, F. 2011. Diagnosis TB Dewasa dan Anak Berdasarkan ISTC (International Standard for TB Care). *Saintika Medika: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga*, 7(15):57–67.
- Schneider, E. 2005. Tuberculosis Among American Indians and Alaska Natives in the United States, 1993–2002. *Am J Public Health*, 95(5): 873–80.
- Stead, W.W., Senner, J.W., Reddick, W.T. & Lofgren, J.P. 1990. Racial Differences in Susceptibility to Infection by Mycobacterium tuberculosis. *N Engl J Med*, 322:422–27.
- Van Dyck, P., Vanhoenacker, F.M., Van den Brande, P. & De Schepper, A.M. 2003. Imaging of pulmonary tuberculosis. *European Radiology*, 13(8): 1771–85.
- Vozoris, N.T., Seemangal, J. & Batt, J., 2014. Prevalence, screening and treatment of latent tuberculosis among oral corticosteroid recipients. *European Respiratory Journal*, 44(5):1373–75.
- Walker, N.F., Meintjes, G. & Wilkinson, R.J., 2013. HIV-1 and the immune response to TB. *Future Virology*, 8(1):57–80.
- Weber, A., Bird, K. & Janower, M., 1968. Primary tuberculosis in childhood with particular emphasis on changes affecting the tracheobronchial tree. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 103(1):123–32.

Diagnosis Patologi Anatomi pada Infeksi Tuberkulosis

Nilu Kurniasari, Anny Setijo Rahaju Alphania Rahniayu

PENDAHULUAN

Infeksi *Tuberkulosis* dapat terjadi pada regio pulmoner maupun ekstrapulmoner, dan masing-masing lokasi memerlukan pendekatan diagnostik patologi yang berbeda. Secara umum, diagnosis patologi pada infeksi *Tuberkulosis* dapat melalui pemeriksaan sitologi dan pemeriksaan histopatologi. Dalam bab ini akan dibahas pemanfaatan Patologi Anatomi dalam mendukung penegakan diagnosis Tuberkulosis.

SITOLOGI

Pemeriksaan sitologi adalah pemeriksaan morfologi sel yang dapat dilakukan dengan 4 macam cara pengambilan sampel, yaitu sitologi eksfoliatif, sitologi abrasif, sitologi aspiratif, dan sitologi intraoperatif (Koss, 2006). Pada diagnosis Tuberkulosis, teknik sampling yang paling sering digunakan adalah sitologi eksfoliatif dan sitologi aspiratif. Sitologi eksfoliatif adalah pemeriksaan morfologi sel-sel yang terlepas secara spontan dari pelapis organ ke dalam rongga tubuh. Pelepasan spontan ini merupakan proses normal yang terjadi secara konstan (Koss, 2006). Pada infeksi Tuberkulosis, sampel sitologi eksfoliatif dapat diambil dari bahan sputum, cairan pleura, *ascites*, *pericard*, cairan sendi dan lain sebagainya,

yang diambil dengan cara pungsi menggunakan jarum. Agar morfologi sel tetap sama seperti saat di dalam tubuh, maka diperlukan fiksasi yang adekuat menggunakan *ethyl alcohol* (ethanol) 50% dengan perbandingan 1: 1. Cairan yang mengandung kadar mukus tinggi misalnya sputum dan cairan bronchus hanya dapat bertahan tanpa fiksasi selama 12-24 jam dalam lemari es, sedangkan cairan yang mengandung kadar protein tinggi, misalnya cairan pleura, *ascites* dan *pericard* dapat bertahan selama 24 sampai 48 jam tanpa fiksasi dan di luar lemari es (Koss, 2006).

Diagnosis definitif dari *Tuberculous pleural effusion* (TPE) adalah didapatkan *Mycobacterium tuberculosis* pada spesimen sputum, cairan pleura atau biopsi pleura. Adanya granuloma pada pleura parietalis atau peningkatan konsentrasi adenosine deaminase (ADA) atau interferon- γ pada cairan pleura dapat menjadi diagnosis presumtif dengan korelasi klinis yang adekuat. Pemeriksaan bakteri tahan asam (BTA) pada dan kultur dari spesimen sputum memberikan hasil yang jauh lebih baik daripada pulasan BTA pada spesimen efusi pleura, karena pada individu yang imunokompeten hampir selalu negatif hasilnya kecuali pasien tersebut mengalami *tuberculous empyema* (Zhai, 2016).

Pemeriksaan sitologi untuk tuberkulosis ekstrapulmoner paling sering dilakukan pada pembesaran kelenjar getah bening (PKGB) leher melalui prosedur *Fine Needle Aspiration Cytology* (FNAC). Prosedur FNAC merupakan prosedur pemeriksaan sitologi abrasif yang praktis dengan menggunakan jarum halus untuk memperoleh sel-sel dari jaringan abnormal. Bahan aspirat tersebut kemudian dibuat hapusan pada *object glass* serta dilakukan fiksasi dan pewarnaan. Apabila fiksasi menggunakan air-drying maka diikuti dengan pewarnaan jenis *Rowanowsky* antara lain *MGG*, *Jenner-Giemsa*, *Wright* ataupun *Diff-Quik*, sedangkan bila dilakukan fiksasi dengan alkohol 95% dilanjutkan dengan pewarnaan *Papanicolaou* atau *Hematoxylin* dan *eosin* (Miliauskas, 2012).

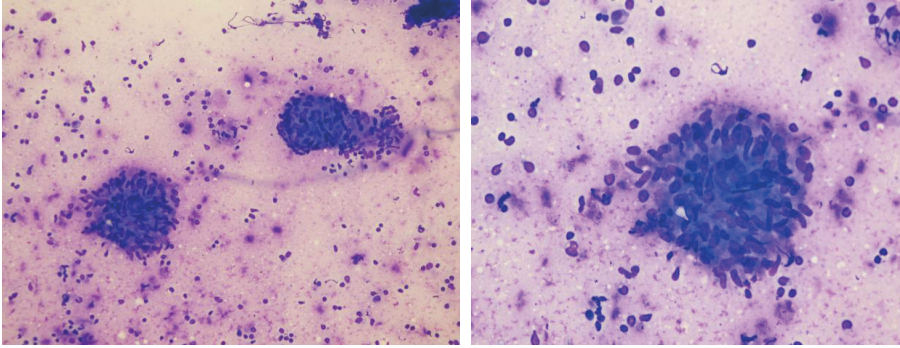
Berbagai jaringan abnormal dapat dilakukan pemeriksaan FNAC, baik suatu keganasan maupun reaksi inflamasi. Pada level primer FNAC dapat digunakan sebagai *triage* dalam menentukan apakah limfadenopati tersebut berisiko rendah atau tinggi untuk kecurigaan terhadap suatu penyakit yang spesifik. Metode ini kurang invasif, biaya lebih rendah, dan memberikan hasil yang lebih cepat untuk menentukan apakah tindakan selanjutnya hanya observasi, memberi antibiotik, atau merujuk ke spesialis yang terkait (Miliauskas, 2012).



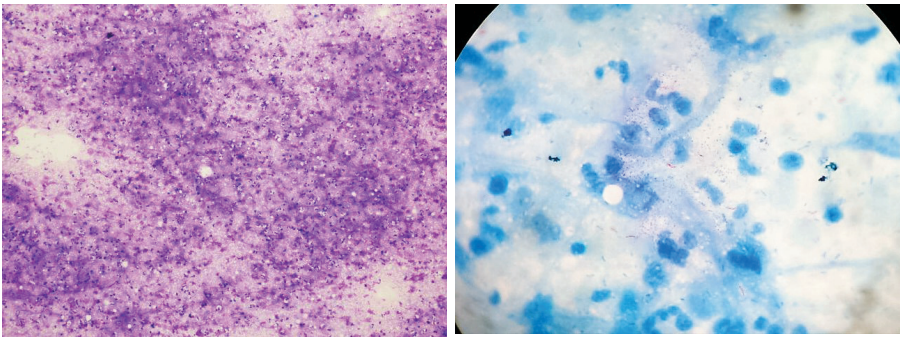
Gambar 6.1 (a) pemeriksaan FNAC dilakukan pada kasus limfadenopati. (b) spesimen FNAC diteteskan pada *object glass* kemudian dilakukan pulasan MGG (koleksi Departemen Patologi Anatomi FK Unair).

Gambaran mikroskopis Tuberkulosis kelenjar getah bening menunjukkan gambaran sel-sel epithelioid dapat terlihat jelas pada sediaan FNA. Sel epithelioid memiliki inti yang memanjang menyerupai sol sepatu atau *boomerang*. Kromatin inti bergranula halus tampak pucat. Sitoplasma pucat, tanpa batas yang nyata. Se-sel epithelioid tersusun dalam kelompok, serta kelompok-kelompok besar menyerupai granuloma pada potongan jaringan. Beberapa sel datia Langhans dapat dijumpai, namun tidak jarang tidak didapatkan. Demikian pula bahan nekrotik, dapat tidak dijumpai namun juga sering didapatkan. Nekrosis dapat berupa fibrinoid maupun kaseosa dengan gambaran granular tampak eosinophilic, dan sering diantaranya tidak tampak sel-sel. Apabila bahan aspirasi hanya mengandung matriks nekrosis saja akan menjadi sulit dalam membuat diagnosis, sehingga disarankan untuk lanjutan dengan pulasan *Ziehl Neelsen*.

Granuloma disertai bahan nekrosis kaseosa merupakan tanda yang khas suatu tuberkulosis kelenjar getah bening, namun demikian dapat pula dijumpai gambaran granuloma pada kasus-kasus yang lain. Granuloma disertai nekrosis juga didapatkan pada infeksi jamur (Delyuzar, 2018). Granuloma tanpa adanya bahan nekrosis juga dapat dijumpai pada Sarcoidosis, granuloma reaksi benda asing, Brucellosis, Chron's Disease, Leishmaniasis, Lepre, *Cat scratch disease*, Lymphogranuloma Venereum pada kelenjar getah bening inguinal, Coryne bacterium, Toxoplasmosis, dan lainnya (Miliauskas, 2012).



Gambar 6.2 (a) & (b) sel-sel epitheloid membentuk granuloma pada sediaan FNA TB kelenjar getah bening (koleksi Departemen Patologi Anatomi FK Unair).



Gambar 6.3 (a) Area nekrosis caseosa berwarna eosinofilik pada sediaan FNA TB kelenjar getah bening. (b) Pulasan ZN pada area nekrosis menunjukkan kuman BTA berwarna merah berbentuk batang. Pasien ini juga menderita TB paru (koleksi Departemen Patologi Anatomi FK Unair).

Lymphadenitis Tuberculosis (LTB) memiliki beberapa gambaran unik, yaitu, infeksinya secara alami adalah *paucibacillary* (Gautam *et al.*, 2018) (Mirza *et al.*, 2003) organismenya cenderung mengumpul dan seringkali tidak menyebar secara merata. (*Studentconsult, no date*).

FNAC adalah metode yang sederhana dan *cost effective* untuk mendiagnosis lymphadenitis Tuberculosis dengan sensitivitas 92,50%, spesifisitas 96,49%, akurasi (94,85%), *positive predictive value* 94,87%, dan *negative predictive value* 94.83% dibandingkan dengan *gold standard* PCR (Science, 2018). Meskipun terdapat sejumlah keterbatasan, FNAC yang dilanjutkan dengan pemeriksaan Ziehl-Neelsen merupakan pilihan pertama dalam tata laksana diagnosis kasus-kasus limfadenopati di negara dengan

prevalensi tuberkulosis yang tinggi. Keterbatasan FNAC dapat diakibatkan oleh (1) *sampling* atau *technical error*, dimana aspirasi belum mencapai target. Dengan riwayat klinis yang jelas, maka disarankan untuk mengulang FNAB agar mendapat *sampel* yang representatif, (2) aspirat yang purulen atau mengandung material kaseosa pada kasus metastasis *squamous cell carcinoma*, yang menyerupai nekrosis kaseosa pada tuberkulosis. Disarankan untuk mengulangi FNAC pada area perifer agar mendapatkan sel tumor dan menghindari area nekrosis di bagian tengah, (3) area kelenjar getah bening yang mengandung tuberkulosis sangat terbatas atau fokal. Disarankan untuk dilakukan pemeriksaan histopatologi dari biopsi terbuka agar dapat menilai arsitektur dengan optimal. (Chand *et al.*, 2014).

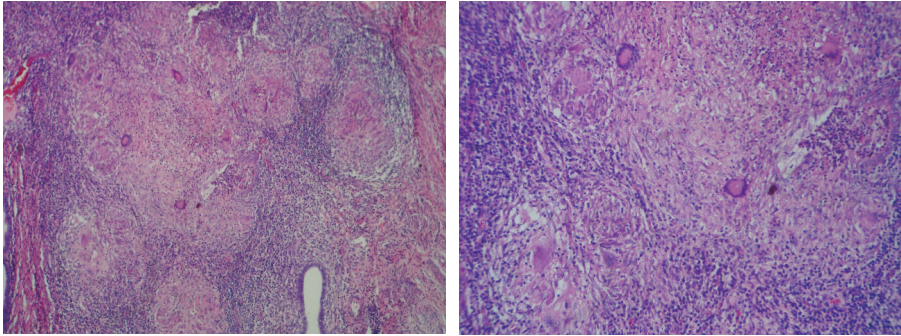
HISTOPATOLOGI

Histopatologi adalah pemeriksaan mikroskopis pada jaringan biologis untuk melihat kelainan pada sel secara morfologi. Pulasan standar yang rutin digunakan adalah *Hematoxylin Eosin*. Pada dugaan Tuberkulosis bisa dilanjutkan dengan pulasan ZN. Bahan yang diambil bisa berasal dari biopsi atau operasi.

Seperti disampaikan di sebelumnya, diagnosis definitif pada TPE diperoleh jika didapatkan *Mycobacterium tuberculosis* pada spesimen sputum atau pleura dan/atau didapatkan granuloma epithelioid atau granuloma dengan nekrosis kaseosa pada biopsi pleura. Studi oleh Zhai *et al* menyebutkan bahwa prosedur *thoracoscopy* dengan biopsi pleura memberikan hasil yang diagnostik pada 99,1% pasien dengan adanya gambaran histologi sebagai berikut: (i) bakteri tahan asam (BTA); (ii) granuloma dengan nekrosis kaseosa; (iii) granuloma epithelioid tanpa adanya lesi granulomatik lain (Zhai, 2016).

Secara mikroskopis tampak *granulomatous inflammation*, dengan pembentukan *tubercle*, *soft* maupun *hard-tubercle*, yang terdiri kumpulan sel epithelioid, dikelilingi oleh sel limfosit (disebut granuloma), terdapat nekrosis kaseosa ditengahnya (pada *soft tubercle*), sel datia Langhans. Penelitian oleh Gad *et al* membandingkan pemeriksaan histopatologi limfadenopati dari 100 sampel, hanya 3 spesimen yang positif pada pulasan ZN dan 9 spesimen yang positif pada pemeriksaan *fluorescent*, sehingga pemeriksaan histopatologi pada limfadenopati dianggap sebagai metode yang sesuai untuk diagnosis Tuberkulosis dan bila gambarannya tidak khas,

disarankan untuk konfirmasi dengan PCR sebelum melaporkan hasil yang negatif (McAdam, 2013) (Gad et al, 2011).



Gambar 6.4 (a) & (b) Gambaran histopatologi granuloma epithelioid, sel datia Langhans dan sebaran limfosit membentuk *hard tubercle* pada TBC usus (koleksi Departemen Patologi Anatomi FK Unair).

SIMPULAN

Tuberkulosis dapat terjadi pada berbagai organ, utama adalah paru, namun juga bisa mengenai organ lain. Penegakan diagnosis tuberkulosis dapat menggunakan pemeriksaan sitologi dan pemeriksaan histopatologi.

DAFTAR PUSTAKA

- Chand, P, Dogra, R, Chauhan, N, Gupta, R, Khare, P. 2014. Cytopathological Pattern of Tubercular Limfadenopati on FNAC : Analysis of 550 Consecutive Cases. doi: 10.7860/JCDR/2014/9956.4910.
- Delyuzar, Z Amir, L Kusumawati. 2018. ' Cytological diagnostic of lymphadenitis tuberkulosis by eosinophilic material 'IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. 125 012049.
- D Suryadi, Delyuzar, and Soekimin. 2018. 'Diagnostic accuracy of tuberculous lymphadenitis fine needle aspiration biopsi confirmed by PCR as gold standard ' IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. 125 012048.
- Gad, H, Ahmed, E.K, Nassar, A.S, Ginawi, I. 2011. 'Screening for Tuberkulosis and Its Histological Pattern in Patients with Enlarged Lymph Node', 2011. doi: 10.4061/2011/417635.

- Gautam, H, Agrawal, S.K, Verma, S.K, Singh, U.B. 2018. 'Cervical Tuberculous Lymphadenitis : Clinical Profile and Diagnostic Modalities', pp. 7–11. doi: 10.4103/ijmy.ijmy.
- Koss, L.G. 2006. ' Diagnostic Cytology: Its Origins and Principles, in/Koss, L.G, Melamed, M.R (ed) Diagnostic cytology and its histopathologic bases ', 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, Pennsylvania 19106 USA pp.9-14
- McAdam, A.J., Milner, D.A., Sharpe, A.H. 2013. 'Infectious Disease' in Robbins Basic Pathology, 9th ed. Pennsylvania; Elsevier Saunders; 12: pp 494-499.
- Miliauskas, J. 2012. 'Lymp node', in Orell (ed), Sterret, Wittaker, Fine Needle Aspiration Cytology, fifth ed, Elsevier Saunders.; 77-88
- Mirza, S, Restrepo BI, Mccormick JB, Fisher-hoch SP. 2003. 'Diagnosis Of Tuberkulosis Lymphadenitis Using A Polymerase Chain Reaction On Peripheral Blood Mononuclear Cells', 69(5), Pp. 461–465.
- Zhai, K, Lu, Y, Shi, H. 2016. 'Tuberculous pleural effusion', 8(4), pp. 486–494. doi: 10.21037/jtd.2016.05.87.

Pencegahan dan Pengendalian Infeksi TB di Layanan Kesehatan

Arief Bakhtiar

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih tetap mengukuhkan diri sebagai permasalahan kesehatan secara global dan masih merupakan penyebab utama kematian dari kelompok mikroorganisme infeksius tunggal. Lebih dari 10 juta kasus baru per tahun dan kurang dari dua pertiga kasus yang dilaporkan. Angka kematian global akibat TB sudah mengalami penurunan sebesar 42% antara tahun 2000 hingga 2017 dan angka insiden TB global sudah menurun 1,5%, namun masih diperlukan upaya yang lebih kuat lagi untuk akselerasi kemajuan dalam rangka mencapai tujuan *End TB* sesuai misi WHO (WHO, 2018; WHO, 2015). Salah satu target dari *sustainable development goals* (SDGs) pada periode 2015–2030 adalah “*end the global TB epidemic*” dengan harapan bisa menurunkan kematian akibat TB sebesar 90% dan menurunkan insiden TB sebesar 80% pada tahun 2030. China, India, dan Indonesia menduduki tiga besar negara dengan jumlah kasus TB terbanyak (WHO, 2019).

Kemiskinan pada berbagai kelompok masyarakat, perubahan demografik karena bertambahnya penduduk dunia yang disertai dengan perubahan struktur umur kependudukan, besarnya masalah kesehatan lain seperti gizi buruk, merokok dan diabetes, serta dampak pandemi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan beberapa hal yang turut berperan sebagai penyebab utama beban masalah TB (Subuh *et al.*, 2014).

TB dapat mengenai setiap orang, namun beberapa populasi tertentu mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk terinfeksi TB dan berkembang menjadi sakit TB. Populasi tersebut meliputi orang dengan infeksi HIV, petugas kesehatan dan kelompok yang tinggal dalam lingkungan berisiko tinggi dalam penularan *Mycobacterium tuberculosis*. Data TB secara global pada tahun 2017 menunjukkan bahwa 920.000 insiden TB terjadi pada orang dengan HIV dan estimasi kematian sekitar 300.000 pada populasi ini. Hasil laporan juga menunjukkan bahwa terjadi sekitar 9.299 kasus TB terjadi pada petugas kesehatan di 60 negara. Derajat penularan *M. tuberculosis* pada petugas kesehatan disebutkan mencapai dua kali lipat daripada penularan pada populasi umum (WHO, 2019).

Sekitar 75% penderita TB merupakan usia produktif (15–50 tahun) dan perkiraan hilangnya waktu produktif ekonomi penderita TB adalah sekitar 3–4 bulan sehingga perkiraan kehilangan pendapatan tahunan rumah tangga adalah sebesar 20–30%. Selain merugikan secara ekonomis, TB juga memberikan dampak sosial di masyarakat (WHO, 2018).

DEFINISI

Pada dasarnya, penyakit ini dapat dicegah dan disembuhkan. Penularan tuberkulosis dapat melalui berbagai cara, namun *airborne transmission* merupakan rute yang paling sering. Sehubungan dengan hal tersebut maka perlu kiranya seperangkat prosedur untuk mengontrol penularan dan penyebaran TB, khususnya di lingkungan rumah sakit dan pelayanan kesehatan. Intervensi dengan strategi DOTS ke dalam pelayanan kesehatan dasar (puskesmas) telah dilakukan sejak tahun 1995. Khusus untuk institusi pelayanan rumah sakit dan Balai Kesehatan Paru Masyarakat (BKPM)/ Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) yang sekarang ini sudah banyak berganti nama menjadi Rumah Sakit Paru, intervensi baru dilakukan secara aktif sejak tahun 2000. Di waktu lampau, penyebaran infeksi TB cenderung diabaikan, tetapi seiring dengan berkembangnya kasus TB resistan dengan kematian yang tinggi, terlebih lagi dengan adanya ko-infeksi TB-HIV, pencegahan dan pengendalian infeksi TB dalam tingkat fasilitas pelayanan kesehatan harus diperhatikan. Setiap fasilitas Yankes hendaknya menjalankan kebijakan-kebijakan untuk mengendalikan dan mencegah penularan infeksi TB (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2012).

Peningkatan kasus TB resistan obat merupakan tantangan tersendiri apalagi saat ini kasus TB resistan primer yang diduga berasal dari penularan pasien TB resistan obat semakin banyak. Memutuskan rantai siklus penularan *M. tuberculosis* merupakan hal yang sangat krusial dalam mencapai target global *to end the TB endemic*. Untuk mencapai hal tersebut, diperlukan suatu intervensi khusus yang mempermudah penemuan kasus TB secara cepat lalu mencegah penularan antar individu dengan cara menurunkan konsentrasi percik reinkulasi infeksius, penapisan pada individu yang memiliki risiko tinggi termasuk petugas kesehatan, dan mengurangi waktu pajanan dengan individu. Hal tersebut merupakan inti dari pencegahan dan pengendalian infeksi TB (WHO, 2019).

PENULARAN TUBERKULOSIS (APEC 2018)

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis*. Sebagian besar kuman TB menyerang paru tetapi dapat juga mengenai organ tubuh lainnya. Penyakit ini menyebar dan ditularkan melalui udara ketika orang yang terinfeksi TB paru batuk, bersin, berbicara, atau meludah (WHO, 2015).

Kuman penyebab tuberkulosis adalah kuman aerob yang dapat hidup terutama di paru atau di berbagai organ tubuh yang lainnya yang mempunyai tekanan parsial oksigen yang tinggi. Kuman ini juga mempunyai kandungan lemak yang tinggi pada membran selnya sehingga menyebabkan bakteri ini menjadi tahan terhadap asam dan pertumbuhan dari kumannya berlangsung dengan lambat. (WHO, 2015).

Secara umum, sifat kuman TB (*Mycobacterium tuberculosis*) dipaparkan oleh Irianti *et al.* (2016) sebagai berikut.

1. Bakteri berbentuk batang ini bersifat nonmotil (tidak dapat bergerak sendiri) dan memiliki panjang 1–4 μm dan lebar 0,3–0,56 μm .
2. Bersifat tahan asam dalam pewarnaan dengan metode Ziehl Neelsen.
3. Memerlukan media khusus untuk biakan, antara lain Lowenstein Jensen, Ogawa.
4. Kuman nampak berbentuk batang berwarna merah dalam pemeriksaan di bawah mikroskop.
5. Tahan terhadap suhu rendah sehingga dapat bertahan hidup dalam jangka waktu lama pada suhu antara 4 sampai minus 70 derajat Celcius.

6. Kuman sangat peka terhadap panas, sinar matahari dan sinar ultraviolet.
7. Paparan langsung terhadap sinar ultraviolet, sebagian besar kuman akan mati dalam waktu beberapa menit.
8. Dalam dahak pada suhu antara 30–37 derajat Celcius. akan mati dalam waktu lebih kurang 1 minggu.
9. Kuman dapat bersifat *dormant* (“tidur”/tidak berkembang).

Sumber penularan adalah pasien TB BTA positif melalui percik renik dahak yang dikeluarkan. Penularan TB terjadi melalui udara (*airborne*) yang menyebar melalui percik renik (*droplet nuclei*) yang dapat bertahan beberapa jam di udara. Namun, bukan berarti bahwa pasien TB dengan hasil pemeriksaan BTA negatif tidak mengandung kuman dalam dahaknya. Hal tersebut bisa saja terjadi oleh karena jumlah kuman yang terkandung dalam contoh uji \leq dari 5 000 kuman/cc dahak sehingga sulit dideteksi melalui pemeriksaan mikroskopis langsung. Pasien TB dengan BTA negatif juga masih memiliki kemungkinan menularkan penyakit TB. Tingkat penularan pasien TB BTA positif adalah 65%, pasien TB BTA negatif dengan hasil kultur positif adalah 26% sedangkan pasien TB dengan hasil kultur negatif dan foto toraks positif adalah 17%. (WHO, 2018).

Infeksi akan terjadi apabila orang lain menghirup udara yang mengandung percik renik dahak yang infeksius tersebut. Pada waktu batuk atau bersin, pasien menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*/percik renik). Sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3.000 percikan dahak. Respons imun terbentuk antara 2–10 minggu setelah infeksi. (WHO, 2018).

Beberapa keadaan terkait TB paru yang dapat meningkatkan risiko penularan sebagaimana yang telah dijelaskan oleh WHO (2018) sebagai berikut.

1. Batuk produktif.
2. BTA positif.
3. Kavitas.
4. Tidak menerapkan etika batuk (tidak menutup hidung atau mulut saat batuk dan bersin).
5. Tidak mendapat OAT.
6. Dilakukan tindakan intervensi (induksi sputum, bronkoskopi, dan *suction*).

WHO (2018) juga menjelaskan faktor yang memengaruhi penularan TB sebagai berikut.

1. Frekuensi kontak langsung.
2. Lama kontak.
3. Kontak dengan pasien yang belum terdiagnosis dan belum diobati.
4. Ventilasi yang tidak memadai.
5. Status bakteriologis sumber penular.

PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN INFEKSI TB

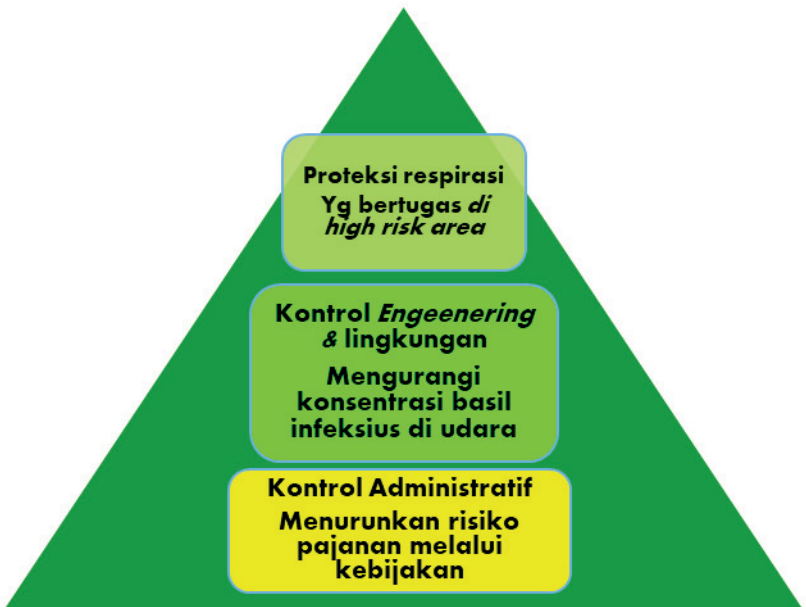
Rekomendasi global untuk pencegahan infeksi TB pada awalnya diterbitkan WHO baru pada tahun 1999, yakni mengenai pencegahan dan pengendalian infeksi pada fasilitas Yankes, lalu diperbaiki pada tahun 2003 dengan penambahan komponen screening dan perlindungan petugas kesehatan. Lalu diterbitkan edisi revisi tahun 2009 dengan penambahan aktivitas manajerial dalam pencegahan dan pengendalian infeksi TB. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2012 telah menerbitkan Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Tuberkulosis di Fasilitas Layanan Kesehatan (USAID, 2010) Tidak dapat dipungkiri bahwa rekomendasi ini semakin diinisiasi oleh peningkatan kasus TB di dunia yang disertai dengan aneka variabel lain, seperti peningkatan TB resistan obat, HIV, disrupsi sistem kesehatan di negara berkembang, dan peningkatan *noncommunicable-diseases*. Meskipun implementasi pencegahan dan pengendalian infeksi TB dapat menurunkan risiko penyebaran *M. tuberculosis*, namun penerapan secara rutin dan sistematis karena tergantung atas ketersediaan sumber daya setempat (WHO, 2019).

Langkah-langkah pencegahan dan pengendalian infeksi secara efektif merupakan bagian yang kritis pada kualitas layanan kesehatan pada masyarakat dan harus terintegrasi dengan penjaminan kesehatan masyarakat. Implementasi panduan PPI TB memerlukan pemahaman terhadap keterkaitan tiga tingkat hierarki pencegahan dan pengendalian infeksi. Implementasi panduan dan rekomendasi ini memerlukan suatu upaya untuk mempromosikan dan melindungi hak-hak pasien, komunitas pasien dan penyedia layanan (WHO, 2019).

Hierarki PPI-TB berdasar panduan WHO (2019) terdiri 3 pilar sebagai berikut.

1. Pengendalian administratif.
2. Pengendalian lingkungan.
3. Proteksi respirasi.

Jika digambarkan dalam bentuk gambar, hierarki tersebut akan tampak sebagaimana pada Gambar 7.1.



Gambar 7.1 Hierarki Pencegahan dan Pengendalian Infeksi TB (WHO, 2019)

PENGENDALIAN ADMINISTRATIF

Administrative controls atau pengendalian administratif merupakan komponen pertama dan yang utama dalam strategi PPI TB. Hal-hal yang termasuk dalam bagian pengendalian administratif ini meliputi 5 rekomendasi Kemenkes (2012) dan WHO (2019) yang diuraikan sebagai berikut.

1. Rekomendasi 1: *Triage*
Melakukan *triage* dalam konteks ini adalah melakukan skrining awal pada individu yang datang ke layanan kesehatan dengan gejala

atau memiliki tanda-tanda TB aktif. Identifikasi secara cepat dapat meminimalkan kontak penderita tersangka TB dengan orang lain, antara lain transmisi terhadap petugas kesehatan, pengunjung pasien atau transmisi terhadap pasien yang lain. Pemberlakuan sistem *triage* merupakan hal vital untuk dilaksanakan terutama pada lokasi tempat berkumpul yang mempunyai risiko tinggi terjadinya transmisi kuman TB selain rumah sakit antara lain penjara, tempat rehabilitasi, panti jompo. Salah satu implementasi agenda tersebut adalah sistem *fast-track*, yakni individu yang bergejala batuk ≥ 2 minggu, dalam investigasi TB atau sakit TB, terutama yang belum dapat pengobatan atau sedang dalam fase intensif, diprioritaskan untuk mendapat layanan dengan tujuan agar segera terdiagnosis dan diberikan terapi juga agar tidak terlalu lama terjadi kontak dengan individu lain (Kemenkes 2012; WHO, 2019).

2. Rekomendasi 2: Separasi

Memberlakukan pemisahan/separasi respirasi atau isolasi pada individu terduga atau yang terdiagnosis tuberkulosis. Mereka yang terduga atau terdiagnosis tersebut harus dipisahkan dengan pasien lain. Pada *setting* rawat jalan, mereka harus dalam ruang tunggu yang berventilasi baik serta harus diberi masker bedah atau *tissue* untuk menutup mulut dan hidung pada saat menunggu. Pasien yang menjalani rawat inap ditempatkan dalam ruang isolasi minimal dengan spesifikasi 12 atau lebih ACH (*air changes per hour*). Rekomendasi terakhir jika sumber daya memadai, dapat menggunakan ruangan bertekanan negatif dengan HEPA Filter (*high efficiency particulate air*) (Kemenkes 2012; WHO, 2019).

3. Rekomendasi 3: Pengobatan sedini mungkin

Pemberian terapi TB sedini mungkin secara efektif pada individu yang sudah didiagnosis sakit TB. Untuk mempercepat pelayanan, pemeriksaan diagnostik TB sebaiknya dilakukan di tempat pelayanan itu. Apabila layanan tersebut tidak tersedia, fasilitas tersebut perlu membina kerja sama yang baik dengan sentra diagnostik TB untuk merujuk/melayani pasien dengan gejala TB secepat mungkin. Selain itu, fasilitas yang bersangkutan perlu mempunyai kerja sama dengan sentra pengobatan bagi pasien yang terdiagnosis TB (Kemenkes 2012; WHO, 2019).

4. Rekomendasi 4: *Respiratory Hygiene*

Respiratory hygiene termasuk memberikan edukasi mengenai etika batuk pada individu yang diduga atau yang didiagnosis TB, yaitu dengan menutup hidung dan mulut ketika sedang batuk atau bersin

dengan menggunakan masker bedah atau tisu untuk mencegah terjadinya aerosol yang mengandung basil tuberkulosis. Jika dalam keadaan terpaksa tidak membawa saputangan/tissue/masker, mulut, dan hidung dapat ditutupi dengan menggunakan lengan atas bagian dalam atau tangan. Tentu saja harus segera mencuci tangan/*hand hygiene* jika menutupinya menggunakan tangan. Penggunaan masker bedah mempunyai kekurangan jika pasien mempunyai kondisi penyakit berat (Kemenkes 2012; WHO, 2019).

PENGENDALIAN LINGKUNGAN

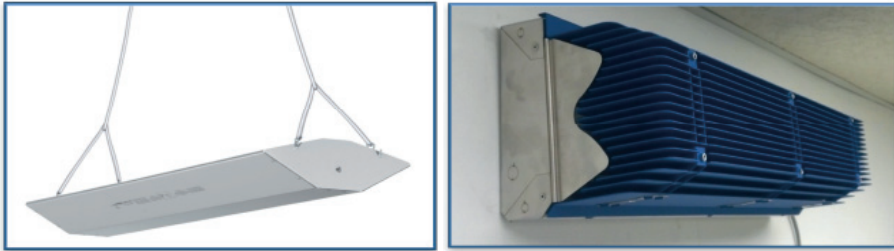
Prinsip dasar pengendalian lingkungan adalah dilusi, filtrasi, dan desinfeksi. Pengendalian lingkungan mempunyai tujuan untuk mengurangi konsentrasi percik renek (*droplet nuclei*) infeksius dalam udara. Terdapat dua rekomendasi pokok yang termasuk dalam pengendalian lingkungan ini adalah sebagai berikut.

1. Rekomendasi 1: Ultraviolet

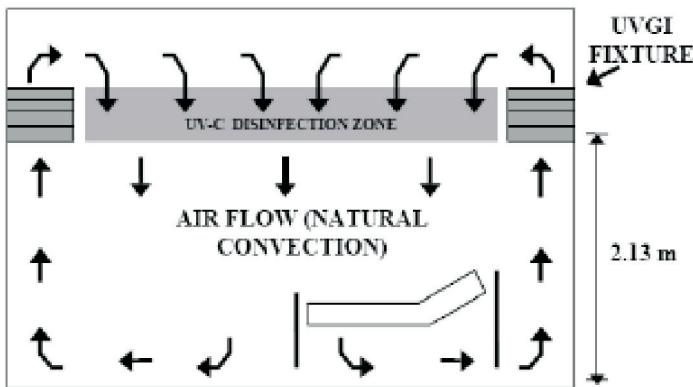
Penggunaan *upper-room germicidal ultraviolet (GUV) systems*, yakni penggunaan sinar UVC yang sumbernya diletakkan di bagian atas ruangan untuk meminimalkan pajanan sinar UV di area dalam ruangan yang digunakan aktivitas sehari-hari. UV-C adalah radiasi ultraviolet yang bersifat *germicidal* dengan panjang gelombang antara 280 nm dan 100 nm. Sistem ini disarankan penggunaannya dalam setting layanan kesehatan dan sulit jika diaplikasikan dalam *setting* rumah tangga. Penggunaan GUV dapat menurunkan risiko relatif infeksi TB hingga sebesar 72,9% (WHO, 2018).

Efektivitas *upper-room GUV* akan banyak bergantung pada proses pencampuran udara antara bagian atas ruangan dan bagian bawah ruangan. Efikasi *upper-room GUV* untuk menimbulkan efek protektif yang diharapkan terhadap transmisi kuman TB akan dicapai apabila tingkat kelembapan udara ruangan < 70%. Jika menggunakan sistem *upper-room GUV* ini, ventilasi yang digunakan sebaiknya hingga 6 ACH, sebab jika di atas 6 ACH, efektivitas sterilisasi menjadi berkurang karena waktu pajanan bakteri lebih singkat (WHO, 2019).

Gambar 7.3 berikut menunjukkan skema pemasangan *upper-room GUV* dalam ruangan.



Gambar 7.2 Macam-macam bentuk sumber sinar UV (USAID, 2017)



Gambar 7.3 Skema penempatan *upper-room* UVGI dalam ruang (Varaine & Rich, 2017)

2. Rekomendasi 2: Ventilasi

Sistem ventilasi digunakan dalam pengendalian infeksi untuk mengatur aliran udara untuk mengurangi penyebaran percik relik infeksius. Pengaturan sistem ventilasi baik dengan menggunakan ventilasi alamiah, ventilasi mekanik, ventilasi campuran, ataupun dengan menggunakan udara resirkulasi yang melewati *high-efficiency particulate air (HEPA) filters*. Ventilasi merupakan pergerakan udara untuk mengurangi konsentrasi nuklei droplet. Ventilasi udara yang adekuat sangat direkomendasikan dalam pembangunan dan penataan ruang dalam rumah sakit atau fasilitas pelayanan Kesehatan karena dapat mengontrol penyebaran TB. Secara garis besar, ventilasi dibagi 2 jenis, yaitu ventilasi natural dan ventilasi mekanik. Bisa juga merupakan kombinasi keduanya. Ventilasi natural adalah pengaturan ventilasi

udara dengan memanfaatkan lubang angin alami pada bangunan maupun dengan memanfaatkan jendela atau pintu. Sedangkan ventilasi mekanik bermakna pengaturan aliran udara/ventilasi dengan menggunakan alat-alat yang menghasilkan aliran udara seperti kipas angin, *exhaust-fan* atau bisa juga ditambahkan dengan HEPA *filters*. Bagi fasilitas pelayanan Kesehatan dengan operasional yang minim, pemanfaatan ventilasi natural harus dioptimalkan sebab pemakaian ventilasi mekanik membutuhkan biaya pemeliharaan yang relatif tinggi. Pengaturan dan penataan ruangan harus didesain sedemikian rupa sehingga petugas kesehatan juga seminimal mungkin terpajan udara yang mengandung droplet infeksius sehingga ruangan yang diharapkan adalah ruangan yang bertekanan negatif. Jenis jendela harus diperhatikan agar ventilasi dapat maksimal. Jendela dengan sistem engsel tengah lebih baik daripada jendela sistem geser (WHO, 2018). Penggunaan pembersih udara portable mungkin akan bisa digunakan dalam ruangan dengan ventilasi natural, namun keberadaannya tidak bisa menggantikan sistem ventilasi yang lain. Salah satu kekurangannya adalah tidak dapat menjamin pertukaran udara hingga sebesar 12 ACH yang dibutuhkan untuk mengeliminasi agen infeksius di udara (WHO, 2018).

PROTEKSI RESPIRASI

Rekomendasi 1: Respirator Partikulat

Proteksi respirasi ini berupa penggunaan respirator partikulat khususnya bagi tenaga kesehatan. Bagi petugas kesehatan yang bertugas di ruang perawatan TB, WHO menganjurkan pemakaian *particulate respirator* N95. Terutama bagi mereka yang bertugas pada lokasi-lokasi yang berisiko tinggi seperti pada ruang bronkoskopi, lokasi induksi sputum, ruang perawatan TB-MDR/XDR. Selain disarankan kepada petugas kesehatan, masker N95 juga disarankan kepada pengunjung atau pembantu petugas medis yang memasuki ruang perawatan pasien TB (WHO, 2019).

Karena dapat dipakai ulang beberapa kali, maka penyimpanannya harus hati-hati. Yang perlu diperhatikan ialah jangan melakukan dekontaminasi pada respirator atau mencucinya. Cukup disimpan di tempat yang kering dan terlindung. Program pelatihan yang komprehensif juga harus dilakukan berkaitan dengan penggunaan respirator ini yang mencakup pula *fit-testing respirator* untuk mengetahui ada tidaknya

kebocoran pada masker. *Fit test* dapat dilakukan secara kualitatif maupun kuantitatif. Sebaliknya, untuk penderita cukup memakai masker bedah biasa sebagaimana sudah disebutkan dalam subbab pengendalian administratif sebelumnya (WHO, 2019).

RINGKASAN

Tuberkulosis merupakan masih merupakan penyakit infeksi yang menimbulkan permasalahan global. TB sesungguhnya dapat diobati dan dicegah yang penularannya. Penularan tuberkulosis adalah melalui *airborne* dan terkait hal itu, diperlukan seperangkat rekomendasi untuk mencegahnya penyebaran/penularan. Terdapat tiga hierarki dalam Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Tuberkulosis sebagaimana dalam panduan WHO 2019, yaitu pengendalian administratif (sistem *triage*, separasi/isolasi, pengobatan sedini mungkin, *respiratory hygiene*), pengendalian lingkungan (pemanfaatan ultraviolet, sistem ventilasi), dan proteksi respirasi (penggunaan respirator partikulat). Peranan pemangku kebijakan atau *stakeholder* terkait dalam program penanggulangan tuberkulosis dalam aspek manajerial dan administratif merupakan hal fundamental dalam PPI-TB secara keseluruhan.

DAFTAR PUSTAKA

- Irianti, K., Yasin, N.M. & Kusumaningtyas R. 2016. *Mengenal Anti Tuberkulosis*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2012. *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Tuberkulosis di Fasilitas Pelayanan Kesehatan*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Ministry of Health New Zealand Government. 2019. *Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand, 2019*. Wellington: Ministry of Health.
- Subuh, M., Priohutomo, S., Widaningrum, C, et al. 2014. *Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis*. Diakses dari: http://www.tbindonesia.or.id/opendir/Buku/bpn_p-tb_2014.pdf
- USAID. 2010. *An Advocacy Strategy for Adoption and Dissemination of the WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate settings, and households*. Washington, D.C: USAID.

- Varaine, F. & Rich, M.L. 2017. *Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries*. Boston: Médecins Sans Frontières & Partners in Health.
- Vincent, R.L. 2017. *End TB Transmission Initiative: Practical Guide to Maintaining Germicidal UV System*. Washington, D.C: USAID.
- World Health Organization. 2015. *Global Tuberculosis Report*. Jenewa: WHO.
- World Health Organization. 2015. *The End TB Strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015*. Jenewa: WHO.
- World Health Organization. 2018. *Global tuberculosis report 2018*. Jenewa: World Health Organization.
- World Health Organization. 2018. *Global Tuberculosis Report*. Jenewa: WHO.
- World Health Organization. 2019. *Guidelines on tuberculosis infection prevention and control 2019 update*. Jenewa: WHO.

Tata Kelola Ruang Isolasi Tuberkulosis Airborne

Ardhena Ekasari, Devi Rahma Sofia & Nurul Kamariyah S.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri yang disebut *Mycobacterium tuberculosis*. Penderita TB dapat menularkan infeksi TB adalah penderita TB paru yang dapat menyebarkan infeksi secara *airborne* melalui percik-percik udara yang dikeluarkan melalui batuk, bersin, bernyanyi berbicara, berteriak atau bernapas (Kemenkes RI, 2012). Penderita TB paru masih bisa menyebarkan kuman TB sampai pasien tersebut memiliki 3 kriteria berikut yang pertama memiliki 2 hasil BTA negatif yang diperoleh 8–24 jam terpisah dengan setidaknya salah satu spesimennya diambil pada pagi hari atau sering disebut BTA pagi, yang kedua memiliki perbaikan klinis sebagai hasil pengobatan obat anti TB minimal 2 minggu setelah penggunaan OAT (obat antituberkulosis), akan tetapi hal ini berdasarkan pada hasil kerentanannya, dan yang ketiga adalah oleh dokter yang berpengalaman dan berpengalaman dalam mengelola penyakit TB telah ditentukan bahwa penderita TB paru/laring sudah tidak terinfeksi (Janaet *et al.*, 2011). Namun, bukan berarti bahwa pasien TB dengan hasil pemeriksaan BTA negatif tidak mengandung kuman dalam dahaknya. Hal tersebut bisa saja terjadi oleh karena jumlah kuman yang terkandung dalam contoh uji \leq dari 5.000 kuman/cc dahak sehingga sulit dideteksi melalui pemeriksaan mikroskopis langsung. Pada waktu batuk atau bersin, pasien menyebarkan kuman ke

udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*/percik renik). Sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3.000 percikan dahak. Infeksi akan terjadi apabila orang lain menghirup udara yang mengandung percik renik dahak yang infeksius tersebut (Kemenkes RI, 2018).

Tuberculosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan di dunia terutama Indonesia. Menurut data dari WHO tahun 2013 menyebutkan, Indonesia merupakan negara dengan pasien TB terbanyak ke-3 di dunia setelah India dan Cina yaitu hampir 700 ribu kasus, angka kematian masih tetap 27/100 ribu penduduk (Kemenkes RI, 2018).

Oleh karena tingginya angka penularan infeksi TB ini maka pemilihan APD (alat pelindung diri) yang tepat tidak hanya dibutuhkan oleh petugas kesehatan yang melakukan perawatan kepada pasien, tetapi juga pasien itu sendiri serta pengunjung. Pada "*Guidelines for preventing the transmission of M. tuberculosis in health care setting 2005*" disebutkan salah satu yang penting adalah *environmental control*, pengendalian lingkungan mencakup teknologi untuk menonaktifkan kuman TB, ventilasi pembuangan lokal, ventilasi umum, filtrasi HEPA, UVGI, dan AIIR (*airborne infections isolation rooms*). Pengendalian lingkungan ini dapat membantu mencegah penyebaran dan mengurangi konsentrasi penularan di udara. Kontrol lingkungan adalah garis kedua dalam program pengendalian infeksi TB (tuberkulosis) (Kemenkes RI, 2018).

Pengendalian Lingkungan

Pengendalian lingkungan salah satu cara yang digunakan untuk mencegah penyebaran dan mengurangi konsentrasi udara yang infeksius. Salah satu pengendalian lingkungan adalah untuk merancang, menerapkan dan memelihara sistem ventilasi yang efektif di fasilitas pelayanan kesehatan dan di ruangan isolasi *airborne*. Penggunaan ventilasi yang tepat dapat mengurangi resiko penyebaran kuman TB. Karena ketika udara bersih masuk ke dalam ruangan dengan natural ventilasi atau dengan mekanikal ventilasi dapat mendilusi konsentrasi partikel *airborne* di udara, sehingga seseorang di dalam ruangan tersebut dapat menghirup lebih sedikit udara yang mengandung partikel *airborne*. Ventilasi merupakan sistem pergerakan udara dalam bangunan dan pertukaran udara dari dalam dengan udara luar sehingga konsentrasi *droplet nuclei* menurun (Kemenkes RI, 2012). Ada 2 jenis ventilasi yang dapat digunakan yaitu ventilasi alami dan ventilasi mekanik.

1. Ventilasi Alami

Ventilasi alami tidak menggunakan sistem kontrol udara sentral. Ventilasi alami dan penggunaan kipas angin dapat digunakan ketika memungkinkan mendapatkan udara bebas dari luar untuk mengalir seluruh ruangan. Ventilasi alami dengan mengandalkan udara segar yang masuk dan keluar dari ruangan melalui jendela, pintu dan langit-langit. Ventilasi alami dapat menggunakan kipas angin dengan beberapa syarat dan ketentuan kipas angin, kipas angin sendiri dapat menambah efektivitas ventilasi alami. Kipas angin yang dapat digunakan adalah kipas angin berdiri, *exhaust fan* (www.walmart.com).



Gambar 8.1 Contoh jenis *exhaust fan* (allaboutfan.com/best-window-fan/)



Gambar 8.2 Contoh kipas angin berdiri (www.walmart.com)

Rekomendasi penggunaan ventilasi alami dan kipas angin sebagai berikut.

- a. Seluruh ruangan dipastikan bisa mendapatkan udara segar dari ventilasi alami dan kipas angin;
- b. Pintu dan jendela dipastikan selalu terbuka;
- c. Pintu dan jendela mudah dibuka;
- d. Selalu menghidupkan kipas angin saat ruangan ditempati;
- e. Tempatkan posisi kipas angin agar udaranya bisa dirasakan oleh seluruh bagian ruangan yang ditempati dan dapat menambah arus ventilasi alami atau kipas angin diarahkan ke jendela;
- f. Tempatkan staf di dekat sumber udara segar;
- g. Bersihkan secara rutin kipas angin dengan menggunakan kain lembap untuk menghilangkan debu. Membersihkan kipas tidak boleh saat pasien berada dalam ruangan (www.walmart.com).

Keuntungan menggunakan ventilasi alami dan kipas sebagai berikut.

- a. Ventilasi alami mudah diaplikasikan hanya dengan membuka jendela, pintu.
- b. Membawa udara segar masuk ke dalam ruangan tidak hanya mengurangi risiko penyebaran TB akan tetapi juga meningkatkan kualitas udara di dalam ruangan.
- c. Kipas angin harganya terjangkau dan mudah didapatkan.
- d. Kipas angin juga mudah dipindahkan tempat sesuai kebutuhan. (www.walmart.com).

Kekurangan menggunakan ventilasi alami dan kipas sebagai berikut.

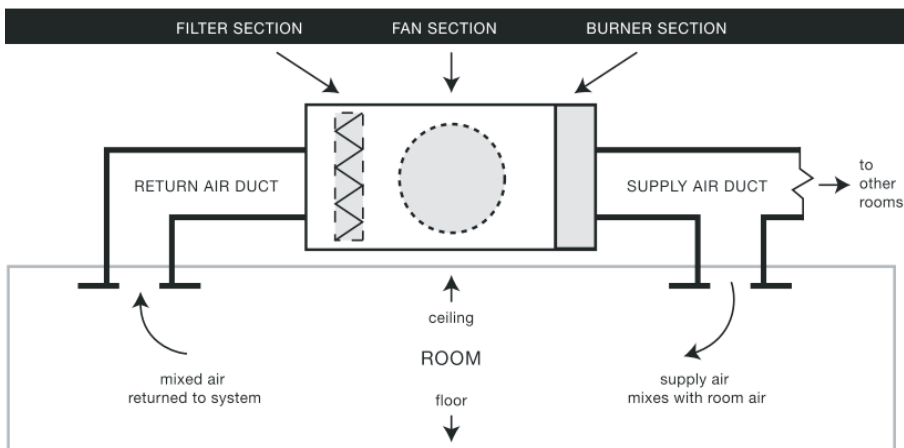
- a. Ventilasi alami dapat tidak terkendali dan tidak dapat diprediksi tergantung cuaca, kondisi angin, dan faktor lainnya, seperti ada yang menutup jendela atau pintu atau ada gangguan sehingga jendela tidak terbuka maksimal atau perubahan arah angin dari luar ruangan.
- b. Tidak ada filter udara untuk menyaring udara dari luar sehingga dapat membawa elemen yang tidak diinginkan seperti asap kendaraan, hujan, debu, dan serangga.
- c. Menjaga jendela dan pintu tetap terbuka dapat memengaruhi keamanan dan privasi, terutama di musim dingin, hujan, dan di malam hari. (www.walmart.com).

2. Ventilasi mekanik

Ventilasi mekanik menggunakan sistem ventilasi sentral, merupakan sistem udara mekanis yang mensirkulasi udara di dalam gedung dengan memberikan udara yang sudah terdilusi atau udara yang bersih melalui sistem mekanis. Sistem ventilasi sentral ini dapat membantu mencegah penyebaran TB. Sistem ventilasi sentral dengan menggunakan teknologi pembersih udara ini digunakan pada fasilitas kesehatan yang melayani pasien TB dengan angka populasi yang tinggi. Terdapat 3 sistem udara sentral yaitu sistem sirkulasi udara searah yaitu mengeluarkan udara dari ruangan keluar, sistem sirkulasi udara dengan menggunakan filter atau HEPA sebelum masuk kembali ke sistem udara sentral, hal ini bertujuan untuk menghilangkan partikel infeksius dari udara, menggunakan UVGI untuk mendesinfektan udara dari partikel infeksius (Jensen *et al.*, 2005).

Sistem ventilasi sentral pada gedung tertutup adalah sistem mekanik yang mensirkulasi udara di dalam gedung. Dengan menambahkan udara segar untuk mendilusi udara yang ada, sistem ini dapat mencegah penularan TB. Tetapi di lain pihak, sistem seperti ini dapat menyebarkan partikel yang mengandung *M. tuberculosis* ke ruangan lain yang sirkulasinya menjadi satu dengan ruangan yang terdapat pasien TB karena sistem seperti ini meresirkulasi seluruh ruangan (Jensen *et al.*, 2005).

Sistem ventiasi dengan tekanan negatif terjadi dengan mengeluarkan/menyedot udara ke *exhaust* dari dalam ruangan lebih banyak daripada memasukan udara ke dalam ruangan tersebut, sehingga partikel infeksius akan ditarik di dalam ruangan di bawah pintu sehingga partikel infeksius *airborne* tidak bisa berpindah ke koridor. Tekanan negatif diciptakan dengan mengatur sistem ventilasi sehingga udara secara mekanis dihabiskan di suatu ruangan, yang dapat menciptakan ketidakseimbangan ventilasi sehingga secara terus-menerus menarik udara dari luar ruangan. Ruangan tekanan negatif harus kedap udara untuk menghindari udara masuk melalui celah-celah. Ada beberapa komponen yang perlu ada, bila menggunakan sistem ventilasi dengan tekanan negatif (Jensen *et al.*, 2005).

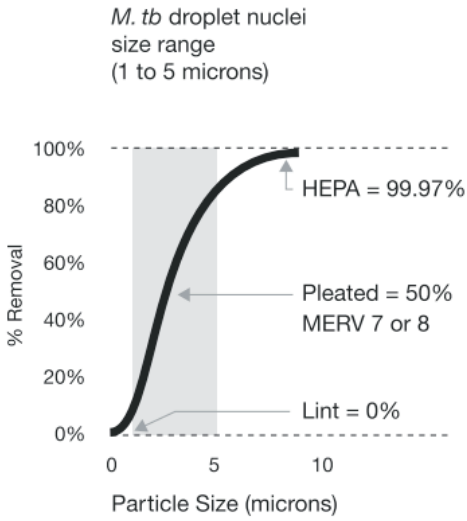


Gambar 8.3 Contoh gambar komponen filter udara (Curry International Tuberculosis Center, 2011)

Komponen Filter Udara

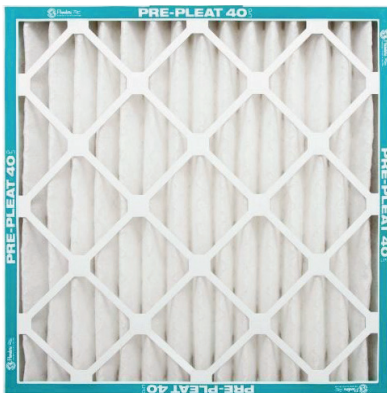
Filter digunakan untuk menyaring udara, sehingga menghilangkan partikel. Udara yang telah bersih, kemudian di sirkulasi ulang. Saat ini banyak jenis filter telah tersedia dan harus dipilih yang dapat menyaring partikel *M. tuberculosis*. Jenis filter yang dianjurkan adalah *pleated filter* (bahan filter dilipit 2) bukan filter yang lembaran rata (*lint filter*). Suatu sistem ventilasi dapat mempunyai satu atau lebih filter, bila terpasang lebih dari 1 filter disebut sebagai *filter bank*. Perbedaan 3 jenis filter terdapat pada efisiensi menyaring udara yang mengandung percik renik *M. tuberculosis* berukuran 1–5 mikron (Curry International Tuberculosis Center, 2011).

1. Filter HEPA (*high efficiency particulate air*). Filter ini dapat menyaring partikel yang berukuran sebesar partikel bakteri *M. tuberculosis*, akan tetapi Filter HEPA merupakan perangkat khusus yang sebagian besar tidak cocok dengan sistem ventilasi sentral.
2. Filter Pleated ASHRAE dengan efisiensi 25% MERV (*minimum efficiency reporting value*). Dapat menghilangkan sekitar setengah dari semua partikel dalam kisaran ukuran percikan bakteri *M. tuberculosis*, akan tetapi efisiensinya bervariasi sesuai peringkat MERV. Semakin tinggi peringkat MERV semakin efisien filternya.
3. Filter *Lint*. Filter ini tidak dapat menyaring partikel yang berukuran sebesar percikan bakteri *M. tuberculosis*.



Gambar 8.4 Efisiensi filter dalam menyaring partikel bakteri *M. tuberculosis* (Curry International Tuberculosis Center, 2011)

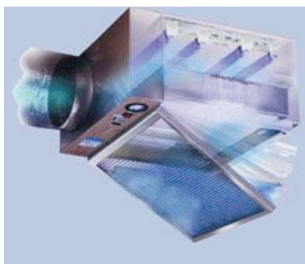
Gambar 8.5 Contoh Filter Lint (Curry International Tuberculosis Center, 2011)



Gambar 8.6 Contoh Filter Pleated ASHRAE (Curry International Tuberculosis Center, 2011)



Gambar 8.7 Contoh filter HEPA portable (www.honeywellstore.com)



Gambar 8.8 Contoh jenis HEPA filter unit (*International Health Facility Guidelines, 2017*)

Filter harus diganti secara rutin dan terjadwal. Filter seharusnya dicek sebulan sekali dan diganti ketika seluruh bagian filter tertutup debu. Jika dilihat dari gambar 4 dari diagram tersebut diketahui bahwa Filter HEPA paling efektif dalam menyaring bakteri *M. tuberculosis* (*Curry International Tuberculosis Center, 2011*).

Komponen Udara Luar

Untuk pengendalian penularan TB, sistem terbaik adalah sistem ventilasi tanpa resirkulasi udara, berarti 100% tergantung pada aliran udara luar

yang satu arah. Dalam hal ini pasokan udara seluruhnya adalah udara luar yang segar yang dialirkan ke dalam ruangan melalui filter udara dan bila diperlukan dapat didinginkan terlebih dahulu. Sistem aliran udara satu arah ini cukup mahal, apabila harus didinginkan terlebih dahulu sehingga biasanya gedung-gedung tertutup hanya menggunakan sebagian kecil udara luar. Proporsi udara luar yang digunakan biasanya hanya sekitar 10-30% dan sisanya adalah udara resirkulasi. Udara luar yang akan dialirkan ke dalam ruangan, biasanya melalui saluran udara yang dipasang penyaring udara. (*Curry International Tuberculosis Center, 2011*).

Komponen UVGI

Pada sistem ventilasi udara resirkulasi, penggunaan filter pleated hanya mampu menghilangkan sekitar 50% partikel TB. Sisanya diresirkulasi lagi ke dalam sistem ventilasi. Oleh karena itu sistem udara yang menggunakan 100% udara luar adalah ideal, tetapi cukup mahal. Alternatif yang bisa digunakan adalah menambahkan lampu UVGI selain filter. Pemasangan lampu UVGI dalam sistem saluran udara dengan benar, akan kurang lebih sama efektifnya seperti sistem ventilasi yang menggunakan 100% udara luar (*Curry International Tuberculosis Center, 2011*).

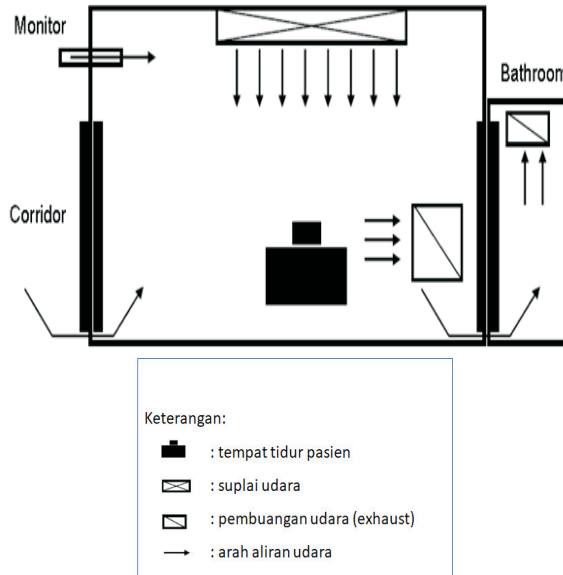
Penggunaan lampu UVGI dengan sistem ventilasi memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan pemasangan filter HEPA, yaitu lampu UVGI tidak menyebabkan obstruksi saluran udara, selain juga lebih murah. Namun penggunaan UVGI memerlukan tenaga ahli untuk memasang dan memeliharanya. (*Curry International Tuberculosis Center, 2011*).

Desain Ruang Isolasi Airborne

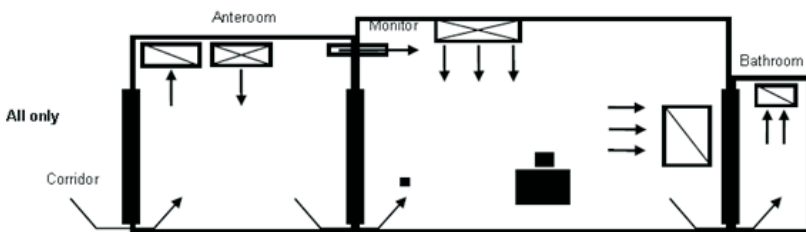
Komponen utama dalam ruang tekanan negatif berdasarkan CDC (2019) adalah sebagai berikut.

1. Ruang bertekanan negatif dengan pemantauan terhadap arah aliran udara dengan menggunakan manometer atau indikator visual sementara atau permanen (seperti *smoke tubes*) ditempatkan di ruangan dengan pintu tertutup.
2. Minimal 6 ACH untuk fasilitas yang sudah ada, dan ≥ 12 ACH untuk area renovasi atau konstruksi baru.
3. Udara dari ruang bertekanan negatif dan ruang perawatan dibuang langsung keluar jika memungkinkan.

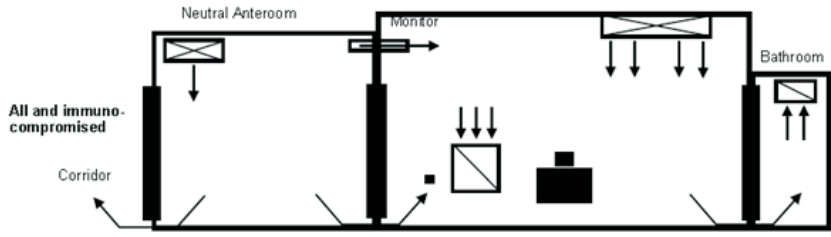
4. Ruang tekanan negatif bisa dilengkapi atau tanpa adanya *anteroom*. Beberapa fungsi dari *anteroom* adalah sebagai akses petugas dan pengunjung, memberikan barrier untuk kemungkinan hilangnya tekanan dalam ruangan, mengontrol masuk dan keluarnya udara yang terkontaminasi ketika pintu *anteroom* dibuka, ruangan tempat penyimpanan alat pelindung diri (APD), ruangan di mana APD dapat dikenakan atau dilepaskan sebelum masuk atau keluar ruang isolasi. (CDC, 2019).



Gambar 8.9 Contoh ruangan tekanan negatif untuk infeksi *airborne* tanpa *anteroom* (CDC, 2019).

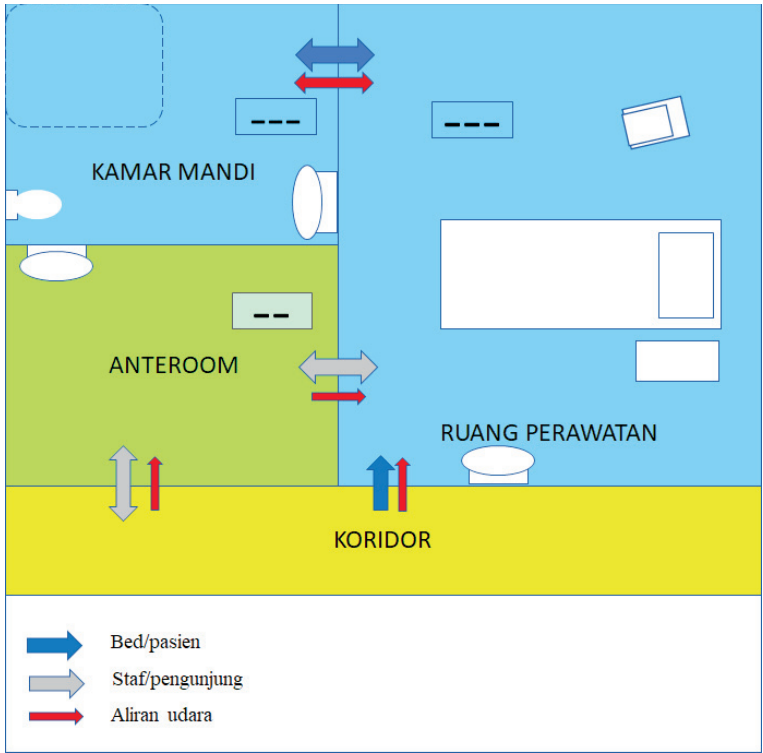


Gambar 8.10 Contoh ruangan tekanan negatif untuk infeksi *airborne* dengan *anteroom* (CDC, 2019)

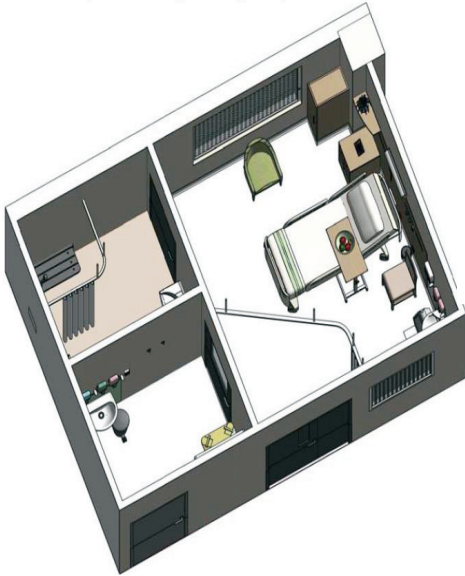


Gambar 8.11 Contoh ruangan tekanan negatif untuk infeksi *airborne* dengan netral anteroom (CDC, 2019)

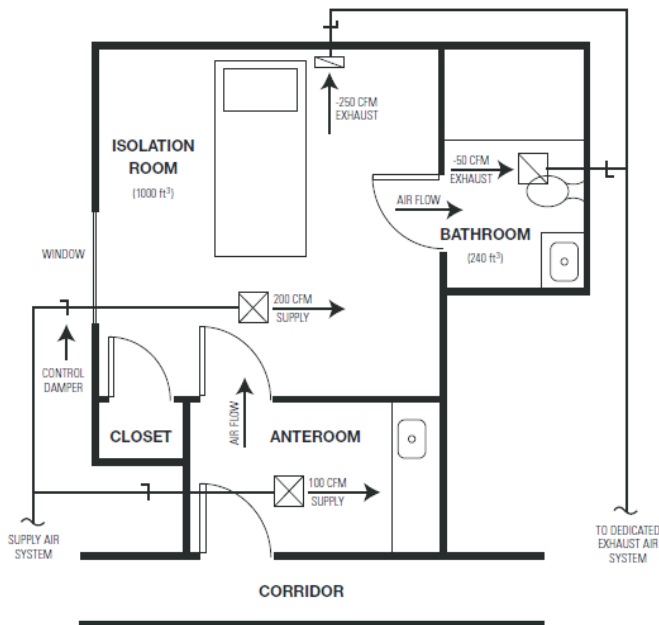
Desain Gambar 8.10 menunjukkan pola aliran udara dengan pasien yang hanya terinfeksi penyakit *airborne*. Desain Gambar 8.11 menunjukkan pola aliran udara yang direkomendasikan ketika ruangan ditempati oleh pasien imunokompromise dengan penyakit menular *airborne* (CDC,2019).



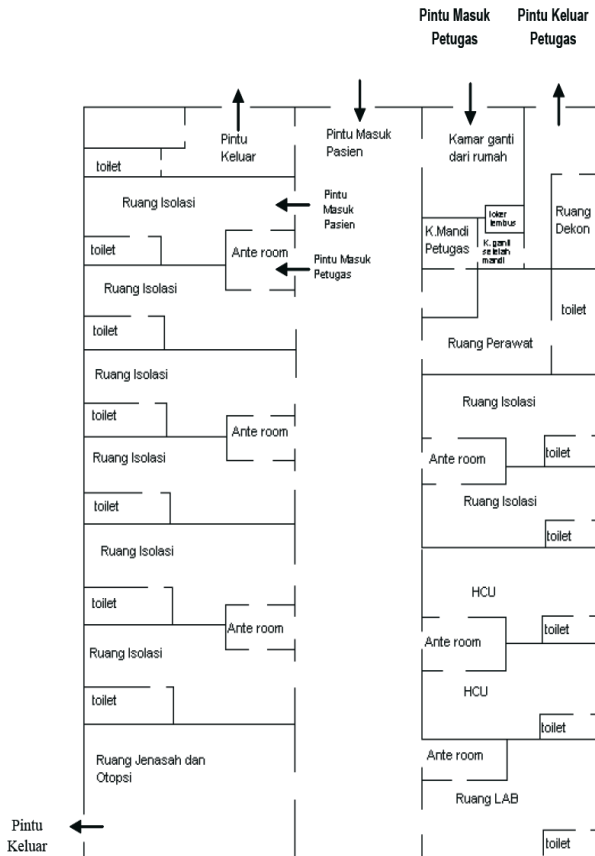
Gambar 8.12 Pola aliran udara ruangan tekanan negatif (International Health Facility Guidelines, 2017)



Gambar 8.13 Contoh Desain ruangan pasien menular *airborne* dengan *anteroom* yang berada berdampingan dengan ruang perawatan pasien (*International Health Facility Guidelines, 2017*)



Gambar 8.14 Contoh Desain ruangan pasien menular *airborne* dengan *anteroom* yang berada di depan ruang perawatan pasien (*Curry International Tuberculosis Center, 2011*)



Gambar 8.15 Contoh Desain ruangan pasien menular *airborne* dengan *anteroom* yang berada di antara dua ruang perawatan pasien (Kemenkes: Pedoman PPI RS, 2011)

Monitoring ruang isolasi tekanan negatif pengukuran tekanan ruangan negatif

Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk menilai secara kualitatif tekanan udara meliputi *smoke tube testing* and *tissue testing Manometer* juga termasuk. Jika ruangan isolasi tekanan negatif beroperasi sebagaimana mestinya, akan ada arus udara yang bergerak ke ruangan di bawah pintu. Keberadaan dan arah arus ini harus diverifikasi (Curry International Tuberculosis Center, 2011).

1. *Smoke tube testing*

Pengujian tabung asap membantu memvisualisasikan arus di dekat pintu kamar. Untuk memeriksa tekanan negatif di sebuah ruangan, pegang tabung asap di dekat bagian bawah pintu dan sekitar 2 inci di depan

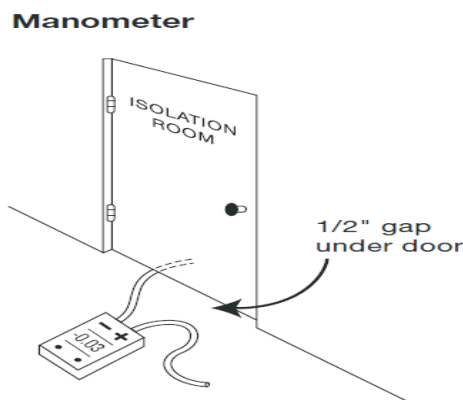
pintu. Tabung asap harus dipegang sejajar dengan pintu, dan asap harus dikeluarkan perlahan dari tabung untuk memastikan bahwa kecepatan asap tidak mengalahkan kecepatan udara. Asap akan bergerak ke arah aliran udara. Jika ruangan berada pada tekanan negatif, asap akan merambat ke bawah pintu dan masuk ke ruangan (dari tekanan tinggi ke rendah). Jika ruangan tidak dalam tekanan negatif, asap akan ditiup keluar atau akan tetap diam. (Curry International Tuberculosis Center, 2011).

2. Tissue testing

Jika alat penghasil asap tidak tersedia, atau jika ruangan ditempati oleh pasien yang mungkin rentan terhadap sifat iritasi asap, potongan tipis tisu dapat digunakan untuk menentukan apakah ruangan berada pada negatif, netral, atau positif. Potongan tipis harus dipegang sejajar dengan celah antara lantai dan bagian bawah pintu. Arah gerakan tisu akan menunjukkan arah pergerakan udara (Curry International Tuberculosis Center, 2011).

3. Manometer

Perbedaan tekanan ruangan dapat diukur dengan menggunakan manometer. Panjang tabung karet terpasang ke masing-masing port dari manometer. Manometer menampilkan WG (*water gauge*). Jika salah satu tabung diletakkan di dalam ruangan dan yang lainnya di lorong, manometer akan menunjukkan perbedaan tekanan antar ruangan tersebut. Simbol negatif menunjukkan bahwa ruangan berada pada tekanan negatif (Curry International Tuberculosis Center, 2011).



Gambar 8.16 Contoh Pengukuran tekanan ruangan dengan manometer (Curry International Tuberculosis Center, 2011)

Pembersihan Ruang Perawatan

Pada tahap awal untuk melaksanakan pembersihan ruang perawatan, fasilitas pelayanan kesehatan diwajibkan memiliki SPO untuk pembersihan, disinfeksi permukaan lingkungan baik tempat tidur, peralatan di samping tempat tidur, pinggirannya yang sering tersentuh, dan peralatan lainnya. Fasilitas pelayanan kesehatan wajib memiliki disinfektan yang sesuai standar untuk mengurangi kemungkinan penyebaran kontaminasi (Permenkes, 2017).

Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam proses pembersihan ruang perawatan diuraikan sebagai berikut.

1. Pembersihan Peralatan Kesehatan

Prinsip pembersihan peralatan kesehatan sesuai dengan jenis alatnya, sesuai prinsip kewaspadaan standar, yaitu alat non-kritikal, semi-kritikal, dan kritikal. Pada permukaan peralatan kesehatan non-kritikal yang sering dipakai, seperti termometer, stetoskop, pembersihan bisa dilakukan dengan disinfeksi tingkat rendah. *Ethyl Alcohol* atau *isoprophyl alcohol* dengan konsentrasi 60–90% sering digunakan untuk mendisinfeksi permukaan yang sempit, seperti termometer.

2. Pembersihan Lingkungan

Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam proses pembersihan lingkungan.

- a. Pembersihan permukaan dapat dipakai klorin 0,05%, atau H₂O₂ 0,5–1,4% untuk ruangan rawat, bila ada cairan tubuh menggunakan klorin 0,5%.
- b. Pembersihan permukaan juga bisa memakai bahan disinfeksi rumah sakit yang teregistrasi di EPA (CDC, 2019)
- c. Hindari menggunakan perlengkapan kebersihan yang menimbulkan aerosol
- d. Hindari penggunaan sapu ijuk dan yang sejenis, gunakan cara basah (kain) basah untuk menghindari aerosolisasi dan mop (untuk pembersihan kering/lantai), bila dimungkinkan mop terbuat dari microfiber.
- e. Mop untuk ruang isolasi harus sendiri, tidak digunakan untuk ruang lainnya.
- f. Pembersihan permukaan sekitar pasien dilakukan secara rutin setiap hari, termasuk setiap kali pasien pulang atau keluar dari fasilitas pelayanan kesehatan (terminal dekontaminasi).

- g. Pembersihan perlu dilakukan pula terhadap barang yang sering kontak dengan tangan, misalnya: meja di samping tempat tidur pasien, tepi tempat tidur dengan *bed rails*, tiang infus, gagang pintu, dan sebagainya.
- h. Apabila menggunakan kipas angin, gunakan lap lembap untuk membersihkan debu dan kotoran dari kipas angin.
- i. Perlengkapan kebersihan yang digunakan adalah yang kering dan sudah dibersihkan. Perlengkapan kebersihan yang direndam lama atau yang masih basah/lembap karena pembersihan sebelumnya tidak direkomendasikan untuk dipakai
- j. *General cleaning* pada ruang rawat dilakukan setiap 1 (satu) bulan atau sesuai dengan kondisi hunian ruangan.
- k. Perlu ditunjuk staf yang ditugaskan dan bertanggung jawab terhadap kondisi kipas yang masih baik, bersih, dan lain-lain.
- l. Tidak dianjurkan melakukan *fogging* dan sinar ultraviolet untuk kebersihan udara, kecuali menggunakan *dry mist* dengan H₂O₂ 5–35% dan penggunaan sinar UV untuk terminal dekontaminasi ruangan pasien (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2017)
- m. Catat setiap waktu pembersihan yang dilakukan dan simpan dengan baik.



Gambar 8.17 Contoh mop (Permenkes, 2017)

Persiapan yang perlu dilakukan selama pembersihan dijelaskan oleh Permenkes (2017) sebagai berikut.

1. Menggunakan APD yang sesuai (untuk melindungi dari aerosol menggunakan masker respiratorik tinggi/N95, saat pembersihan ketika ada pasien atau saat terminal dekontaminasi, dan saat pembersihan filter HEPA).

2. Lepaskan segera APD setelah dipakai dan segera lakukan cuci tangan
3. Selalu lakukan kebersihan tangan sesuai *moment* cuci tangan.

RINGKASAN

Tuberkulosis dapat ditularkan melalui *airborne*. Pasien TB masih menularkan apabila hasil sputum BTA (batang tahan asam) masih positif. Pemilihan APD (alat pelindung diri) perlu dipakai oleh tenaga Kesehatan yang melayaninya, namun juga oleh pasien maupun orang yang ada di sekitar pasien. Hal ini dilakukan untuk mencegah penularan kepada sekitarnya, salah satu yang penting adalah kontrol lingkungan mencakup teknologi untuk menonaktifkan kuman TB, ventilasi pembuangan lokal, ventilasi umum, filtrasi HEPA, UVGI, dan AIIR (*airborne Infections isolation rooms*).

DAFTAR PUSTAKA

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2019. *Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities*. Atlanta: CDC.
- Curry International Tuberculosis Center (CITC). 2011. *Tuberculosis Infection Control A Practical Manual For Preventing TB*. Berkeley: CITC.
- International Health Facility Guidelines. 2017. *Part D – Infection Control International Health Facility Guidelines*. Versi 5. Australia: International Health Facility Guidelines.
- Jensen, P.A., Lambert, L.A., Iademarco, M.F. & Ridzon, R. 2005. *Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings*. (Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report No. Diakses dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382216>).
- Kemenkes RI. 2011. *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi di Rumah Sakit dan Fasilitas Pelayanan Kesehatan Lainnya*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kemenkes RI. 2012. *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Tuberkulosis Di Fasilitas Pelayanan Kesehatan, Pedoman Pencegahan dan pengendalian Infeksi Tuberculosis di Fasilitas Pelayanan Kesehatan*. Jakarta: Kemenkes RI.

Kemenkes RI. 2018. *Tuberkulosis (TB)*. Jakarta: Kemenkes RI.
Republik Indonesia. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi di Fasilitas Pelayanan Kesehatan*. Permen Nomor 27 tahun 2017.

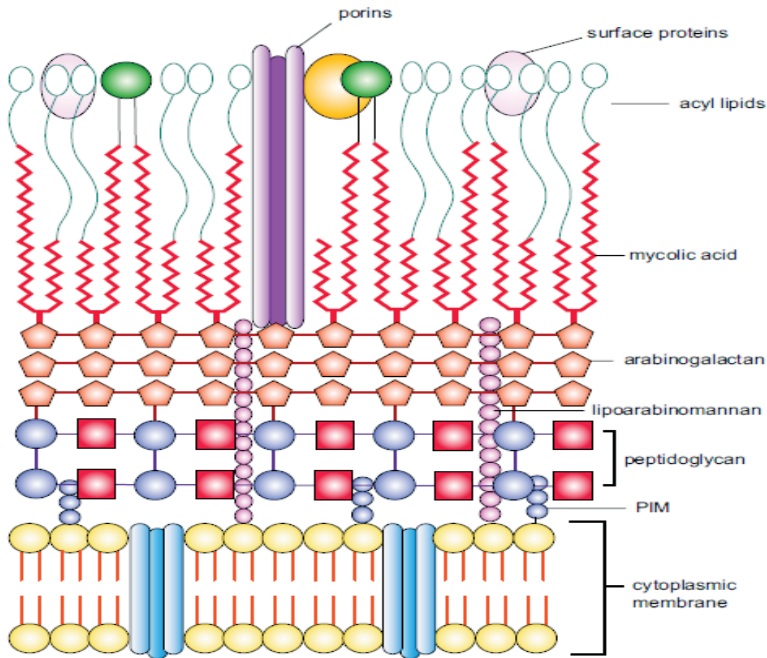
Problema Obat Antituberkulosis: Efek Samping dan Interaksi Obat

Yulistiani & Budi Suprapti

PENDAHULUAN

Bakteri tuberkulosis (TB) yaitu *Mycobacterium tuberculosis* mempunyai struktur dinding sel terdiri dari asam mikolat yang rapat sehingga bakteri ini memiliki perlindungan yang kuat dan mampu menahan berbagai gangguan atau tekanan dari luar dinding sel. Asam mikolat mempunyai peran penting dalam penembusan obat antituberkulosis (OAT). Dengan struktur ini bakteri dapat bertahan dari serangan OAT melalui mekanisme peningkatan impermeabilitas dinding sel. Berdasarkan komposisi dan susunan dinding sel bakteri TB maka pemberian terapi OAT menggunakan kombinasi beberapa antibiotika. Terapi OAT pada pasien tuberkulosis diberikan dengan rentang selama 2 sampai 12 bulan bahkan ada yang berlanjut sampai 24 bulan bergantung pada: jenis TB, beratnya penyakit, lokasi dan distribusi kuman pada berbagai organ dan problema obat yang muncul (meliputi: kepatuhan pasien, timbulnya efek samping, interaksi dan resistansi OAT). Setiap pasien memberikan respons terapi OAT yang berbeda-beda bergantung pada jenis dan jumlah OAT yang diberikan, dosis, frekuensi dan lama pemberian serta karakteristik farmakokinetika dan farmakodinamika OAT dalam tubuh. Peluang terjadinya problema OAT sangat besar pada pasien TB karena penggunaan obat secara polifarmasi akibat progresivitas TB dengan patomekanisme yang cukup kompleks.

Problema obat yang sering muncul berupa: ketidakpatuhan pasien untuk minum obat sebagai dampak polifarmasi atau terjadinya efek yang tidak dikehendaki, resistansi OAT akibat terapi yang tidak adekuat, efek samping dan interaksi obat. Pada bab ini kami memfokuskan bahasan pada problema efek samping dan interaksi obat.



Gambar 9.1 Struktur dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* (Velayanti-Farnia, 2017).

Efek Samping OAT (Obat Antituberkulosis)

Efek samping merupakan respons dari suatu obat yang tidak diharapkan terjadi pada pemakaian dosis lazim. Berdasarkan derajat keparahannya, efek samping OAT dibedakan menjadi efek samping ringan dan berat. Apabila terjadi efek samping ringan dapat diatasi dengan pemberian obat simptomatik dan pemberian OAT (obat antituberkulosis) dapat dilanjutkan, namun apabila terjadi efek samping berat maka terapi OAT harus dihentikan. Pada Tabel 9.1 dicantumkan efek samping ringan dan berat dari beberapa OAT yang banyak digunakan dan penatalaksanaannya apabila terjadi ESO (Brennan *et al*, 2008; Kemenkes RI, 2014; Potter, 2014).

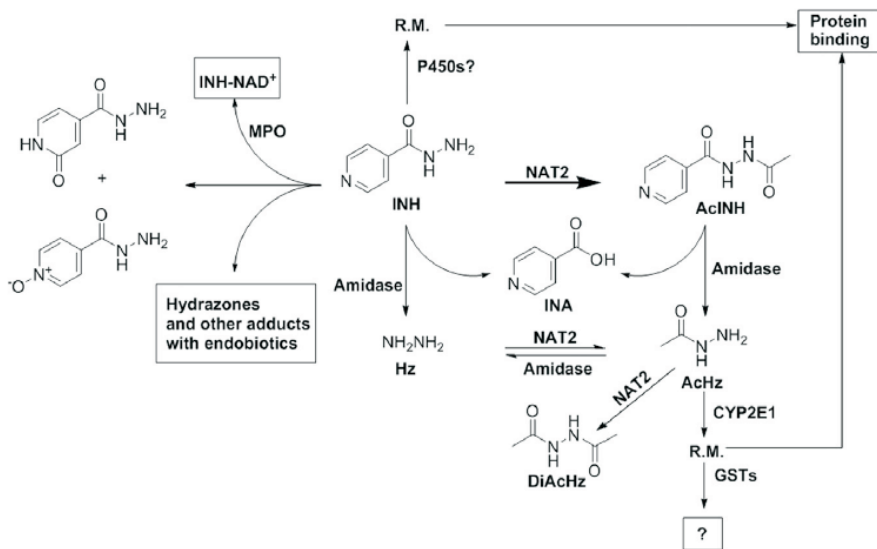
Tabel 9.1 Efek Samping OAT dan Penatalaksanaannya

Efek Samping OAT (ESO)	OAT Penyebab	Kategori ESO	Penatalaksanaan ESO
Tidak ada nafsu makan, mual, sakit perut	H, R, Z, Mfx	Ringan	OAT diminum malam sebelum tidur, apabila masih terdapat keluhan maka OAT diminum dengan sedikit makanan. Apabila keluhan semakin berat dan disertai muntah, waspada efek samping berat OAT dan segera rujuk ke dokter.
Nyeri sendi	Z, PAS	Ringan	Beri obat asetosal, parasetamol atau obat anti inflamasi non steroid (NSAID)
Kesemutan sampai rasa terbakar di telapak kaki atau tangan-neuropati perifer	H, Eto	Ringan	Beri terapi vitamin B6 (piridoksin) 50–75 mg per hari
Warna kemerahan pada air seni	R	Ringan	Tidak membahayakan dan tidak perlu diberikan terapi namun perlu penjelasan kepada pasien bahwa ini bukan efek samping tetapi hanya proses ekskresi rifampisin dari tubuh
<i>Flu like syndrome</i> (demam, menggigil, lemas, sakit kepala, dan nyeri tulang)	R dosis intermiten	Ringan	Pemberian R diubah dari intermiten menjadi setiap hari
Bercak kemerahan kulit (rash) dengan atau tanpa rasa gatal	H, R, Z, S, Cm, Cs	Berat	Apabila gatal tanpa rash dan tidak ada penyebab lain diberikan antihistamin serta pelembap kulit. Jika terjadi rash obat harus dihentikan dan segera rujuk kepada dokter.
Gangguan pendengaran	S, Cm	Berat	S dan Cm dihentikan
Gangguan keseimbangan	S	Berat	S dihentikan
Gangguan sistem saraf pusat	Cs	Berat	Cs dihentikan
Gangguan fungsi hati	H, R, Z, Cm, Eto	Berat	Semua OAT dihentikan, lalu segera dilakukan pemeriksaan fungsi hati

Efek Samping OAT (ESO)	OAT Penyebab	Kategori ESO	Penatalaksanaan ESO
Gangguan penglihatan (neuritis optik)	E, Eto	Berat	E dan Eto dihentikan
Purpura, rejanan (syok), gagal ginjal akut	R	Berat	R dihentikan
Penurunan produksi urin, peningkatan BUN, nefrotoksik, ototoksik	S, Km, Cm	Berat	S, Km dan Cm dihentikan
Hiperurisemia	Z	Berat	Z dihentikan jika hiperurisemia disertai dengan gout arthritis akut
Hipokalsemia, hipomagnesia, hipokalemia dan gangguan neurologi	Km	Berat	Km dihentikan
Perpanjangan interval QT	Lfx, Mfx	Berat	Lfx dan Mfx dihentikan, diganti antibiotika lain
Depresi, psikotik	Cs	Berat	Cs dihentikan

Keterangan: R=Rifampisin, H=Isoniazid atau INH, Z=Pirazinamid, E=Etambutol, S=Streptomisin, Km = Kanamisin, Cm = Kapreomisin, Lfx = Levofloxacin, Eto = Etionamid, Cs = Sikloserin, Mfx = Moxifloxacin (Brennan *et al*, 2008; Kemenkes RI, 2014; Potter, 2014)

Efek samping potensial isoniazid (INH atau H) berupa hepatotoksik dan neuropati perifer. Efek samping hepatotoksik terjadi karena proses metabolisme INH menghasilkan metabolit reaktif toksik. Isoniazid (INH) dalam tubuh akan mengalami 2 proses metabolisme utama, yaitu (1) asetilasi untuk membentuk asetil isoniazid (AcINH) oleh enzim NAT2 dan (2) hidrolisis membentuk asam isonikotinat (INA) dan hidrazin (Hz) oleh enzim amidase. AcINH dapat terhidrolisis membentuk INA dan asetil hidrazin (AcHz) sedangkan Hz dapat terasetilasi membentuk AcHz dan diasetilhidrazin (DiAcHz) dapat dilihat pada gambar 2. Hz dan AcHz dapat teroksidasi oleh CYP450 (CYP2E1) menjadi metabolit asetil diazin yang bersifat toksik atau memacu pemecahan molekul membentuk ion onium asetil, radikal asetil dan ketena yang berikatan kovalen dengan makromolekul hati mengakibatkan kerusakan hati (Ramappa & Aithal, 2013; Wang *et al.*, 2016).

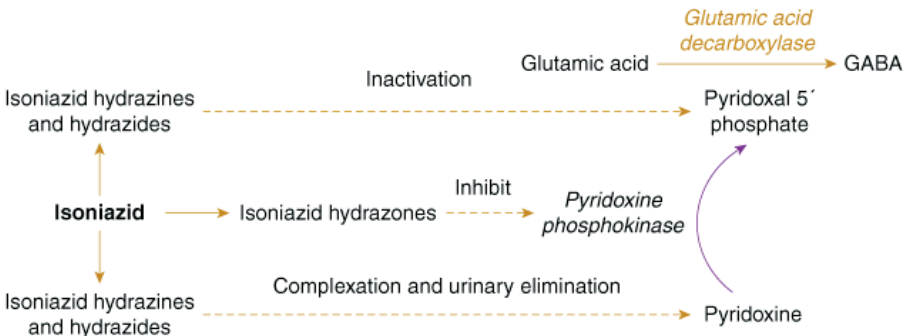


Gambar 9.2 Mekanisme hepatotoksitas isoniazid (Wang *et al.*, 2016)

Di samping hepatotoksik, INH juga dapat menyebabkan gangguan neuropati perifer, dengan mekanisme membentuk *isonicotinyl hydrazine*, *isoniazid hydrazide* dan *isoniazide hydrazone*. *Isonicotinyl hydrazine* akan diekskresikan melalui urin, *isoniazid hydrazone* akan menghambat enzim *pyridoxine phosphokinase* (Gambar 9.3). Enzim ini dibutuhkan untuk mengubah piridoksin menjadi bentuk aktifnya *pyridoxal 5'phosphosphate* sedangkan *isoniazid hydrazide* akan menginaktivasi *pyridoxal 5'phosphosphate* yang penting untuk pembentukan GABA dari asam glutamat. Penumpukan asam glutamat akan menyebabkan kejang (Satish, 2017).

Selain INH, rifampisin (R) juga memiliki efek samping potensial, berupa gangguan pada saluran pencernaan, seperti mual, muntah, menurunnya selera makan dan sakit perut ringan sampai sedang, bahkan kadang-kadang menyebabkan diare. Untuk mengatasi efek samping ini dapat dilakukan dengan minum rifampisin pada malam hari sebelum tidur. Namun, jika efek samping tetap terjadi, obat dapat diminum dengan sedikit makan (Kemenkes RI, 2014). Di samping ESO pada saluran cerna, rifampisin (R) juga memiliki efek samping potensial lain yaitu rasa gatal pada kulit. Reaksi gatal pada kulit merupakan reaksi hipersensitivitas yang disebabkan terjadinya metabolit obat (hapten) bersifat sebagai antigen yang akan mengaktifkan respons imun menghasilkan antibodi (imunoglobulin)

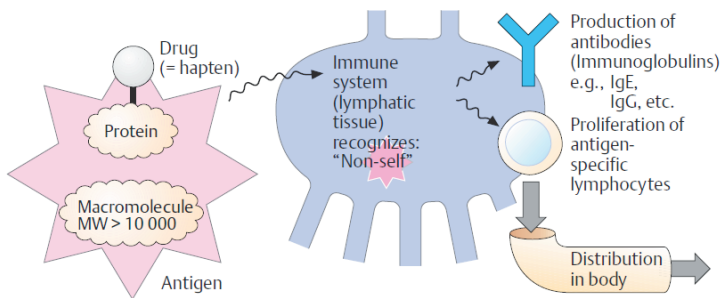
seperti IgE dan IgG. Immunoglobulin kemudian berikatan dengan reseptor di *mast cell*, selanjutnya terjadi pelepasan histamin dan mediator inflamasi lainnya yang menyebabkan salah satunya reaksi gatal pada kulit (Lullman *et al.*, 2005). Mekanisme reaksi hipersensitivitas dapat dilihat pada Gambar 9.4. Selain INH, rifampisin (R) juga memiliki efek samping potensial, berupa gangguan pada saluran pencernaan, seperti mual, muntah, menurunnya selera makan dan sakit perut ringan sampai sedang, bahkan kadang-kadang menyebabkan diare. Untuk mengatasi efek samping ini dapat dilakukan dengan minum rifampisin pada malam hari sebelum tidur. Namun, jika efek samping tetap terjadi, obat dapat diminum dengan sedikit makan (Kemenkes RI, 2014). Di samping ESO pada saluran cerna, rifampisin (R) juga memiliki efek samping potensial lain yaitu rasa gatal pada kulit. Reaksi gatal pada kulit merupakan reaksi hipersensitivitas yang disebabkan terjadinya metabolit obat (hapten) bersifat sebagai antigen yang akan mengaktifkan respons imun menghasilkan antibodi (immunoglobulin) seperti IgE dan IgG. Immunoglobulin kemudian berikatan dengan reseptor di *mast cell*, selanjutnya terjadi pelepasan histamin dan mediator inflamasi lainnya yang menyebabkan salah satunya reaksi gatal pada kulit (Lullman *et al.*, 2005). Mekanisme reaksi hipersensitivitas dapat dilihat pada Gambar 9.4.



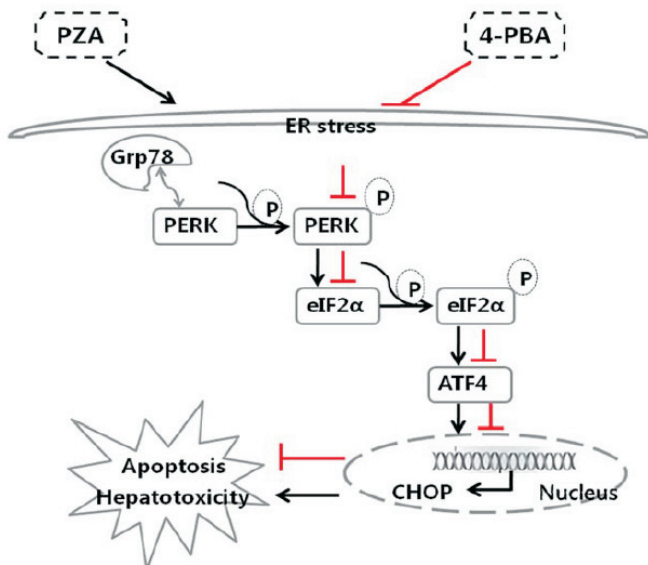
Gambar 9.3 Mekanisme gangguan neuropati perifer oleh INH (Flomenbaum *et al.*, 2006)

Efek samping hepatotoksik selain terjadi pada INH ternyata juga terjadi pada pemberian pirazinamid (P) dengan insiden paling besar diantara OAT lain. Mekanisme terjadinya hepatotoksik adalah melalui induksi proses apoptosis di dalam sel HepG2. Proses apoptosis ini diawali dengan terakumulasinya pirazinamid dalam membran retikulum

endoplasma (RE atau ER) menimbulkan *stress* RE yang akan memengaruhi protein Grp78 mengaktivasi PERK dan akan menginisiasi faktor 2 α (eIF2 α) menghasilkan proses transkripsi ATF-4 yang kemudian akan meningkatkan proses transkripsi *factor C/EBP homologous protein* (CHOP) menyebabkan proses apoptosis di hepar, ditunjukkan pada Gambar 9.5. Senyawa penghambat *stress* RE yaitu *sodium 4-phenylbutyrate* diketahui dapat memperbaiki kerusakan hepar akibat ESO pirazinamid di dalam sel HepG2 (Guo *et al.*, 2017).

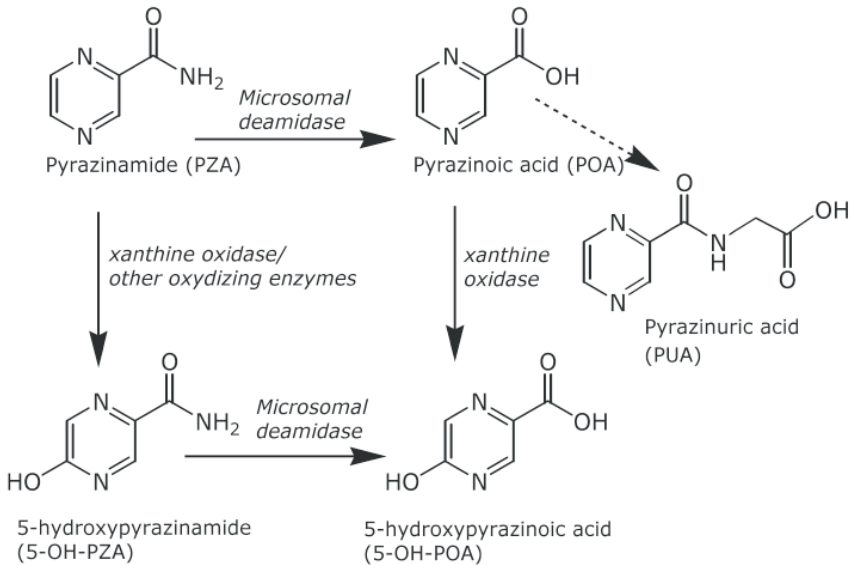


Gambar 9.4 Mekanisme reaksi hipersensitivitas (Lullman *et al.*, 2005)



Gambar 9.5 Mekanisme hepatotoksitas pirazinamid (Guo *et al.*, 2017)

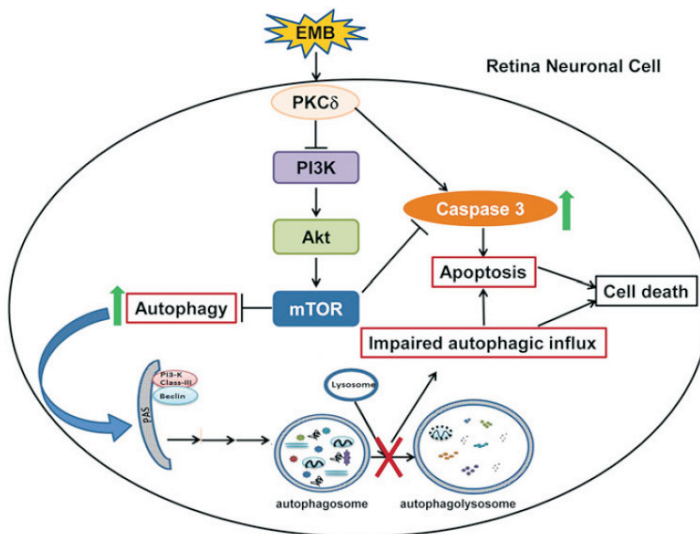
Selain menyebabkan hepatotoksik, pirazinamid sering menginduksi terjadinya hiperurisemia. Hal ini dikarenakan pada proses metabolisme pirazinamid akan mengalami reaksi deamidasi membentuk asam pirazinoat yang dapat menghambat ekskresi asam urat di ginjal sehingga menyebabkan hiperurisemia. Asam pirazinoat dapat diubah oleh enzim xanthine oxidase membentuk asam 5-hidroksi pirazinoat yang dapat diekskresikan oleh tubuh (Gambar 9.6). Oleh karena itu, pemberian allopurinol tidak direkomendasikan pada kasus ini karena dapat meningkatkan asam pirazinoat dalam darah (Diana *et al.*, 2013; Momekov *et al.*, 2014; Singh *et al.*, 2015). Obat yang direkomendasikan untuk kasus ini adalah rasburikase yang bekerja pada enzim urat oksidase sehingga asam urat langsung diubah menjadi allantoin yang lebih larut air dan mudah diekskresikan (Momekov *et al.*, 2014).



Gambar 9.6 Metabolisme pirazinamid (Momekov *et al.*, 2014)

OAT lain yang juga mempunyai efek samping potensial adalah etambutol (E). Etambutol memiliki efek samping berupa gangguan penglihatan karena OAT ini bersifat toksik pada okular spesifik neuritis retrobulbular (Gambar 9.7). Manifestasi klinik efek samping etambutol meliputi penglihatan kabur, menurunnya ketajaman visual, dan hilangnya

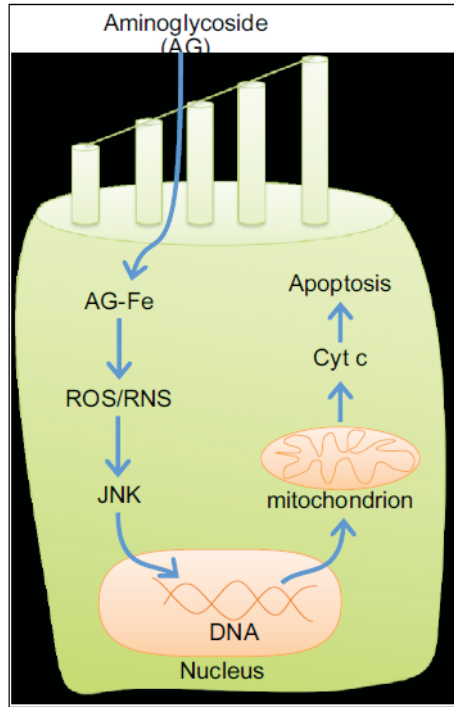
penglihatan warna merah-hijau (Subramaniam *et al.*, 2005). Etambutol merupakan senyawa pengikat kuat logam Zn dan Cu yang diperlukan sebagai kofaktor sitokrom C oksidase sebagai enzim utama untuk rantai transport dan untuk metabolisme oksidase seluler dalam mitokondria sehingga akan terjadi gangguan fungsi mitokondria dan memicu kematian sel (Chung *et al.*, 2009). Selain itu, etambutol akan menginduksi aktivasi PKC δ yang kemudian akan menekan jalur PI3K/Akt/mTOR menyebabkan aktivasi Caspase-3/7 dan diikuti akumulasi autofagosom dan gangguan influx autofagi. Akibat gangguan ini akan meningkatkan aktivitas Caspase-3/7 yang akan diikuti kematian apoptosis sel retina (Huang *et al.*, 2015).



Gambar 9.7 Mekanisme gangguan penglihatan akibat etambutol (Huang *et al.*, 2015)

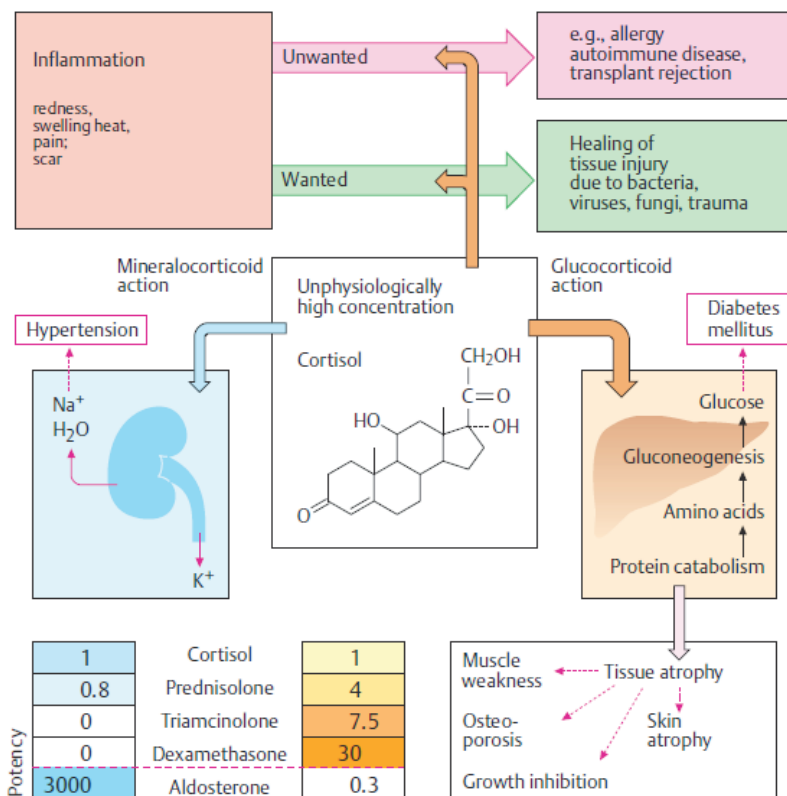
ESO potensial juga terjadi pada penggunaan streptomisin yakni efek ototoksik dan neurotoksik. Efek ototoksik yang paling sering terjadi adalah vertigo (gangguan keseimbangan) yang disebabkan karena efek vestibulotoksik dari streptomisin yang dapat merusak sel rambut vestibular sebelum merusak sel lain (Cureoglu *et al.*, 2003). Mekanisme kerusakan sel rambut vestibular adalah pada saat senyawa masuk ke dalam sel rambut kemudian membentuk kompleks dengan logam Fe berlanjut membentuk senyawa kompleks redoks aktif ROS/RNS yaitu: radikal superoksid anion, hidrogen peroksida, radikal hidroksil, anion peroksi nitrit, dan lain-lain. Hasil reaksi ini akan mengaktifkan JNK yang kemudian akan berpindah ke

nukleus. Di mitokondria, senyawa ini akan meningkatkan pelepasan CytC yang memicu serangkaian proses apoptosis sehingga terjadi kerusakan sel. Mekanisme ototoksik diperlihatkan pada Gambar 9.8 (Reither *et al.*, 2011)



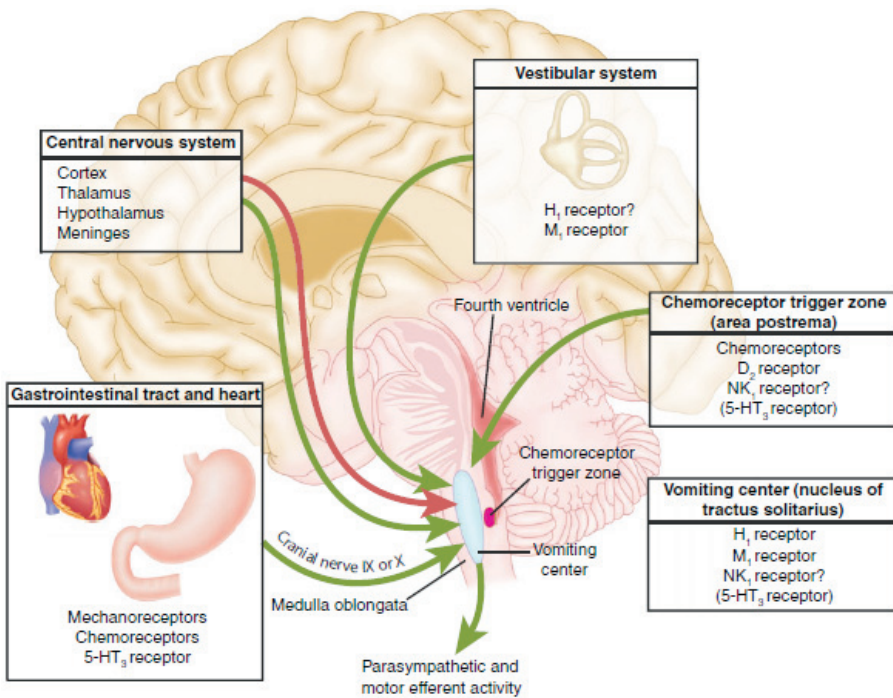
Gambar 9.8 Mekanisme ototoksik aminoglikosida (Reither *et al.*, 2011)

Pasien TB selain mendapatkan terapi OAT, kadang-kadang juga diberikan obat lain seperti kortikosteroid. Kortikosteroid merupakan terapi adjuvan TB ekstra paru. Efek jangka panjang adalah nyeri epigastrik, terjadi hiperglikemi, hipertensi dan immunosupresan. Pada penggunaan jangka pendek, efek samping kortikosteroid tidak berbahaya dan dapat ditoleransi. Namun apabila digunakan dalam jangka panjang, akan menyebabkan risiko *withdrawal steroid* dan terjadi *Cushing syndrome*. Penggunaan kortikosteroid jangka panjang akan meningkatkan glukoneogenesis sehingga akan meningkatkan kadar gula dalam darah (risiko ke arah diabetes melitus), juga dapat terjadi atropi jaringan dan retensi natrium diikuti dengan retensi air yang menyebabkan hipertensi (Gambar 9. 9) (Lullman *et al.*, 2005).



Gambar 9.9 Mekanisme efek samping kortikosteroid (Lullman *et al.*, 2005)

Selama menjalani terapi TB, pasien juga dapat mengalami efek samping potensial berupa mual dan muntah, dengan mekanisme induksi langsung obat antituberkulosis pada CTZ (*chemoreceptor trigger zone*) yang akan menstimulasi pusat muntah untuk memberikan respons mual dan muntah (McQuaid, 2012). Mekanisme terjadinya mual muntah dapat dilihat pada Gambar 9.10 berikut.



Gambar 9.10 Mekanisme mual muntah (McQuaid, 2012)

Interaksi OAT (Obat Antituberkulosis)

Yang dimaksud interaksi OAT dalam kajian ini adalah reaksi dua atau lebih OAT atau reaksi OAT dengan obat lain yang memberikan perubahan efek dan dapat memengaruhi respons tubuh terhadap terapi (Tatro, 2009). Interaksi OAT dapat menyebabkan: salah satu obat kurang efektif, meningkatkan kerja obat lain atau menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan bahkan efek toksik. Di samping interaksi obat dengan obat, OAT juga dapat berinteraksi dengan makanan. Sebagai contoh isoniazid harus diminum dalam keadaan perut kosong karena absorpsinya membutuhkan lingkungan asam sedangkan adanya makanan termasuk karbohidrat dapat menurunkan absorpsi isoniazid sebanyak 57% dan dapat menurunkan konsentrasinya dalam plasma sebanyak 30%. Begitu juga terjadi pada rifampisin, absorpsinya akan berkurang lebih kurang 26% dengan adanya makanan dan dapat menurunkan konsentrasinya dalam plasma sebesar 15–36%. Namun, interaksi ini tidak terjadi pada pirazinamid

dan etambutol, absorpsi kedua OAT ini tidak dipengaruhi oleh adanya makanan. Sedangkan streptomisin merupakan OAT yang diberikan dalam bentuk injeksi sehingga tidak berinteraksi dengan makanan (Arbex *et al.*, 2010).

OAT bisa memiliki interaksi dengan obat lain yang digunakan untuk mengendalikan penyakit penyerta (komorbid) karena kompleksitas jenis TB yang diderita pasien. Pasien TB ekstra paru atau pasien TB dengan resistansi OAT dapat terjadi polifarmasi sehingga akan memberikan efek interaksi yang berbeda-beda setiap individu baik efek menguntungkan atau merugikan (Arbex *et al.*, 2010).

Berdasarkan mekanismenya, interaksi obat dapat dibagi menjadi interaksi yang melibatkan aspek farmasetika, aspek farmakokinetika, dan interaksi yang memengaruhi respons farmakodinamika obat. Interaksi farmasetika berkaitan dengan aspek biofarmasetika seperti terjadinya bentuk kompleks sukar larut sehingga bioavailabilitas obat menurun akibat penurunan jumlah obat terabsorpsi. Oleh karena itu, pemberian obat harus ada interval waktu minimal 2 jam. Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang mengubah tingkat atau proses absorpsi, distribusi atau eliminasi (metabolisme atau ekskresi) yang dapat diukur dengan perubahan dalam satu atau lebih parameter kinetika obat, seperti konsentrasi serum puncak, area di bawah kurva, waktu paruh, jumlah total obat yang diekskresi dalam urine, dan lain-lain. Interaksi farmakodinamika adalah interaksi yang memengaruhi respons pasien terhadap obat tanpa mengubah farmakokinetika obat yang menghasilkan efek aditif, sinergis atau antagonis (Tatro, 2009). Tabel 9.2 menunjukkan beberapa interaksi OAT dengan obat lain yang digunakan bersamaan dan dampak interaksinya.

Tabel 9.2 Interaksi OAT dengan obat lain

OAT	Obat lain	Efek hasil interaksi
Etambutol	Antasida	- Menurunkan konsentrasi plasma dan ekskresi etambutol - Menurunkan absorpsi etambutol
	Sikloserin	- Neurotoksik
Etionamid	PAS	- Hipotiroid, neurotoksik

OAT	Obat lain	Efek hasil interaksi
Isoniazid	Antikonvulsan (fenitoin, karbamazepin)	- Meningkatkan konsentrasi fenitoin, karbamazepin dan menimbulkan toksisitas - Meningkatkan efek hepatotoksitas dari isoniazid
	Antasida	- Menurunkan absorpsi isoniazid
	Etionamid	- Meningkatkan konsentrasi isoniazid - Meningkatkan efek samping pada SSP
	Sikloserin	- Meningkatkan efek samping pada SSP (pusing, mengantuk)
	Parasetamol, isofluran	- Meningkatkan resiko hepatotoksitas
	Diazepam, etosuksimid, warfarin	- Menghambat metabolisme obat-obat tersebut
	Antifungi golongan azol (ketokonazol)	- Menurunkan AUC dari ketokonazol
	Teofilin, valproat	- Meningkatkan konsentrasi plasma obat-obat tersebut
Kanamisin	Furosemid	- Ototoksik
	Kapreomisin, sefalosporin, siklosporin, takrolimus	- Nefrotoksik
Kapreomisin	Aminoglikosida lain	- Nefrotoksik, ototoksik
Levofloxacin	Sulfonilurea (glibenklamid, gliburid), insulin	- Gangguan kadar gula darah (hipoglikemia atau hiperglikemia simtomatik)
	Antasida, preparat besi, sukralfat	- Menurunkan absorpsi levofloxacin
	Teofilin, NSAID, antikoagulan (warfarin)	- Risiko stimulasi sistem saraf pusat dan risiko kejang
	Antiaritmia, makrolida, antidepresan trisiklik, antipsikotik	- Perpanjangan interval QT
Pirazinamid	Allopurinol	- Meningkatkan resiko hiperurisemia

OAT	Obat lain	Efek hasil interaksi
Rifampisin	Antikoagulan oral (warfarin)	- Meningkatkan metabolisme warfarin - Menurunkan efek antikoagulan
	Antiretroviral PI/Protease Inhibitor (saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, ritonavir, lopinavir-ritonavir)	- Menurunkan konsentrasi obat antiretroviral PI - Menurunkan aktivitas antiretroviral
	Antiretroviral NNRTI (delaviridin, nevirapin, efavirenz)	- Menurunkan konsentrasi plasma NRTI - Meningkatkan resiko hepatotoksitas
	Antiretroviral NRTI (zidovudin)	- Menurunkan konsentrasi plasma NRTI
	Calcium Channel Blocker/ CCB (verapamil, diltiazem, nifedipin)	- Menurunkan konsentrasi plasma CCB
	Kortikosteroid, antikonvulsan (fenitoin, lamotrigin), teofilin, sulfonilurea, diazepam, kontrasepsi hormonal, kloramfenikol, doksisisiklin.	- Meningkatkan metabolisme obat-obat tersebut - Menurunkan kadar obat sehingga efektivitas menurun
	Antifungal golongan azol (flukonazol, ketokonazol)	- Menurunkan konsentrasi obat dalam plasma
	Antasida	- Menurunkan absorpsi rifampisin
	Antibiotika golongan makrolid (klaritromisin, eritromisin), fluorokuinolon (siprofloksasin)	- Meningkatkan metabolisme obat golongan makrolida - Meningkatkan konsentrasi rifampisin
	Sikloserin	Isoniazid, fluorokuinolon
Alkohol		- Meningkatkan risiko kejang
Streptomisin	Aminoglikosida, siklosporin, vankomisin, antibiotika $\beta\beta$ laktam (sefalosporin, penisilin)	- Meningkatkan risiko nefrotoksitas dan atau neurotoksisitas
	Kapreomisin	- Meningkatkan resiko ototoksitas atau nefrotoksitas
	Diuretika kuat (furosemid, asam etakrinat)	- Meningkatkan resiko ototoksitas

(Depkes RI, 2005; Peloquin, 2005; Brennan *et al*, 2008; WHO, 2010; Deck & Winston, 2012; Potter, 2014; WHO, 2017).

Pada Tabel 9.2 memperlihatkan hasil interaksi OAT (Obat Anti Tuberkulosis) yang pada umumnya menyebabkan perubahan konsentrasi salah satu obat. Dampak interaksi menimbulkan toksisitas atau berkurangnya efikasi dari obat tersebut. Interaksi yang banyak terjadi selama terapi OAT adalah interaksi dengan isoniazid dan interaksi dengan rifampisin. Hal ini disebabkan rifampisin merupakan suatu enzim *inducer* yang kuat pada sitokrom P450 subfamili CYP3A4 dan CYP2C mengakibatkan menurunnya konsentrasi plasma obat-obat yang dimetabolisme oleh isoenzim tersebut. Penatalaksanaan yang dianjurkan apabila pasien mendapatkan terapi rifampisin adalah meningkatkan dosisnya selama terapi dan diturunkan kembali 2 minggu setelah rifampisin dihentikan. Isoniazid merupakan inhibitor sitokrom P450 (CYP450) subfamili CYP2C9, CYP2C19, dan CYP2E1 tetapi memiliki efek minimal pada subfamili CYP3A4. Pemakaian bersamaan dengan obat yang dimetabolisme di sitokrom tersebut mengakibatkan meningkatnya konsentrasi dalam serum dan dapat menimbulkan risiko toksik (Depkes RI, 2005; Arbex *et al.*, 2010).

Selama menjalani terapi TB, adakalanya pasien akan mendapatkan terapi tambahan berupa vitamin B₆ (piridoksin) yang digunakan sebagai terapi tambahan isoniazid karena isoniazid mengakibatkan defisiensi vitamin B₆ dan gangguan pada sistem saraf. Vitamin B₆ diabsorpsi secara cepat di saluran cerna, sehingga dapat digunakan secara oral. Sebagian besar distribusinya pada hepar dan sebagian kecil pada otot dan otak. Dosis yang diberikan sebagai profilaksis untuk pasien dengan terapi isoniazid adalah 10–25 mg/hari (Peloquin, 2005; WHO, 2010; WHO, 2018).

RINGKASAN

Efek samping merupakan respons dari suatu obat yang tidak diharapkan terjadi pada pemakaian dosis lazim. Berdasarkan derajat keparahannya, efek samping OAT dibedakan menjadi efek samping ringan dan berat. Apabila terjadi efek samping ringan dapat diatasi dengan pemberian obat simtomatik dan pemberian OAT (Obat Anti Tuberkulosis) dapat dilanjutkan, namun apabila terjadi efek samping berat maka terapi OAT harus dihentikan

Efek samping potensial Isoniazid (INH atau H) berupa hepatotoksik dan neuropati perifer. Efek samping hepatotoksik terjadi karena proses metabolisme INH menghasilkan metabolit reaktif toksik. Isoniazid (INH) dalam tubuh akan mengalami 2 proses metabolisme utama, yaitu (1)

asetilasi untuk membentuk asetil isoniazid (AcINH) oleh enzim NAT2 dan (2) hidrolisis membentuk asam isonikotinat (INA) dan hidrazin (Hz) oleh enzim amidase

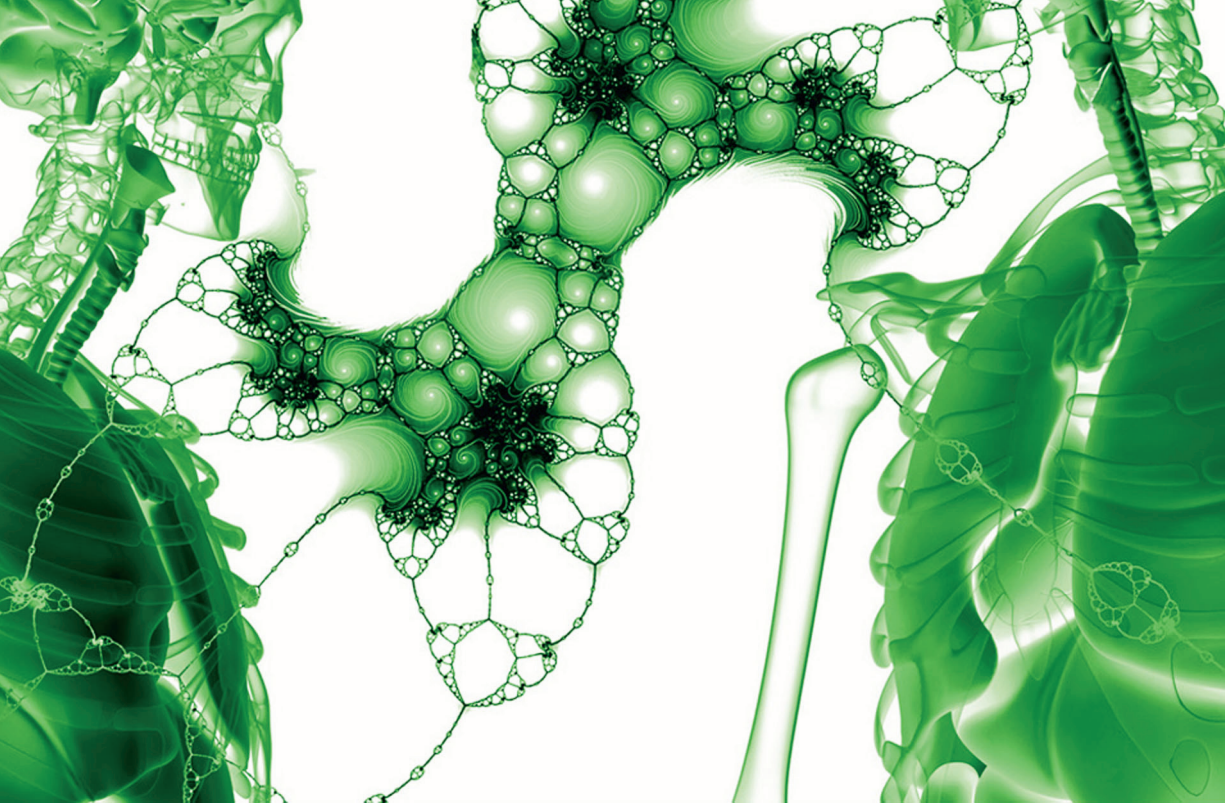
Jadi, yang dimaksud interaksi OAT dalam kajian ini adalah reaksi dua atau lebih OAT atau reaksi OAT dengan obat lain yang memberikan perubahan efek dan dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap terapi. Interaksi OAT dapat menyebabkan: salah satu obat kurang efektif, meningkatkan kerja obat lain atau menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan bahkan efek toksik. Disamping interaksi obat dengan obat, OAT juga dapat berinteraksi dengan makanan.

DAFTAR PUSTAKA

- Arbex, M.A., Varella, M.C.L., de Siqueira, H.R. & de Mello, F.A.F. 2010. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effect, and use in special situations. Part 1: First-line drugs. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 36(5):626–656.
- Brennan, P.J., Young, D.B. & Robertson, B.D. 2008. *Handbook of Anti-Tuberculosis Agents*. New York: Global Alliance for TB Drug Development.
- Chung, H., Yoon, Y.H., Hwang, J.J., Cho, K.S., Koh, J.Y. & Kim, J. 2009. Ethambutol-induced toxicity is mediated by zinc and lysosomal membrane permeabilization in cultured retinal cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 235:162–170.
- Cureoglu, S., Schachern, P.A. & Paparella, M.M. 2003. Effect of parenteral aminoglycoside administration on dark cells in the crista ampullaris. *Archives of Otolaryngol Head and Neck Surgery*, 129:626–628.
- Deck, D.H. & Winston, L.G. 2012. Chapter 47: Antimycobacterial drugs. Dalam *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th Ed. Hlm. 839–847. Disunting oleh Katzung, G., Masters, Susan, B., Trevor, Anthony, J. New York: The McGraw-Hill Companies Inc,
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Tuberkulosis*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2013. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia

- Diana, Karema-K, AMC. & Matheos, J.C. 2013. Pengaruh Obat Anti Tuberkulosis Kombinasi Dosis Tetap terhadap Kadar Asam Urat. *Cermin Dunia kedokteran-2015*, 40(6):413–415.
- Flomenbaum, N. E., Goldfrank, L.R., Hoffman, R.S., Howlan, M.A., Lewin, N.A. & Nelson, L.S. 2006. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th Ed. New York: McGraw-Hill.
- Guo, H., Hassan, H. M., Ding, P., Wang, S., Chen, X., Wang, T., Sun, L., Zhang, L. & Jiang, Z. 2017. Pyrazinamide-induced hepatotoxicity is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP pathway. *Toxicology*, 378:65–75.
- Huang, S., Chien J. & Tsai, R. 2015. Ethambutol induces impaired autophagic flux and apoptosis in the rat retina. *The Company of Biologist*, 8:977–987.
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Lullman, H., Mohr, K., Hein, L. & Bieger, D., 2005. *Color Atlas of Pharmacology*. 3rd Ed. New York: Thieme Stuttgart.
- McQuaid, K.R. 2012. Chapter 62: Drugs Used in Treatment of Gastrointestinal Disease. Dalam *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th Ed. hlm. 1081–1110. Disunting oleh Katzung, G., Masters, Susan, B., Trevor, Anthony, J. New York: The McGraw-Hill Companies Inc.
- Momekov, G., Ferdinandov, D., Voynikov, Y., Stavrov, G. & Peykov, P. 2014. Pyrazinamide-pharmaceutical, biochemical and pharmacological properties and reappraisal of its role in the chemotherapy of tuberculosis. *Pharmacia*, 61(1):38–67.
- Peloquin, C.A., 2005. Chapter 110: Tuberculosis. Dalam *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 6th Ed. hlm. 2015–2034. Disunting oleh Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., and Posey, L. M. United State of America: The McGraw-Hill Education.
- Potter, J. L., Capstick, T., Ricketts, (2014). *A UK-based resource to support the monitoring and safe use of anti- Tuberculosis drugs and second-line treatment of multidrug-resistant Tuberculosis*. *Thorax*, 70(3), 297–298. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205278
- Ramappa, V. & Aithal, G.P. 2012. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 48:1–13.
- Reither, R.J., Tan, D.X., Korkmaz, A. & Fuentes-broto, L. 2011. Drug-mediated ototoxicity and tinnitus: alleviation with melatonin. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 62(2):151–157.

- Satish, B. 2017. Isoniazid Toxicity. *Journal of Drug Design and Research*, 4(7):1–8.
- Singh, A., Prasad, R., Balasubramanian, V., Gupta, N. & Gupta, P. 2015. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 10(5):1–11.
- Subramaniyam, K., Barthakur, R., Natarajan, M., Palaian, S., Chhetri, A.K. & Mishra, P. 2005. Ocular Side Effects of Antitubercular drugs-a Focus on Prevention, early detection and management. *Kathmandu University Medical Journal*, 3(4):438–441.
- Tatro, D.S. 2009. *Drug Interaction Facts*. Netherland: Wolters Kluwer Health Inc.
- Velayani, A.A. & Farnia, P., 2017. *Atlas of Mycobacterium tuberculosis*. United States: Academic Press.
- Wang, P., Pradhan, K., Zhong, X., & Ma, X. (2016). Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(5), 384–392. doi:10.1016/j.apsb.2016.07.014.
- World Health Organization. 2010. *Treatment of Tuberculosis Guidelines*. 4th Ed. United Kingdom: WHO Press.
- World Health Organization. 2017. *Global Tuberculosis Report 2017*. United Kingdom: WHO Press.
- World Health Organization. 2018. *Global Tuberculosis Report 2018*. United Kingdom: WHO Press.



Bagian 2

Tuberkulosis di Bidang Ilmu Penyakit Dalam

Tuberkulosis pada Diabetes

Cahyo Wibisono Nugroho

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolik (kebanyakan hereditas) sebagai akibat dari kurangnya insulin efektif baik karena adanya “disfungsi” sel beta pankreas atau ambilan glukosa di jaringan perifer, atau keduanya (DM-Tipe 2), atau kurangnya insulin absolut (DM-Tipe 1). Gangguan primer terletak pada metabolisme karbohidrat, dan sekunder pada metabolisme lemak dan protein. (Tjokroprawiro *et al.*, 2007). Angka kejadiannya semakin meningkat dalam skala epidemik. Pada tahun 2017, terdapat sekitar 425 juta penderita DM dan diperkirakan pada tahun 2045 insidensinya mencapai 629 juta (Cho *et al.*, 2017).

Saat ini DM sebagian besar terjadi di negara berkembang dan pada umumnya negara di Asia Tenggara mempunyai angka kejadian diabetes yang tertinggi di dunia. Di Indonesia sendiri, prevalensi DM dari tahun ke tahun makin meningkat yang akan memengaruhi menurunnya kualitas sumber daya manusia apabila tidak mendapatkan penanganan yang baik (Murtiwi, 2007). Komplikasi vaskuler pada DM akan berkembang secara progresif antara 5–40 tahun setelah awal terjadinya DM, walaupun komplikasi tersebut juga dapat terjadi lebih awal, ketika belum terdiagnosis atau pada saat sudah terjadi gangguan toleransi glukosa (Thornalley, 2007).

Diabetes melitus dapat menimbulkan berbagai macam komplikasi. Salah satunya adalah tuberkulosis paru (Sanusi, 2006). Hal ini terlihat dari peningkatan kasus TB pada pasien DM, terutama pada daerah epidemi DM dan TB, seperti Cina, India, dan Indonesia. Tiga negara ini mengalami peningkatan prevalensi DM tercepat dan memiliki beban TB tertinggi di dunia (Cahyadi, 2011). Prevalensi TB paru pada DM meningkat 20 kali lipat dibanding dengan prevalensi TB paru pada non-DM. International Diabetes Federation (IDF, 2017) melaporkan penderita diabetes melitus (DM) berisiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi tuberkulosis dibanding yang tidak DM, yaitu sebesar 2,5 kali. Beberapa penelitian menunjukkan dampak utama diabetes pada tuberkulosis adalah kegagalan terapi TB dan tingkat mortalitas yang tinggi selama terapi dibandingkan yang bukan diabetes (IDF, 2015).

Terapi TB pada Diabetes adalah suatu tantangan bagi dokter. Saat ini TB masih tetap menjadi ancaman yang serius dan mematikan pada pasien DM. Penderita TB dengan diabetes lebih sering gagal dalam pengobatan dan lebih sering terjadi kekambuhan dibandingkan penderita TB tanpa diabetes sehingga meningkatkan risiko untuk terjadinya *multi drug resistance* (MDR) TB. Akan tetapi, dengan pengobatan anti-TB yang efektif dan pengendalian diabetes dengan insulin, prognosinya akan jauh lebih baik (IDF, 2015).

DIAGNOSIS DAN KLASIFIKASI DIABETES MELITUS

DM adalah penyakit metabolik (kebanyakan hereditas) sebagai akibat dari kurangnya insulin efektif baik oleh karena adanya “disfungsi” sel beta pankreas atau ambilan glukosa di jaringan perifer, atau keduanya (pada DM-Tipe 2), atau kurangnya insulin absolut (pada DM-Tipe I), dengan tanda-tanda hiperglikemia dan glukosuria, disertai dengan gejala klinis akut (poliuria, polidipsia, penurunan berat badan), dan atau pun gejala kronik atau kadang-kadang tanpa gejala. Gangguan primer terletak pada metabolisme karbohidrat, dan sekunder pada metabolisme lemak dan protein (Tjokroprawiro *et al.*, 2007). Diagnosis DM ditegakkan bila: Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara. Pertama, jika keluhan klasik ditemukan maka pemeriksaan glukosa darah sewaktu > 200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Kedua, bila keluhan klasik ditemukan dan pemeriksaan glukosa darah puasa > 126 mg/dL, maka pasien dapat didiagnosis DM. Ketiga, dengan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO). Berdasarkan standar WHO, tes tersebut dilakukan setelah pasien puasa

minimal delapan jam lalu diberikan beban glukosa 75 g yang dilarutkan dalam 250 ml air dan diminum dalam lima menit. Bila pemeriksaan glukosa darah setelah dua jam pemberian glukosa ini > 200 mg/dL, maka diagnosis DM dapat ditegakkan (WHO, 2011).

Jenis-jenis DM antara lain diuraikan sebagai berikut.

1. DM Tipe 1

Adalah kondisi di mana sel-sel pankreas yang memproduksi insulin rusak, berarti tidak ada insulin yang diproduksi. Kondisi ini biasanya berkembang pesat dan berakibat fatal bila tidak diberikan insulin. Sebagian besar muncul pada masa kanak-kanak tetapi dapat berkembang di usia berapa pun (WHO, 2011).

2. DM Tipe 2

Suatu kondisi di mana tubuh tidak dapat membuat cukup insulin atau sel tubuh menjadi resistan terhadap efek insulin, sehingga menghasilkan peningkatan glukosa darah. Perkembangan DM tipe 2 biasanya tidak secepat DM tipe 1 dan mayoritas pasien bisa dikelola tanpa insulin setidaknya pada fase awal penyakit (WHO, 2011).

3. Bentuk DM lainnya

Ada bentuk-bentuk lain dari DM, yang paling umum adalah DM gestasional (didiagnosis pada trimester ke-2 atau ke-3 kehamilan) dan DM karena malnutrisi (WHO, 2011).

DIABETES DAN PENINGKATAN KEJADIAN TB

Diabetes akan meningkatkan risiko penyakit TB dua hingga tiga kali lipat. Risiko ini sama atau lebih besar dibandingkan faktor-faktor risiko lain, seperti HIV, infeksi atau merokok. Peningkatan risiko TB terjadi baik pada DM tipe 1 dan tipe 2 DM. Namun, karena prevalensi DM tipe lebih dari 95% pasien dengan DM di seluruh dunia, karena itu angka TB pada DM tipe 2 lebih tinggi, dan didapatkan peningkatan pasien dengan *multi drug resistant* TB (MDR-TB). DM akan menyebabkan gangguan fungsi imunitas tubuh, sehingga penderita lebih rentan terserang infeksi, termasuk TB paru. Penyebab infeksi TB paru pada penderita DM adalah karena defek fungsi sel-sel imun dan mekanisme pertahanan tubuh, termasuk gangguan fungsi dari epitel pernapasan serta motilitas silia. Kelainan imunitas seluler pada DM akan berdampak pada berkurangnya limfosit Th1 termasuk produksi TNF α , IL 1 β dan IL6. Padahal marker ini memainkan peranan penting dalam pertahanan terhadap kuman TB (Sidibe & Sankale, 2007;

Sen, 2009). Perubahan patologis yang terjadi, adalah penebalan epitel alveolar dan lamina basalis kapiler paru yang merupakan akibat sekunder dari komplikasi mikroangiopati sama seperti yang terjadi pada retinopati dan nefropati (Wulandari dan Sugiri, 2013). Keadaan hiperglikemia juga menciptakan lingkungan yang mendukung untuk tumbuh dan berkembangnya kuman TB. Beberapa peneliti juga menyatakan bahwa fungsi perlindungan sel yang berkurang meningkatkan kemungkinan timbulnya infeksi ditambah meningkatnya kadar gliserol dan nitrogen yang menjadi factor pertumbuhan kuman TB (Harries, 2013).

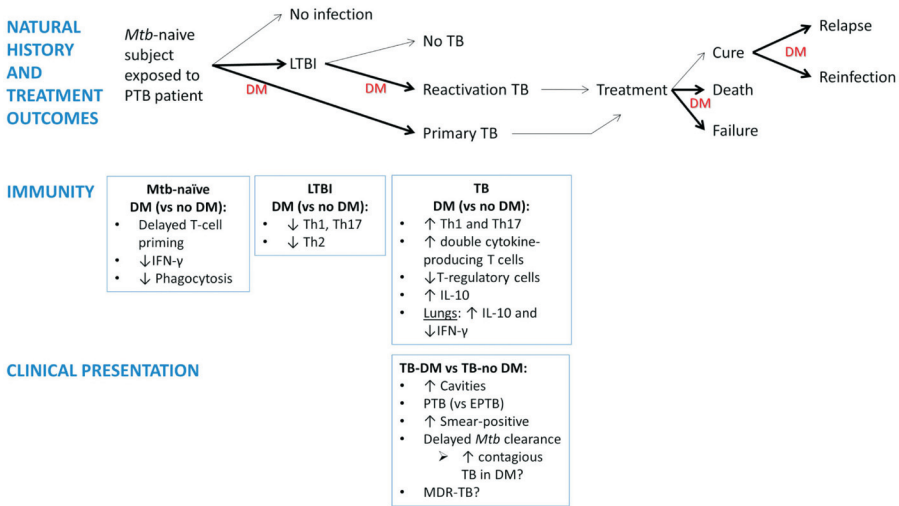
Presentasi Klinis TB pada DM

Banyak ahli yang mengatakan bahwa diabetes berpengaruh pada manifestasi klinis TB. Pasien TB-DM (dibandingkan dengan TB-tanpa DM) lebih sering datang dengan TB paru (versus ekstra-paru), kavitas (versus non-kavitasi) dan BTA positif pada saat diagnosis. Penyakit TB aktif dapat muncul secara atipikal dengan gejala dan tanda yang berubah pada pasien dengan DM. Pada DM, TB dapat berkembang lebih cepat dengan lebih banyak gejala local ataupun sistemik dan pada pemeriksaan dahak dan kultur akan lebih sering positif. Tingkat keparahan gejala terkait dengan tingkat kendali glukosanya. Gambaran Radiologi pada DM tidak selalu konsisten, di mana lesi paru pada DM dan TB lebih sering terjadi lesi di bagian bawah paru dan sering terjadi konsolidasi, seperti gambaran radiologis paru TB pada infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Selama pengobatan TB, pasien TB-DM membutuhkan waktu lebih lama untuk mengubah dari dahak BTA positif menjadi negatif. Beberapa penelitian juga menemukan bahwa pasien DM lebih mungkin untuk hadir dengan TB yang resistan terhadap obat dan multi-obat (Reis *et al.*, 2013).

Pengaruh TB pada Diagnosis dan Tata Laksana Awal DM

Skrining diabetes pada pasien dengan TB saat ini sangat direkomendasikan. Diperkirakan sekitar 50% pasien DM di negara berkembang tidak mengetahui bahwa dirinya terkena diabetes. Karena itu, klinik TB menjadi pusat diagnosis baru DM di seluruh dunia. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien DM yang baru didiagnosis dengan TB (dibandingkan DM yang sebelumnya didiagnosis) memiliki profil yang berbeda: mereka lebih cenderung laki-laki, pasien yang lebih muda, dan

dengan HbA1c yang lebih rendah. Ini penting untuk mengidentifikasi pasien yang berada pada tahap awal DM sebelum terjadi lebih banyak komplikasi baik mikro atau makro vaskular yang *irreversible*. Dengan demikian, koordinasi pelayanan kesehatan akan semakin baik untuk perawatan jangka panjang yang diperlukan untuk DM dengan perawatan jangka pendek langsung yang diperlukan untuk pengendalian TB (Kornfeld, 2016).



Gambar 10.1 Pengaruh Diabetes pada Tuberkulosis PTB, pulmonari TB; EPTB, ekstrapulmonari TB; LTBI, *latent TB infection* (Bianca, 2016).

TATA LAKASANA

Tata Laksana Tuberkulosis Pada Diabetes

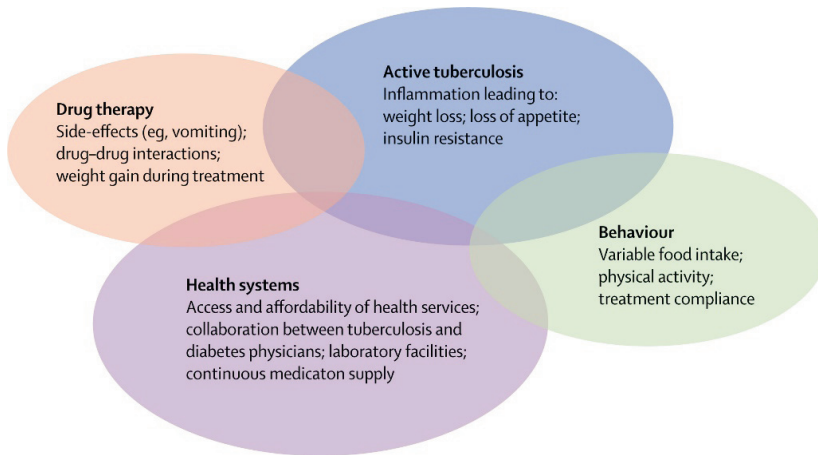
Prinsip pengobatan TB paru pada pasien DM serupa dengan yang bukan pasien DM, dengan syarat kadar gula darah terkontrol. Prinsip pengobatan dengan obat antituberkulosis (OAT) dibagi menjadi dua fase, yaitu fase intensif yang berlangsung selama 2–3 bulan dan dilanjutkan dengan fase lanjutan selama 4–6 bulan. Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam memberikan pengobatan TB paru pada pasien DM, salah satunya adalah kontrol kadar gula darah dan efek samping OAT. Panduan dari perhimpunan dokter paru Indonesia (PDPI) menyarankan paduan OAT

dan lama pengobatan yang pada prinsipnya sama dengan TB tanpa DM, dengan syarat gula darah terkontrol. Apabila kadar gula darah tidak terkontrol, maka lama pengobatan dapat dilanjutkan sampai 9 bulan. Perlu diperhatikan penggunaan rifampisin karena akan mengurangi efektivitas obat oral antidiabetes (sulfonilurea) sehingga dosisnya perlu ditingkatkan. Hati-hati dengan penggunaan etambutol pada mata, sedangkan pasien DM sering mengalami komplikasi kelainan pada mata. Penggunaan INH pada pasien TB dengan DM harus lebih ketat dipantau efek neuropati perifer (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2011).

Tata Laksana Diabetes pada Tuberkulosis

Kontrol glikemik yang optimal dapat meningkatkan hasil pengobatan TB dan mencegah komplikasi yang terkait dengan diabetes. Namun, TBC sering menyebabkan penurunan nafsu makan, berat badan, dan aktivitas fisik (pasien mungkin lelah dan karena itu kurang aktif), yang semuanya dapat memengaruhi kendali kadar glukosa. Sebaliknya, pengobatan TB dapat memiliki efek yang berlawanan tetapi tidak terduga dengan mengurangi peradangan, dan meningkatkan nafsu makan, berat badan, dan aktivitas fisik (Gambar 10.2). Walaupun begitu, beberapa pasien mungkin mengalami peningkatan inflamasi yang paradoksial atau selera makan yang menurun sebagai efek samping dari obat tuberkulosis. Peradangan yang terkait dengan tuberkulosis aktif dapat menyebabkan resistansi insulin, yang biasanya akan membaik setelah tuberkulosis diobati (Bianca, 2016).

Ada beberapa pertimbangan dalam pemilihan obat antidiabetes pada pasien tuberkulosis, seperti ketersediaan, biaya, kemudahan administrasi, dan keamanan. Masalah keamanan antara lain adalah hipoglikemia (sulfonilurea dan insulin), asidosis laktat (terutama dalam kondisi hipoksia) dengan beguanida, dan keluhan gastrointestinal dengan penghambat biganiida, meglitinida, dan penghambat alfa-glukosidase, dan hipersensitif terhadap sulfonilurea (yang mungkin tumpang tindih dengan efek samping obat antituberkulosis). Penggunaan insulin sangat disarankan pada awal pengobatan TB. 74 beberapa pedoman pengobatan nasional (salah satunya di Indonesia) sangat menyarankan penggunaan insulin untuk diabetes pada pasien dengan TB. Karena insulin tidak dimetabolisme, ia tidak memiliki interaksi farmakokinetik dengan rifampisin atau obat anti-tuberkulosis lainnya, tetapi insulin memiliki beberapa kelemahan potensial, yaitu biaya, ketersediaan, penyimpanan, dan pengiriman (Niazi, 2012).



Gambar 10.2 Faktor-faktor yang memengaruhi kontrol glikemik untuk pasien diabetes selama terapi tuberkulosis (Bianca, 2016).

Tata laksana DM pada TB harus agresif. Kontrol glikemik yang optimal berpengaruh pada hasil terapi TB. Karena itu, upaya yang keras harus dilakukan untuk mencapai kontrol tersebut. Terapi insulin harus dimulai sejak awal, menggunakan regimen basal bolus atau *insulin mix*. American Association of Clinical Endocrinologists merekomendasikan penggunaan insulin modern atau analog insulin, karena mereka lebih dapat diprediksi efeknya dan risiko hipoglikemia yang lebih sedikit (Rodbard, 2009). Pada awalnya kebutuhan insulin akan tinggi tetapi turun setelah beberapa minggu setelah glukotoksisitas dikoreksi dan infeksi dikendalikan. Kebutuhan insulin dapat meningkat lagi saat nafsu makan kembali normal dan asupan kalori meningkat (Kalra *et al.*, 2007). Pasien rata-rata akan membutuhkan 1,0 U/kg/hari insulin, dibagi sebagai 60% bolus dan 40% insulin basal. Dalam beberapa minggu, dosis dapat diturunkan menjadi 0,5 U/kg/hari, dan dapat menggunakan insulin basal bolus atau *mix*. Pada pasien dengan neuropati perifer diabetes, adalah wajib diberi piridoksin selama menggunakan isoniazid (Niazi, 2012).

Alasan pemberian terapi insulin eksogen pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan TB aktif sebagaimana yang disebutkan oleh Rao (1999).

1. Infeksi TB yang parah.
2. Kehilangan jaringan dan fungsi pankreas
 - a. Defisiensi endokrin pankreas
 - b. Pankreatitis tuberkulosis

3. Diet
 - a. Persyaratan diet tinggi kalori, tinggi protein
 - b. Kebutuhan akan efek anabolik
4. Interaksi obat antituberkulosis dengan obat antidiabetik oral
5. Gangguan liver terkait obat antidiabetik oral bersamaan dengan OAT (obat antituberkulosis).

Obat hipoglikemik oral lain dikontraindikasikan pada tuberkulosis berat tetapi dapat digunakan dengan hati-hati setelah TB teratasi. Salah satunya adalah Metformin. Metformin adalah obat lini pertama untuk diabetes tipe 2 dan biasanya tidak menyebabkan hipoglikemia. Metformin tidak dimetabolisme oleh enzim P450. dan karenanya tidak berinteraksi dengan rifampisin pada enzim metabolik ini (Tornio, 2012). Namun, paparan metformin dapat berpengaruh, karena metformin adalah substrat untuk transporter kation organik manusia dan transporter lainnya. Rifampicin meningkatkan ekspresi transporter kation organik dan pengambilan metformin hepatik, yang mengarah ke peningkatan efek penurun glukosa. Kemungkinan kerugian penggunaan metformin pada pasien dengan tuberkulosis termasuk risiko efek samping gastrointestinal dan, asidosis laktat walaupun sangat jarang (Scheen, 2013).

RINGKASAN

Diabetes pada TB adalah dua kondisi yang erat hubungannya, baik secara patologi maupun kompleksitas diagnosis dan terapinya. Diabetes dan TBC harus diobati secara agresif dan sebaiknya dengan insulin. Jika seseorang dengan diabetes dan TBC aktif tidak terkontrol dengan baik pada agen hipoglikemik oral, perlu beralih ke insulin. Pilihan terapi dengan insulin harus didasarkan pada kemanjuran, keamanan, tolerabilitas, dan kenyamanan.

DAFTAR PUSTAKA

- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlogge, A. W., & Malanda, B. 2018. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271–281. doi:10.1016/j.diabres.2018.02..

- Harries, A.D., Satyanarayana, S., Kumar, A.M.V., Nagaraja, B., Isaakidis, P, *et al.* 2013. Epidemiologi and Interaction of Diabetes Mellitus and Tuberculosis and Challenges for care: a review. *Public Health Action*, 3:3–9.
- International Diabetes Federation. n.d. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Diakses dari: http://www.diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/
- Kalra, S., Kalra, B. & Sharma, A. 2007. Ketonuria and ketonemia in type 2 diabetes mellitus patients attending an Indian endocrine clinic. *Ind J Endocr & Metab*, 11(3–4):7–10.
- Kornfeld, H., West, K., Kane, K., Kumpatla, S., Zacharias, R.R, Martinez-Balzano, C., Li, W. & Viswanathan, V. 2016. High Prevalence and Heterogeneity of Diabetes in Patients With TB in South India: A Report from the Effects of Diabetes on Tuberculosis Severity (EDOTS) Study. *Chest*, 149:1501–1508.
- Loizou, S., Singh, S., Wypkema, E. & Asherson, R.A. 2003. Anticardiolipin, anti-beta(2)-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in black South African patients with infectious disease. *Ann Rheum Dis*, 62(11):1106–11.
- Murtiwi, S. 2007. Clinical Benefit of Insulin Analogues in Daily Practice. Dalam Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXII Ilmu Penyakit Dalam. hlm. 347–360. Disunting oleh Soebagijo Adi *et al.* Surabaya: Airlangga University Press.
- Niazi, A.K. & Kalra, S. 2012. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glyceimic control. *J Diabetes Metab Disord*, 11:28.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2011. *Tuberkulosis: pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Indah Offset Citra Grafika.
- Rao, P.V. 1999. Persons with type 2 diabetes and co-morbid active tuberculosis should be treated with insulin. *Int J Diab Dev Countries*, 19:79–86.
- Reis-Santos, B., Locatelli, R., Horta, B.L., Faerstein, E., Sanchez, M.N., Riley, L.W. & Maciel, E.L. 2013. SocioDemographic and Clinical Differences in Subjects with Tuberculosis with and without Diabetes Mellitus in Brazil - A Multivariate Analysis. *PLoS ONE*, 8:e62604.
- Restrepo, B.I. 2016. Diabetes and tuberculosis. *Microbiol Spectr*, 4(6).
- Rodbard, H.W., Jelleinger, P.S., Davidson, J.A. *et al.* 2009. Statement by an AACE/ACE Consensus Panel on type 2 diabetes mellitus An algorithm for glyceimic control. *Endocrine Practice*, 15(6):540–559.
- Sanusi, H. 2006. Diabetes melitus dan tuberkulosis paru. *Jurnal Medika Nusantara*, 25(1).

- Scheen, A.J. & Paquot, N. 2013. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 39:179–190.
- Sen, T., Joshi, S.R. & Udwadia, Z.F. Tuberculosis and Diabetes Mellitus: Merging Epidemic. *JAPI*, 59:399–404.
- Sidibe, E.H. & Sankale, M. 2007. Diabetes and pulmonary tuberculosis: epidemiology, pathophysiology and symptomatology. *J French Stu Res Health*, 17:29–32.
- Thornalley, P. J., Babaei-Jadidi, R., Al Ali, H., Rabbani, N., Antonysunil, A., Larkin, J., ... Bodmer, C. W. 2007. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*, 50(10), 2164–2170. doi:10.1007/s00125-007-0771-4.
- Tjokroprawiro, A., Hendromartono, Sutjahjo, A., Pranoto, A., Murtiwi, S., Adi, S, et al. 2007. Diabetes Mellitus. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Disunting oleh Tjokroprawiro A, Setiawan PB, Santoso D, Soegiarto G. Surabaya: Airlangga University Press.
- Tornio, A., Niemi, M., Neuvonen, P.J. & Backman, J.T. 2012. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. *Trends Pharmacol Sci*, 33: 312–322.
- Venty, C.A. 2011. Tuberkulosis paru pada pasien diabetes mellitus. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 61(4):173–8.
- WHO. 2018. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. Diakses dari: <http://www.who.int/tb/publications/tb-diabetes-framework/en/>
- Wulandari, R.D. & Sugiri, J.Y. 2013. Diabetes Melitus dan Permasalahannya pada Infeksi Tuberkulosis. *Jurnal Spirologi Indonesia*, 33(2):126–134.

Ko-Infeksi TB dan HIV

Tri Pudy Asmarawati

PENDAHULUAN

Tuberkulosis dan HIV merupakan salah satu dari beberapa masalah kesehatan akhir-akhir ini. Tuberkulosis menjadi infeksi utama yang menyebabkan imunosupresi dan penyebab kematian tersering pada pasien HIV. Data dari WHO menunjukkan bahwa laju mortalitas tahunan akibat ko-infeksi TB dan HIV sekitar 4 juta. Data statistik global ko-infeksi TB/HIV di tahun 2016 menunjukkan kematian akibat ko-infeksi TB/HIV, TB saja, dan HIV saja antara lain masing-masing 374.000, 1.300.000, dan 826.000. Sehingga saat ini kematian akibat TB lebih tinggi dibandingkan dengan HIV maupun ko-infeksi TB-HIV (WHO, 2006). Data epidemiologi tahun 2018 menunjukkan bahwa 12 negara dengan beban tuberkulosis tertinggi berada di Asia dan Pasifik. Prevalensi HIV pada kasus TB menurut data WHO yaitu 1 dari tiap 10 TB kasus baru (WHO, 2006).

Infeksi TB dan HIV bekerja sinergis dalam menekan imunitas pasien sehingga menurunkan harapan hidup jika tidak segera ditangani. Masalah ko-infeksi TB/HIV di negara berkembang cukup kompleks antara lain adanya stigma, hambatan sosial untuk memeriksakan diri dan mendapatkan penanganan, fasilitas pelayanan kesehatan yang kurang, budaya, kurangnya pelatihan, terbatasnya peralatan kesehatan, kurangnya sumber daya manusia dan kurang layaknya fasilitas laboratorium (Tesfaye,

2019). Akibat dari ko-infeksi TB/HIV bersifat timbal balik. Dengan semakin meningkatnya *viral load*, tuberkulosis mempercepat progresi infeksi HIV menjadi AIDS dan akhirnya menyebabkan kematian. Sebaliknya infeksi HIV menurunkan jumlah CD4 (yang penting untuk menginisiasi dan mempertahankan respons imun) sehingga berpengaruh pada gambaran klinis dan perjalanan tuberkulosis (Pawlowski, 2012).

REAKTIVASI TB PADA PASIEN HIV

Sekitar satu pertiga populasi dunia dikatakan terinfeksi laten oleh M tuberkulosis, meskipun data yang mendukung masih belum jelas. Di antara populasi yang terinfeksi TB secara laten, sekitar 10% muncul berupa penyakit dan separuhnya muncul penyakit setelah terinfeksi selama lebih dari dua tahun dan kondisi ini dinamakan suatu reaktivasi dari TB post-primer. Maka dari itu, risiko selama masa hidup untuk mengalami TB aktif pada dewasa imunokompeten adalah sekitar 5–10%, tetapi pada individu dengan HIV-positif risiko per tahun bisa meningkat 5–15% (Aaron L, 2004).

Depleksi sel T CD4, yang merupakan ciri khas AIDS, memegang peranan penting dalam meningkatkan risiko reaktivasi TB Laten dan kepekaan terhadap infeksi M tuberkulosis baru. Beberapa bukti juga menunjukkan bahwa sel T CD8 berperan dalam kendali TB laten. Mekanisme lain yang dilaporkan mempermudah infeksi M. tuberkulosis adalah adanya *up-regulation* dari reseptor masuk M Tuberkulosis pada makrofag, manipulasi jalur bakterisidal makrofag oleh HIV, deregulasi kemotaksis, dan terbaliknya keseimbangan Th1/Th2. HIV juga mengganggu respons apoptosis makrofag yang diperantarai oleh *tumor necrosis factor* (TNF) terhadap M tuberkulosis sehingga memperbaiki daya tahan hidup bakteri. Pada TB fase laten, bakteri tidak dapat dieradikasi semata-mata dengan respons imun Th1 yang mencukupi. Beberapa mekanisme imun seperti peningkatan kadar sel Treg FoxP3+, peningkatan produksi IL-27, TGF- β , PGE-2, SOCS1 atau reseptor *decoy* D6, hilangnya IFN-c, TNF dan sel T polifungsional spesifik dipercaya memegang peranan pada reaktivasi TB. (Pawlowski A, 2012).

Beberapa mekanisme juga mendasari peningkatan kepekaan pasien HIV terhadap TB aktif. Granuloma merupakan struktur seluler terorganisasi yang khas menandai TB. Mikobakterium terkandung di dalam granuloma sehingga bisa melokalisasi infeksi dan mencegah penyebaran penyakit di

antara pejamu, selain itu juga berperan sebagai proteksi. Sel T CD4 dan TNF penting dalam mempertahankan struktur granuloma. Pembentukan granuloma bisa gagal pada individu dengan gangguan sistem imun dan beberapa hipotesis menyebutkan bahwa manipulasi pada granuloma merupakan penyebab eksaserbasi TB pada HIV. Pada pasien TB dan AIDS granuloma didominasi oleh infiltrasi granulositik tanpa nekrosis kaseosa yang biasa dijumpai pada granuloma TB tanpa HIV. Hal ini berkaitan dengan hilangnya sel CD4 pada granuloma sehingga menyebabkan struktur granuloma gagal terbentuk dan infeksi tidak bisa dibatasi. Lesi kavitas jarang dijumpai pada pasien dengan CD4 kurang dari 200/mm³. Maka dari itu, gambaran TB pada pasien HIV berbeda dengan pasien tanpa HIV, di mana pada pasien dewasa tanpa HIV, proses TB terbatas pada paru-paru sedangkan pada pasien HIV, TB dapat menjadi penyakit sistemik yang melibatkan berbagai organ dan bersifat difus karena tidak terbentuknya granuloma (Pawlowski, 2012).

SINDROMA INFLAMASI PULIH IMUN (IRIS)

Terapi antiretroviral menurunkan mortalitas pasien HIV secara drastis. Terapi ARV melalui mekanisme penekanan replikasi virus secara efektif menurunkan *viral load* sekaligus meningkatkan CD4, khususnya pada bulan pertama terapi. Akan tetapi, peningkatan CD4 secara drastis pada beberapa pasien menimbulkan fenomena yang dikenal sebagai sindroma inflamasi pulih imun. Sindroma pulih imun biasanya muncul tidak lama setelah inisiasi ART dan berkaitan dengan respons imun terhadap patogen yang sedang menginfeksi saat itu (Bruchfeld, 2015).

Sindroma inflamasi pulih imun dapat terjadi selain karena ko-infeksi dengan beberapa patogen, juga berkaitan dengan penyakit autoimun. Sebanyak 15,7% di antara ko-infeksi tersebut disebabkan oleh M. tuberculosis. (Müller M, 2010). Sindroma inflamasi pulih imun pada ko-infeksi TB-HIV ditandai dengan adanya perburukan, rekurensi lesi tuberkulosis, atau munculnya lesi baru pada pasien yang sedang menjalani terapi OAT. Kondisi ini dapat terjadi selama atau setelah pemberian terapi. TB IRIS terkadang dapat dikelirukan sebagai infeksi tumpangan, kegagalan terapi setelah terapi OAT yang inadeguat, TB resisten obat ataupun TB relaps. Maka dari itu, perlu ditetapkan suatu kriteria untuk diagnosis TB IRIS, antara lain: (1) perbaikan gejala atau gambaran radiologis terkait TB setelah terapi antiTB yang adekuat pada suatu waktu; (2) perburukan

paradoksikal gejala maupun gambaran radiologis TB pada lesi awal atau lesi baru selama atau setelah terapi OAT; (3). tidak adanya kondisi yang menurunkan efektifitas terapi OAT (misalnya kepatuhan obat rendah, malabsorpsi obat, efek samping obat); (4) eksklusi penyebab perburukan klinis lainnya. (Bruchfeld J, 2015).

Sindroma inflamasi pulih imun pada infeksi TB terdiri dari dua bentuk yaitu sindroma pulih imun tipe paradoksikal dan tipe *unmasking*. Sindroma pulih imun paradoksikal didefinisikan sebagai timbulnya rekurensi, gejala baru atau perburukan kondisi terkait TB yang telah mendapatkan terapi, sedangkan tipe *unmasking* adalah manifestasi inflamasi dari infeksi subklinis yang muncul secara cepat dan terkait dengan pemberian terapi ARV. Kondisi ini awalnya tidak tampak dan muncul setelah pemberian ARV (Lanzafame, 2016; Meintjes, 2008).

Pasien sindroma pulih imun ditandai dengan adanya eksaserbasi TB baik dari gejala maupun gambaran radiologis. Prediktor sindroma inflamasi pulih imun antara lain rendahnya jumlah CD4 dan tingginya jumlah *viral load* pada saat inisiasi ARV, dan peningkatan jumlah CD4 setelah dimulainya terapi ARV. Mekanisme yang kemungkinan terjadi pada sindroma ini yaitu adanya respons Th-1 melawan antigen mikobakterium diikuti dengan disregulasi sekresi sitokin dan migrasi sel T pada lokasi inflamasi. Pasien yang mengalami sindroma pulih imun diduga memiliki kadar TNF yang lebih tinggi sebelum dimulainya ARV dan juga kadar biomarker inflamasi lainnya (Pawlowski, 2012; Bruchfeld, 2015).

PROGRESI HIV/AIDS AKIBAT TB

Data epidemiologis menunjukkan bahwa infeksi M tuberculosis mempunyai dampak yang negatif pada respons imun terhadap HIV, tetapi penelitian mengenai penyebab fenomena ini masih jarang. Fungsi beberapa sel imun seperti makrofag dan sel dendritik dimodulasi baik oleh HIV maupun M Tuberculosis. Peningkatan replikasi virus dijumpai secara lokal, pada lesi TB di paru, di dalam sel yang teraktivasi seperti limfosit dan makrofag CD14 di spatium pleura. M tuberculosis juga dilaporkan dapat meningkatkan replikasi HIV-1 pada sel T dan makrofag yang terinfeksi akut maupun kronis, demikian juga *in vivo* pada makrofag alveolar dan limfosit pasien HIV. Studi *in vivo* dan *in vitro* juga menunjukkan bahwa individu dengan ko-infeksi TB dan HIV memiliki kadar *viral load* yang lebih tinggi (Pawlowski, 2012).

Produksi TNF sebagai respons terhadap infeksi M tuberculosis diperlukan untuk mengontrol pertumbuhan bakteri TB. Akan tetapi TNF diketahui dapat mengaktifkan replikasi HIV pada makrofag. Dari hal tersebut dapat diindikasikan bahwa respons imun pejamu terhadap satu patogen dapat menginduksi replikasi suatu patogen lainnya. Maka dari itu, baik HIV maupun M Tuberculosis merangsang pelepasan TNF dari sel yang terinfeksi dan TNF menghambat pertumbuhan bakteri sekaligus merangsang replikasi HIV. M tuberculosis dapat bertahan hidup di sel dendritik dan secara aktif menurunkan aktivitas proinflamasi dan fungsi presentasi antigen, dan juga sekaligus menginduksi sitokin antiinflamasi. HIV juga dapat menginfeksi dan memanipulasi sel dendritik dan fungsi sel T. Pada infeksi HIV, gangguan tidak hanya pada aktivasi sel T yang dimediasi oleh sel dendritik, tetapi migrasi sel dendritik yang terinfeksi juga berperan dalam diseminasi patogen (Pawlowski, 2012).

Pasien TB diketahui memiliki lingkungan mikro yang memudahkan infeksi HIV melalui beberapa mekanisme antara lain dengan (1) meningkatkan ekspresi koreseptor CXCR4 dan CXCR5 yang diregulasi oleh produk M. tuberculosis; (2) meningkatkan sitokin proinflamasi khususnya TNF; dan (3) regulasi turun CCL5. M tuberculosis dan komponen dinding selnya, yaitu lipoarabinomannan (LAM) dapat mengaktifkan replikasi HIV dengan menginduksi produksi TNF dan IL-6 melalui jalur NK-kB, yang kemudian memicu aktivasi transkripsi *long terminal repeat* (LTR) promoter dan menyokong replikasi HIV.(Pawlowski A, 2012).

GAMBARAN KLINIS DAN DIAGNOSIS TB

Manifestasi klinis pasien ko-infeksi TB dan HIV bervariasi dari gejala klasik seperti demam berkepanjangan, batuk darah, batuk produktif, penurunan berat badan atau keringat malam, sampai gejala minimal dan tidak spesifik. Gejala klinis TB tergantung pada derajat imunodefisiensi. Gambaran TB paru pada AIDS dapat tidak lazim dan atipik. Pasien TB dengan CD4 kurang dari 200 sel/mm³ bisa jadi mempunyai gambaran adenopati hilus atau mediastinum pada radiologis, tetapi jarang terdapat lesi kavitas. Infiltrat milier sering dijumpai pada pasien AIDS. Gambaran radiologis normal bisa dijumpai pada 14–22% pasien TB dan HIV. TB ekstraparu juga sering ditemui pada pasien HIV, hampir sekitar 60%. Pasien dengan CD4 yang rendah lebih berisiko terkena TB ekstraparu dan mikobakteremia. TB ekstraparu yang paling sering antara lain limfadenitis, infeksi aliran darah,

dan pleuritis TB. Meningitis TB merupakan manifestasi TB ekstraparu yang paling berat dengan mortalitas yang tinggi meskipun sudah mendapatkan terapi ARV. TB ekstraparu lainnya yang dapat dialami pasien HIV termasuk di antaranya tulang dan sendi, kulit, jaringan lunak, perkardium, liver, limpa, ginjal, gastrointestinal, dan traktus *genitourinary* (Manosuthi, 2016)

DIAGNOSIS

Pasien yang terinfeksi HIV memiliki risiko yang lebih tinggi terkena TB aktif, selain itu TB juga salah satu pertanda infeksi HIV tahap lanjut dan merupakan penyebab kematian utama. Berdasar beberapa alasan tersebut, maka setiap pasien terinfeksi HIV harus dievaluasi status TB dan faktor risiko terpapar TB. Demikian juga, setiap pasien yang mengalami infeksi TB harus ditawarkan untuk tes dan konseling HIV. Rekomendasi WHO menyebutkan bahwa setiap pasien dengan infeksi HIV harus menjalani skrining TB secara regular setiap kali berkunjung ke fasilitas kesehatan atau ketika memeriksakan diri ke petugas kesehatan. Skrining TB yang dimaksud mulai dari investigasi empat keluhan utama yaitu batuk, demam, penurunan berat badan, dan keringat malam. Setiap pasien yang mengalami salah satu dari keempat gejala ini bisa jadi mengalami TB aktif dan harus dievaluasi status TB maupun penyakit lainnya. Deteksi TB dengan pemeriksaan hapusan mikroskopik sudah banyak tersedia akan tetapi pada pasien HIV dapat memperlambat atau menjadi salah diagnosis. Pemeriksaan *Xpert MTB/RIF* merupakan pemeriksaan utama yang digunakan untuk mendeteksi TB pada pasien dewasa terinfeksi HIV (World Health Organization, 2016)

Pemeriksaan berdasarkan deteksi antigen mikobakterium *lipoarabinomannan* (LAM) pada urine mulai banyak dikembangkan sebagai tes yang potensial untuk deteksi TB. Antigen LAM merupakan polisakarida yang terdapat pada dinding sel mikobakterium, yang dilepaskan dari metabolit aktif maupun hasil degenerasi sel bakteri. Antigen ini tampaknya hanya didapat pada individu dengan penyakit TB aktif. Pengukuran LF-LAM saat ini telah tersedia dalam bentuk tes strip untuk TB aktif. Sejak tahun 2015, beberapa bukti dari penelitian telah ditelaah mengenai akurasi LF-LAM dan penggunaannya sebagai tes skrining dan diagnosis TB pada pasien HIV. Hasil telaah menunjukkan bahwa secara umum, LF-LAM sebaiknya tidak digunakan untuk diagnosis atau skrining TB aktif pada pasien TB. Akan tetapi, karena sensitifitas dan spesifisitas pemeriksaan ini

tinggi pada pasien dewasa dengan $CD4 \leq 100$ sel/ mm^3 pada situasi rawat inap, maka LF-LAM dapat digunakan untuk membantu diagnosis TB aktif pada pasien HIV yang diduga mengalami TB dan memiliki $CD4 \leq 100$ sel/ mm^3 . LF-LAM juga dapat dilakukan pada pasien HIV yang sakit berat dengan tanda-tanda bahaya, tanpa memandang nilai $CD4$, baik situasi rawat inap maupun rawat jalan (World Health Organization, 2016).

Tata Laksana TB pada HIV dan TB-IRIS

Inisiasi awal pemberian terapi ARV pada pasien ko-infeksi TB dan HIV penting untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas. Rekomendasi dari WHO sejak tahun 2010 menyebutkan bahwa terapi ARV sebaiknya dimulai pada semua pasien ko-infeksi TB dan HIV, tanpa memandang nilai $CD4$, sesegera mungkin dalam 8 minggu pertama terapi TB. Suatu telaah sistematis di tahun 2015 dilakukan untuk mengevaluasi waktu yang paling optimal untuk inisiasi ARV pada pasien ko-infeksi TB dan HIV untuk meminimalisasi kematian, kejadian AIDS, efek samping terapi yang berat, dan kejadian sindroma inflamasi pulih imun. Hasil dari telaah sistematis tersebut disimpulkan bahwa terapi ARV harus dimulai pada semua pasien TB dengan HIV tanpa memandang nilai $CD4$. Inisiasi ARV dalam dua minggu pertama penting pada individu terinfeksi HIV dengan $CD4$ kurang dari 50 sel/ mm^3 karena mortalitas pada kondisi ini termasuk tinggi. Tidak adanya pemeriksaan $CD4$ sebaiknya tidak menjadi alasan penundaan terapi ARV. (WHO. 2016).

Sampai saat ini belum ada kesepakatan mengenai terapi standar sindroma inflamasi pulih imun pada TB. Pada beberapa kasus TB-IRIS yang mengenai limfonodi, saluran napas, dan jaringan lunak, pemberian OAT yang lebih lama terkadang diperlukan. Kebanyakan pasien TB-IRIS mengalami perbaikan klinis setelah terapi OAT 2 bulan, akan tetapi rentangnya cukup besar (1–7 bulan). Setelah 3–18 bulan terapi TB, lesi pada paru dan limfadenopati pada umumnya menghilang. Meskipun demikian, waktu yang diperlukan untuk resolusi komplis bervariasi dan bisa jadi terdapat lesi residual (Bruchfeld, 2015).

Terapi tambahan terkadang diperlukan tergantung dari lokasi lesi dan keparahan TB-IRIS. Pasien dengan abses jaringan lunak atau efusi pleura simptomatik sering memerlukan aspirasi. Pemberian kortikosteroid sistemik selama 4–6 minggu memperbaiki luaran beberapa bentuk TB-IRIS (seperti tuberkuloma intrakranial yang membesar atau obstruksi endobronkial) dan

menurunkan sitokin proinflamasi. Kortikosteroid dan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) telah digunakan untuk tata laksana sindroma inflamasi pulih imun, meskipun penelitian lebih banyak pada penggunaan kortikosteroid. Prednison secara signifikan menurunkan hari rawat inap dan prosedur terapeutik rawat jalan, selain itu lebih cepat memperbaiki keluhan, kualitas hidup dan gambaran radiografi (Meintjes, 2010). Sebagian besar pasien memerlukan pemberian prednison selama 4 minggu untuk menurunkan morbiditas terkait TB-IRIS. Infeksi minor (kandidiasis oral dan herpes simpleks ringan) lebih sering dijumpai pada pemberian prednison. Beberapa penulis menyarankan terapi dengan kortikosteroid sebaiknya paling lama 4–6 bulan (Lanzafame, 2016).

Meningitis tuberkulosa merupakan manifestasi TB yang paling berat pada pasien HIV dan prognosinya buruk. TB-IRIS neurologis yang bermanifestasi sebagai meningitis, tuberkuloma intrakranial, abses otak, radikulomielitis, dan abses spinal epidural berperan dalam buruknya prognosis. Pemberian ARV dini pada pasien terinfeksi HIV dengan meningitis TB perlu hati-hati karena kejadian efek samping obat yang berat lebih sering terjadi dibandingkan dengan pemberian ARV 2 bulan setelah terapi TB. Kortikosteroid oral atau intravena bermanfaat pada beberapa kasus TB-IRIS neurologis. Pada pasien terinfeksi HIV dengan TB IRIS neurologis yang tidak respons dengan pemberian kortikosteroid dan dengan penurunan kesadaran, terkadang diperlukan penghentian terapi ARV sementara. Bila terapi ARV belum dimulai, maka penundaan inisiasi ARV perlu dipertimbangkan (Lanzafame, 2016; WHO, 2016).

Strategi Pencegahan

Pemberian terapi ARV pada pasien HIV dengan TB akan menurunkan jumlah individu yang terkena TB aktif dan merupakan hal penting untuk pencegahan kedua penyakit epidemik ini. Beberapa studi menyebutkan bahwa terapi ARV menurunkan risiko terkena TB pada pasien dewasa dan anak-anak (Bruchfeld, 2015).

Strategi WHO dalam pencegahan penyebaran epidemi TB dan HIV melalui 3 cara, yaitu intensifikasi penemuan kasus, terapi INH preventif, dan pengendalian infeksi di layanan kesehatan. Dalam hal intensifikasi penemuan kasus, direkomendasikan bahwa pasien HIV yang tinggal atau kontak dekat dengan kasus TB harus diprioritaskan untuk menjalani evaluasi TB. Pada individu yang tidak didapatkan TB aktif harus diterapi

sebagai TB laten dengan terapi INH preventif. Terapi INH preventif telah diketahui memiliki efek yang aditif jika dikombinasi dengan ARV dalam pencegahan TB aktif. Praktik pengendalian infeksi di layanan kesehatan sangat penting untuk diimplementasikan dengan baik. Pelaksanaan pengendalian infeksi TB meliputi kontrol personal, administratif dan lingkungan, dan surveilans petugas kesehatan. Penyebarluasan informasi mengenai pengendalian infeksi TB di masyarakat juga penting untuk menurunkan penyebaran penyakit (Bruchfeld, 2015).

RINGKASAN

Tuberkulosis dan HIV merupakan salah satu dari beberapa masalah kesehatan akhir-akhir ini. Tuberkulosis menjadi infeksi utama yang menyebabkan immunosupresi dan penyebab kematian tersering pada pasien HIV. Infeksi TB dan HIV bekerja sinergis dalam menekan imunitas pasien sehingga menurunkan harapan hidup jika tidak segera ditangani. Pada pasien TB dan AIDS granuloma didominasi oleh infiltrasi granulositik tanpa nekrosis kaseosa yang biasa dijumpai pada granuloma TB tanpa HIV. Hal ini berkaitan dengan hilangnya sel CD4 pada granuloma sehingga menyebabkan struktur granuloma gagal terbentuk dan infeksi tidak bisa dibatasi. Praktek pengendalian infeksi di layanan kesehatan sangat penting untuk diimplementasikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Aaron, L., Saadoun, D., Calatroni, I., Launay, O., Mémain, N., Vincent, V, *et al.* 2004. Tuberculosis in HIV-infected patients: A comprehensive review. *Clin Microbiol Infect*, 10(5):388–98.
- Bruchfeld, J., Correia-Neves, M. & Kallenius, G. 2015. Tuberculosis and HIV co-infection. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5(7):1–15.
- Lanzafame, M. & Vento, S. 2016. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 3:6–9. Diakses dari: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jctube.2016.03.002>
- Manosuthi, W., Wiboonchutikul, S. & Sungkanuparph, S. 2016. Integrated therapy for HIV and tuberculosis. *AIDS Res Ther*, 13(1):1–12.
- Meintjes, G., Lawn, S.D., Scano, F., Maartens, G., French, M.A., Worodria, W, *et al.* 2008. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory

- syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*, 8(8):516–23.
- Meintjes, G., Wilkinson, R.J., Morroni, C., Pepper, D.J., Rebe, K., Rangaka, M.X, *et al.* 2010. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical TB-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*, 24(15):2381–90.
- Müller, M., Wandel, S., Colebunders, R., Attia, S., Furrer, H. & Egger, M. 2010. Incidence and Lethality of Immune Reconstitution Disease in HIV-Infected Patients Starting Antiretroviral Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Infect Dis*, 10(4):251–61.
- Pawlowski, A., Jansson, M., Sköld, M., Rottenberg, M.E. & Källenius, G. 2012. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog*, 8(2).
- AIDSDATAHUB. 2018. *TB-HIV Factsheet 2018*. Diakses dari: www.aidsdatahub.org
- Tesfaye, B., Alebel, A., Gebrie, A., Zegeye, A., Tesema, C. & Kassie, B. 2018. The twin epidemics: Prevalence of TB/HIV coinfection and its associated factors in Ethiopia; A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13(10):1–18.
- World Health Organization. 2016. *TB & HIV - Co-infection, statistics, diagnosis, treatment*. Jenewa: WHO.
- World Health Organization. 2016. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*. Jenewa: WHO.

Tuberkulosis Gastrointestinal

Tri Asih Imro'ati, Amie Vidyani

PENDAHULUAN

Infeksi tuberkulosis (TB) masih sering dan menjadi penyebab penting morbiditas dan mortalitas terutama pada negara-negara yang belum dan sedang berkembang (Chen *et al.*, 2009). Traktus gastrointestinal (GI) merupakan tempat ekstrapulmoner ke-enam tersering setelah kelenjar limfe, genitourinari, tulang dan persendian, keterlibatan milier dan meningeal. Manifestasinya dapat non-spesifik dan menyerupai banyak kondisi termasuk keganasan (Chong *et al.*, 2009). Penemuan dari endoskopi dan radiologi dapat bervariasi tergantung stadium dan waktu pemeriksaan, sehingga diagnosis dapat menjadi sulit (Chugh *et al.*, 2007). Diagnosis yang baik dapat meningkatkan kualitas tata laksana penyakit sehingga pengetahuan tentang TB GI ini sangat penting.

DEFINISI

Tuberkulosis gastrointestinal (TB GI) merupakan infeksi TB pada saluran pencernaan, mulai dari esofagus, gaster, duodenum, jejunum, ileum, dan/ atau kolorektal; di mana tempat tersering adalah ileosekal diikuti jejunum dan kolon (Debi *et al.*, 2014)

KLASIFIKASI TUBERKULOSIS ABDOMINAL

Mehta (2020) memaparkan klasifikasi tuberkulosis abdominal sebagai berikut.

1. Tuberkulosis gastrointestinal (TB GI).
2. Tuberkulosis peritoneal, contoh: asites.
3. Tuberkulosis mesenterium.
4. Tuberkulosis organ viseral padat, seperti hati, limpa, dan pankreas.
5. Lain-lain: kelenjar limfe retroperitoneal.

EPIDEMIOLOGI

Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan penting pada masyarakat di seluruh dunia. Indonesia merupakan negara dengan prevalensi tertinggi TB di dunia setelah Cina dan India (Oto *et al.*, 2010).

Tuberkulosis gastrointesinal merupakan 5% dari seluruh total kasus tuberkulosis di dunia dan 11 % dari seluruh tuberkulosis ekstra paru. Sistem pencernaan terkena pada 66–75% pasien dengan TB abdomen. Daerah ileosekal merupakan tempat yang paling sering terkena (75% kasus). Penyakit ini terdapat pada negara yang sedang berkembang sebagai komplikasi dari TB paru, sebagai bagian dari penyebaran infeksi dan sering dengan penampakan terisolasi (Rathi *et al.*, 2016).

Insiden TB GI makin meningkat dengan adanya ko-infeksi dengan HIV (Chugh *et al.*, 2007; Rasheed *et al.*, 2007). Prevalensi TB GI tergantung pada keparahan TB pulmoner (TBP); 1% *minimally advanced*, 4,5% dengan *moderate advanced* dan 25% dengan *severely-advanced*. Pada kasus fatal TBP, 55–90% mempunyai keterlibatan GI. Pada umumnya 20–25% TB GI mempunyai bukti TBP (Chong *et al.*, 2009). Tempat dan frekuensi TB GI dapat dilihat pada Tabel 12.1.

ETIOLOGI

Tuberkulosis disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), yang mempunyai bentuk batang sedikit melengkung, gram positif, aerob, non-motile, tidak memiliki spora, tidak berkapsul dengan lebar 0,3–0,6 μm dan panjang 1–4 μm (Sinhasan, 2016). Kasus yang jarang disebabkan *M. bovis*. Pada HIV bisa disebabkan oleh mikobakterium atipikal.

Tabel 12.1 Tempat dan frekuensi TB GI

Tempat	Frekuensi di antara TB GI (%)	Overall TB (%)	Cho <i>et al.</i> , 2018 (%)
Esofagus	1-3 (4,7)	0,15 (0,04)	3,9
Lambung	NA (4,7)	0,1-2,3 (0,04)	0
Usus halus			
Duodenum	2-3 (4,7)	0,2-0,6 (0,04)	3,9
Jejunum	NA (0)	NA (0)	9,2
Ileum	38 (9,5)	NA (0,09)	
Kolon			
Ileosekal	80-90 (38)	NA (0,36)	67,1
Appendiks	NA (19)	≤ 4 (0,18)	
Kolon ascendens	35 (23,8)	NA (0,23)	
Kolon transversum	16 (0)	NA (0)	
Kolon descendens	8 (0)	NA (0)	15,8
Rekto-sigmoid	13 (0)	NA (0)	
Anal	NA (4,7)	NA (0,04)	

(Dirangkum dari Cho *et al.*, 2018; Chong dan Lim, 2009)

PATOGENESIS

Tuberkulosis GI mungkin terjadi karena reaktivasi fokus yang dorman. Fokus GI primer ini dihasilkan dari penyebaran hematogen dari fokus pulmoner yang didapat selama infeksi primer saat masa anak-anak. Hal tersebut juga dapat disebabkan oleh basil yang tertelan yang dapat melewati *Peyer's patch* pada mukosa usus dan dibawa oleh makrofag melalui limfatik menuju kelenjar limfe mesenterik, dimana mereka tetap dorman. Sel M (*mikrofold*/ sel epitel khusus jaringan limfoid terkait mukosa) terkait *Peyer's patch* dapat memfagosit basil BCG (Rathi *et al.*, 2016).

Beberapa cara TB dapat mencapai abdomen adalah sebagai berikut sebagaimana yang telah dijelaskan oleh Debi *et al.* (2014).

1. Ingesti
 - a. Menelan makanan atau minuman yang terinfeksi-TB usus primer
 - b. Sputum yang terinfeksi-TB usus sekunder
2. Penyebaran hematogen dari fokus tuberkular yang jauh.
3. Penyebaran kontak dari fokus terinfeksi yang berdekatan (organisme dapat tersebar di dalam empedu dari granulosa hepar).
4. Melalui kanal limfatik dari nodul yang terinfeksi.

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi TB GI dapat dibagi dalam 3 kategori: bentuk ulseratif (20–60%), bentuk hipertropik (10%), dan lesi menyerupai massa (ulserohipertropik, 30–70%) yang mirip keganasan. Manifestasi tergantung pada sistem imun pejamu (Mehta, 2020; Chugh *et al.*, 2007).

Presentasi klinis TB GI tergantung tipe dan letak kelainan, dapat dilihat dengan mudah pada Tabel 12.2. Beberapa penelitian serial kasus TB GI menunjukkan gambaran simtomatis TB kolon seperti terlihat pada Tabel 12.3.

Tabel 12.2 Presentasi klinis TB GI

Tipe	Presentasi klinis
1. Ulseratif	Diare kronik, malabsorpsi, perforasi usus (jarang). Perdarahan rektum jarang namun pernah dilaporkan pada TB kolon.
2. Hipertropik	Obstruksi intestinal atau benjolan di perut (ileosekal).
3. Striktur/konstriktif	Obstruksi usus subakut rekuren (misal, muntah, konstipasi, distensi, dan nyeri kolik), dapat terkait dengan suara gurgling atau terasa seperti bola angin bergerak di dalam abdomen dan tampak distensi lengkung usus dengan peristaltik yang tampak. Gejala ini membaik dengan flatus atau buang air besar. Kadang-kadang dapat terjadi obstruksi usus akut.
4. Anorektal	Striktur atau fistula-in-ano.
5. Gastroduodenal	Ulkus peptik dengan atau tanpa <i>gastric outlet obstruction</i> (GOO) atau perforasi.

(Chugh & Jain, 2007)

Tabel 12.3 Gejala klinis TB GI

Gejala	Mukewar <i>et al</i> (%)	Makharia <i>et al</i> (%)	Khan <i>et al</i> (%)	Chen <i>et al</i> n = 21	Patel <i>et al</i> n = 69 (%)
Nyeri abdomen	80,6	90,5	93	18	53 (76)
Berat badan turun	74,6	83	47	12	42 (60,87)
Anoreksia	62,7	69,8	52	8	
Demam	40,3	41,5	64	16	50 (72,46)
Diare	16,4	37,7	12	4	20 (28,99)
Konstipasi	25	49	31	-	5 (7,25)
Perdarahan per rektal	11,9	16,9	14	-	10 (14,50)
Asites	-	-	-	13	7 (10,15)
Distensi perut	-	-	-	10	

Gejala	Mukewar <i>et al</i> (%)	Makharia <i>et al</i> (%)	Khan <i>et al</i> (%)	Chen <i>et al</i> n = 21	Patel <i>et al</i> n = 69 (%)
Kelelahan	-	-	-	8	
Tampak sakit	-	-	-	2	
Massa abdomen					7 (10,15)
Obstruksi intestinal subakut					7 (10,15)
Manifestasi ekstraintestinal					10 (14,50)

(Patel & Yagnik, 2018; Rathi & Gambhire, 2016; Chen *et al.*, 2009)

Tabel 12.4. Presentasi klinis TB GI berdasar letak kelainan

Esofagus	Gaster	Duodenum	Jejunal dan Ileosekal	Kolorektal
Insiden: 0,2-1%	0,4-2%	2-2,5%	64%	10,8%
Sering pada pasien AIDS	Kondisi immunodefisiensi			Meningkat pada kondisi immunosupresi dan AIDS
Gejala: Nyeri retrosternal pain, disfagia, odinofagi	Tidak nyaman di epigastrium, berat badan turun, demam, GOO	Gejala obstruksi	Nyeri kolik, <i>borborygmi</i> , muntah	Nyeri perut, berat badan turun, anoreksia, gangguan <i>bowel habit</i>
Lokasi tersering: Segmen 1/3 tengah, setinggi carina	Kurvatura minor dan pilorus	Duodenum pars ascendens (segmen III)	Jejunum proksimal; Ileum terminal paling sering	Sekum, biasanya kelanjutan dari ileum terminal dan <i>ileocaecal junction</i> (ICJ)
Morfologi: Lesi ulseratif/ seperti tumor	Lesi ulseratif	Bentuk instrinsik (ulseratif, hipertropik, ulsero-hipertropik), ekstrinsik atau keduanya	Ulseratif, ulsero-hipertropik	Ulkus linier/fissura, transversum, atau sirkumferensial dan tertutup eksudat putih atau kuning
Sekunder dari keterlibatan nodal mediastinum TB yang berdekatan	Dari kelenjar limfe yang berdekatan	Komplikasi berupa striktur atau fistula	Komplikasi berupa obstruksi, perforasi usus halus	Komplikasi berupa perforasi dan fistula sampai 18,9% kasus
Penyebaran hematogen dari lesi endobronkial	Penyebaran hematogen juga bisa			

Esofagus	Gaster	Duodenum	Jejunal dan Ileosekal	Kolorektal
Jarang primer, biasanya karena menelan sputum terinfeksi	Terkait TBP	Jarang primer		
Radiologi: Pemeriksaan Barium tampak penyempitan esofagus pada carina	Tampak ulkus jinak atau erosi	Penyempitan intrinsik maupun ekstrinsik; “ <i>string sign</i> ”; CT scan tampak penyempitan lumen, penebalan mural, kompresi massa kelenjar yang menempel	X-ray tampak enterolith, gambaran obstruksi dengan dilatasi lengkung usus dengan <i>air fluid level</i> multipel; pada perforasi tampak udara di bawah diafragma; “ <i>chicken intestine</i> ”; “ <i>hourglass stenosis</i> ”; “ <i>Fleischner sign</i> ”; “ <i>inverted umbrella sign</i> ”; “ <i>Goose neck deformity</i> ”; “ <i>purse string stenosis</i> ”; “ <i>Stierlin sign</i> ”; “ <i>string sign</i> ”	Gambaran paling sering berupa striktur, kolitis, lesi polipoid
Stadium awal: penyempitan ekstrinsik atau displacement akibat nodul yang berdekatan	Ulkus jinak intrinsik atau erosi	Penyempitan ekstrinsik karena nodul yang berdekatan lebih sering dibanding penebalan dinding intrinsik	pola usus kecil yang tidak teratur: dilatasi segmental atau pemisahan loop, dilusi dan keterlambatan transit media kontras melalui usus; striktur	Spasme dan hipermotilitas
Stadium akhir: ulkus, striktur, fistula	Hipertropik, tuberkel milier multipel, distorsi dan stenosis pilorik tuberkular: sinus atau fistula	Obstruksi karena striktur; fistula	Obstruksi; penyempitan lumen karena penebalan mural, striktur, dan adesi; amputasi sekum	Obstruksi; striktur, kolitis dan lesi polipoid; perforasi, dan fistula
Diagnosis pasti: histopatologi dari biopsi submukosa	Diagnosis banding: keganasan, limfoma, sifilis	Diagnosis banding: limfoma, keganasan, ulkus peptik atipikal, karsinoma kaput pankreas	Sulit dibedakan dengan penyakit Crohn	Diagnosis banding: penyakit Crohn, kolitis amubiasis, pseudomembran, dan iskemik, serta keganasan. Diagnosis pasti dengan biopsi colonoskopi

(Dirangkum dari Concepcion & De Lima, 2016; Debi *et al.*, 2014; Akhan & Pringot 2002)

PEMERIKSAAN PENUNJANG

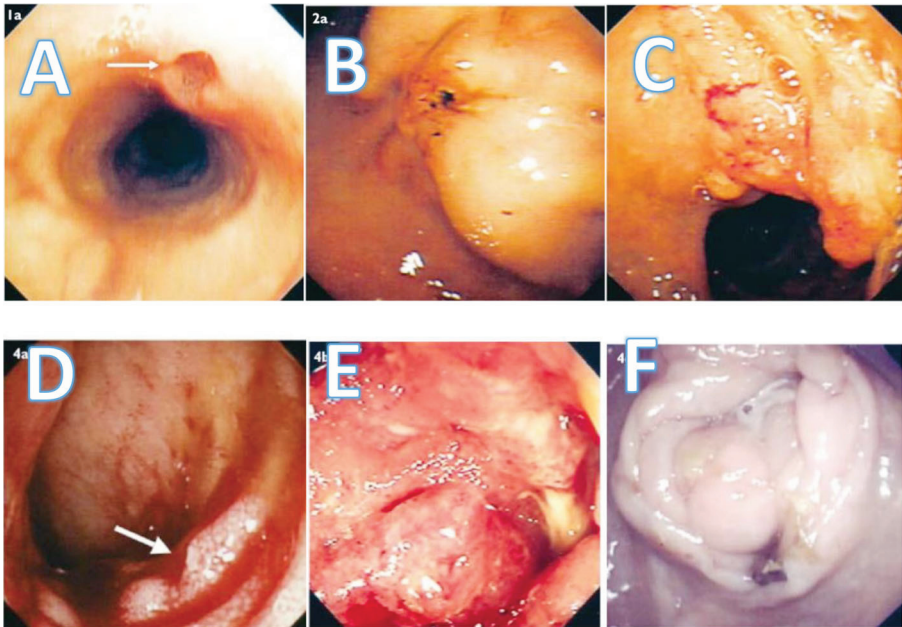
Pemeriksaan penunjang untuk membantu diagnosis TB GI meliputi: hematologi, tes mikrobiologi, tes biokimia, radiologi, USG abdomen, tomografi komputer (CT-scan), endoskopi, laparotomi, dan *polymerase chain reaction* (Abu-Zidan *et al.*, 2019; Uzunkoy *et al.*, 2004).

Diagnosis TB GI masih menjadi tantangan utama dengan bekal *imaging*, endoskopi dan biopsi jaringan untuk kultur TB dan histologi. Gambaran klinis, laboratorium dan radiologi sangat tidak spesifik. Kecurigaan tingkat tinggi harus ada. Biopsi dengan bukti histologi masih menjadi *gold standard* diagnosis. Tanda penting TB adalah nekrosis kaseosa. Kombinasi histologi dan kultur hasil biopsi dapat membantu menegakkan diagnosis. Diagnosis menggunakan sitomorfologikal, mikrobiologikal, imunologikal, dan teknik molekular (MTB DNA) juga sudah dikembangkan (Mishra *et al.*, 2010). Sensitivitas berbagai modalitas untuk diagnosis TB GI dapat dilihat pada Tabel 12.5 (Dawra *et al.*, 2017). Laparotomi diagnostik merupakan solusi terakhir untuk diagnosis histologi. Algoritme penatalaksanaan dapat dilihat pada Gambar 12.2 (Debi *et al.*, 2014; Chugh *et al.*, 2007).

Gambaran endoskopi menunjukkan lesi dengan berbagai tipe morfologi seperti berikut ini (Mehta, 2020).

1. Bentuk ulseratif (20%)
 - a. Pasien dewasa malnutrisi.
 - b. Diare merupakan gambaran paling predominan.
 - c. Ulkus soliter/multipel.
 - d. Transversum terhadap sumbu panjang usus - "*girdle ulcer*".
 - e. Penyembuhan dan fibrosis menimbulkan pembentukan striktur - "*napkin ring stricture*".
 - f. Adhesi di antara lengkung usus mencegah perforasi bebas.
 - g. Batas ulkus terbalik dan tertekuk.
 - h. Jarang penetrasi muskularis propia.
2. Hipertropik (10%)
 - a. Pasien muda dengan status gizi baik.
 - b. Massa dan nyeri abdomen tumpul merupakan gambaran predominan.
 - c. Caecum merupakan tempat yang paling sering.
 - d. Disebabkan oleh infeksi kecil, organisme dengan virulensi lemah, dan imunitas yang tinggi.

- e. Massa terdiri dari usus yang melekat, mesenterium, dan kelenjar getah bening
 - f. Hiperplasi folikular limphoid dengan pusat germinal hiperplastik.
 - g. Granuloma biasanya tidak didapatkan, walaupun kultur basil tahan asam dapat positif.
 - h. Dapat berupa massa eksofitik dari mukosa, sulit dibedakan dari karsinoma.
3. Ulserohipertropik (70%)
- a. Densitas rendah, bakteri dengan virulensi rendah/imunitas pejamu yang baik.
 - b. Tipe yang paling sering.



Keterangan: A. Ulkus dalam di esofagus, B. Lesi pada gaster seperti massa dengan ulserasi di puncaknya, C. Lesi nodular ulserasi meninggi pada perbatasan bagian I-II duodenum, D. Nodul pada ileum posisi perpendikular terhadap aksis panjang usus, E. Lesi ulsero-hipertropik pada ileum, F. Lesi massa di ileum membuat distorsi sekum dan valvula ileo-sekal

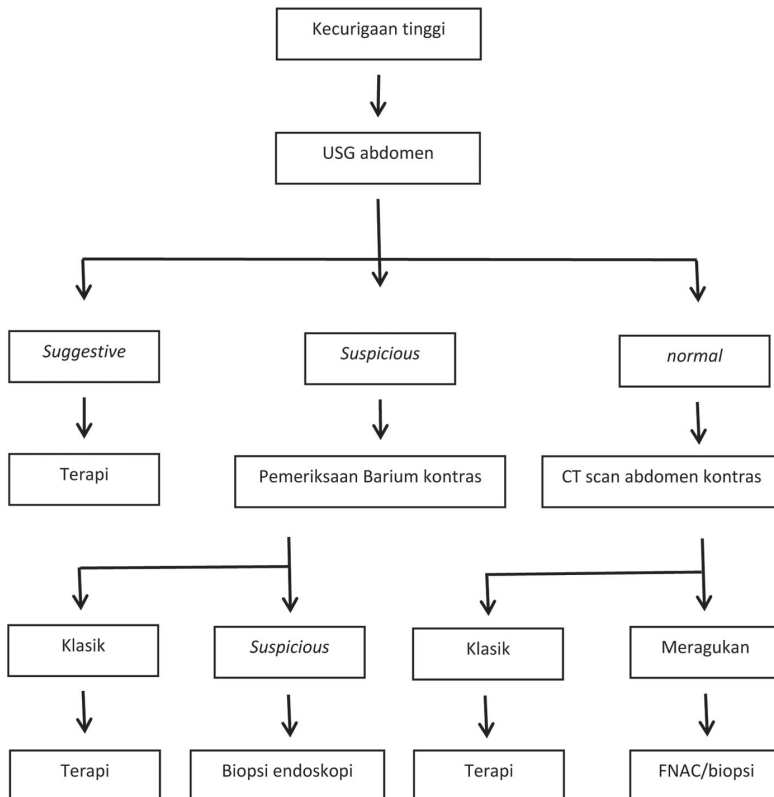
Gambar 12.1 Foto-foto endoskopi manifestasi TB GI (Diambil dari Chong & Lim, 2009)

Morfologi tersebut dapat ada bersamaan. Lesi pada usus halus biasanya ulseratif atau strikturous, sedangkan lesi pada usus besar adalah

ulsero-hipertropik. Lesi kolon biasanya terkait dengan keterlibatan ileosekal. Keterlibatan peritonium dapat berupa asites atau tipe adhesif (plastik). Kelenjar getah bening pada mesenterium usus halus dan retroperitoneum biasanya terlibat. Kaseasi dan kalsifikasi merupakan gambaran morfologi prominen pada nodul abdomen tuberkulosis (Mehta, 2020).

Mengapa area ileosekal merupakan daerah yang paling sering terkena? Jawabannya sebagai berikut:

1. terdapat jaringan limfoid;
2. stasis fisiologis;
3. absorpsi elektrolit dan cairan;
4. aktivitas pencernaan minimal menyebabkan waktu kontak lebih lama antara mukosa dan organisme. Telah terbukti bahwa sel M yang terkait dengan Peyer's patches dapat memfagosit basil BCG (Mehta, 2020).



Gambar 12.2 Algoritme penatalaksanaan TB abdomen (Diadaptasi dari Debi *et al.*, 2014; Chugh *et al.*, 2007)

Tabel 12.5 Sensitivitas berbagai modalitas untuk diagnosis TB GI dan TB peritoneal

	TB GI	TB Peritoneal
Granuloma kaseosa	21 % (15-40%)	-
Granuloma	30-82%	-
Batang tahan asam positif	6-20%	2,9%
Kultur batang tahan asam	6-54%	34,7%
PCR TB	47% (20-87%)	48-75%
Gene Xpert	8%	18-19%
ADA cairan asiter (> 30)	-	94%
Gambaran laparoskopik dan histologi	-	92 % dan 93%

(Modifikasi dari Dawra *et al.*, 2017)

Tanda-tanda radiografi yang mengarah pada TB GI dijelaskan oleh Conception & De Lima (2016) serta Sinhasan (2016) sebagai berikut.

1. *Fleischner/inverted umbrella sign*: penebalan bibir valvula ileosekal dan/atau jarak melebar dari valvula dengan penyempitan ileum terminal.
2. *Chicken intestine*: hipersegmentasi kolumna kontras.
3. *Hourglass stenosis*: stenosis lumen dengan kontur halus tapi kaku.
4. *Goose neck deformity*: menandakan hilangnya sudut ileosekal normal dan dilatasi terminal ileum, tampak tersuspensi dari sekum yang retraksi dan fibrosis.
5. *Purse string stenosis*: menandakan stenosis terlokalisasi di seberang katup ileosekal dengan sekum halus membulat dan ileum terminal dilatasi.
6. *Stierlin sign*: manifestasi peradangan akut pada segmen kronis dan ditandai dengan kurangnya retensi barium pada segmen ileum yang meradang, sekum dan kolon ascendens dengan panjang bervariasi, dengan kolom barium yang dikonfigurasi normal di kedua sisi; tampak sebagai penyempitan ileum terminal dengan pengosongan cepat ke dalam sekum yang pendek, kaku atau obliterasi.
7. *String sign*: penyempitan persisten aliran barium yang menandakan stenosis.

Kriteria diagnosis tuberkulosis intestinal dijelaskan oleh Mehta (2020) dan Chugh *et al.* (2007) sebagai berikut.

1. Bukti histopatologi adanya granuloma kaseosa/basil tahan asam.
2. Adanya *Mycobacterium tuberculosis* pada sputum/jaringan/cairan asites.
3. Bukti klinis/radiologis/operatif dari tuberkulosis yang terbukti di tempat lain dengan respons terapi yang baik.
4. Respons terapi yang baik dengan pemberian anti-tuberkulosis.

Kolaborasi yang baik antara ahli gastroenterologi, bedah, ahli TB, radiologi, histopatologi, dan mikrobiologi pada *setting* multidisipliner sangat penting untuk identifikasi pasien dengan TB GI dan memulai terapi awal (Kentley *et al.*, 2017).

DIAGNOSIS BANDING

Dari hasil diagnosis banding meliputi:

1. Penyakit Crohn.
2. Infeksi Yersinia.
3. Keganasan (*lymphoma* atau adenokarsinoma).
4. Amubiasis.
5. Actinomycosis (Oto *et al.*, 2010)

TUBERKULOSIS VERSUS PENYAKIT CROHN

Penyakit Crohn dan TB merupakan kondisi granulomatosa kronik yang mengenai saluran cerna dengan cara yang sama. Mycobacterium tuberculosis merupakan organisme penyebab TB usus, sedangkan etiologi penyakit Crohn multifaktorial dan melibatkan faktor genetik, imunologi, lingkungan dan mikrobial (Mehta, 2020). Terdapat beberapa poin yang membedakan berdasar lokasi, penampakan kolonoskopi, dan gambaran histologi (lihat Tabel 12.6–12.9).

Tabel 12.6 Tempat yang terlibat pada TB dan penyakit Crohn

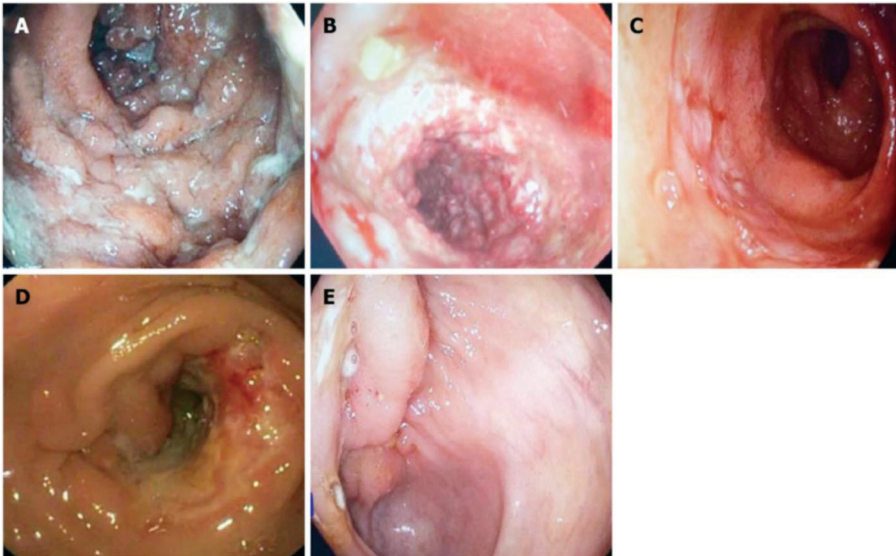
Tempat	TB	Crohn's
Mulut	-	8–9 %
Esofagus	< 1%	< 1%
Gaster/duodenum	2–3%	1–5%
Usus halus	30%	30%
Usul halus + besar	40–50%	40–50%
Usus besar	10%	10–15%
Perianal	Jarang	3–36%

(Mehta, 2020)

Tabel 12.7 Gambaran endoskopi TB usus dan penyakit Crohn

TB	Crohn's
Ulkus melingkar	Ulkus longitudinal
Mukosa sekitarnya inflamasi nodular D	Mukosa sekitar normal
Ulkus aptosa jarang	Ulkus aptosa sering
Nodul hiperemik - terisolasi atau berkelompok	<i>Cobblestone</i>
Pseudopolip	<i>Multiple skip lesions</i>
Kerusakan valvula ileosekal dan D atau sekum	Valvula ileosekal dalam kondisi baik

(Mehta, 2020)



Keterangan: A. Ulkus longitudinal; B. Cobblestone; C. Ulkus dalam di ileum; D. Ulkus transversum; E. Valvula ileo-sekal membesar dan ulserasi

Gambar 12.3 Foto-toto endoskopi pada pasien CD (A-C) dan TB GI (D-E) (Diambil dari Kedia *et al.*, 2019)

Tabel 12.8 Perbedaan histologi antara TB dan penyakit Crohn

Perbedaan Histologi	TB	Crohn's
Granuloma besar	+	-
Granuloma multipel	++	+
Kaseasi	+	-
Pita histiosit epiteloid	+	-

(Mehta, 2020)

Tabel 12.9 Perbedaan CT antara TB dan penyakit Crohn

TB	Crohn's
Penebalan mural tanpa stratifikasi	Penebalan mural dengan stratifikasi
Striktur intestinal konsentrik	Striktur intestinal eksentrik
Tidak ada proliferasi <i>fibrofatty</i> dari mesenterium	Terdapat proliferasi <i>fibrofatty</i> dari mesenterium
Inflamasi mesenterium	Mesenterium hipervaskular (tanda Comb)
Kelenjar limfe hipodens dengan <i>periferal enhancement</i>	Limfadenopati ringan
Asites eksudatif	Abses

(Mehta, 2020)

TERAPI

Manajemen TB GI bertujuan untuk memperbaiki kondisi umum, nutrisi, dan status hidrasi, terapi medis untuk penyakit, dan manajemen bedah untuk komplikasi (Rasheed *et al.*, 2007).

Rekomendasi terapi TB enam bulan terdiri dari rifampisin, isoniazid, dan ethambutol selama empat bulan (Malikowski *et al.*, 2018). Beberapa praktisi memberikan terapi lebih lama. Beberapa penelitian menunjukkan terapi berkepanjangan berkaitan dengan kepatuhan yang rendah dan meningkatnya risiko efek samping obat toksik dan harus dihindari (Dwara *et al.*, 2017).

Pada negara-negara dengan prevalensi tinggi TB abdomen, memulai terapi percobaan dengan anti-TB diperbolehkan jika disertai dengan gambaran klinis yang konsisten. Diagnosis dapat ditegakkan saat pasien respons terhadap terapi anti-TB (Tho *et al.*, 2010).

Konsensus Asia-Pasifik terbaru menyebutkan bahwa pada pasien dengan dilema CD/TB GI, diagnosis CD dipertimbangkan pada pasien yang tidak respons terhadap terapi anti-TB, kemudian respons terhadap terapi spesifik CD (Kedia *et al.*, 2019).

Respons klinis harus dinilai pada terapi anti-TB bulan ke-2–3. Pada pasien yang respons, terapi anti-TB dilanjutkan sampai dengan 6 bulan. Pada bulan ke enam harus dilakukan endoskopi untuk melihat penyembuhan mukosa. Jika pada bulan ke-2–3 tidak ditemukan respons atau terjadi perburukan, evaluasi endoskopi/radiologi harus dilakukan, dan bila terdapat penyakit aktif maka diagnosis CD harus dipertimbangkan sesuai algoritme pada Gambar 12.4 (Kedia *et al.*, 2019).

INDIKASI TATA LAKSANA BEDAH

Ada 6 indikasi tata laksana bedah yang meliputi:

1. Obstruksi (20%)
2. Perforasi bebas (5%)
3. Abses
4. Fistula (5%)
5. Perdarahan
6. Striktur (Sinhasan, 2016; Abbasi *et al.*, 2004).

KOMPLIKASI

Sementara itu, kondisi komplikasi terdiri dari 5 macam:

1. Obstruksi usus
2. Perdarahan usus
3. Perforasi
4. Fistula
5. Malabsorpsi (Sinhasan, 2016; Abbasi *et al.*, 2004).

Mengapa obstruksi merupakan komplikasi tersering? Jawabannya adalah sebagai berikut:

1. penebalan dinding usus inflamatori dengan penyempitan lumen;
2. kontraksi lumen akibat fibrosis diikuti penyembuhan ulkus;
3. kinking/konstriksi intestinal akibat adhesi intraperitoneal;
4. limfadenopati menyebabkan penyempitan lumen dengan cara kompresi ekstrinsik (Mehta, 2020).

PENCEGAHAN

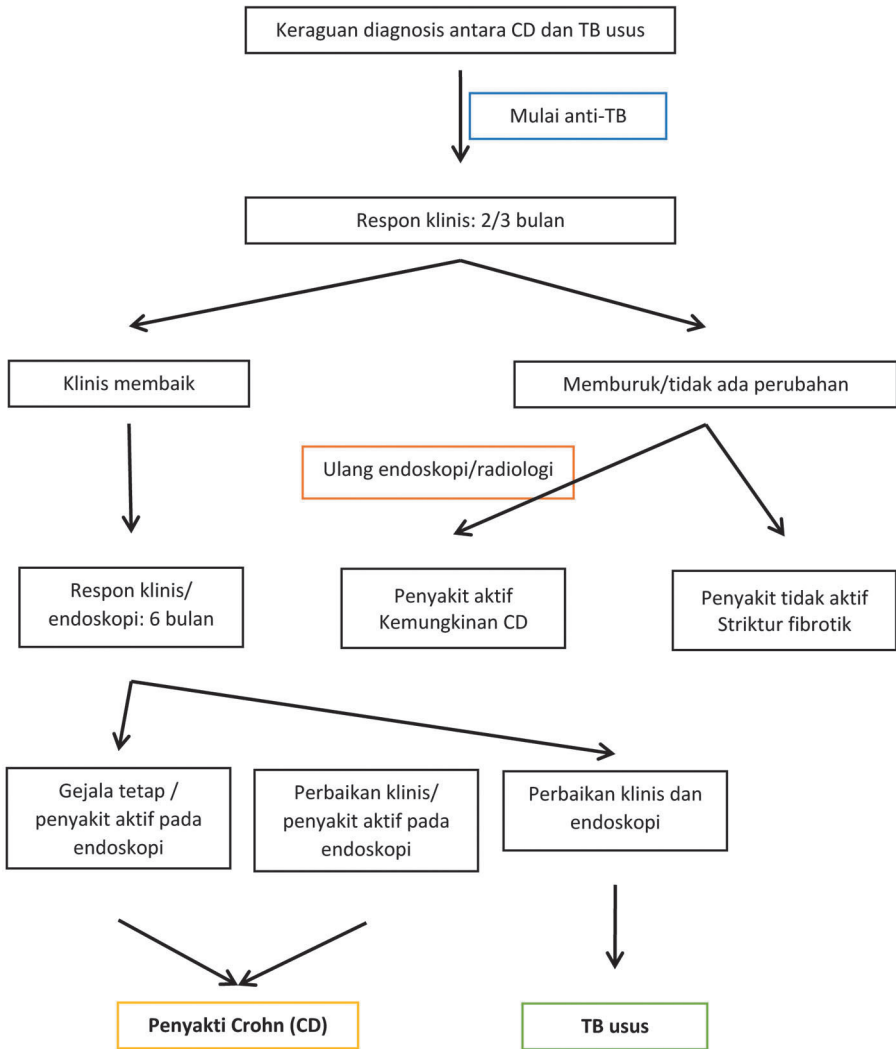
Pencegahan infeksi TB GI seperti pada pencegahan TBP.

EDUKASI

Cara menyampaikan edukasi yang tepat, sebagai berikut:

1. Penyebab TB GI dan bagaimana penyebarannya;
2. Bagaimana diagnosis dan penatalaksanaan TB GI;
3. Komplikasi TB GI yang mungkin terjadi;
4. Bagaimana terapi dan pencegahan TB GI;

5. Apa yang terjadi bila pasien tidak minum obat teratur atau tidak menyelesaikan pengobatan.



Gambar 12.4 Algoritme untuk mengikuti pasien dalam terapi percobaan anti-TB (Diadaptasi dari Kedia *et al.*, 2019)

KESIMPULAN

Tuberkulosis gastrointestinal (TB GI) merupakan infeksi TB pada saluran pencernaan, mulai dari esofagus, gaster, duodenum, jejunum, ileum, dan kolorektal, yang disebabkan oleh *Mycobacterium species*. Penyebaran dapat melalui penelanan makanan atau minuman yang terinfeksi, sputum yang terinfeksi, hematogen dari fokus tuberkular yang jauh, kontak dari fokus terinfeksi yang berdekatan, dan melalui kanal limfatik dari nodul yang terinfeksi. Gejala klinis bervariasi mulai dari nyeri perut, berat badan menurun, anoreksia, demam, diare, konstipasi, perdarahan per rektal, asites, perut tegang, kelelahan, dan tampak sakit. Diagnosis TB GI masih menjadi tantangan utama sampai sekarang karena tidak spesifik. Pemeriksaan penunjang untuk membantu diagnosis TB GI, meliputi hematologi, tes mikrobiologi, tes biokimia, radiologi, USG abdomen, tomografi komputer, endoskopi, laparotomi, dan PCR. Kriteria diagnosis TB GI meliputi adanya bukti histopatologi granuloma kaseosa/basil tahan asam, adanya *Mycobacterium tuberculosis* pada sputum/jaringan/cairan asites, adanya bukti klinis/radiologis/operatif dari tuberkulosis yang terbukti di tempat lain dengan respons terapi yang baik. Respons terapi yang baik dengan pemberian anti-tuberkulosis. Terapi anti-TB 6 bulan menunjukkan respons yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbasi, A., M. Javaherzadeh., M. Arab., M. Keshoofy., S. Pojhan, G. & Daneshvar. 2004. Surgical treatment for complications of abdominal tuberculosis. *Arch Iranian Med*, 7(1):57–60.
- Abu-Zidan, F.M. & M. Sheek-Hussein. 2019. Diagnosis of abdominal tuberculosis: lessons learned over 30 years: pectoral assay. *World J of Emergency Surgery*, 14:33.
- Akhan, O. & J. Pringot. 2002. Imaging of abdominal tuberculosis. *Eur Radiol*, 12:312–323.
- Chen, H., M. Wu., W. Chang, S. Shih., H. Chi. & M. Bair. 2009. Abdominal Tuberculosis in Southeastern Taiwan: 20 years of experience. *J Formos Med Assoc*, 108(3):195–201.
- Cho, J.K., Y.M. Choi., S.S. Lee., H.K. Park., R.R. Cha., W.S. Kim, *et al*. 2018. Clinical features and outcomes of abdominal tuberculosis in southeastern Korea: 12 years of experience. *BMC Infectious Diseases*, 18:699.

- Chugh, S.N. & V. Jain. 2007. *Abdominal Tuberculosis - Current Concepts in Diagnosis and Management*. Diakses dari: www.researchgate.net/publication/266484191_Abdominal_Tuberculosis_-_Current_Concepts_in_Diagnosis_and_Management/amp.
- Concepcion, N.D.P. & G.U. De Lima. 2016. Chronic diarrhea: an unusual symptom of gastrointestinal tuberculosis. *WPFJ TB Corner* 2(1):1-10.
- Cong, V.H. & K.S. Lim. 2009. Gastrointestinal Tuberculosis. *Singapore Med J*, 50(6):638.
- Dawra, S., H.S. Mandavdhare., H. Singh. & V. Sharma. 2017. Abdominal Tuberculosis: diagnosis and management in 2018. *JACM*, 18(4):271-75.
- Debi, U., V. Ravisankar., K.K. Prasad., S.K. Sinha. & A.K., Sharma. 2014. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J Gastroenterol*, 20(40):14831-14840.
- Kedia S., P. Das., K.S. Madhusudhan., S., Dattagupta., R., Sharma, P., Sahni, et al. 2019. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*, 25(4):418-432. DOI: 10.3748/wjg.v25.i4.418.
- Kentley, J., J.L. Ooi, J. Potter., S. Tiberi., T. O'Shaughnessy., L. Langmead, et al. 2017. Intestinal tuberculosis: a diagnosis challenge. *Tropical Med and International Health*, 22(8):994-999. DOI: 10.1111/tmi.12908.
- Malikowski T., M. Mahmood, T. Smyrk, L. Raffals, V. Nehra. 2018. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and associated viscera. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 12:1-8.
- Mehta, R. 2020. Gastrointestinal Tuberculosis. Dalam *Clinical Gastroenterology*. 4th ed. hlm. 205-210. Hyderabad: Paras Medical Publisher.
- Mishra P.K., A. Bhargava., R.P. Punde., N. Pathak., P. Desikan., A. Jain, et al. 2010. Diagnosis of gastrointestinal tuberculosis: using cytomorphological, microbiological, immunological and molecular techniques - A study from Central India. *Indian J of Clin Biochemistry*, 25(2):158-163.
- Oto, B.T., A. Fauzi., A.F. Syam., M. Simadibrata., M. Abdullah., D. Makmun, et al. 2010. Colitis Tuberculosis. *The Indonesian J of Gastroenterology Hepatology Digestive Endoscopy*, 11(3):143-149.
- Patel, B. & V.D. Yagnik. 2018. Clinical and laboratory features of intestinal tuberculosis. *Clin and Experimental Gastroenterology*, 11:97-103.
- Rasheed, S., R. Zinicola., D. Watson., A. Bajwa. & P.J. McDonald. 2007. Intra-abdominal and gastrointestinal tuberculosis. *Colorectal Disease*, 9:773-783. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01337.x.
- Rathi, P. & P. Gambhire . 2016. Abdominal Tuberculosis. *J of The Assoc of Physicians of India*, 64:38-47.

- Sinhasan, S.P. 2016. *Intestinal tuberculosis: a great mimicker*. Diakses dari: www.smgebooks.com.
- Uzunkoy A., M. Harma. & M. Harma. 2004. Diagnosis of abdominal tuberculosis: Experience from 11 cases and review of literature. *World J Gastroenterol*, 10(24):3647–3549.

Tuberkulosis pada Penyakit Ginjal Kronis

Mochammad Thaha

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) menjadi salah satu masalah kesehatan global dengan tingkat mortalitas yang cukup tinggi setiap tahunnya. TB merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan lokasi infeksi utamanya di paru-paru namun juga dapat mengenai lokasi lain. Pasien dengan penyakit ginjal kronis (PGK) memiliki risiko terkena infeksi bakteri *M.tuberculosis* yang lebih tinggi dibanding dengan orang normal. Infeksi pasien PGK dilaporkan pada pasien yang menjalani terapi dialisis atau donor ginjal. Meningkatnya risiko infeksi TB dikaitkan dengan sistem imun yang menurun pada pasien PGK. Salah satu hal penting yang perlu diperhatikan pada pasien PGK dengan infeksi TB ialah mengatur dosis obat yang diberikan berdasarkan tingkat fungsi ginjal pasien (Mota *et al.*, 2015).

DEFINISI

Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan sebagai adanya penurunan fungsi ginjal yang ditunjukkan oleh laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang

dari 60 mL/menit per 1,73 m², atau adanya tanda kerusakan dari ginjal, atau keduanya dengan durasi minimal selama 3 bulan disertai adanya implikasi pada kesehatan (KDIGO, 2012).

Tabel 13.1 Kriteria penyakit ginjal kronik (PGK) (Salah satu atau keduanya selama minimal 3 bulan)

1. Penurunan fungsi ginjal	LFG < 60mL/mnt per 1,73m ² (pembagian kategori lihat tabel 2)
2. Penanda kerusakan ginjal (terdapat satu atau lebih)	<ul style="list-style-type: none"> • Albuminuria (rasio albumin: kreatinin 30 mg/g) • Sedimen urine yang abnormal • Gangguan elektrolit atau gangguan lainnya akibat kelainan tubuler • Kelainan histologis • Kelainan struktur yang terdeteksi dari radiologi • Riwayat transplantasi ginjal

(KDIGO, 2012)

Tabel 13.2 Kategori PGK berdasarkan laju filtrasi glomerulus (LFG)

Kategori	LFG	Definisi tingkat fungsi ginjal
G1	> 90	Normal atau tinggi
G2	60–89	Menurun ringan
G3a	45–59	Menurun ringan-sedang
G4b	30–44	Menurun sedang-berat
G4	15–29	Menurun berat
G5	< 15	Gagal ginjal

(KDIGO, 2012)

Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) merupakan infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Lokasi infeksi yang terjadi seringkali mengenai paru-paru (TB pulmonal) namun juga dapat mengenai organ lain (TB ekstrapulmonal) pada sistem gastrointestinal, sistem retikuloendotelial, sistem muskuloskeletal, dan sistem uroreproduksi (WHO, 2017).

Diagnosis tuberkulosis ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan bakteriologis. Gejala klinis yang khas pada tuberkulosis ialah batuk lebih dari 2 minggu, batuk lebih dari 2 minggu, batuk darah, dan penurunan berat badan yang berarti (Hiv, 2017).

Tuberkulosis pada Penyakit Ginjal Kronis

Hubungan antara TB dan PGK pertama kali dilaporkan pada tahun 1974 yaitu didapatkan pada pasien dengan terapi dialisis. Salah satu alasan mengenai hubungan antara dua penyakit ini antara lain disebabkan kondisi imun yang menurun pada pasien dengan dialisis. Hal serupa juga terjadi pada pasien PGK tahap akhir yang menerima donor ginjal di mana pasien akan menerima beberapa jenis pengobatan dengan efek menurunkan sistem imun pasien sehingga meningkatkan risiko terjadinya infeksi TB. (Romanowski *et al.*, 2016).

Epidemiologi

Kasus TB secara global pada tahun 2016 dilaporkan sebanyak 10,4 juta kasus yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk. Lima negara dengan insiden kasus tertinggi yaitu India, Indonesia, China, Filipina, dan Pakistan (WHO, 2017) Jumlah kasus baru TB di Indonesia sendiri dilaporkan sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 dengan prevalensi kasus pada laki-laki 3 kali lebih tinggi dibandingkan pada perempuan (Kemenkes, 2018).

Penyakit ginjal kronis menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Angka kejadian dan prevalensinya cukup bervariasi di setiap daerah dipengaruhi oleh etnis dan kelas sosial. Prevalensi PGK secara konsisten dilaporkan sebesar 11% di negara-negara maju seperti Amerika Serikat dan Australia. Orang-orang pada kuartil ekonomi rendah memiliki risiko 60% lebih tinggi mengalami progresivitas PGK dibanding pada mereka dengan kuartil ekonomi tinggi. Orang ras kulit hitam dan asia di Inggris, hispanik di Amerika Serikat, penduduk asli Australia, dan Selandia Baru dilaporkan memiliki risiko progresivitas PGK yang lebih tinggi (Webster *et al.*, 2017).

Angka kejadian TB pada PGK dilaporkan 10-15 kali lebih tinggi dibanding pada populasi umum dan ditemukan meningkat menjadi 50 kali lipat pada pasien yang menjalani HD. Sekitar 7–10% pasien dengan dialisis menunjukkan gejala klinis TB secara jelas. Dalam sebuah studi dilaporkan tingkat kematian secara keseluruhan pada pasien gagal ginjal dengan TB adalah sebesar 20–30% (Prasad & Jha, 2015). Sebuah studi di Korea menunjukkan kasus TB pada pasien PGK dilaporkan mencapai 241,6 kasus dari 100.000 populasi per tahun yaitu pada pasien PGK stadium 4 atau 5 (Park *et al.*, 2019). Studi di Taiwan dengan melibatkan 16.052 partisipan menunjukkan insiden TB paru 1,47 kali lipat lebih besar pada kelompok CKD dibanding dengan kelompok non-CKD (Cheng *et al.*, 2018).

Etiologi

Penyebab TB pada CKD umumnya disebabkan oleh bakteri yang juga menyebabkan tuberkulosis paru yaitu bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. *M. tuberculosis* merupakan bakteri basil tahan asam, tidak membentuk spora, aerob obligat, dan intraseluler. Bakteri ini memiliki karakter unik yang berbeda dibanding bakteri lain diantaranya yaitu adanya lapisan dinding kaya lipid. Lapisan dinding sel di antaranya tersusun dari asam mikolik, *diacyltrehaloses*, *polyacyltrehalose*, lipomannan, lipoarabinomannan (LAM), *mannose-capped-LAM*, *sulfolipids*, dan *trehalose-6,6'-dimycolate*. Lapisan ini dilaporkan memainkan peran penting dalam berbagai sifat bakteri seperti resistansi terhadap obat, memicu, ataupun menurunkan respons sistem imun inang (Ghazaei, 2018).

Patogenesis

Salah satu faktor yang berpengaruh dalam infeksi tuberkulosis pada pasien PGK adalah kondisi menurunnya sistem imun tubuh. Pada pasien PGK terjadi penurunan sistem imun yang disebabkan oleh berbagai hal. Salah satunya ialah terjadinya defisiensi vitamin D. Vitamin D dilaporkan memiliki peran penting baik dalam sistem imun bawaan (*innate*) maupun adaptif (*adaptive*). Pada sistem imun bawaan vitamin D berperan dalam memacu produksi katelisin dan beta-defensin 2 serta meningkatkan kapasitas autofagi melalui aktivasi *Toll-like receptor*. Pada sistem imun adaptif vitamin D berperan dalam meningkatkan produksi sitokin dari sel Th 2 dan meningkatkan efikasi kerja limfosit T reg. Adanya defisiensi vitamin D pada pasien PGK akan memengaruhi kerja sistem imun tubuh sehingga meningkatkan risiko terjadinya infeksi bakteri *M. tuberculosis* (Liu *et al.*, 2015).

Faktor lain yang juga berkaitan dengan menurunnya imun pasien PGK adalah usia lanjut, uremia, hipoalbuminemia, malnutrisi, serta pada tahap lanjut juga terjadi. Kondisi PGK tahap lanjut dikaitkan dengan adanya stres oksidatif, inflamasi, dan laporan terjadinya perubahan fungsi berbagai sel-sel imun seperti sel B, sel T, neutrofil, monosit, dan sel *natural killer* (NK) (Min *et al.*, 2018).

Perubahan pada sistem imun biasanya terjadi pada fase awal PGK stadium 3 (yaitu laju filtrasi glomerulus <60 ml/mnt per 1,73 m²) dan semakin memburuk seiring bertambahnya stadium sebagaimana semakin memburuknya fungsi ginjal dan akumulasi dari sisa-sisa metabolisme

yang tidak terbuang. Keadaan terjadinya gangguan imunitas diperantarai sel yang menetap pada dialisis akan membuat pasien menjadi semakin rentan terhadap infeksi. Pasien penerima transplantasi ginjal memiliki risiko tinggi terhadap infeksi TB. Hal ini berkaitan dengan pemakaian obat immunosupresan pasca cangkok ginjal dengan target kerjanya adalah imunitas termediasi sel T di mana hal ini akan menjaga latensi infeksi *M. tuberculosis* pada pasien. (Romanowski *et al.*, 2016).

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis TB yang muncul pada pasien PGK dapat sama dengan tanda dan gejala infeksi TB paru pada umumnya antara lain batuk berdarah dan atau disertai darah lebih dari 2, demam lebih dari 2 minggu, disertai keluhan pernapasan lain (sesak napas, nyeri dada) dan atau gejala umum (nafsu makan menurun, penurunan berat badan tanpa sebab, keringat dingin saat malam hari, dan kelelahan yang berlangsung lama). Di samping itu, manifestasi klinis TB (Tuberkulosis) lain juga dapat muncul bergantung pada lokasi terjadinya infeksi bakteri seperti pembesaran kelenjar getah bening, asites, peritonitis, hematuria, pielonefritis kronis, obstruksi saluran kemih, efusi pleura, efusi perikard, meningitis, dan nyeri sendi (Vikrant, 2019).

Tabel 13.3 Lokasi infeksi TB pada pasien PGK

Lokasi infeksi	Persentase
Sistem saraf pusat	3,5%
Kelenjar getah bening	13%
Paru-paru	19,1%
Pleura	18,3%
Paru-paru dan pleura	3,5%
Paru-paru dan peritoneum	0,9%
Ginjal	20%
Abdomen	2,7%
Peritoneum	10,4%
Intestin	0,9%
Perikard	2,7%
Persendian	0,9%
Menyebar	5,2%

(Vikrant, 2019)

Pemeriksaan Penunjang

Upaya pemeriksaan skrining awal pasien PGK yang dicurigai terkena TB dapat menggunakan pemeriksaan sederhana seperti tes tuberkulin atau yang lebih baru dengan IGRA (*interferon gamma release assay*). Yang perlu diperhatikan adalah terkadang dapat muncul hasil *false-positive* dari tes tuberkulin karena pasien pernah mendapat vaksin BCG sebelumnya ataupun sebab yang lain. Kedua tes tersebut hanya menunjukkan bekas adanya infeksi dari *M. tuberculosis* tidak menunjukkan apakah bakteri di tubuh aktif. Pemeriksaan yang lebih baik untuk mengetahui adanya bakteri *M. tuberculosis* yaitu dengan tes cepat molekuler (TCM) atau dengan pengecatan bakteri tahan asam (BTA) sputum. Namun, tidak semua fasilitas kesehatan dapat menyediakan pemeriksaan tersebut. Pemeriksaan penunjang lain yang dapat dipertimbangkan pada pasien-pasien PGK yang dicurigai terkena tuberkulosis ekstraparu antara lain analisis cairan pleura, analisis cairan serebrospinal, analisis cairan asites, foto radiologi dengan menyesuaikan kondisi klinis, dan kecurigaan terhadap lokasi infeksi (Romanowski et al., 2016).

TERAPI

Terapi yang diberikan dalam kasus TB pada PGK pada dasarnya sama dengan terapi TB pulmonal atau ekstrapulmonal, namun yang menjadi perhatian adalah penyesuaian dosis beberapa obat yang diberikan. Berikut beberapa rekomendasi dosis pemberian obat TB pada pasien PGK berdasarkan laju filtrasi glomerulus dan terapi yang didapatkan pasien (Queensland, 2015).

Tabel 13.4 Dosis pemberian obat TB yang direkomendasikan pada pasien PGK

Obat Anti Tuberkulosis dan dosis normalnya	Pengaturan dosis obat berdasar tingkat fungsi ginjal				
	Estimasi klirens kreatinin			Hemodialisis (HD) rutin	Peritonealdialisis (PD)
	30–60 ml/mnt	10–29 ml/mnt	< 10 ml/mnt		
Rifampisin 10 mg/kg/hari sampai 600mg	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis
Isoniazid 5 mg/kg/hari sampai 300mg	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis

Obat Anti Tuberkulosis dan dosis normalnya	Pengaturan dosis obat berdasar tingkat fungsi ginjal				
	Estimasi klirens kreatinin			Hemodialisis (HD) rutin	Peritonealdialisis (PD)
	30–60 ml/mnt	10–29 ml/mnt	< 10 ml/mnt		
Pirazinamid 30-40 mg/kg/hari 1,5g untuk < 50kg 2g untuk > 50kg	Tidak perlu pengaturan dosis	30–40 mg/kg/hari setiap 48 jam	30–40 mg/kg/hari 3 kali seminggu	30–40 mg/kg/hari 3 kali seminggu setelah sesi hemodialisis	Tidak perlu pengaturan dosis
Etambutol 15mg/kg/hari	15 mg/kg setiap 24 jam	15 mg/kg setiap 48 jam	15 mg/kg setiap 48 jam	15 mg/kg 3 kali seminggu setelah sesi hemodialisis	15 mg/kg setiap 48 jam
Moksifloksasin 400 mg/hari	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis
Streptomisin 15 mg/kg/hari	15 mg/kg dosis individu diatur agar tidak terdeteksi di plasma				
Amikasin 15mg/kg/hari	15 mg/kg dosis individu diatur agar tidak terdeteksi di plasma				
Capreomisin 15 mg/kg/hari	15 mg/kg dosis individu diatur agar tidak terdeteksi di plasma				
Proteonamid 15-20mg/kg/hari dosis terbagi	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	250 mg setiap 12 jam	250 mg setiap 12 jam	250 mg setiap 12 jam
Sikloserin 10–15 mg/kg/hari dosis terbagi	250 mg setiap 12 jam	250 mg setiap 24 jam	250mg setiap 24 jam	250 mg setiap 24 jam diberikan setelah dialisis	250 mg setiap 24 jam
Asam Para-aminosiklik 8–12 g/hari dosis terbagi	Tidak perlu pengaturan dosis	4 g setiap 12 jam	4 g setiap 12 jam	4 g setiap 12 jam	4 g setiap 12 jam
Linezolid 600 mg/hari	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis	Tidak perlu pengaturan dosis

(Queensland Government, 2015)

Komplikasi

Komplikasi dari TB pada pasien PGK bergantung pada lokasi infeksi antara lain seperti asites, peritonitis, hematuria, pyelonefritis kronis, obstruksi saluran kemih, efusi pleura, dan efusi perikard (Vikrant, 2019).

Pencegahan

Pencegahan yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya infeksi TB pada CKD antara lain sebagai berikut.

1. Semua pasien dengan penyakit ginjal kronis yang dianggap memiliki risiko tuberkulosis yaitu memiliki riwayat kontak TB atau terkena TB sebelumnya dilakukan tes IGRA untuk mengecek antigen spesifik *M. tuberculosis*.
2. Pasien yang akan menjalani transplantasi ginjal dapat dinilai dengan tes IGRA dan dapat dipertimbangkan untuk diberikan kemoprofilaksis sebelum transplantasi.
3. Pasien dengan TB aktif harus dipisahkan pada pasien dengan PGK yang masih dicurigai TB (Ashman *et al.*, 2010).

Edukasi

Pada pasien PGK edukasi yang dapat diberikan untuk mencegah terjadinya infeksi TB ialah dengan menjaga status nutrisi dengan mengikuti anjuran konsumsi yang diberikan oleh dokter (Ashman *et al.*, 2010).

RINGKASAN

Tuberkulosis merupakan masalah global dengan prevalensi yang cukup tinggi. Pasien penyakit ginjal kronis memiliki risiko untuk terkena infeksi *M. tuberculosis* lebih tinggi dibandingkan orang normal. Hal ini terkait kondisi imun yang menurun pada pasien PGK. Pilihan obat untuk terapi yang diberikan pada kasus TB-PGK sama dengan kasus TB pada umumnya, tetapi yang perlu menjadi perhatian adalah pengaturan dosis beberapa obat bergantung tingkat kerja ginjal. Salah satu usaha yang bisa dilakukan untuk mencegah terjadinya infeksi ialah dengan melakukan tes skrining seperti tes IGRA pada pasien PGK yang dicurigai memiliki risiko TB dan memisahkan pasien TB aktif dengan pasien yang masih belum terkonfirmasi TB.

DAFTAR PUSTAKA

Ashman, N., Davies, P., Doffman, S., Drobniewski, F., Khoo, S., Ormerod, P., Ostermann, M. & Snelson, C 2010. *Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult*

- patients with chronic kidney disease, *Group/bmj.com*, diakses dari [http:// thorax.bmj.com](http://thorax.bmj.com). DOI: 10.1136/thx.2009.133173
- Cheng, K.-C., Liao, K.-F., Lin, C.-L., Liu, C.-S., & Lai, S.-W. (2018). Chronic kidney disease correlates with increased risk of pulmonary tuberculosis before initiating renal replacement therapy. *Medicine*, 97(39), e12550. doi:10.1097/md.00000000000012550
- Ghazaei, C. 2018. Mycobacterium tuberculosis and lipids: insights into molecular mechanisms from persistence to virulence, *Journal of Research in medical sciences.*, 23.63.
- Queensland Government. 2015. *Guideline Treatment of tuberculosis in renal disease*. Department of Health, Queensland Government, pp.0–8.
- Hiv, P.L. 2017. Recent Changes in Technical and Operational Guidelines for Tuberculosis Control Programme in India – 2016 : A Paradigm Shift in Tuberculosis Control. , *The journal of association of chest physicians.*, vol. 5, pp.1–9.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. *Infodatin Tuberkulosis 2018*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). 2013. *Chapter 1: Definition and classification of CKD. Kidney International Supplements*, 3(1), 19–62. doi:10.1038/kisup.2012.64
- Liu, W., Zheng, C., Lu, C., Lin, Y., Shyu, J., Wu, C. & Lu, K.2015. AC SC. *Clinica Chimica Acta*. 450. 135-145. Diakses dari: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.08.011>.
- Min, J., Kwon, S.K., Jeong, H.W., Han, J., Kim, YJ, Kang, M. & Kang, G. 2018. End-stage Renal Disease and Risk of Active Tuberculosis : a Nationwide Population-Based Cohort Study, *Journal of Korean medical science.*, 33(53), pp.1–11.
- Al-Efraji, K., Mota, L., Lunny, C., Schachter, M., Cook, V., & Johnston, J. (2015). Risk of active tuberculosis in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 19(12), 1493–1499. doi:10.5588/ijtld.15.0081
- Park, S., Lee, S., Kim, Y., et al., (2019). Association of CKD with Incident Tuberculosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, CJN.14471218. doi:10.2215/cjn.14471218
- Prasad, N. & Jha, V. 2015. Haemodialysis in Asia. *Kidney Diseases*, 1(3):165–177.
- Romanowski, K. Clark, E. G, Levin, A, et al., 2016. Tuberculosis and chronic kidney disease: an emerging global syndemic. *Kidney International*, 90(1), pp.34–40. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.01.034>.

- Vikrant, S. 2019. Kidney Diseases and Transplantation Renal Data from Asia – Africa Clinical Profile of Tuberculosis in Patients with Chronic Kidney Disease : A Report from an Endemic Country. *Saudi Journal of kidney diseases and transplantation*, 30(2), pp.470–477.
- Webster, A.C. Nagler, E. V, Moton, R. L, et al., 2017. Seminar Chronic kidney disease. *The Lancet*, 389(10075):1238–1252. Diakses dari: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5).
- World Health Organization. 2017. *Global Tuberculosis Report 2017: Leave no one behind - Unite to end TB*, Diakses dari: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf?ua=1.

Geriatric Tuberculosis

Erika Marfiani

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) sejak lama dikenal sebagai penyakit dengan predileksi pada populasi usia muda. Pola tersebut bertahan di negara dengan prevalensi TB yang tinggi, misal di India. Di Amerika Serikat, yang trennya menunjukkan penurunan, beberapa perubahan terjadi pada karakteristik TB baik epidemiologi maupun klinik. Salah satu perubahan tersebut adalah seiring dengan proporsi pasien yang lebih tua. Data nasional 1953, pasien baru TB berumur 65 atau lebih, yang dilaporkan sebesar 13,8%. Pada 1979 meningkat menjadi 28,6%, peningkatan tersebut tidak dapat dijelaskan dengan peningkatan proporsi individu usia lanjut yang hanya 8,7-11,2%. Akhir 1980an, lansia meliputi kelompok tunggal terbesar pasien yang mengidap TB aktif dan peningkatan proporsi kematian akibat TB pada usia lanjut (Sood, 2000).

Populasi geriatri di negara berkembang seperti Amerika Serikat mewakili reservoir infeksi TB yang besar pada lapisan ras dan gender. Tuberkulosis berkembang sebagai problem kesehatan pada usia lanjut. Gejala yang nampak seringkali tidak spesifik dan dapat terkesan sebagai perubahan yang dialami pada usia lanjut. Kondisi tersebut berakibat keterlambatan diagnosis dan menunjukkan penampilan klinik yang lebih

berat. Keberadaan ko-morbid dapat mengubah gambaran klinik (Hussein, 2013; Ghweil, 2018).

Penyakit yang bersifat akut maupun kronik, malnutrisi, perubahan biologik yang berhubungan dengan proses penuaan dapat merusak pertahanan yang bersifat protektif, memperlemah mekanisme klirens mikroba, dan berkontribusi pada penyakit yang berhubungan dengan usia lanjut yang dapat diprediksi respons seluler terhadap mikroba seperti mikobakterium tuberkulosis. Pengobatan pada individu yang mengidap TB merupakan tantangan karena berkaitan dengan meningkatnya kejadian efek samping obat (Moharana, 2017).

PATOGENESIS

Mode Infeksi

Di beberapa negara dengan insidens TB yang sedang sampai rendah, kasus TB bergeser ke populasi yang lebih tua. Belum jelas apakah karena transmisi mikobakterium atau representasi reaktivasi sebelumnya. Seto melaporkan bahwa peningkatan TB geriatri berhubungan dengan transmisi mikobakterium TB dari orang lansia. Oleh karena itu, pencegahan transmisi dengan mengikut sertakan lansia merupakan strategi efektif untuk menurunkan insidens TB terutama di antara populasi lansia (Seto, 2017).

Tuberkulosis geriatri dapat berasal dari tubuh sendiri (endogen) maupun dari lingkungan (eksogen). Lebih dari 90% kasus TB geriatri tumbuh dari TB endogen, misal, reaktivasi infeksi dorman di paru, sedangkan sisanya berasal dari TB eksogen, misal kontak dengan kasus TB sputum positif. Sulit dibedakan apakah TB geriatri berasal dari endogen atau eksogen akan tetapi berdasarkan teori, reaktivasi endogen perlu mendapat perhatian yang serius (Sood, 2000).

FAKTOR PREDISPOSISI

Tuberkulosis adalah prototipe penyakit yang bersifat *cell mediated immunity*. Pada individu lansia telah dibuktikan bahwa umur berhubungan dengan penurunan *cell mediated immunity* yang memengaruhi infeksi laten. Para ahli ini tidak seluruhnya sependapat dengan hal tersebut dan salah satu publikasi melaporkan bahwa produksi sitokin sebagai respons stimulasi dengan mikobakterium TB tetap ada seperti keadaan normal meskipun pada usia lanjut (Sood, 2000).

Pada kasus-kasus individual, penyakit-penyakit atau kondisi yang bersifat kekambuhan, misal diabetes melitus, gagal ginjal kronik, malnutrisi, peminum alkohol, keganasan, dan penggunaan obat-obat supresi misal kortikosteroid, dapat merusak *cell mediated immunity* sehingga menyebabkan risiko terjadi reaktivasi TB. Faktor-faktor sosial dan kondisi lingkungan yang kumuh dapat berakibat jelek pada lansia dibanding dengan orang dengan usia muda (Sood, 2000).

SPEKTRUM PENYAKIT

Patogenesis TB paru berhubungan dengan virulensi strain yang menginfeksi dan respons imun pejamu (*host*). Akhir dari suatu spektrum pada TB geriatri adalah bentuk reaktif fokus dorman yang berupa tuberkul granuloma, kondisi tersebut merupakan contoh respons imun reaktif. Apabila individu dengan respons imun sub-optimal, lesi tersebut dapat mengalami eksudasi dengan sejumlah besar organisme ditemukan dalam area nekrosis pengejuan tersebut yang dikelilingi oleh sel inflamasi non spesifik dan beberapa sel epiteloid serta *giant cell*. Adapun tepi akhir spektrum yang lain adalah lesi non reaktif TB milier yaitu konsentrasi kuman TB yang multiplikasi dengan respons imun minimal atau bahkan tanpa respons imun. Bentuk tersebut yang sering dijumpai pada pasien TB geriatri. Bentuk TB milier pada geriatri ini ditandai dengan demam yang lama dan tanpa ada simtom atau tanda klinik fokal (Sood, 2000).

KESULITAN DIAGNOSTIK

Masalah yang ditemukan dalam rangka penegakan diagnostik TB geriatri yang terbanyak adalah ketidakmampuan petugas kesehatan menilai simtomnya. Faktor tersebut dapat disebabkan karena pasien mengalami penurunan memori, berkurangnya pendengaran atau kesulitan bicara. Seringkali pasien geriatri dan atau keluarganya menganggap bahwa simtom tersebut biasa terjadi pada lansia. Keberadaan penyakit kronik yang menyertai (ko-morbid) dapat mengaburkan simtom klinik TB geriatri. Keganasan di paru juga merupakan faktor penting yang dapat menutupi simtom TB karena kedua penyakit tersebut dapat terjadi bersama-sama (Sood, 2000).

Kegagalan mengenali TB paru pada geriatri terutama disebabkan oleh tidak khasnya simtom pernapasan yang ditampilkan oleh penderita,

dan juga adanya ko-morbid, misal PPOK, sulit mengeluarkan dahak, gambaran radiologi yang tidak spesifik, seperti nodul soliter, densitas massa, bronkopneumonia yang luas, dan infiltrat di lobus bawah (Sood, 2000).

GAMBARAN KLINIK DAN PENAMPILAN ATIPIK TB PADA USIA LANJUT

Perbedaan manifestasi klinik antara antara pasien geriatri dan yang lebih muda umur 18–59 tahun, adalah batuk, sesak, nyeri dada, keringat malam, dan simptom nonspesifik lebih sering didapatkan pada kasus TB geriatri. Pada pasien geriatri didapatkan malnutrisi (64%), anemia (30%), hipertensi (24%), PPOK (18%), diabetes melitus (14%) dan disfungsi renal (6%) yang merupakan kondisi ko-morbid. Perbedaan hapusan sputum positif tidak berbeda bermakna. Adapun pemeriksaan radiologi, pasien geriatri menunjukkan perbedaan bermakna gambaran infiltrat di lobus bawah yang lebih banyak dibandingkan dewasa umur 18-59 tahun (Tabel 14.1) (Moharana, 2018).

Tabel 14.1 Gejala, hapusan dahak, dan gambaran radiologi.

Symptoms	≥60 years (n=56)	18-59 years (n=50)	P Value
<i>Cough</i>	44	33	> 0,05
<i>Dyspnea</i>	33	9	> 0,05
<i>Hemoptysis</i>	19	21	> 0,05
<i>Chest pain</i>	25	7	> 0,05
<i>Fever</i>	45	35	> 0,05
<i>Night sweats</i>	30	35	> 0,05
<i>Non specific</i>	> 0,05	11	> 0,05

Tabel 14.2 *Sputum smear examination.*

Sputum grading	≥ 60 years (n=56)	18–59 years (n=50)	P Value
<i>Sputum: positive</i>	29	31	0,838
<i>Negative</i>	21	16	
<i>Scanty</i>	6	3	
<i>Grading: 3+</i>	11	12	> 0,99
<i>2+</i>	8	10	
<i>1+</i>	10	9	

Table 14.3 Radiological findings.

Type of lung lesion	≥ 60 years (n=56)	18–59 years (n=50)	P value
Upper lobe	18	24	0,311
Lower lobe	19	2	0,005
Middle load	9	5	0,712
Unilateral infiltrates	12	8	0,773
Bilateral infiltrates	9	5	0,712
Cavities	9	8	0,201
Miliary pattern	7	2	> 0,99

(Moharana, 2018)

Tuberkulosis geriatri memiliki karakteristik yaitu indeks massa tubuh (IMT) yang rendah, jarang batuk darah, akan tetapi simtom yang nonspesifik yang banyak dijumpai. Perhatian penuh terhadap pasien TB geriatri dan ko-morbidnya penting untuk dicari dan ditemukan (Hiokone, 2019).

TB geriatri cenderung mengalami kondisi yang lebih parah dibandingkan usia dewasa muda, misal lesi meliputi kedua paru, jarang kavitas, anemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, hipokalemia, dan lebih sering terjadi gangguan liver. Tuberkulosis ekstra pulmonal pada TB geriatri biasanya tidak tampak (*silent*) (Chan, 1995).

Infeksi Primer

Infeksi primer meskipun pada umumnya banyak dijumpai pada anak atau dewasa muda, kadang-kadang dapat juga dijumpai pada usia lanjut. TB geriatri pada gambaran radiologi sering ditemukan infiltrat di daerah tengah dan bawah paru (Sood, 2000; Moharana, 2018).

Pleurisi dan Efusi Pleura

Terjadinya efusi pleuran disebabkan oleh kebocoran fokal pengejuan sub-pleura sehingga cairan masuk ke rongga pleura. Ruptur tersebut biasanya terjadi beberapa bulan pertama setelah lansia terpajan pasien TB. Pada TB geriatri onset lebih lambat dibandingkan individu usia lebih muda. (Sood, 2000; Moharana, 2018).

Reaktivasi TB atau Bentuk Pasca Primer

Reaktivasi TB paru sering terjadi pada lansia. Ketidakmampuan mengenali problem TB lebih dini berkontribusi pada morbiditas dan mortalitas TB geriatri. Banyak pasien TB geriatri datang dalam kondisi parah walaupun sudah mengonsumsi OAT, kemungkinan disebabkan karena pasien tersebut juga mengidap komorbid (Sood, 2000; Moharana, 2018).

KESULITAN DIAGNOSIS

Penampilan klinik TB geriatri berbeda dengan pasien usia yang lebih muda, misal batuk darah dan kavitas paru jarang dijumpai pada TB geriatri, sedangkan keluhan dan tanda yang lebih sering dijumpai adalah sesak napas dan infiltrat lobus bawah (Kwon, 2013).

HASIL PENGOBATAN

Hasil pengobatan pasien TB geriatri lebih jelek dibandingkan pasien TB dewasa yang lebih muda (Tabel 14.2) Sedangkan reaksi efek samping OAT ringan dan transien. Efek samping yang paling sering dijumpai pada pasien geriatri adalah ketidaknyamanan gastrointestinal dan yang lain adalah *skin rash*, gejala okular, artritis, liver, dan gangguan fungsi ginjal (Moharana, 2018).

Tabel 14.4 Hasil terapi dan efek samping OAT (Obat Antituberkulosis).

Outcome	≥ 60 years (n=56)	18–59 years (n=50)	P value
<i>Cured</i>	38	46	> 0,05
<i>Not cured</i>	18	4	
<i>Failure</i>	14	3	> 0,05
<i>Died</i>	8	1	> 0,05

Tabel 14.5 *Adverse drug reactions.*

Adverse effects	≥ 60 years (n=56)(%)	18–59 years (n=50) (%)
<i>GIT Symptoms</i>	7 (12,6)	2 (4)
<i>Liver dysfunction</i>	3 (5,4)	2 (4)
<i>Renal dysfunction</i>	4 (7,2)	1 (2)
<i>Skin Rash</i>	1 (1,8)	0

<i>Adverse effects</i>	≥ 60 years (n=56)(%)	18–59 years (n=50) (%)
<i>Ocular symptoms</i>	2 (3,6)	0
<i>Arthritis</i>	1 (1,8)	0
<i>Neurological</i>	1 (1,8)	0
<i>Psychiatric</i>	1 (1,8)	0
<i>Others</i>	0	0

KESULITAN TERAPEUTIK

Problem TB geriatri tak hanya pada diagnostik tapi juga pada saat pengobatan. Kunci utama adalah pada ketaatan pasien terhadap pengobatan yang jelek, toleransi obat yang jelek, dan adanya ko-morbid. Kegagalan utama pada TB geriatri disebabkan problema tersebut meningkat pada lansia. Pasien lansia tidak dapat dipastikan apakah OAT yang diminum dosis dan waktunya sudah tepat, khususnya yang multi farmasi. (Mackoy, 1984; Sood, 2000)

Faktor lain adalah daya ingat pasien yang jelek, visus yang menurun dan gangguan mental. Seringkali pasien lansia apatis terhadap pengobatan dan tidak mampu menyelesaikan pengobatan sampai 6 bulan. Perhatian khusus perlu dipusatkan pada efek samping obat TB. Pada TB geriatri dosis obat harus harus secara teliti dimonitor dan perawatan khusus harus diberikan bila ada bukti gagal ginjal dan liver. *Review* retrospektif melaporkan TB geriatri reaksi obat terjadi sekitar 3 kali lebih tinggi dibanding dewasa muda (Teale, 1993).

Rifampisin dan INH bersifat aditif tidak sinergistik dalam hal efek hepatotoksik oleh karena monitor fungsi liver untuk rifampisin dan INH dianjurkan setiap bulan. Etambutol menyebabkan neuritis optik ditandai dengan penurunan visus, skotoma sentral, dan gangguan membedakan warna hijau-merah. Kejadian efek samping pada TB geriatri sering ditemui oleh karena itu pemeriksaan yang teliti meliputi kemampuan visual dan membedakan warna harus dilakukan sebelum mulai terapi. Manfaat etambutol harus benar-benar diperhitungkan dengan kemungkinan risiko efek samping yang akan dihadapi. Pasien lansia cenderung mengalami risiko toksisitas ginjal dan telinga sehingga pemberian streptomisin harus dipertimbangkan kemungkinan terjadi efek samping (Teale, 1993).

Interaksi obat juga harus dipertimbangkan dengan baik, sebab pada TB geriatri kemungkinann mengonsumsi obat lain untuk komorbidnya, misal, INH menurunkan efek anti konvulsi fenitoin. Rifampisin

memengaruhi kerja digoksin, talbutamid, dan kortikosteroid. Pada kasus-kasus tersebut, untuk menghindari efek yang tidak diinginkan adalah melalui pengaturan dosis yang tepat (Teale, 1993).

RINGKASAN

Tuberkulosis pada geriatri merupakan kelainan yang serius, tidak seperti banyak penyakit kronik lain yang diidap lansia. TB geriatri memiliki potensi penyembuhan yang lebih baik bila diobati sejak dini. Oleh karena itu, penting di sampaikan kepada semua pihak yang merawat pasien TB geriatri untuk waspada terhadap problem khusus yang dihadapi lansia yaitu diagnosis, terapi, dan efek samping obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Chan, C.H.S., Woo, J., Or, K.K.H, *et al.* 1995. The effect of age on the presentation of patients with tuberculosis. *Tubercle and Lung Dis*, 76:290-4.
- Ghweil, A.A., Alsenbsy, M.A.R., Badawy, M., Abdelkarem, M.M. & Helal, M.M. 2018. Pattern of Tuberculosis in Elderly Patients. *Egypt Trop Dis*, 6:2. DOI: 10.4172/2329-891X.1000262.
- Hikone, M., Ainoda, Y., Sakamoto, N. & Ohnishi, K. 2019. Clinical characteristics of elderly pulmonary tuberculosis in an acute care general hospital in Tokyo, Japan: A 12-year retrospective study. Diakses dari: <http://www.elsevier.com/locate/jic>.
- Kwon, Y.S., Chi, S.Y., Oh, I.J., Kim, K.S., Kim, Y.I., Lim, .SC. & Kim, Y.C. 2013. Clinical characteristics and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly: a case control study. *BMC Infectious Diseases*, 13(121):1-7. Diakses dari: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/121>.
- Mackoy, A.D. & Cole, R.B. 1984. The problems of tuberculosis in the elderly. *QJ Med*, 212:497-510.
- Hussein, M.T., Laila, M., Yousef, L.M., Mohammad, A. & Abusedera, M.A. 2013. Pattern of pulmonary tuberculosis in elderly patients in Sohag Governorate: Hospital based study. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 62:269-274.
- Moharana, S., Lipika, M., Moharana, D.N., Pattnaik, S.S., Santanu, P.S. & Sahoo, T.K. 2017. Pulmonary Tuberculosis in Elderly-Peculiarities and

- Dissimilarities: A Geriatric Clinic Experience. *International Journal of Scientific Study*, 5(4):50–53.
- Sood, R. 2000. The Problem of Geriatric Tuberculosis. *Journal of Indian Academy of Clinical Medicine*, 5(2 157):156–162.
- Seto, J., Wada, T., Suzuki, Y., Ikeda, T., Mizuta, K., Yamamoto, T. & Ahiko, T. 2017. Mycobacterium tuberculosis Transmission among Elderly Persons, Yamagata Prefecture, Japan, 2009–2015. *Emerging Infectious Diseases*, 23(3):448–455. DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161571>.
- Teale, C., Goldman, J.M. & Pearson, S.B. 1993. The association of age with the presentation and outcome of tuberculosis: a five year survey. *Age Ageing*, 22:289–93.

Manifestasi Hematologis pada Tuberkulosis

Pradana Zaky Romadhon,
 Mohammad Noordiansyah & Ami Ashariati

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) terbukti memengaruhi produksi dan umur hidup dari seluruh komponen selular hematologi. Abnormalitas hematologi terjadi pada komponen sel hematologi maupun komponen plasma. Obat terapi TB terbukti juga dapat menyebabkan gangguan hematologi melalui mekanisme patofisiologi yang bervariasi (Yaranal *et al.*, 2013; Balepur & Schlossberg, 2016).

Tabel 15.1 Gangguan Hematologi pada TB (Tuberkulosis)

Perubahan komponen sel hematologi				Perubahan faktor koagulan	
Myeloid			Limfoid		
Eritrosit	Granulosit	Trombosit	(Limfosit)	hiperkoagulabilitas	hipokoagulabilitas
Anemia	Neutrofilia	Gangguan fungsi	Limfisitopenia	TTP	DIC
Defisiensi metabolit	Neutropenia	Trombositopenia	limfositosis	DIC	Disfungsi trombosit
Komplikasi sumsum tulang	Perubahan Morfologi HPS	Trombositosis			Inhibisi faktor V Inhibisi faktor VIII
Penyakit kronis					
Hemolisis					
Polisitemia					

(Balepur & Schlossberg, 2016)

ERITROSIT

Tuberkulosis terbukti memengaruhi kadar hemoglobin dan hematokrit. Anemia maupun polisitemia dapat terjadi akibat TB, walaupun anemia lebih sering ditemukan. Anemia ditemukan pada sekitar 16–94 % pasien terinfeksi aktif kuman TB. Penderita wanita dan usia diatas 60 tahun dihubungkan dengan kejadian anemia yang lebih sering. Anemia terkait dengan TB dapat digolongkan menjadi empat kategori, yaitu 1) anemia penyakit kronik; 2) defisiensi maetabolit; 3) anemia hemolitik autoimun; 4) komplikasi sumsum tulang (Lee *et al.*, 2006; Balepur & Schlossberg, 2016).

Tipe anemia tersering yang ditemukan pada penderita TB aktif adalah anemia normokrom normositer akibat penyakit kronik. Pada kondisi tersebut, didapatkan nilai MCV yang rendah atau normal, di mana umur hidup eritrosit menjadi lebih pendek namun kompensasi dari sumsum tulang tidak adekuat. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan penurunan *serum iron*, *total iron binding capacity* (TIBC), dan saturasi transferin, serta peningkatan feritin serum, *C-reactive protein* dan laju endap darah (LED). Patofisiologi dari anemia tersebut diakibatkan blokade transfer zat besi dari retikuloendotelial ke nukleus yang akan digunakan untuk pembentukan eritrosit baru. Inflamasi juga terbukti membantu aktivasi sel retikuloendotelial, yang mengakibatkan *hypoferremia* sehingga proses eritropoeisis tidak optimal akibat zat besi yang terbatas. Aktivasi retikuloendotelial juga menyebabkan percepatan destruksi eritrosit, tetapi respons sumsum tulang melalui eritropoetin tidak cukup adekuat untuk mengimbangi proses destruksi (Minchella *et al.*, 2015; Gil-Santana *et al.*, 2019).

Respons eritropoetin juga terbukti tidak adekuat pada pasien anemia dengan TB yang tidak mendapat terapi obat anti TB. Respons yang tidak adekuat tersebut disebabkan oleh pengeluaran sitokin *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan sitokin lain yang dikeluarkan oleh TB-aktivasi monosit. Data penelitian terbaru juga menyebutkan bahwa anemia akibat TB-kronik dapat diakibatkan oleh inflamasi kronik gangguan dari hepsidin, yang dipengaruhi oleh protein fase akut yakni *natural resistance associated macrophage protein-1* (N-ramp 1) dan *lipocalin-2* (Rodrigues *et al.*, 2011; Minchella *et al.*, 2015).

Beberapa penyebab defisiensi metabolit juga didapatkan pada anemia dengan TB. Anemia makrositer akibat defisiensi asam folat maupun defisiensi B12 merupakan salah satu penyebab. Defisiensi folat terjadi akibat konsekuensi dari asupan nutrisi yang buruk serta peningkatan utilisasi

folat pada pasien TB. Defisiensi B12 dapat diakibatkan oleh malabsorpsi khususnya pada pasien TB ileum (Toosi *et al.*, 2008; Balepur & Schlossberg, 2016).

Anemia juga ditemukan sekunder akibat destruksi eritrosit yang berlebihan, dengan hasil *coombs* tes positif sehingga terdiagnosis sebagai anemia hemolitik autoimun (AIHA). Tipe hemolitik anemia ini terjadi jika seorang individu terinfeksi kuman *Mycobacterium Tuberculosis* dan akan menghilang seiring dengan keberhasilan pengobatan eradikasi kuman TB, yang ditandai dengan perubahan tes *coombs* menjadi negatif (Nandennavar *et al.*, 2011).

Pengaruh TB pada sumsum tulang dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme. Anemia dapat disebabkan oleh fibrosis sumsum tulang akibat proliferasi dari makrofag sumsum tulang terinfeksi kuman TB. Kuman TB juga dilaporkan dapat menstimulasi reaksi fibrotik secara *direct*. Fibrosis sumsum tulang dapat mengakibatkan gangguan produksi komponen selular, suatu proses yang dikenal dengan *Myelophthisis*, di mana proses tersebut dapat dihentikan dengan pemberian obat terapi TB. *Myelophthisis* anemia ditandai dengan gambaran *teardrop eritrosit*, *nucleated eritrosit* dan *early granulocytes*, yang didapatkan pada pemeriksaan hapusan darah tepi. Proses tersebut seringkali didapatkan pada TB miliar, TB paru dengan kavitas, dan granuloma yang melibatkan limpa, kelenjar getah bening serta liver. Pada TB miliar secara khusus, dan kuman TB dapat langsung menginfiltrasi sumsum tulang. Kondisi TB limpa, suatu kasus yang jarang, dapat menimbulkan hipersplenisme yang mengakibatkan terjadinya anemia, leukopenia, dan trombopenia (Viallard *et al.*, 2002; Minchella *et al.*, 2015; Gil-Santana *et al.*, 2019).

Polisitemia sangat jarang didapatkan pada pasien TB. Kondisi polisitemia diakibatkan oleh keterlibatan TB pada ginjal sehingga meningkatkan kadar eritropoetin dan terjadi polisitemia sekunder (Balepur & Schlossberg, 2016).

GRANULOSIT

Neutrofil, basofil, eosinofil, dan monosit/makrofag merupakan subtipe dari granulosit dan sering kali terpengaruh selama infeksi TB dan pengobatan TB. Neutrofil secara masif dimobilisasi menuju pembuluh darah sebagai respons dari infeksi kuman *M. Tuberculosis*. Baik neutrofilia maupun neutropenia mungkin didapatkan pada kondisi infeksi TB, dengan

neutrofilia lebih sering ditemukan. Neutrofilia dapat kembali normal seiring keberhasilan terapi TB. Pada kasus ekstrem, dapat terjadi reaksi leukemoid, yang ditandai didapatkan granulosit imatur pada hapusan darah tepi (Eum *et al.*, 2010; Belloumi *et al.*, 2018).

Neutropenia terjadi sekunder akibat beberapa mekanisme, diantaranya supresi granulopoiesis secara *direct* oleh aktivasi sel T. Neutropenia juga dapat disebabkan oleh faktor yang sama, dan mengakibatkan anemia defisiensi folat dan B12 pada pasien terinfeksi TB. Fibrosis sumsum tulang maupun disfungsi sumsum tulang juga dapat ditemukan (Balepur & Schlossberg, 2016).

Leukopenia sering ditemukan pada pasien wanita dan usia lanjut ataupun TB relaps yang memerlukan durasi terapi TB yang lebih lama. Basofilia dan eosinophilia normal ditemukan akibat respons inflamasi infeksi kuman TB (Lin *et al.*, 2015).

Monosit/makrofag merepresentasikan resistensi penyakit infeksi termasuk infeksi TB. Monosit/makrofag berasal dari *stem cell* mieloid di sumsum tulang. *Circulating monocytosis* didapatkan pada kondisi inflamasi kronik. Peningkatan monosit/makrofag terjadi pada saat pembentukan formasi granuloma (Balepur & Schlossberg, 2016).

LIMFOSIT

Limfositopenia dan limfositosis keduanya dilaporkan pada TB aktif. Penurunan total limfosit, total sel T, T4, dan sel B dilaporkan pada kondisi TB aktif. Limfositopenia sel-T dan jumlah CD4 kurang dari 300/ml³ ditemukan pada pasien infeksi TB-HIV negatif, dengan prognosis yang jelek. Pada kondisi tersebut juga didapatkan penurunan rasio CD4/CD8 pada darah tepi dan peningkatan rasio pada cairan *broncoalveolar lavage*, di mana kondisi tersebut akan kembali normal seiring keberhasilan terapi TB. Gangguan produksi dari interleukin-2, gamma interferon, dan TNF didapatkan pada pasien dengan infeksi TB. Persentase CD4 positif sel T ditemukan lebih rendah secara signifikan pada pasien dengan TB aktif dibandingkan individu normal. Sel *natural killer* (NK) secara relatif lebih tinggi pada pasien terinfeksi TB dibanding individu sehat (Yin *et al.*, 2015).

Proliferasi limfosit terjadi pada darah dan jaringan limfoid sekunder dan organ yang terkena TB. Limfadenopati dan splenomegali dilaporkan terjadi. Peningkatan poliklonal dalam imunoglobulin G (IgG), IgA, dan IgM terdeteksi pada infeksi TB. *Cryoglobulin* dilaporkan dalam banyak penyakit

infeksi, termasuk TB. *Cryo-globulinemia* pada pasien TB telah dilaporkan menyebabkan proteinuria sekunder, peningkatan laju endap darah, dan anemia. Manifestasi ini kembali normal seiring keberhasilan pengobatan TB (Barry *et al.*, 2009; Balepur & Schlossberg, 2016).

TROMBOSIT

Efek trombosit pada TB meliputi trombositosis, trombositopenia, perubahan indeks trombosit, dan gangguan aktivitas fungsional. Trombosit yang berkurang umumnya disebabkan oleh faktor-faktor berikut 1). infiltrasi TB pada sumsum tulang; 2) koagulasi intravaskular diseminata (DIC); 3) *immune thrombocytopenic purpura*; 4) obat-obatan; 5) *Thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP) (Balepur & Schlossberg, 2016).

Trombositosis terkait TB secara teori telah dapat dijelaskan dengan baik. Derajat trombositosis dikaitkan dengan derajat inflamasi yang dapat dilihat secara estimasi dari laju endap darah. Lebih dari 50 persen individu yang menderita TB aktif dilaporkan terdapat trombositosis dan akan kembali normal dengan terapi TB yang efektif (Muzaffar *et al.*, 2008).

Pada kondisi TB, trombositopenia lebih disebabkan oleh komplikasi terapi TB dibanding akibat penyakit TB itu sendiri. Beberapa mekanisme dihubungkan dengan penurunan trombosit pada pasien dengan TB aktif. Trombositopenia terkait imun disebabkan oleh supresi sel T *TB-mediated*, yang akan memicu perkembangan dan ekspresi dari antibodi antiplatelet. Terapi dengan immunoglobulin intravena (IVIg), kortikosteroid, dan obat anti-TB secara cepat akan menormalkan trombositopenia dengan cara ikatan pada aktivasi reseptor Fc dari komplemen, yang pada akhirnya akan menginaktivasi antibodi yang merusak tersebut (Yaranal *et al.*, 2013; Kassa *et al.*, 2016).

Thrombotic thrombocytopenic purpura kondisi yang ditandai dengan klinis trombositopenia, anemia hemolitik mikroangiopati, gangguan renal dan neurologis, serta demam. Kondisi TTP sangat jarang dilaporkan kaitan dengan infeksi TB (Balepur & Schlossberg, 2016).

Trombositopenia juga dapat disebabkan oleh destruksi trombosit yang sangat cepat dengan melalui beberapa mekanisme. *Immune thrombocytopenic purpura* salah satu manifestasi yang jarang ditemukan pada TB pulmonal. Destruksi trombosit juga dapat diakibatkan oleh hipersplenisme. Destruksi trombosit yang sangat cepat juga dapat disebabkan oleh kondisi DIC. Selain fungsi hemostatik, trombosit juga terbukti memiliki peran yang

penting dalam sistem imun. Fungsi imun yang ditunjukkan oleh trombosit antara lain kemotaksis, aktivasi faktor komplemen, dan interaksi dengan mikroorganisme. Indeks trombosit terdiri dari *mean platelet volume* (MPV), *platelet distribution width* (PDW), dan *plateletcrit*. Peningkatan MPV, PDW, dan *plateletcrit* dapat merupakan petanda spesifik untuk TB yang aktif (Tozkoparan *et al.*, 2007; Tabarsi *et al.*, 2010).

Abnormalitas trombosit lainnya pada pasien TB dilihat dari peningkatan *platelet factor-4* (PF4), yang merupakan *platelet-derived proinflammatory cytokine*. Sitokin tersebut tersimpan dalam *platelet's alpha granules*, dan akan dikeluarkan bila terjadi aktivasi. Aktivitas PF-4 pada pasien TB ditemukan secara signifikan meningkat dibandingkan pasien HIV positif non-TB, pasien kanker, dan individu normal (Tarhan *et al.*, 2006).

FAKTOR KOAGULASI

Abnormalitas faktor koagulasi ditemukan pada kondisi TB, baik hiperkoagulabilitas maupun hipokoagulabilitas. Hiperkoagulabilitas dapat merupakan manifestasi pada kondisi TTP, DIC, maupun respons inflamasi nonspesifik. Mekanisme yang mendasari kondisi tersebut antara lain peningkatan produksi fibrinogen, *fibrin degradation product* (FDP), dan *tissue plasminogen activator* (TPA). Perubahan biokimia yang terjadi pada kondisi hiperkoagulabilitas, antara lain aktivasi faktor VIII prokoagulasi, penurunan kadar antitrombin dan protein S, dan peningkatan aktivasi platelet (Turken *et al.*, 2002; Balepur & Schlossberg, 2016).

Pada kondisi TB dengan komplikasi DIC bisa terjadi kondisi hipokoagulabilitas. Pada kondisi tersebut, didapatkan perdarahan akibat gangguan faktor koagulasi dan trombosit. Disfungsi trombosit, protein koagulasi, disfungsi faktor V akibat adanya inhibitor imunoglobulin diketahui dapat menyebabkan perdarahan. Inhibisi faktor VIII akibat infeksi TB juga dikaitkan dengan kondisi perdarahan. Kondisi tersebut diatas dapat kembali normal seiring keberhasilan terapi TB. Perdarahan pada TB juga bisa diakibatkan infiltrasi TB langsung ke organ tertentu, seperti TB ileum yang mengakibatkan perdarahan rektal ataupun TB endometrial yang mengakibatkan perdarahan vagina (Mengitzu *et al.*, 2007; Balsarkar *et al.*, 2009).

EFEK DARI OBAT ANTI-TB

Obat anti-TB terbukti dapat menyebabkan gangguan hematologi. Gangguan hematologi akibat obat anti-TB dapat memengaruhi eritrosit, leukosit, trombosit, dan sistem koagulasi melalui beberapa mekanisme patofisiologi. Mekanisme tersebut antara lain akibat efek sistem imun, interaksi dengan sistem enzim, dan inhibisi langsung pada proses hematopoiesis. Gangguan hematologi akibat obat anti TB dapat berupa anemia hemolitik, *red cell* aplasia, anemia sideroblastik, anemia megaloblastik, polisitemia, anemia aplastik, leukositosis, dan sebagainya. Empat jenis obat anti TB yang sering menimbulkan efek samping hematologi adalah isoniazid, *p-aminosalicylic acid* (PAS), rifampin, dan rifapentine (Yaranal *et al.*, 2013; Balepur & Schlossberg, 2016).

Isoniazid terbukti dapat memengaruhi semua komponen sel hematologi. Mekanisme yang mendasari anemia akibat isoniazid termasuk *pure erythrocyte aplasia*, anemia sideroblastik, defisiensi vitamin B12, dan hemolisis imun. Trombositopenia dan neutropenia juga dapat ditemukan akibat isoniazid. Isoniazid dilaporkan juga dapat menimbulkan *lupus-like syndrome* dengan manifestasi gangguan hematologi dan nyeri sendi (Siddiqui *et al.*, 2002; Yakar *et al.*, 2013).

Rifampin juga terbukti menyebabkan trombositopenia. Mekanisme yang mendasari kelainan tersebut adalah toksisitas langsung melalui ikatan antibodi kompleks pada glycoprotein Ib/IX. Komplikasi tersebut muncul seringkali akibat pemberian rifampin secara intermiten dan sporadik (Pereira *et al.*, 2000; Yakar *et al.*, 2013).

Trombositopenia yang diakibatkan oleh pemberian terapi TB harus memenuhi kriteria *Drug-induced thrombocytopenia*. Empat kriteria *drug-induced thrombocytopenia* adalah 1) kondisi trombositopenia akan kembali normal setelah obat dihentikan, 2) obat yang dicurigai menimbulkan trombositopenia dihentikan, sementara obat lainnya diteruskan pemberiannya, nilai trombosit tetap dalam kadar normal, 3) etiologi penyebab trombositopenia lainnya telah disingkirkan, 4) pemberian ulang obat tersebut akan menimbulkan trombositopenia kembali (Yakar *et al.*, 2013).

P-aminosalicylic acid dapat memicu anemia hemolitik yang juga diakibatkan oleh defisiensi vitamin B12. Neutropenia, leukopenia dan trombositopenia juga dapat muncul akibat pemberian PAS (Balepur & Schlossberg, 2016).

Rifapentin terbukti dapat menimbulkan gangguan abnormalitas sel hematologi, di antara yang tersering adalah neutropenia maupun netrofilia. Limfopenia maupun limfositosis kadang juga ditemukan akibat pemberian rifapentine (Balepur & Schlossberg, 2016).

Streptomisin telah lama dikenal sebagai golongan obat yang dapat menimbulkan *skin rash*, eosinofilia, dan gejala sistemik yang merupakan bagian dari sindrom DRESS (Passeron *et al.*, 2004).

Linezolid dilaporkan dapat menimbulkan mielosupresi ringan yang berupa anemia dan trombositopenia. Komplikasi tersebut lebih jarang ditemukan pada pemakaian Linezolid sebagai terapi TB dibandingkan sebagai terapi infeksi bakteri karena pada terapi TB digunakan dosis Linezolid 600mg/hari sedangkan pada infeksi bakterial digunakan dosis 600 mg sehari 2 kali (Schester *et al.*, 2010).

RINGKASAN

Tuberkulosis (TB) terbukti memengaruhi produksi dan umur hidup dari seluruh komponen selular hematologi. Obat terapi TB juga menyebabkan gangguan hematologi termasuk eritrosit, granulosit, limfosit, trombosit, dan faktor koagulasi melalui beberapa mekanisme patofisiologi. Tuberkulosis terbukti memengaruhi kadar hemoglobin dan hematokrit. Anemia maupun polisitemia dapat terjadi akibat TB, walaupun anemia lebih sering ditemukan. Anemia ditemukan pada sekitar 16–94 % pasien terinfeksi aktif kuman TB. Trombositopenia juga dapat disebabkan oleh destruksi trombosit yang sangat cepat dengan melalui beberapa mekanisme. *Immune thrombocytopenic purpura* salah satu manifestasi yang jarang ditemukan pada TB pulmonal. Destruksi trombosit juga dapat diakibatkan oleh hipersplenisme.

DAFTAR PUSTAKA

- Balepur, S.S. & Schlossberg, D. 2016. Hematologic complications of tuberculosis. *Microbiol Spectrum*, 4(6).
- Balsarkar, D. & Joshi, M. 2009. Ileal tuberculosis presenting as a case of massive rectal bleeding. Case report. *BHJ*, 51:72–74.
- Barry, S., Breen, R., Lipman, M., Johnson, M. & Janossy, G. 2009. Impaired antigen-specific CD4(+) T lymphocyte responses in cavitary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh)*, 89:48–53.

- Belloumi, N., Nen Bdira, B., Bacouche, I., Kacem, M. & Abdallah, F.C. 2018. Leukopenia induced by anti-tuberculosis treatment. *J Tuberc*, 1:1005.
- Eum, S.Y., Kong, J.H., Hong, M.S., Lee, Y.J., Kim, J.H., Hwang, S.H., Cho, S.N., Via, L.E. & Barry, C.E III. 2010. Neutrophils are the predominant infected phagocytic cells in the airways of patients with active pulmonary TB. *Chest*, 137:122–128.
- Gil-Santana, L., Cruz, L., Arriaga, M.B., Miranda, P., Fukutani, K.F., Silva, E.C., Oliviera, M.G., Mesquita, E.D., Rauwerdink, A., Cobolens, F. & Andrade, B, 2019. Tuberculosis-associated anemia is linked to a distinct inflammatory profile that persists after initiation of antitubercular therapy. *Scientific Reports*, 9:1381.
- Kassa, E., Enawgaw, B., Gelaw, A. & Gelaw, B, 2016. Effect of anti-tuberculosis drugs on hematological profiles of tuberculosis patients attending at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Hematology*, 1-11.
- Lee, S.W., Kang, Y.A., Yoon, Y.S., Um, S.W., Lee, S.M., Yoo, C.G., Kim, Y.W., Han, S.K., Shim, Y.S. & Yim, J.J. 2006. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *J Korean Med Sci*, 21:1028–1032.
- Lin, F.S., Wu, M.Y., Tu, W.J., Pan, H.Q., Zheng, J., Shi, J.W., Fei, Z.T., Zhang, R.M., Yan, W.G., Shang, M.Q., Zheng, Q., Wang, M.J. & Zhang, X. 2015. A crosssectional and follow-up study of leukopenia in tuberculosis patients: prevalence, risk factors and impact of anti-tuberculosis treatment. *J Thorac Dis*, 7:2234–2242.
- Mengistu, Z., Engh, V., Melby, K.K., von der Lippe, E. & Qvigstad, E. 2007. Postmenopausal vaginal bleeding caused by endometrial tuberculosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 86:631–632.
- Minchella, P.A., Donkor, S., Owolabi, O., Sutherland, J.S. & McDermid, J.M. 2015. Complex anemia in tuberculosis: the need to consider causes and timing when designing interventions. *Clin Infect Dis*, 60:764–772.
- Muzaffar, T.M., Shaifuzain, A.R., Imran, Y. & Haslina, M.N. 2008. Hematological changes in tuberculous spondylitis patients at the Hospital Universiti Sains Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 39:686–689.
- Nandennavar, M., Cyriac, S. & Krishnakumar, S.T. 2011. Immune hemolytic anemia in a patient with tuberculous lymphadenitis. *J Glob Infect Dis*, 3:89–91.
- Passeron, T., Ndir, M.C., Aubron, C. & Hovette, P. 2004. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) due to streptomycin. *Acta Derm Venereol*, 84:92–93.

- Pereira, J., Hidalgo, P., Ocqueteau, M., Blacutt, M., Marchesse, M., Nien, Y., Letelier, L. & Mezzano, D. 2000. Glycoprotein Ib/IX complex is the target in rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*, 110:907–910.
- Schecter, G.F., Scott, C., True, L., Raftery, A., Flood, J. & Mase, S. 2010. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 50:49–55.
- Siddiqui, M.A. & Khan, I.A. 2002. Isoniazid-induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade. *Am J Ther*, 9:163–165.
- Tabarsi, P., Merza, M.A. & Marjani, M. 2010. Active pulmonary tuberculosis manifesting with idiopathic thrombocytopenic purpura: a rare presentation. *Braz J Infect Dis*, 14:639–640.
- Tarhan, G., Gümüşlü, F., Yilmaz, N., Saka, D., Ceyhan, I. & Cesur, S. 2006. Serum adenosine deaminase enzyme and plasma platelet factor 4 activities in active pulmonary tuberculosis, HIV-seropositive subjects and cancer patients. *J Infect*, 52:264–268.
- Toosi, T.D., Shahi, F., Afshari, A., Roushan, N. & Kermanshahi, M. 2008. Neuropathy caused by B12 deficiency in a patient with ileal tuberculosis: a case report. *J Med Case Rep*, 2:90.
- Tozkoparan, E., Deniz, O., Ucar, E., Bilgic, H. & Ekiz K. 2007. Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis. *Clin Chem Lab Med*, 45:1009–1013.
- Turken, O., Kunter, E., Sezer, M., Solmazgul, E., Cerrahoglu, K., Bozkanat, E., Ozturk, A. & Ilvan, A. 2002. Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 6:927–932.
- Viallard, J.F., Parrens, M., Boiron, J.M., Texier, J., Mercie, P. & Pellegrin, J.L. 2002. Reversible myelofibrosis induced by tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 34:1641–1643.
- Yakar, F., Yildiz, N., Yakar, A. & Kilicaslan, Z. 2013. Isoniazid and rifampicin induced thrombocytopenia. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 8:13.
- Yaranal, P.J., Umashankar, T. & Harish, S.G. 2013. Hematological profile in pulmonary tuberculosis. *Int J Health Rehabil Sci*, 2:50–55.
- Yin, Y., Qin, J., Dai, Y., Zeng, F., Pei, H. & Wang, J. 2015. The CD4+/CD8+ ratio in pulmonary tuberculosis: systematic and meta-analysis article. *Iran J Public Health*, 44:185–193.

Renjatan pada Infeksi Tuberkulosis

Brian Eka Rachman

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan infeksi yang disebabkan kuman tahan asam *Mycobacterium tuberculosis* yang menjangkit hampir dari sepertiga populasi dunia. (Kethireddy, 2013). Badan kesehatan dunia, World Health Organization (WHO) memperkirakan tahun 2016 kasus TB sebanyak 10,4 juta kasus di seluruh dunia. Sekitar 60% di antara kasus TB baru tersebut dilaporkan pada 6 daerah endemis yaitu India, Pakistan, Indonesia, China, Nigeria, Afrika Selatan (Out & Hashmi, 2018). Di Indonesia sendiri insiden TB tahun 2017 sebanyak 842 ribu kasus, 319 kasus per 100.000 penduduk. Namun, secara nasional berdasarkan angka notifikasi kasus (*case notification rate/CNR*) dilaporkan sebanyak 446.000 kasus. Jumlah kasus TBC yang ditemukan dan diobati selama 10 tahun terakhir mencapai 3.084.000 kasus. Meskipun demikian, angka tersebut hanya mencakup 32% kasus yang terdeteksi per tahun dan jumlahnya tidak sesuai dengan tambahan 1 juta kasus baru TBC setiap tahunnya. Dengan temuan di tahun 2017 sebanyak 446.000 kasus, diperkirakan masih ada 396.000 kasus per tahun yang tidak dilaporkan sehingga tingkat cakupan deteksi kasus TBC di Indonesia hanya sebesar 53% (Uyainah A.2019).

Walaupun era pengobatan tuberkulosis sudah lama diberlangsungkan dalam beberapa dekade, tetapi kematian tuberkulosis masih tetap tinggi

(Lin & Lin, 2014). Terdapat 12 juta penduduk dunia mengalami sakit tuberkulosis tahun 2012, 8,6 juta kasus diantaranya merupakan kasus baru dan 1,3 juta jiwa diantaranya meninggal dunia ((Lin & Lin, 2014). *Case Fatality rate* berkisar antara 7–35% (Lin & Lin, 2014). Di Indonesia sendiri angka kematian TB tahun 2017 sebanyak 107.000 per tahun pada kaus tanpa ko-infeksi HIV dan sebanyak 9.400 pada pasien dengan ko-infeksi HIV (Uyainah, 2019) di antara faktor yang menyebabkan kematian yang tinggi pada pasien TB antara lain adanya penyakit komorbid seperti diabetes melitus, penyakit jantung, infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), dan TB *multidrug-resistant* (MDRTB) (Lin & Lin, 2014). Selain itu, infeksi TB yang disertai renjatan juga memiliki laporan kematian yang tinggi (Mishra, 2019). Ketika dibandingkan dengan infeksi kuman yang lain pada kondisi yang sama, infeksi sistemik yang disertai TB walaupun memiliki prevalensi yang jarang (1%), tetapi memiliki angka kematian yang lebih tinggi (60–83%) (Chiu, 2007). Hal ini diduga karena keterlambatan dalam deteksi dini faktor risiko renjatan sehingga menyebabkan penanganan yang terlambat (Chiu, 2007).

RENJATAN PADA TUBERKULOSIS

Secara umum renjatan dapat terbagi menjadi penyebab distributif, kardiogenik, hipovolemik, obstruktif, dan campuran. Beberapa jenis renjatan dapat terjadi pada pasien TB seperti yang tertera pada Tabel 15.1, tetapi renjatan yang sering membawa pasien untuk dirawat di ICU adalah distributif. Renjatan distributif pada TB yang sering terjadi diakibatkan oleh renjatan sepsis, atau dan akibat insufisiensi adrenal akibat tuberkulosis yang mengalami krisis adrenal (Uyainah, 2019).

Tabel 15.1 Gambaran klinis renjatan pada tuberkulosis

Gambaran Klinis	Penyebab
Renjatan hipovolemik (Haemoptysis Masif)	Aneurisma Rasmussen
Renjatan kardiogenik	Massive pericardial effusion
Renjatan distributif	Sepsis, Krisis adrenal

(Uyainah, 2019)

Mayoritas infeksi TB terjadi pada paru-paru, namun sekitar 20% mengenai ekstra paru. Salah satu manifestasi ekstraparu yang jarang terjadi

dan jarang dilaporkan adalah bakteremia TB yang sebagian di antaranya mengalami renjatan sehingga memiliki angka kematian yang tinggi (Mishra, 2019). Beberapa hal dapat menyebabkan renjatan pada infeksi TB, salah satunya dikarenakan renjatan sepsis. Sepsis pada infeksi tuberkulosis pertama kali diperkenalkan Landouzy pada abad ke-19 dengan nama "*sepsis tuberculosa gravissima*" atau "*sepsis tuberculosa acutissima*" (Jog, 2011). Pada penelitian yang melaporkan 5.419 pasien dengan renjatan sepsis, sekitar 1% di antaranya disebabkan tuberkulosis (Kethireddy, 2013). Renjatan sepsis pada penderita TB walaupun memiliki insiden yang jarang namun memiliki angka kematian yang tinggi. Kejadian renjatan sepsis pada kasus TB berkisar antara 30–50 kasus, tetapi penelitian tersebut dilakukan di negara dengan prevalensi TB yang rendah sehingga pada negara dengan prevalensi TB lebih tinggi diduga insidennya jauh lebih tinggi Kethireddy (2013) dan Mishra (2019). Renjatan sepsis TB memiliki angka kematian yang lebih tinggi dibanding dengan renjatan sepsis karena kuman lain. Kematian pada pasien sepsis akibat TB berkisar antara 60–83% (Chiu, 2007). Hal ini lebih diakibatkan karena keterlambatan pemberian antimikroba yang diakibatkan karena keterlambatan diagnosis (Kethireddy, 2013). Seperti yang telah diketahui sebelumnya, setiap jam penundaan pemberian antimikroba akan meningkatkan kesakitan dan kematian pasien dengan sepsis (Kethireddy, 2013; Kashiouris, 2019).

Selain itu, renjatan pada TB juga dapat diakibatkan penyebaran hematogen atau limfogen TB pada kelenjar adrenal sehingga menyebabkan insufisiensi adrenal pada 20–30% kasus (Laway, 2013). Insufisiensi adrenal (IA) primer merupakan kelainan pada kelenjar adrenal yang menyebabkan produksi kortisol menurun. Prevalensinya 100–140 kasus setiap 1 juta penduduk dan insidennya 4:1000.000 per tahun di negara Barat (Thijs, 2019). Penyebab insufisiensi adrenal primer di negara maju didominasi karena penyebab autoimun (75–90%) (Thijs, 2019), sedangkan sebagian disebabkan oleh infeksi (10%) (Upadhyay, 2014), dan salah satunya adalah tuberkulosis (6,5–20%) (Lam, 2001; Al-Mamari, 2009). Sedangkan di negara berkembang seperti Indonesia, walaupun belum ada laporan, diduga prevalensi adrenalitis karena TB lebih tinggi (Thijs, 2019; Soedarso, 2018; Hahner, 2015; Hahner, 2010). Di negara lain dengan prevalensi TB yang tinggi melaporkan bahwa TB merupakan penyebab utama insufisiensi adrenal (Al-Mamari, 2009). Faktor sukarnya menegakkan adrenalitis TB menjadi salah satu sebab prevalensi TB yang rendah. Bahkan suatu penelitian melaporkan lebih dari 70% kasus adrenalitis TB baru terdiagnosis melalui otopsi (Lam, 2001).

Sebagian (50%) pasien dengan adrenalitis TB mengalami kondisi yang membahayakan jiwa yaitu krisis adrenal. Secara umum, krisis adrenal teretus dari pemicu akut seperti infeksi, trauma, stres, dan kepatuhan pengobatan. Sedangkan pada TB, selain kondisi infeksi TB sendiri yang menyebabkan stres pada tubuh, krisis adrenal justru seringkali terjadi saat pasien mendapat pengobatan TB (Denny, 2016). Salah satu pengobatan TB menggunakan rifampisin dapat memicu krisis adrenal dengan cara memengaruhi metabolisme glukokortikoid melalui induksi 6β -hydroxylase di hepar dan peningkatan pemecahan kortisol menjadi *6 β -hydroxycortisol*. Krisis adrenal yang terjadi pada pasien dengan infeksi TB seringkali bersifat subklinis sehingga sering menyebabkan kematian mendadak (Denny, 2016).

MEKANISME RENJATAN PADA INFEKSI TUBERKULOSIS

Mekanisme terjadinya sepsis pada TB masih belum sepenuhnya diketahui. Secara umum sepsis pada TB bukan dikarenakan karena faktor virulensi patogen, tetapi lebih karena penurunan kondisi sistem imun karena terdepresinya imunitas *cell-mediated* sehingga menyebabkan terjadinya penyebaran secara hematogen atau limfogen kuman TB (Jog, 2011). Beberapa faktor yang memengaruhi terjadinya TB sepsis antara lain imunitas tubuh host, faktor lingkungan dan bakteri spesifik yang terlibat (Jog, 2011). Faktor predisposisi paling signifikan terjadinya TB sepsis adalah semua faktor yang menyebabkan penurunan imunitas tubuh, antara lain usia, infeksi HIV, keganasan, penggunaan kortikosteroid, penyakit jaringan ikat, gagal ginjal, dan diabetes melitus (Jog, 2011). Sedangkan faktor dari bakteri, seperti katalase peroksidase yang dapat menghambat stres oksidatif dan Mannose-liboarabinomannan (Man-LAM), yang dapat memicu sitokin dan menghambat stres oksidatif *host*, memiliki kontribusi terhadap terjadinya patogenesis TB sepsis (Jog, 2011).

Beberapa referensi lain mengaitkan perubahan mikrobiota paru pada infeksi TB (Chai, 2018). Terdapat perbedaan karakteristik mikrobiota paru antara pasien dengan infeksi TB paru dan tidak. Beberapa kuman asing yang dapat menjadi penyebab sepsis, ditemukan pada kelompok pasien dengan TB paru, seperti *Streptococcus* (Krishna, 2016) dan *Pseudomonas* (Cui, 2012), *Klebsiella* (Cui, 2012) dan *Acinetobacter* (Cui, 2012). Fenomena tersebut belum sepenuhnya dapat dijelaskan, namun kemungkinan besar respons imunitas tubuh terhadap TB menyebabkan tereradikasinya sebagian

mikrobiota normal di saluran napas, selain itu respons imun juga dapat mengakibatkan kerusakan di jaringan paru sehingga terjadi perubahan lingkungan mikro pada saluran napas yang memudahkan kolonisasi mikroorganisme asing. (Cui, 2012). Penelitian lain mengaitkan dengan peningkatan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) di jaringan paru melalui peningkatan produksi IL-17A sehingga menstimulasi makrofag dalam merespons mikroorganisme asing seperti *Streptococcus pneumoniae* and *Klebsiella pneumoniae* di saluran napas. Tuberkulosis mengganggu keseimbangan tersebut (Brown, 2017).

Mikroorganisme asing tersebut, baik yang mengandung endotoksin pada gram (-) maupun eksotoksin pada gram (+) dapat menstimulasi respon imun dan menyebabkan dampak sistemik sehingga terjadi sepsis. Endotoksin atau lipopolisakarida (LPS) yang berinteraksi dengan antibodi tubuh membentuk kompleks lipopolisakarida antibodi (LPSab). Kompleks LPSab yang beredar pada peredaran darah akan berinteraksi dengan makrofag melalui reseptor transmembrane *Toll Like Receptors 4* (TLRs4) dengan perantaraan reseptor CD 14+ dan makrofag mengekspresikan berbagai sitokin inflamasi. Sedangkan eksotoksin pada bakteri gram positif berinteraksi langsung dengan makrofag melalui *toll like receptors 2* (TLRs2) atau sebagai superantigen. Setelah difagositasi oleh *antigen presenting cell* (APC) maka muatan polipeptida spesifik antigen yang berasal dari *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II akan berikatan *T Cell Receptor* (TCR) pada CD4- (limfosit Th1 dan Th2). (Guntur, 2008). Kemudian limfosit T (Th1) mengeluarkan berbagai sitokin inflamasi IFN- γ , IL-2, dan *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF). Sedangkan limfosit Th2 akan mengekspresikan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. IFN- γ merangsang makrofag mengeluarkan IL-1b dan TNF α , IFN- γ , IL-1 β dan TNF- α merupakan sitokin proinflamatori. Sitokin IL-2 dan TNF- α pada sepsis juga bertanggung jawab terhadap disfungsi endotel pembuluh darah. Selain itu IL-1 β juga memiliki efek pada sel endotel pembuluh darah, antara lain pembentukan prostaglandin E2 (PGE₂) dan merangsang ekspresi *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). Dengan adanya ICAM-1 menyebabkan neutrofil yang telah tersensitasi oleh *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GMCSF) akan mudah mengadakan adhesi. Sel neutrofil yang beradhesi dengan sel endotel akan mengeluarkan lisosim yang akan menyebabkan dinding endotel lisis, sehingga mengakibatkan endotel terbuka. Neutrofil juga membawa superoksida yang termasuk dalam radikal bebas yang akan memengaruhi oksigenasi pada mitokondria dan siklus GMPs. Akibat dari proses tersebut sel endotel menjadi nekrosis sehingga juga terjadi kerusakan

endotel pembuluh darah. Ternyata kerusakan endotel pembuluh darah tersebut akan menyebabkan kebocoran vaskuler dan menyebabkan cairan intravaskuler mengalami ekstrasvasasi ke ruang ekstrasvasuler sehingga terjadi renjatan (Guntur, 2008).

Kuman *Mycobacterium tuberculosis* sendiri tidak secara langsung menyebabkan sepsis karena selain memiliki mekanisme menghindari sistem imun Th1 salah satunya dengan menghambat rilis sitokin IL-12. Man-LAM pada *Mycobacterium tuberculosis* merupakan molekul anti-inflamasi yang menghambat produksi TNF- α dan IL-12 yang diproduksi oleh makrofag dan sel dendritik. IL-12 merupakan molekul heterodimer yang terdiri dari dua subunit yaitu p40 dan p35. Ekspresi IL-12 p40 diekspresikan melalui sel makrofag dan dendritik yang terinduksi dimana regulasinya di tingkat transkripsi di sel monosit. Man-LAM menghambat produksi protein IL-12 p40 dan ekspresi IL-12 p40 mRNA. Selain itu, Man-LAM menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi melalui NF- κ B dengan cara regulasi negatif melalui IRAK-M, dengan cara menghambat ekspresi gen pasca-transkripsional urutan spesifik melalui molekul RNA untai ganda (Pathak, 2005). Dengan demikian, repressi produksi IL-12 ini dapat meningkatkan keberlangsungan hidup kuman *Mycobacterium tuberculosis* terhadap imunitas *innate* dan adaptif (Jog, 2011; Pathak, 2005).

Selain itu, sebanyak 6% infeksi kuman *Mycobacterium tuberculosis* menyebar menuju kelenjar adrenal secara hematogen maupun limfogen (Thijs, 2019; Upadhyay, 2014; Noman, 2018). Kemudian, terjadi respons imun pada kelenjar adrenal sehingga menyebabkan nekrosis pengkejuan. Proses tersebut berjalan dengan sangat perlahan sehingga sering kali bersifat subklinis dan baru menunjukkan manifestasi insufisiensi adrenal ketika telah terjadi kerusakan 90% dari kelenjar adrenal (Thijs, 2019; Noman, 2018). Kerusakan terutama pada bagian korteks adrenal tersebut menyebabkan insufisiensi adrenal sehingga menyebabkan produksi kortisol menurun. Penurunan kadar kortisol dalam darah menyebabkan efek berkebalikan dari fungsi kortisol yang memicu glukoneogenesis, proteolisis, inhibisi sintesis protein, mobilisasi asam lemak sehingga terjadi hipoglikemia. Fungsi kortisol dalam membantu klirens air tubuh, nafsu makan, dan supresi sintesis hormon adrenokortikotropik (ACTH) juga terganggu. Terlebih lagi, peran hormon kortisol dalam mempertahankan integritas dan reaktivitas vaskuler, mempertahankan respons vaskuler terhadap efek pressor dari katekolamin, dan mempertahankan volume cairan intravaskular dapat membawa pasien dalam kondisi renjatan. Selain itu juga, terganggunya produksi hormon aldosteron sehingga fungsi aldosteron

dalam meningkatkan kerja pompa Na^+/K^+ ATPase di tubulus ginjal yang bertanggung jawab dalam reabsorpsi natrium dan mensekresi kalium menjadi terganggu dapat menyebabkan gangguan dalam keseimbangan elektrolit tubuh (Adi, 2015).

PENGELOLAAN RENJATAN PADA INFEKSI TUBERKULOSIS

Pengelolaan sepsis pada TB tidak jauh berbeda pengelolaan sepsis pada umumnya (Rhodes, 2017). Pengelolaan sepsis dalam *bundle* yang dimodifikasi dari *bundle* 3 dan 6 jam menjadi 1 jam (Rhodes, 2017; Levy, 2018), namun komponen pengelolaan di dalamnya tidak jauh berbeda. Pemeriksaan kadar laktat, pemeriksaan kultur darah, pemberian antimikroba spektrum luas sesuai dugaan mikroorganisme penyebab, pemberian cairan kristaloid, dan pemberian *vasopressor* bila dibutuhkan merupakan bagian dari pengelolaan sepsis dalam *bundle* tersebut (Rhodes, 2017; Levy, 2018).

Perubahan waktu respons pada *bundle* penanganan sepsis tersebut sangat berkaitan dengan peningkatan angka kesakitan dan kematian di setiap jam keterlambatan pengelolaan sepsis, terutama pada pemberian antimikroba (Mishra, 2019; Rhodes, 2017; Levy, 2018). Pada kasus sepsis pada TB, pemberian anti-tuberkulosis dalam 24 jam pertama saat terjadi renjatan ternyata juga memperbaiki luaran klinis dari pasien (Mishra, 2019). Pemberian anti-tuberkulosis pada pasien yang mengalami renjatan juga menjadi tantangan tersendiri karena kemampuan absorpsi pasien yang rendah dan disfungsi organ multiple yang seringkali menyertai (reaksi paradoksikal) (Uyainah, 2019). Pasien yang disertai gangguan hati terutama bila disertai peningkatan *transaminase* serum lebih dari 3–5 kali dari batas atas nilai normal atau terjadi peningkatan bilirubin maka pengobatan tuberkulosis yang pernah diberikan harus dihentikan. Sebagai alternatif, pasien dapat diberikan obat-obatan yang memiliki risiko rendah terhadap toksisitas hati seperti etambutol, aminoglikosid, dan *fluoroquinolon*. Ketika mulai terjadi pemulihan dari fungsi hati, maka dapat kembali diberikan isoniazid (H) dan rifampisin (R) dengan evaluasi berkala. Sedangkan pada pasien dengan gangguan ginjal, terutama dengan laju filtrasi glomerulus yang kurang dari 30 ml/ menit/ $1,73 \text{ m}^2$, perlu dilakukan penyesuaian dosis pada obat-obat tertentu yaitu pirazinamid dan etambutol (Uyainah, 2019).

Secara umum infeksi tuberkulosis dapat mengenai semua kelenjar endokrin yaitu hipotalamus, pituitari, tiroid, namun yang paling

sering adalah kelenjar adrenal. Pada sebagian besar kasus, tuberkulosis adrenal ditemukan 10–15 tahun setelah infeksi tuberkulosis awal. Oleh karena itu, tuberkulosis adrenal memiliki onset yang lambat (Al-Mamari, 2009). Gambaran klinis pasien insufisiensi adrenal primer, biasanya sesuai dengan gambaran klinis karena defisiensi glukokortikoid maupun mineralokortikoid. Gejala yang paling mudah dikenali adalah hiperpigmentasi kulit terutama di daerah kulit yang sering terpapar sinar matahari. Hiperpigmentasi tersebut disebabkan karena peningkatan stimulasi MC1R oleh ACTH. Sedangkan ketika mengalami krisis adrenal, maka terjadi renjatan akut, disertai mual muntah, demam, hipoglikemia, dan gangguan keseimbangan elektrolit, seperti hiponatremia, hiperkalemia, dan hiperkalsemia. Terkadang juga disertai keluhan nyeri perut (Adi, 2015). Sebagian besar pasien dengan TB adrenal (93%) disertai dengan gambaran klinis TB klasik namun juga bisa hanya gambaran klinis insufisiensi adrenal (Maller, 2016; Nakaoka, 2012; Dąbrowska, 2012; Soedarso, 2018; Upadhyay, 2014).

Diagnosis ditegakkan dengan ACTH stimulation test dengan memberikan *cosyntropin* 250 mg yang diikuti pemeriksaan kortisol darah 60 menit kemudian. Kadar kortisol dikatakan normal bila nilainya di atas 495 nmol/L (18 mg/dL) (Adi, 2015). Selain itu, adrenalitis TB seringkali menyebabkan perbesaran kelenjar adrenal secara bilateral pada 70% kasus (Thijs, 2019; Noman, 2018; Anaforoğlu, 2010). Hal ini terjadi karena infiltrasi sel inflamasi di korteks dan akibat adanya granuloma. Namun, terkadang perbesaran kelenjar juga dapat terjadi pada pasien dengan tuberkulosis paru tanpa keterlibatan kelenjar adrenal. Hal ini dikarenakan stres dan inflamasi pada infeksi TB (Upadhyay, 2014; Anaforoğlu, 2010). Pemeriksaan pencitraan menggunakan *computed tomography* (CT-scan) maupun *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat membantu menegakkan diagnosis. Gambaran yang dapat terlihat terutama pada fase awal adrenalitis TB adalah ditemukan adanya perbesaran kelenjar adrenal secara bilateral, dan kadang disertai adanya area nekrotik sentral dan peningkatan *rim* perifer. Pada stadium akhir atau penyembuhan, perbesaran adrenal hanya terjadi sebagian, bahkan sudah mengecil atau atrofi, dan kadang disertai dengan kalsifikasi (Anaforoğlu, 2010; Jang, 2017). Kalsifikasi adrenal sendiri hanya ditemukan pada dapat 50% pasien adrenalitis TB, tetapi tidak ditemukannya kalsifikasi adrenal tidak menyingkirkan kemungkinan penyebab tuberkulosis pada insufisiensi adrenal. Pemeriksaan biopsi adrenal tidak diperlukan pada adrenal insufisiensi primer dengan pembesaran kelenjar adrenal yang disertai dengan infeksi tuberkulosis ekstraadrenal. Namun, sekitar 12%

pasien dengan tuberkulosis adrenal tidak memiliki bukti tuberkulosis ekstra adrenal yang aktif. Pada kondisi demikian barulah peran biopsi adrenal diperlukan untuk membuktikan peran tuberkulosis pada kelenjar adrenal (Upadhyay, 2014).

Semua penderita dengan insufisiensi adrenal harus mendapatkan terapi hormon pengganti baik dengan glukokortikoid maupun mineralokortikoid. Hormon pengganti utama untuk glukokortikoid adalah hidrokortison dengan dosis 20–30 mg/hari yang terbagi sesuai dengan ritme diurnal fisiologis, yaitu pagi dan sore. Sedangkan hormon pengganti mineralokortikoid dapat menggunakan fludrokortison 0,05–0,1mg per hari dengan menganjurkan untuk meningkatkan konsumsi garam sampai dengan 2–3 gram setiap harinya (Adi, 2015). Pada pasien yang mengalami krisis adrenal, pemberian hormon pengganti lebih agresif melalui jalur intravena. Pemberian dapat menggunakan cairan glukosa 5% dalam normal salin harus segera diberikan yang kemudian segera diikuti dengan pemberian hidrokortison 100 mg iv bolus yang diikuti dengan drip infus hidrokortison 10 mg per jam atau dengan pemberian hidrokortison 100mg bolus iv setiap 6 jam (Adi, 2015).

Selain itu pasien juga harus mendapatkan pengobatan TB, namun saat memulai pengobatan adrenalitis TB, perlu disadari bahwa rifampisin merupakan induktor kuat CYP3A4 yang merupakan enzim yang memetabolisme obat yang memengaruhi *clearance* hidrokortison. Pengobatan bersamaan dengan obat antituberkulosis dapat menurunkan efikasi hidrokortison sehingga dapat semakin meningkatkan risiko terjadinya krisis adrenal. Sampai saat ini belum ada panduan bagaimana penyesuaian dosis hidrokortison pada pasien yang mendapat induktor CYP 3A4, tetapi beberapa referensi menganjurkan peningkatan dua sampai tiga kali lipat dosis. Referensi lain menggunakan pemeriksaan kadar kortisol plasma sebagai panduan, yaitu dengan memeriksakan dua jam setelah memberikan hidrokortison. Pemantauan dalam pemberian suling terapi glukokortikoid tersebut sangat penting untuk mencegah terjadinya krisis adrenal (Chai, 2018). Hal yang perlu diperhatikan adalah tidak semua kondisi insufisiensi adrenal akan pulih seperti semula seiring dengan pengobatan TB (Thijs, 2019; Upadhyay, 2014; Al-Mamari, 2009).

RINGKASAN

Renjatan pada pasien dengan infeksi TB masih merupakan tantangan

tersendiri. Di samping deteksi dini yang sulit, juga seringkali memberi luaran klinis yang buruk. Pengelolaan penyebab renjatan juga memiliki kendala di beberapa bagian sehingga diperlukan pengetahuan klinisi dalam memahami kedua kondisi tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Kethireddy, S., Light, R.B., Mirzanejad, Y., Maki, D., Arabi, Y., Lapinsky, S., *et al.* 2013. Mycobacterium tuberculosis septic shock. *Chest*, 144(2):474–82.
- Out, A., Hashmi, M., Mukhtar, A.M., Kwizera, A., Tiberi, S., Macrae, B., *et al.* 2018. The critically ill patient with tuberculosis in intensive care: Clinical presentations, management and infection control. *J Crit Care*, 45:184–96.
- Uyainah, A. 2019. Tuberkulosis Tinjauan dan Tatalaksana Komprehensif Terkini. 1st ed. Jakarta: PIPInterna.
- Lin, C.H., Lin, C.J., Kuo, Y.W., Wang, J.Y., Hsu, C.L., Chen, J.M., *et al.* 2014. Tuberculosis mortality: Patient characteristics and causes. *BMC Infect Dis*, 14(1):10–3.
- Mishra, R., Patel, H.K., Singasani, R. & Vakde, T. Tuberculosis septic shock, an elusive pathophysiology and hurdles in management: A case report and review of literature. 2019. *World J Crit Care Med*, 8(5):72–81.
- Chiu, Y.S., Wang, J.T., Chang, S.C., Tang, J.L., Ku, S.C., Hung, C.C., *et al.* 2007. Mycobacterium tuberculosis bacteremia in HIV-negative patients. *J Formos Med Assoc*, 106(5):355–64.
- Jog, B. & Pawar, D.P. 2011. Mycobacterial Sepsis and Multiorgan Failure Syndrome. Dalam *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. 2011. 1st ed. hlm. 531–42. Disunting oleh Demertzi A & Laureys S. Springer science.
- Kashiouris, M.G., Zemore, Z., Kimball, Z., Stefanou, C., Fowler, A.A., Fisher, B., *et al.* 2019. Supply Chain Delays in Antimicrobial Administration After the Initial Clinician Order and Mortality in Patients With Sepsis. *Crit Care Med*, 47(10):1388–95.
- Laway, B.A., Khan, I., Shah, B.A., Choh, N.A., Bhat, M.A. & Shah, Z.A. 2013. Pattern of adrenal morphology and function in pulmonary tuberculosis: Response to treatment with antitubercular therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 79(3):321–5.
- Thijs, E., Wierckx, K., Vandecasteele, S. & Van den Bruel, A. 2019. Adrenal insufficiency, be aware of drug interactions. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*, 2019(1):19–22.

- Upadhyay, J., Sudhindra, P., Abraham, G., & Trivedi, N. (2014). *Tuberculosis of the Adrenal Gland: A Case Report and Review of the Literature of Infections of the Adrenal Gland. International Journal of Endocrinology*, 2014, 1–7. doi:10.1155/2014/876037
- Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(5):633–9.
- Al-Mamari A, Balkhair A, Gujjar A, Abid F Ben, Al-Farqani A, Al-Hamadani A, et al. 2009. A case of disseminated tuberculosis with adrenal insufficiency. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 9(3):324–7.
- Soedarso, M.A. & Nugroho, K.H., Meira, Dewi, K.A.A. 2018. Case report: Addison disease caused by adrenal tuberculosis. *Urol Case Reports*, 20(May):12–4.
- Hahner, S., Spinnler, C., Fassnacht, M., Burger-Stritt, S., Lang, K., Milovanovic, D, et al. 2015. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(2):407–16.
- White, K. & Arlt, W. 2010. Adrenal crisis in treated Addison's disease: A predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol*, 162(1):115–20.
- Hahner, S., Loeffler, M., Bleicken, B., Drechsler, C., Milovanovic, D., Fassnacht, M. et al. 2010. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: The need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol*, 162(3):597–602.
- Denny, N., Raghunath, S., Bhatia, P., & Abdelaziz, M. (2016). Rifampicin-induced adrenal crisis in a patient with tuberculosis: a therapeutic challenge. *BMJ Case Reports*, bcr2016216302. doi:10.1136/bcr-2016-216302
- Chai, Q., Zhang, Y., & Liu, C. H. 2018. Mycobacterium tuberculosis: An Adaptable Pathogen Associated With Multiple Human Diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8. doi:10.3389/fcimb.2018.00158
- Krishna, P., Jain, A. & Bisen, P.S. 2016. Microbiome diversity in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 35(7):1205–10.
- Cui, Z., Zhou, Y., Li, H., Zhang, Y., Zhang, S., Tang, S, et al. 2012. Complex sputum microbial composition in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Microbiol*, 12.
- Brown, R.L., Sequeira, R.P. & Clarke, T.B. 2017. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nat Commun*, 8(1).

- Guntur, A. 2008. Perkembangan Immunopathobiogenesis pada SIRS dan Sepsis. Dalam *SIRS, Sepsis dan Syok Septik (Imunologi, Diagnosis, Penatalaksanaan)*. 1st ed. hlm. 37–48. Disunting oleh Guntur A. Surakarta: UNS Press.
- Pathak, S. K., Basu, S., Bhattacharyya, A., Pathak, S., Kundu, M., & Basu, J. 2005. Mycobacterium tuberculosis Lipoarabinomannan-mediated IRAK-M Induction Negatively Regulates Toll-like Receptor-dependent Interleukin-12 p40 Production in Macrophages. *Journal of Biological Chemistry*, 280(52), 42794–42800. doi:10.1074/jbc.m506471200
- Noman, S.V.H., Visser, H., Muller, A.F. & Limonard, G.J.M. 2018. Case Reports in Addison's Disease Caused by Tuberculosis : Diagnostic and Therapeutic Difficulties of Case Reports in. *Eur journal case reports Intern Med*, (Latest online), 1. 2–4.
- Adi, S. & Pranoto, A. 2015. Gangguan Korteks Adrenal. Dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-6. hlm. 2484–513. Disunting oleh Setiati S. Jakarta: Interna Publishing; 2015.
- Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R, et al. 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Dalam *Intensive Care Medicine*. Vol. 43. pp. 304–377. Berlin Heidelberg: Springer.
- Levy, M.M., Evans, L.E. & Rhodes A. 2018. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 44(6):925–8.
- Maller, V.V., Afzal, M. & Shankar, S. 2016. Primary adrenal tuberculosis causing adrenal insufficiency. *Hong Kong J Radiol*, 19(1):e6–9.
- Nakaoka, K., Branch, J., Yamaguchi, M., Ozeki, T., Hazi, Y., Tomino, T., Shimizu, H. & Fujita, Y. 2012. A Case of Primary Adrenal Tuberculosis - A Diagnostic Quandary. *Endocrinol Metab Syndr*, 1(1):0–7.
- Dąbrowska, A., Tarach, J., Prystupa, A. & Kurowska, M. 2012. Addison's disease due to tuberculosis of the adrenal glands. *J Pre-Clinical Clin Res*, 6(2):88–92.
- Upadhyay, J., Sudhindra, P., Abraham, G., & Trivedi, N. (2014). *Tuberculosis of the Adrenal Gland: A Case Report and Review of the Literature of Infections of the Adrenal Gland. International Journal of Endocrinology*, 2014, 1–7. doi:10.1155/2014/876037
- Anaforoğlu, I., Algün, E., Inceçayır, Ö., Şiviloğlu, Ç. & Caymaz, I. 2012. Acute adrenal insufficiency associated with tuberculous vertebral osteomyelitis and lymphadenopathy: Case report. *Case Rep Med*, 2012:14–8.
- Jang, S.A., Park, J.H. & Lee, K.A. 2017. Primary adrenal and chest wall tuberculosis presenting as an adrenal crisis. *Qjm*, 110(6):389–90.

Penggunaan Kortikosteroid pada Terapi Tuberkulosis

Satriyo Dwi S., M. Thaha & M. Yogiantoro

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi permasalahan kesehatan secara global. Hingga saat ini, tuberkulosis merupakan penyebab kematian terbanyak kedua di seluruh dunia untuk penyakit infeksi, setelah *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Menurut data WHO, terdapat hampir 9 juta kasus baru dan 1,4 juta kematian akibat TB pada tahun 2011 (WHO, 2012). Di Amerika Serikat, dilaporkan ada 10.528 kasus TB baru pada tahun 2011. Di Indonesia, tercatat sebanyak 528.063 kasus TB pada tahun 2007 (Depkes RI, 2009). Hal ini menunjukkan bahwa TB masih menjadi permasalahan yang berat dan membutuhkan penanganan yang serius (Depkes RI, 2009).

Regimen obat anti TB sudah mengalami perkembangan yang sangat pesat sejak beberapa dekade yang lalu, walaupun demikian angka morbiditas dan mortalitas akibat TB masih cukup signifikan. Munculnya pandemi HIV memunculkan berbagai macam TB paru maupun ekstra paru yang tidak umum dengan reaksi terhadap pemberian OAT (obat antituberkulosis) yang sangat beragam. Pemberian kortikosteroid sebagai terapi adjuvan untuk tuberkulosis terbukti dapat menurunkan mortalitas akibat TB. Penggunaan kortikosteroid dalam praktek klinis sering bertujuan untuk mencegah *sequeale* dari TB, seperti striktur usus dan perikarditis konstrikatif (Chhabra, 2011).

Bab ini akan membahas sejauh mana penggunaan kortikosteroid pada pengobatan TB, kelebihan, dan kekurangan penggunaan kortikosteroid pada pengobatan TB, serta bagaimana sebaiknya penggunaan kortikosteroid pada pengobatan TB untuk memberikan gambaran bagaimana terapi TB di masa yang akan datang.

IMUNOLOGI TUBERKULOSIS

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*, kuman yang berbentuk batang tahan asam dan bersifat fakultatif intraseluler. Infeksi primer oleh kuman *M. tuberculosis* memberikan dampak klinis hanya pada kurang lebih 10 persen individu. Pada individu yang lain, respons imun akan menghambat pertumbuhan lebih lanjut dari kuman TB (Hasan, 2010).

Secara umum, proses patologi pada infeksi *M.tuberculosis* meliputi lima tahap yaitu onset awal, simbiosis, tahap awal nekrosis kaseosa, tahap proses inflamasi oleh *cell mediated immunity* (CMI) dan kerusakan jaringan akibat hipersensitivitas tipe lambat, serta tahap pencairan dan pembentukan kavitas (Shi, 2013).

Infeksi kuman *M. tuberculosis* dimulai dengan fagositosis dari kuman basil tersebut oleh *phagocytic antigen presenting cells* di paru-paru termasuk makrofag alveolar dan sel dendritik. Makrofag alveolar dan sel dendritik berperan dalam membawa kuman *M.tuberculosis* menuju kelenjar limfe lokal di mana terjadi aktivasi dan ekspansi sel limfosit T. Aktivasi sel fagosit inang sangat diperlukan untuk membatasi pertumbuhan kuman *M.tuberculosis* sehingga tiap faktor yang dapat mengganggu aktivasi sel fagosit ini, akan menyebabkan pertumbuhan kuman yang tak terkendali. Suatu aktivasi fagosit membutuhkan respons imun selular spesifik yang berfungsi baik sehingga gangguan pada sistem imun seluler, terutama sel limfosit T, akan memengaruhi hasil akhir perkembangan penyakit yang buruk (Ahmad, 2010).

Aktivasi sel T terjadi dalam kelenjar limfe dari paru pada 8–10 hari setelah masuknya kuman *M.tuberculosis*. Aktivasi sel T berkaitan dengan paparan kuman dan keberadaan antigen pada kelenjar limfe. Pada tuberkulosis, sel T *helper 1* (Th1) memegang peran penting pada sistem imun tubuh. Sel-sel Th1 mensupresi sel-sel Th2. Limfosit T CD4 adalah limfosit penting untuk memediasi proteksi. CD4 akan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis limfosit seperti Th1 dan Th2. Selain CD4, juga terdapat CD8

yang mensekresi IFN- γ . Pada TB paru aktif, terdapat respons imun lokal di paru, respons imun Th1 spesifik terhadap antigen *M. tuberculosis*, yang diperkuat dengan sekresi IFN- γ dalam jumlah banyak (Ahmad, 2010).

Respons imun spesifik terhadap antigen *M. tuberculosis* yang diperantarai oleh limfosit T CD4 maupun CD8 berujung pada pembentukan granuloma di mana lingkungan mikronya (hipoksia, pH yang rendah, adanya nitrit oksida, dan karbon monoksida, dsb.) dapat membatasi persebaran bakteri, dan memungkinkan interaksi antara makrofag dan sel-sel sistem imun yang lain dan sitokin yang diproduksi oleh sel-sel ini (Ahmad, 2010). Beberapa studi molekular menunjukkan bahwa walaupun granuloma tampaknya berfungsi sebagai mekanisme pertahanan inang, ternyata granuloma juga memberi keuntungan bagi kuman *M. tuberculosis*. Kuman *M. tuberculosis* berlindung di dalam granuloma untuk menghindari mekanisme *immune-based killing* dan melarikan diri dari konsentrasi terapeutik obat anti tuberkulosis, yang berpotensi memunculkan resistansi obat anti tuberkulosis (Lawn, 2011).

Pembentukan granuloma sebagai wujud *Delayed Type Hypersensitivity* merupakan proses patologis dari imunitas seluler terhadap kuman *M. tuberculosis*. Granuloma membentuk sebuah *encapsulated rim* yang terdiri dari fibroblast dan jaringan ikat, yang dapat merusak jaringan sekitarnya, dan menimbulkan kerusakan organ fungsional, seperti kegagalan pernapasan kronis (Kobayashi, 2011).

EFEK KORTIKOSTEROID PADA SISTEM IMUNITAS

Inflamasi patologis yang disebabkan oleh reaksi imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis* merupakan gambaran khas dalam pengobatan tuberkulosis. Reaksi inflamasi terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dapat berujung pada kerusakan jaringan. Penyembuhan melalui parut jaringan ikat dapat merusak dan menyebabkan disfungsi organ. Kortikosteroid digunakan untuk memodulasi reaksi imunopatologis ini dan terbukti memberikan perbaikan bila diberikan sebagai terapi adjuvan pada pengobatan tuberkulosis (Evans, 2008).

Kortikosteroid adalah inhibitor reaksi inflamasi paling fisiologis. Kortikosteroid (terutama glukokortikoid) memiliki efek antiinflamasi yang poten, dan juga memiliki efek immunosupresif yang baik. Efek antiinflamasi yang ditimbulkan oleh kortikosteroid ini berasal dari mekanisme inhibisi sintesis sitokin dan mediator inflamasi, dan juga pembentukan *negative*

feedback loop. Sitokin juga dapat berdampak langsung ke otak untuk mengaktivasi sumbu HPA (*hypothalamus pituitary adrenal*). Disregulasi dari jalur neuroendokrin melalui hiperaktivitas atau hipoaktivitas sumbu HPA menyebabkan perubahan sistemik dari inflamasi dan imunitas (Rhen, 2005).

Efek immunosupresif yang ditimbulkan oleh kortikosteroid berasal dari inhibisi efek limfokin dan kemotaksis monosit dan depresi dari jumlah dan fungsi monosit darah perifer, termasuk aktivitas bakterisidal dan produksi IL-1 dan TNF- α . Kortikosteroid juga menghambat aktivasi sel T, menurunkan respons proliferasi dan produksi sitokin, serta menginduksi apoptosis sel T (CD4 dan CD8). Penurunan dari produksi sitokin ini menyebabkan inhibisi sel T dan aktivasi makrofag (Hasan, 2013).

Efek merugikan dari kortikosteroid sangat berhubungan dengan dosis dan durasi penggunaan kortikosteroid. Dosis prednisone atau yang ekuivalen kurang dari 7,5–10 mg/hari dianggap sebagai dosis rendah, sementara terapi jangka panjang didefinisikan lebih dari 3 bulan. Reaktivasi dari tuberkulosis dapat terjadi pada individu yang mendapat kortikosteroid, terutama yang mendapat dosis besar untuk periode yang lama (Hasan, 2013).

Beberapa studi telah membuktikan efikasi dan keamanan pengobatan menggunakan kortikosteroid pada pasien dengan kondisi inflamasi yang berat, seperti *catecholamine-dependent septic shock*, *community acquired pneumonia* yang berat, dan ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) yang dini. Kortikosteroid juga telah digunakan sebagai terapi adjuvan pada pengobatan TB. Beberapa penggunaan yang efektif dari kortikosteroid pada TB terbukti pada TB ekstra paru, seperti meningitis TB dan perikarditis TB (Kim, 2008).

PENGUNAAN KORTIKOSTEROID PADA TERAPI TUBERKULOSIS

Kortikosteroid telah lama digunakan sebagai terapi adjuvan untuk berbagai jenis infeksi TB. Walaupun terdapat pandangan skeptis mengenai efikasinya, tetapi persepsian kortikosteroid pada praktik klinisnya ternyata sangat banyak untuk mencegah *sequelae* dari TB, seperti striktur usus dan perikarditis restriktif (Khadiravan, 2012).

Beberapa peneliti menunjukkan bahwa *outcome* klinis dari beberapa bentuk TB ekstraparu (terutama meningitis TB) dapat diperbaiki dengan

penggunaan antimikroba (streptomycin dan *para amino salicylic acid*) bersama dengan kortikosteroid. Studi-studi klinis awal juga telah menunjukkan penggunaan kortikosteroid pada TB paru (Siddiqui, 2012).

Walaupun demikian, kortikosteroid tetaplah merupakan obat yang memiliki efek immunosupresif. Diperlukan perhatian khusus mengenai penggunaannya secara rutin karena dapat memperburuk *outcome* pada beberapa kasus TB karena kegagalan dari respons imun untuk melawan kuman TB (Evans, 2010).

Kortikosteroid pada Perikarditis TB

Perikarditis TB ditandai dengan tiga kondisi klinis yang khas, yaitu perikarditis efusif, perikarditis efusif-konstriktif, dan perikarditis konstriktif. Perikarditis TB konstriktif dianggap sebagai komplikasi akhir dari perikarditis efusif dan terjadi pada 30–60% dari keseluruhan kasus (Evans, 2010).

Pasien dengan perikarditis TB sering kali menimbulkan komplikasi seperti tamponade jantung dan perikarditis konstriktif yang mengharuskan dilakukannya intervensi terapeutik. Perikarditis TB memiliki angka mortalitas 15%, dan hanya dua pertiga dari pasien (66%) yang selamat dan bebas dari *disability* dalam 2 tahun. Kortikosteroid menurunkan *all-cause mortality* pada kasus perikarditis TB sebesar 35% dan peningkatan *disability-free survival* hingga mencapai 45%. Akan tetapi, angka ini ternyata tidak signifikan secara statistik, selain itu penggunaan kortikosteroid tidak menurunkan secara signifikan kebutuhan untuk dilakukannya perikardiektomi (Khadiravan, 2010).

Studi retrospektif oleh Rooney melaporkan 28 pasien dengan perikarditis efusif yang mendapat isoniazid, streptomycin, dan PAS. Delapan belas pasien di antaranya mendapat prednisone 60 mg per hari dan mengalami *tapering-off* dalam 6–8 minggu. Kelompok yang mendapat kortikosteroid menunjukkan resolusi efusi perikard yang lebih cepat. Empat pasien dalam studi ini tetap memerlukan perikardiektomi (Evans, 2010).

Kortikosteroid pada Pleuritis TB

Efusi pleura yang disebabkan oleh TB hampir seluruhnya akan sembuh secara spontan walaupun tanpa obat antituberkulosis yang spesifik. Namun,

resolusi yang timbul seringkali tidak komplet dan meninggalkan sisa penebalan pleura (Siddiqui, 2012).

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid dapat mengurangi *sequelae* fibrotik dan penebalan pleura serta mempercepat resolusi efusi pleura yang disebabkan oleh kuman TB. Studi oleh Engel *et al* menunjukkan bahwa kortikosteroid dapat menurunkan risiko penebalan pleura hingga 31%. Walaupun demikian, efek penurunan risiko penebalan pleura ini ternyata tidak diikuti oleh perbaikan pada faal paru dari penderita (Khadiravan, 2010). Kortikosteroid pada pleuritis TB digunakan untuk pasien dengan efusi pleura yang masif, yang mengalami dyspnea dan/atau nyeri dada yang sangat mengganggu, dan pada pasien lanjut usia. Pemberian steroid sistemik lebih menguntungkan dibandingkan pemberian steroid topikal (Chhabra, 2011).

Kortikosteroid pada Meningitis TB

Meningitis TB bentuk paling serius dari TB ekstraparu dan dapat berakibat fatal bila tidak segera diobati. Selain itu, pada pasien dengan meningitis TB, risiko kematian, dan residu kecacatan masih tinggi walaupun sudah digunakan regimen OAT yang terbukti memiliki efikasi 95% pada kasus baru TB paru dengan BTA positif. *Outcome* yang buruk dari meningitis TB sering kali timbul dari komplikasinya, seperti hidrosefalus, *arachnoiditis*, dan infark vaskulitis sebagai hasil dari inflamasi berkelanjutan (Siddiqui, 2012).

Pemberian kortikosteroid pada pengobatan meningitis TB terbukti dapat menurunkan risiko kematian hingga mencapai 22% dan meningkatkan *disability-free survival* sebesar 22% (Shi, 2013). Pada panduan pengobatan tuberkulosis yang dipublikasikan bersama oleh American Thoracic Society (ATS), Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), dan Infectious Disease Society of America tahun 2003 merekomendasikan penggunaan kortikosteroid pada pengobatan kasus meningitis dan perikarditis TB (CDC, 2003).

Kortikosteroid pada TB Paru

Pemberian kortikosteroid pada TB paru masih merupakan sebuah kontroversi. Respons inflamasi dari infeksi kuman TB merusak jaringan dan pengobatan menggunakan kortikosteroid dapat melawan reaksi ini.

Namun demikian, steroid menyebabkan seseorang rentan terhadap infeksi lain, memperburuk infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, dan rentan mengalami interaksi farmakokinetik dengan OAT (obat antituberkulosis) (Siddiqui, 2012).

Mekanisme pasti mengenai keuntungan dari pemberian steroid masih belum jelas, tetapi diduga terkait dengan respons inang terhadap patogen tuberkulosis (termasuk inflamasi yang berlebihan). Beberapa studi menunjukkan bahwa variasi genetik dari gen LTA4H memengaruhi patogenesis mikobakterium dan kortikosteroid dapat menginterupsi mekanisme patogenesis tersebut, dan tidak mensupresi respons imun (Critchley, 2013).

Sebuah *review* oleh Smego menyebutkan bahwa pada pasien TB paru yang berat, dengan kavitas yang ekstensif yang memerlukan perawatan intensif, dapat diberikan terapi adjuvan kortikosteroid oral selama 1 hingga 3 bulan dan memberikan keuntungan klinis yang nyata seperti *defervescence* dini, peningkatan berat badan, penurunan demam yang bermakna, normalisasi kadar LED dan konsentrasi albumin yang lebih cepat serta penyembuhan infiltrat parenkim dan kavitas yang lebih cepat yang dilihat secara radiografis (Smego, 2003).

Penggunaan steroid untuk memodulasi respons imun pada respons inflamasi yang berat yang terjadi pada pasien TB paru belum diteliti lebih dalam. Walaupun demikian, banyak klinisi yang memberikan kortikosteroid untuk lesi TB paru yang luas dan progresif. Studi oleh Kim yang meneliti pasien TB paru yang mengalami gagal napas menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid dapat menurunkan angka mortalitas (Kim, 2008). Meta analisis oleh Critchley juga menyebutkan bahwa pemberian kortikosteroid cukup efektif dalam menurunkan mortalitas semua bentuk tuberkulosis, termasuk TB paru (Critchley, 2013).

Efek menguntungkan dari pemberian steroid pada TB paru dapat disebabkan oleh beberapa hal. Antigen *mycobacterium* dapat menginduksi pelepasan zat pirogen dari monosit, limfokin dari limfosit, dan sitokin spesifik yang tersensitisasi, seperti *tumor necrosis factor* yang dapat menyebabkan gejala konstitusional dan kerusakan jaringan. Pemberian kortikosteroid dapat menghambat pelepasan dan aktivitas dari limfokin dan sitokin tersebut. Respons granuloma dari inang terhadap infeksi TB dapat melindungi *sequestered M. tuberculosis* dari terapi anti-TB. Pemberian terapi adjuvan kortikosteroid dapat membantu OAT untuk melakukan penetrasi pada granuloma sehingga terapi (obat antituberkulosis) OAT akan lebih efektif (Critchley, 2013).

Menurut Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberkulosis Indonesia, penggunaan kortikosteroid pada TB paru dianjurkan pada kondisi penyakit TB yang membahayakan jiwa pasien seperti meningitis TB dengan gangguan kesadaran dan dampak neurologis, TB miliar dengan atau tanpa meningitis, efusi pleura dengan gangguan pernapasan berat atau efusi perikardial, laringitis dengan obstruksi saluran napas bagian atas, TB saluran kencing (untuk mencegah penyempitan ureter), hipersensitivitas berat terhadap OAT, dan IRIS (*immune response inflammatory syndrome*) (Kemenkes, 2014).

Indikasi Lain Kortikosteroid pada Kasus TB

Pemberian kortikosteroid menjadi indikasi absolut pada kasus insufisiensi adrenal akibat TB yang bermanifestasi secara klinis. Sebaliknya, pemberian kortikosteroid mungkin tidak diperlukan untuk insufisiensi adrenal subklinis yang umum didapatkan pada pasien dengan TB paru maupun ekstraparu. Fungsi kelenjar adrenal umumnya kembali dengan sendirinya hanya dengan menggunakan OAT (obat antituberkulosis) saja. Namun, masih menjadi pertanyaan apakah memperbaiki insufisiensi adrenal subklinis tersebut, bila ada, akan mengurangi mortalitas jangka pendek pada pasien TB yang kritis (Siddiqui, 2012).

Penggunaan kortikosteroid pada pasien HIV yang mengalami infeksi TB juga telah diteliti. Pemberian kortikosteroid pada pasien HIV dengan TB digunakan untuk pasien yang mengalami *immune reconstitution inflammation syndrome* (IRIS). IRIS atau juga dikenal sebagai reaksi paradoksal adalah reaksi eksaserbasi manifestasi tuberkulosis baik gejala, tanda vital maupun gambaran radiologis yang sifatnya sementara dan sering terjadi pada awal pemberian OAT. Gambaran ini juga terjadi pada pasien non HIV, terutama pasien limfadenitis TB, tetapi paling sering didapatkan pada pasien TB dengan HIV. Reaksi ini diduga muncul sebagai akibat dari rekonstitusi respons imun yang disebabkan oleh pemberian obat anti-retroviral atau, kemungkinan, oleh pemberian OAT itu sendiri (CDC 2003).

Tanda-tanda dari reaksi paradoks ini diantaranya demam tinggi, peningkatan ukuran dan inflamasi dari *lymph node* yang terinfeksi, munculnya limfadenopati baru, perluasan lesi sistem saraf pusat, perburukan dari infiltrasi parenkim paru, dan peningkatan efusi pleura. Reaksi paradoks (IRIS) umumnya bersifat *self-limited* dan memberi respons cukup baik terhadap pemberian NSAID. Reaksi paradoks yang sifatnya

ringan tidak menyebabkan perubahan pada dosis maupun pemberian OAT maupun terapi ARV. Pemberian kortikosteroid, walaupun belum diteliti secara luas, diindikasikan untuk reaksi paradoks TB yang berat yang tidak respons dengan pemberian NSAID dengan dosis yang disarankan yakni prednisone atau metil prednisolone 1 mg/kgBB dan secara perlahan diturunkan dalam waktu 1 hingga 2 minggu (CDC, 2003).

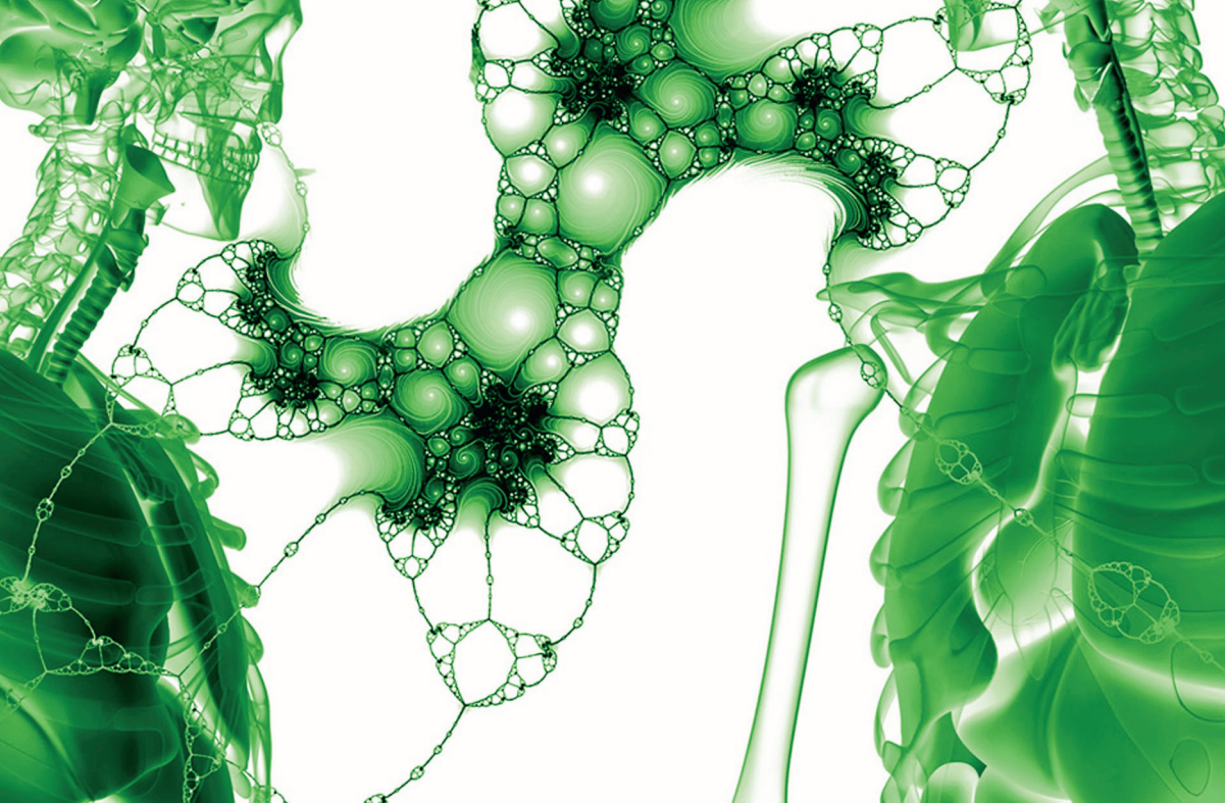
RINGKASAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi permasalahan kesehatan secara global. Tuberkulosis merupakan penyebab kematian terbanyak kedua di seluruh dunia untuk penyakit infeksi, setelah *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Regimen obat anti TB sudah mengalami perkembangan yang sangat pesat sejak beberapa dekade yang lalu, walaupun demikian angka morbiditas dan mortalitas akibat TB masih cukup signifikan. Pemberian kortikosteroid pada TB paru masih merupakan sebuah kontroversi. Respons inflamasi dari infeksi kuman TB merusak jaringan dan pengobatan menggunakan kortikosteroid dapat melawan reaksi ini. Efek menguntungkan dari pemberian steroid pada TB paru dapat disebabkan oleh beberapa hal. Pemberian terapi adjuvan kortikosteroid dapat membantu OAT untuk melakukan penetrasi pada granuloma, sehingga terapi OAT akan lebih efektif. Pemberian kortikosteroid sebagai terapi adjuvan untuk tuberkulosis terbukti dapat menurunkan mortalitas akibat TB. Penggunaan kortikosteroid dalam praktek klinis sering bertujuan untuk mencegah *sequeale* dari TB, seperti striktur usus dan perikarditis restriktif.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, S. 2010. Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clinical and Developmental Immunology*, 11:1–17.
- CDC. 2003. Treatment of Tuberculosis. Diakses dari: <http://www.cdc.gov.nh>
- Chhabra, N., Dixit, R. & Aseri, M. 2011. Adjunctive Corticosteroid Therapy In Tuberculosis Management: A Critical Reappraisal. *International Journal Of Pharmaceutical Studies And Research*, 2:10–15.
- Critchley, J.A., Young, F., Orton, L. & Garner, P. 2013. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 13:223–237.

- Evans, D.J. 2008. The Use of Adjunctive Corticosteroids in the Treatment of Pericardial, Pleural and Meningeal Tuberculosis: Do They Improve Outcome? *Respiratory Medicine*, 102:793–800.
- Hasan, H. 2013. Corticosteroid Use and Risk of Tuberculosis. Dalam *TB Update VII*. Hlm. 46-50.
- Hasan, H. 2010. Tuberkulosis Paru. Dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru 2010*. Hlm. 13. Surabaya: FK UNAIR RSUD Dr Soetomo.
- Khadiravan, T. & Deepanjali, S. 2010. Role of Corticosteroids in the Treatment of Tuberculosis: An Evidence-based Update. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*, 52:153–157.
- Kim, Y.J., Pack, K.M., Jeong, E., Na, J.O., Lee, S.D., Kim, W.S. & Shim, T.S. 2008. Pulmonary tuberculosis with acute respiratory failure. *Eur Respir J*, 32:1625–1630.
- Kobayashi, K., Kaneda, K. & Kasama, T. 2001. Immunopathogenesis of Delayed-Type Hypersensitivity. *Microscopy Research and Technique*, 53:241–245.
- Depkes RI. 2010. Laporan SubDit TB DepKes RI 2009-2010. Diakses dari: [http:// www.depkes.go.id/TB/2010](http://www.depkes.go.id/TB/2010)
- Lawn, S.D. & Alimudin, I.Z. 2011. Tuberculosis. *Lancet*, vol. 378 (9785), 57–72. Diakses dari: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62173-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62173-3)
- CDC. 2011. Overview of Tuberculosis Epidemiology in the United States. Diakses dari: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter1.pdf>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis 2014*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Rhen, T., & Cidlowski, J. A. 2005. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1711–1723. doi:10.1056/nejmra050541
- Shi, R. & Sugawara, I. 2013. *Pathophysiology of Tuberculosis*. Diakses dari: www.intechopen.com
- Siddiqui, N.A., Sultana, S. & Ekram, S. 2012. Role of Corticosteroids in the Treatment of Tuberculosis: An Evidence-based Update. *KYAMC Journal*, 2:198-202
- Smego, R.A. & Ahmed, N.A. 2003. Systematic Review Of The Adjunctive Use Of Systemic Corticosteroids For Pulmonary Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 3:208–213.
- WHO. 2012. *Global Tuberculosis Report 2012*. Diakses dari: [http:// www.who.int/tb/data](http://www.who.int/tb/data)



Bagian 3

Tuberkulosis di Bidang Paru

Tuberkulosis Paru

Tutik Kusmiati

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia dan penyebab kematian paling umum kedua di dunia dari penyakit menular setelah HIV / AIDS (Singer-Leshinsky, 2016). TB adalah suatu penyakit yang sudah ada sejak dahulu kala. Penelitian pada kerangka manusia menunjukkan bahwa penyakit ini sudah ada sejak ribuan tahun yang lalu. Pada tanggal 24 Maret 1882, Dr Robert Koch telah menemukan kuman *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Selanjutnya tanggal tersebut diperingati sebagai hari TB sedunia (Ait-Khaled & Enarson, 2003).

TB adalah penyakit yang parah dan sering mematikan jika tidak diobati. Setelah 5 tahun tanpa pengobatan, luaran pasien TB Paru BTA-positif akan meninggal (50–60%), sembuh dengan imunitas sendiri (20–25%) dan sisanya menjadi kasus TB aktif (BTA positif) yang berisiko menularkan ke orang lain (20–25%) (Ait-Khaled & Enarson, 2003). TB paru menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, dengan sekitar sepertiga dari populasi dunia terinfeksi (O'Garra *et al.*, 2013).

DEFINISI

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *M. tuberculosis* yang menyebar dari satu orang ke orang lain terutama penularan melalui udara. TB adalah penyakit yang ditularkan melalui udara, dapat menyerang paru (80%) dan organ lain yang selanjutnya disebut TB ekstra paru (Ait-Khaled & Enarson, 2003; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016; World Health Organization, 2018). TB biasanya menyerang paru, tetapi juga dapat berdampak pada organ tubuh lainnya. Berdasarkan organ yang terinfeksi, TB dibagi menjadi 2, yaitu TB paru dan TB ekstra paru (Ait-Khaled & Enarson, 2003).

1. TB paru

TB paru terjadi apabila melibatkan kelainan di parenkim paru (Ait-Khaled & Enarson, 2003). TB paru terjadi pada orang yang sebelumnya terinfeksi ketika ada sejumlah besar basil dan/atau ketika ada defisiensi imun. Basil yang menyebabkan kasus-kasus ini berasal dari infeksi baru pada orang yang sebelumnya terinfeksi (Ait-Khaled & Enarson, 2003).

2. TB ekstra paru

TB ekstra paru terjadi apabila melibatkan organ di luar paru. Pleura (efusi pleura TB); kelenjar limfe (limfadenitis TB), perikard (perikarditis TB), abdomen, kulit, tulang dan selaput otak/meningen (meningitis TB), dan sebagainya (Ait-Khaled & Enarson, 2003).

Pasien yang menderita TB paru dan sekaligus menderita TB ekstra paru, diklasifikasikan sebagai pasien TB paru (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

EPIDEMIOLOGI

Sejumlah kasus baru dan kambuh yang dilaporkan pada tahun 2018, sebanyak 5,9 juta (85%) dari total 7 juta kasus merupakan kasus TB paru. 55% diantaranya merupakan kasus paru terkonfirmasi secara bakteriologis, sedikit menurun dibandingkan tahun 2017, yaitu sebesar 56%. Di negara-negara berpenghasilan tinggi dan alat diagnostik yang digunakan sangat sensitif, sekitar 80% kasus TB paru dikonfirmasi secara bakteriologis dan 20% lainnya terdiagnosis secara klinis (tanpa ada hasil tes bakteriologis positif). Di negara-negara lain yang mengandalkan *direct smear microscopy* dan semakin meningkatnya uji Xpert MTB/RIF®, persentase kasus paru yang dikonfirmasi secara bakteriologis pada tahun 2018 adalah sekitar 50% (World Health Organization, 2019).

TB adalah salah satu dari 10 penyebab utama kematian dari satu agen infeksius di seluruh dunia. Pada tahun 2018, TB menyebabkan sekitar 1,24 juta kematian ($\pm 1,16$ – $1,32$ juta) di antara orang HIV-negatif dan 251.000 (± 224.000 – 280.000) di antara orang HIV-positif. Di Indonesia sendiri diperkirakan telah mengakibatkan sekitar 98.000 kematian (World Health Organization, 2019). Tuberkulosis membunuh lebih banyak anak muda dan orang dewasa daripada penyakit menular lainnya; seseorang meninggal karena TB setiap 10 detik (Caminero, 2004).

TB memengaruhi semua negara dan semua kelompok umur, tetapi secara keseluruhan terdiri atas 90% kasus TB dewasa (berusia ≥ 15 tahun), 64% laki-laki, 9% HIV positif (72% di antara dari Afrika). Tiga puluh negara dengan beban TB tinggi menyumbang 87% dari semua insiden kasus TB di seluruh dunia, dan delapan negara ini menyumbang dua pertiga dari total global yaitu India (27%), Cina (9%), Indonesia (8%), Filipina (6%), Pakistan (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%), dan Afrika Selatan (3%). Diperkirakan ada 10,0 juta kasus TB baru di Indonesia ($\pm 9,0$ – $11,1$ juta) setara dengan 133 kasus (± 120 – 148) per 100.000 penduduk (World Health Organization, 2018).

ETIOLOGI

TB merupakan penyakit yang disebabkan oleh berbagai strain mikobakteria, umumnya disebabkan oleh bakteri *M. tuberculosis*. *M. tuberculosis* dan 7 spesies mikobakteria lainnya, seperti *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. canetti* dan *M. mungi* disebut sebagai *M. tuberculosis complex*. Kuman *M. tuberculosis* merupakan kuman aerob, berbentuk batang, dan tahan asam pada pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN), kuman akan mati apabila terpajan langsung dengan sinar ultraviolet. TB menyebar melalui udara ketika seseorang dengan infeksi TB aktif batuk, bersin, atau menyebarkan percikan dahak mereka melalui udara (Ait-Khaled & Enarson, 2003; Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

Sumber utama *M. tuberculosis* adalah pasien dengan TB paru. Pasien yang memiliki “kavitas” pada parunya mengandung 100 juta kuman. Pada pemeriksaan mikroskopis BTA akan disimpulkan BTA “positif” jika terdeteksi jumlah kuman TB lebih dari 5.000 kuman per mililiter dahak. Aktivitas berbicara dan terutama saat batuk, bersin, yang dilakukan pasien-pasien TB paru akan menghasilkan aerosol yang mengandung droplet yang

infeksius. Ketika batuk, jumlah *droplet* yang diproyeksikan ke udara oleh pasien TB sangat tinggi, yaitu sebanyak 3500 kuman dan bersin sebanyak 1 juta kuman. *Droplet* yang mengandung kuman hidup dapat bertahan dalam jangka waktu lama di ruangan gelap (Ait-Khaled & Enarson, 2003).

PATOGENESIS

Partikel udara yang membawa *M. tuberculosis*, disebut dengan *droplet nuclei* yang berdiameter 1-5 mikron. Droplet ini membawa partikel menular yang dihasilkan ketika orang yang menderita sakit TB paru atau TB laring batuk, bersin, berteriak, ataupun bernyanyi. Penularan terjadi ketika seseorang menghirup *droplet nuclei* yang mengandung *M. tuberculosis* melalui mulut atau hidung, saluran pernapasan atas, bronkus, dan akhirnya mencapai alveoli paru (Ait-Khaled & Enarson, 2003; Caminero, 2004; Centers for Disease Control and Prevention, 2014).

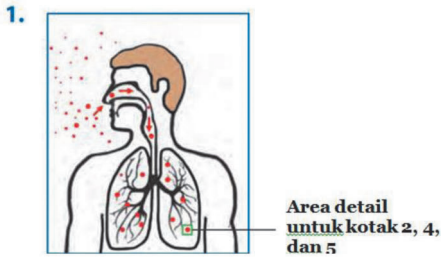
Makrofag alveolar akan melakukan fagositosis terhadap droplet yang mengandung kuman TB saat mencapai alveoli paru orang sehat. Makrofag dan monosit lainnya tertarik, dan berpartisipasi dalam proses pertahanan terhadap infeksi. "Fokus infeksi" yang dihasilkan terdiri atas sel-sel inflamasi, disebut sebagai fokus primer. Kuman dan antigen dilepaskan oleh makrofag melalui sistem limfatik menuju kelenjar limfe terdekat. Di dalam kelenjar getah bening, limfosit T mengidentifikasi antigen *M. tuberculosis* dan diubah menjadi limfosit T spesifik, kemudian menyebabkan pelepasan limfokin dan aktivasi makrofag yang menghambat pertumbuhan kuman. Jaringan inflamasi yang terbentuk dalam fokus primer digantikan oleh jaringan fibrotik, di mana makrofag yang mengandung kuman TB diisolir dan mati. Fokus primer ini adalah tempat nekrosis kaseosa spesifik TB (Ait-Khaled & Enarson, 2003).

Tidak semua orang yang terinfeksi kuman TB akan menjadi sakit. Mayoritas dari tuberkel kuman *M. tuberculosis* dapat dihancurkan oleh makrofag alveolar. Orang-orang yang melakukan kontak dalam waktu lama, frekuensi sering, atau selalu berdekatan dengan penderita TB, berisiko tinggi ikut terinfeksi, dengan perkiraan angka infeksi sekitar 22% (Ahmed & Hasnain, 2011). Lebih dari 90% orang yang terinfeksi *M. tuberculosis* tanpa memberikan gejala apapun, yang selanjutnya disebut TB laten (Lee, 2016).

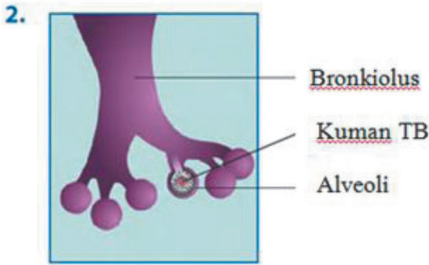
Sejumlah kecil kuman TB dapat berkembang biak secara intraseluler dan dilepaskan ketika makrofag mati. Risiko penyakit menjadi aktif diperkirakan sekitar 5% dalam 18 bulan setelah infeksi awal dan kemudian

sekitar 5% selama masa hidupnya. Sekitar 2 miliar orang di seluruh dunia memiliki infeksi laten dan memiliki risiko untuk menjadi aktif (Caminero, 2004; Zumla *et al.*, 2013). Orang-orang dengan infeksi TB laten tidak menularkan penyakitnya. Kemungkinan penyakit ini menular dari satu orang ke orang lain tergantung pada beberapa faktor sebagaimana yang dijelaskan oleh Centers for Disease Control and Prevention (2014) sebagai berikut.

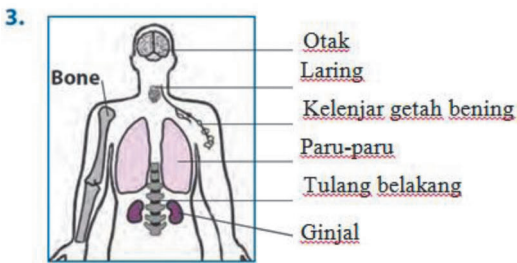
1. Kerentanan (status imun) seorang individu. Status imun yang buruk (contoh: HIV, Diabetes Melitus) akan meningkatkan risiko tertular kuman TB.
2. Derajat Infeksi, berhubungan langsung dengan jumlah kuman TB yang dikeluarkan ke udara. Penderita TB yang mengeluarkan banyak kuman TB (contoh: BTA 3+) lebih menular daripada pasien yang mengeluarkan sedikit atau tidak ada kuman TB (contoh: BTA negatif).
3. Faktor lingkungan yang memengaruhi konsentrasi organisme *M. tuberculosis*. Semakin banyak *droplet nuclei* di udara, semakin besar kemungkinan *M. tuberculosis* yang ditularkan, hal ini terkait dengan ventilasi udara di tempat sumber penularan berada.
4. Kontak erat, frekuensi kontak dan durasi paparan dengan pasien TB. Semakin sering dan lama melakukan kontak dengan pasien TB maka semakin besar kemungkinan untuk tertular.



Ket: *Droplet nuclei* yang mengandung kuman TB terhirup, masuk ke alveoli



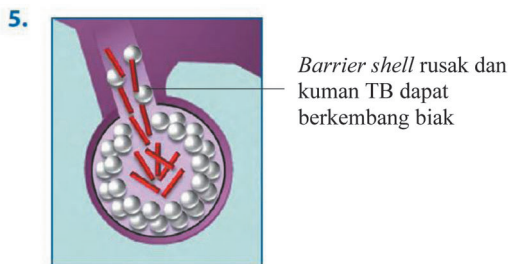
Ket: Kuman TB berkembangbiak di dalam alveoli



Ket: sejumlah kecil kuman TB masuk ke dalam aliran darah dan menyebar ke seluruh tubuh



Ket: dalam 2–8 minggu, sel-sel imun khusus (makrofag) menelan dan mengelilingi kuman TB. Sel-sel tersebut membentuk *barrier shell*/penghalang, disebut granuloma, yang menjaga kuman TB tetap berada di dalam dan terkontrol (LTBI)



Ket: jika sistem imun tidak dapat menjaga kuman TB tetap dalam kontrol, kuman TB akan mulai berkembang biak secara cepat (penyakit TB)

Gambar 18.1 TB laten dan TB (Centers for Disease Control and Prevention, 2014)

MANIFESTASI KLINIS

Ait-Khaled & Enarson (2003) dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2016) menjelaskan gambaran klinis TB paru meliputi:

1. gejala pernapasan: batuk berdahak lebih dari 2 minggu, dahak bercampur darah, sesak napas, batuk darah, dan nyeri dada;
2. gejala sistemik: demam tidak terlalu tinggi; keringat malam hari, badan lemas, nafsu makan menurun, dan berat badan menurun.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan penunjang yang dapat digunakan pada TB paru dijelaskan oleh Pai *et al.* (2014), TB Care I (2014), dan Castro *et al.* (2015) sebagai berikut.

1. Untuk mengetahui infeksi TB: IGRA, tuberkulin tes (*Tuberculin Skin Test/* TST) atau tes Mantoux
2. Untuk mengetahui sakit TB: kultur sputum, BTA, foto rontgen dada, dan pemeriksaan *gene Xpert MTB/ RIF*.

PEMERIKSAAN FISIK

Pemeriksaan fisik pasien dengan penyakit TB sering kali kurang spesifik dan sedikit berkontribusi untuk diagnosis. Bila kelainan paru minimal atau sedang, pemeriksaan fisik mungkin normal. Dalam banyak kasus, pasien tampak sehat. Namun demikian, pemeriksaan sistematis tetap diperlukan. Dapat ditemukan adanya respirasi meningkat, demam subferis (walaupun dapat pula tinggi), berat badan menurun, pada pemeriksaan toraks dapat ditemukan abnormalitas suara napas, suara napas tambahan seperti ronkhi dan *wheezing* dapat terdengar, tergantung luasnya lesi. Pada lesi yang minimal biasanya tidak ditemukan kelainan pada pemeriksaan fisiknya (Caminero, 2004).

TERAPI

Pengobatan TB yang efektif membutuhkan diagnosis dini dan akurat, skrining untuk resistansi obat dan HIV, pemberian regimen yang efektif di bawah pengawasan, dan pemberian dukungan kepada pasien untuk kepatuhan selama pengobatan (Zumla *et al.*, 2013).

Tujuan terapi tuberkulosis diuraikan oleh Nahid *et al.* (2016) sebagai berikut.

1. Secara cepat mengurangi jumlah basil yang tumbuh aktif (*actively growing*) pada pasien, dengan demikian dapat mengurangi keparahan penyakit, mencegah kematian, dan menghentikan penularan *M. tuberculosis*.
2. Memberantas populasi *persisting bacilli* untuk mencegah kekambuhan setelah menyelesaikan terapi.
3. Mencegah terjadinya resistansi obat selama terapi.

Obat antituberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB. Pada prinsipnya pengobatan diberikan dalam bentuk paduan kombinasi minimal 4 macam obat yang ditelan teratur dan diawasi langsung oleh pengawas menelan obat (PMO). Dosis yang diberikan berdasarkan berat badan pasien. Regimen pengobatan 4 obat standar dari obat lini pertama yaitu isoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z), dan etambutol (E). Pengobatan membutuhkan minimal 6 bulan, diberikan dalam 2 tahap yaitu tahap intensif (2 bulan HRZE) dan tahap lanjutan (4 bulan HR) untuk mencegah kekambuhan dan resistansi (Zumla *et al.*, 2013).

Berikut adalah beberapa paduan OAT yang digunakan di Indonesia saat ini sesuai dengan ketentuan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2016).

1. Kategori 1

a. Diberikan untuk pasien TB paru baru yang terkonfirmasi bakteriologis; yang terdiagnosis klinis, dan pasien TB ekstra paru. Paduan yang diberikan adalah sebagai berikut.

- 2 (HRZE)/4 (HR)3, fase awal diberikan setiap hari, fase lanjutan diberikan 3x per minggu (rekomendasi B). Paduan ini dapat diberikan dengan syarat: harus dengan pengawasan minum obat yang ketat, tidak diberikan kepada pasien dengan HIV positif (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).
- 2 (HRZE)/4 HR, fase awal dan lanjutan diberikan setiap hari. Rekomendasi A WHO. (World Health Organization, 2017).

b. Pasien HIV positif harus menggunakan paduan: 2 (HRZE)/4 (HR).

2. Kategori 2

Paduan pengobatan kategori 2: 2 (HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3 atau 2 (HRZE) S/(HRZE)/5 (HR). Kategori ini diberikan pada pasien BTA positif yang pernah diobati sebelumnya (pengobatan ulang), antara lain sebagai berikut.

- a. Pasien kasus gagal pada pengobatan dengan paduan OAT baik kategori 1 maupun 2.
 - b. Pasien kasus kambuh pada pengobatan dengan paduan OAT baik kategori 1 maupun 2.
 - c. Pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (*loss to follow up*).
3. Kategori Anak: 2 (HRZ)/4 (HR) atau 2HRZE(S)/4–10HR.

Tabel 18.1 Dosis OAT KDT Kategori 1: 2(HRZE)/4(HR)3 atau 2(HRZE)/4(HR)

Berat Badan	2(HRZE)/4(HR)3 atau 2(HRZE)/4(HR)		
	Tahap Intensif Setiap hari RHZE 150/75/400/275 selama 56 hari	Tahap Lanjutan 3 x seminggu RH (150/150) selama 16 minggu	Tahap Lanjutan Setiap hari RH (150/75) selama 16 minggu
30–37 kg	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT	2 tablet
38–54 kg	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT	3 tablet
55–70 kg	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT	4 tablet
≥ 71 kg	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT	5 tablet

(World Health Organization, 2010; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016)

Tabel 18.2 Dosis OAT KDT Kategori 2: 2(HRZE)S / (HRZE)/ 5(HR)3E3) atau 2(HRZE) S / (HRZE)/ 5(HRE)

Berat Badan	Tahap Intensif Setiap hari RHZE (150/75/400/275) + S		Tahap Lanjutan 3 x seminggu RH (150/150) + E(400)	Tahap Lanjutan Setiap hari RH (150/150) + E(400)
	Selama 56 hari	Selama 28 hari	Selama 20 minggu	Selama 20 minggu
30–37 kg	2 tab 4KDT + 500 mg Streptomisin inj.	2 tab 4KDT	2 tab 2KDT + 2 tab Etambutol	2 tablet
38–54 kg	3 tab 4KDT + 750 mg Streptomisin inj.	3 tab 4KDT	3 tab 2KDT + 3 tab Etambutol	3 tablet
55–70 kg	4 tab 4KDT + 1.000 mg Streptomisin inj.	4 tab 4KDT	4 tab 2KDT + 4 tab Etambutol	4 tablet
≥ 71 kg	5 tab 4KDT + 1.000 mg Streptomisin inj.	5 tab 4KDT	5 tab 2KDT + 5 tab Etambutol	5 tablet

(World Health Organization, 2010; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016)

KOMPLIKASI

Komplikasi tuberkulosis paru meliputi hemoptisis, pneumotoraks, empiema, kerusakan paru yang luas (*Pulmonary gangrene*), bronkiektasis, keganasan, aspergiloma, dan tromboemboli vena (VTE) (Pozniak, 2019).

Hemoptisis dapat ringan, sedang, atau berat. Hemoptisis masif yang disebabkan oleh erosi dinding arteri, adalah komplikasi yang jarang tetapi dapat mengakibatkan kematian mendadak (Ait-Khaled & Enarson, 2003). TB paru menyebabkan hemoptisis melalui erosi pembuluh darah di sirkulasi bronkial atau paru, atau dengan pembentukan pseudoaneurysma (*Rasmussen's aneurysm*), yang mengarah pada potensi gangguan pertukaran gas atau kolaps hemodinamik yang berpotensi mengancam jiwa (Santelli *et al.*, 1994). Hemoptisis masif menyumbang sekitar 5 persen kematian akibat TB. Hemoptisis setelah selesainya terapi TB terkadang menjadi penanda kekambuhan TB (Ramakantan *et al.*, 1996).

Pneumotoraks adalah komplikasi TB yang membutuhkan operasi. Pneumotoraks sekunder akibat TB biasanya terjadi setelah adanya TB paru yang luas, timbulnya fistulisasi, serta empiema bronkopleural (Grossman and Nasrallah, 2013).

Empiema adalah infeksi kronis aktif pada ruang pleura dan komplikasi TB paru yang jarang terjadi. Empiema biasanya dihasilkan langsung dari fistula bronkopleural, yang mengarah pada inokulasi langsung rongga pleura (Long *et al.*, 2008).

Bronkiektasis dapat berkembang setelah reaktivasi TB atau TB primer dan dapat dikaitkan dengan hemoptysis. Pasien dengan TB paru dapat mengalami bronkiektasis sebagai kelanjutan dari penyakit (Jordan, Spencer and Davies, 2010).

Kerusakan paru yang luas pada satu atau kedua bagian paru dapat disebabkan TB yang tidak diobati (Palmer, 1979). *Pulmonary gangrene* mengacu pada kerusakan paru akut. *Pulmonary gangrene* mungkin menyerupai gumpalan intrakaviter, bola jamur, atau *Rasmussen's aneurysm* (Khan *et al.*, 1980).

Syok septik dapat disebabkan oleh TB; manifestasinya mirip dengan syok septik bakteri. Dibanding dengan pasien dengan syok septik karena patogen lain, pasien dengan syok septik karena TB memiliki rata-rata indeks massa tubuh yang lebih rendah (22 berbanding 27), rata-rata jumlah sel darah putih yang lebih rendah (10,4 banding 16,2), dan lebih sering terinfeksi HIV (15 berbanding 3 persen). Peluang untuk bertahan hidup pada pasien dengan syok septik *M. tuberculosis* sangat buruk, dengan tingkat kematian

di rumah sakit sebesar 79 persen; keterlambatan inisiasi terapi yang tepat kemungkinan memainkan peran penting terhadap luaran klinis pasien (Kethireddy *et al.*, 2013).

Keganasan sebagai komplikasi TB diteliti pada sebuah studi yang dilakukan oleh National Cancer Institute menemukan bahwa TB paru dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru. Hubungan sebab akibat belum jelas, tetapi komponen dinding sel mikobakteri dapat menginduksi produksi oksida nitrat dan spesies oksigen reaktif, yang telah terlibat dalam kerusakan DNA yang mengarah ke karsinogenesis (Falagas *et al.*, 2010).

Aspergiloma disebabkan oleh infeksi oleh *Aspergillus fulmigatus* dari rongga yang telah sembuh, dapat disertai hemoptisis dan sering membutuhkan eksisi bedah (Ait-Khaled & Enarson, 2003).

Tromboemboli vena (VTE) dianggap memiliki faktor risiko independen, yaitu TB, baik paru dan ekstra paru. Dalam suatu penelitian retrospektif yang mencakup 3.485 kasus TB aktif, prevalensi terjadinya VTE adalah sekitar 2 persen, di mana diperkirakan sekitar 100 kali lebih tinggi daripada kejadian VTE di antara pasien yang dirawat di rumah sakit pada umumnya (Dentan *et al.*, 2014).

PENCEGAHAN

Cara terbaik untuk mencegah TB adalah dengan memberikan pengobatan yang tepat dan menyembuhkan semua kasus infeksi. Menyediakan perawatan yang tepat untuk menyembuhkan kasus yang ada adalah cara yang paling efektif untuk memutus rantai penularan, dengan demikian dapat mencegah infeksi dan kemungkinan terjadinya sakit TB di masyarakat. Pelaksanaan kegiatan pencegahan berbeda dari satu negara dengan negara lain, karena tidak hanya tergantung pada epidemiologi tuberkulosis dan sumber daya masing-masing negara, tetapi juga pada keberhasilan program dan pengembangan struktur kesehatan (Nathavitharana & Friedland, 2015).

Pelaksanaan Pencegahan di Komunitas

1. Meningkatkan akses perawatan kesehatan dan pengobatan untuk kelompok yang berisiko tinggi dengan cara:
 - a. memberikan pengobatan dan perawatan kesehatan secara gratis;
 - b. desentralisasi layanan kesehatan sehingga lebih mudah diakses.

2. Menetapkan pengobatan untuk infeksi laten TB
Pengobatan infeksi TB laten (kemoterapi preventif) terdiri atas isoniazid harian yang diberikan dalam dosis 5 mg/kg berat badan selama 6 bulan (Ait-Khaled & Enarson, 2003).
3. Untuk individu yang berhubungan/kontak dengan pasien TB
Kemoterapi preventif diberikan kepada individu yang terinfeksi TB tetapi tidak sedang sakit TB. Infeksi dapat diidentifikasi dengan tes tuberkulin (Ait-Khaled & Enarson, 2003; World Health Organization, 2019).
4. Vaksinasi BCG
Satu-satunya vaksin berlisensi untuk pencegahan penyakit TB adalah vaksin *bacille Calmette-Guérin* (BCG). Vaksin BCG dikembangkan hampir 100 tahun yang lalu, mencegah TB yang parah pada anak-anak dan digunakan secara luas. Saat ini tidak ada vaksin yang efektif dalam mencegah penyakit TB pada orang dewasa, baik sebelum atau setelah terpapar infeksi TB (World Health Organization, 2019). Vaksinasi BCG direkomendasikan sebagai bagian dari program imunisasi anak nasional (Zumla *et al.*, 2013; World Health Organization, 2019).

Pelaksanaan Pencegahan pada Kontak Erat Pasien

Individu yang berisiko terkena adalah mereka yang tinggal di satu rumah yang sama. Hal ini bisa menjadi tantangan serius bagi program kesehatan nasional untuk mencapai tujuan-pengendalian TB (Ait-Khaled & Enarson, 2003). Hal-hal yang perlu dilakukan adalah sebagai berikut.

1. Identifikasi semua kontak
Membuat daftar lengkap kontak dari masing-masing kasus TB paru. Semua individu disarankan melakukan pemeriksaan ke fasilitas kesehatan (termasuk semua anak berusia di bawah 5 tahun) yang kemudian harus diundang untuk mengunjungi pusat pemeriksaan.
2. Manajemen kontak
 - a. Anak-anak sebagai kontak erat pasien. Semua anak harus menjalani pemeriksaan klinis dan yang menjadi suspek TB harus menjalani tes lebih lanjut. Jika terdiagnosis TB, maka harus menerima perawatan lengkap. Semua anak lain yang berusia di bawah 5 tahun yang telah terpapar pasien dengan kasus BTA-positif harus menerima pengobatan untuk infeksi TB laten, baik yang telah divaksinasi BCG ataupun belum.

- b. Orang dewasa sebagai kontak erat pasien. Orang dewasa yang berada di sekitar pasien TB paru harus diperiksa, dan suspek TB harus diminta 3 sampel dahak untuk pemeriksaan bakteriologis (untuk mikroskopi dan, jika memungkinkan, untuk kultur). Pelacakan kasus kontak erat yang tidak tinggal di rumah yang sama merupakan hal yang tidak mudah dilakukan. Pelacakan kasus di tempat kerja atau di sekolah merupakan hal yang sulit, mahal, dan tidak efisien. Inilah sebabnya mengapa lebih baik untuk memberikan edukasi ke seluruh populasi tentang gejala TB dan mempermudah akses ke perawatan kesehatan.

Pelaksanaan Kontrol Infeksi

Rekomendasi untuk mengurangi penularan *M. tuberculosis* ke petugas kesehatan, orang yang mendatangi fasilitas kesehatan, atau orang lain di lingkungan dengan risiko penularan yang tinggi (World Health Organization, 2019).

1. Triase pasien dengan tanda dan gejala TB, atau dengan penyakit TB
2. *Respiratory isolation* pada pasien terduga TB yang menular
3. Inisiasi yang cepat terhadap pengobatan TB yang efektif untuk pasien TB
4. Etika batuk pada orang yang terduga atau terkonfirmasi TB
5. Adanya sistem *Upper-room germicidal ultraviolet (GUV)*
6. Adanya sistem ventilasi yang baik

EDUKASI PASIEN

Berikut edukasi untuk pasien sesuai rekomendasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2016).

1. Minum obat teratur sesuai dosis yang diberikan.
2. Melakukan cek dahak sesuai jadwal yang ditentukan guna mengevaluasi hasil pengobatan.
3. Bila terdapat efek samping pengobatan segera lapor kepada petugas kesehatan.
4. Menerapkan etika batuk dan cara membuang dahak yang benar.
5. Meningkatkan daya tahan tubuh melalui perbaikan kualitas nutrisi.
6. Tidak merokok.

RINGKASAN

Tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan global di seluruh dunia, tidak terkecuali Indonesia. TB merupakan 10 penyebab utama kematian dari penyakit infeksi. TB merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Pengobatan TB paru yang masih sensitif obat menggunakan OAT lini satu dengan pengawas minum obat. Tidak hanya dilakukan pengobatan, tetapi yang tak kalah penting adalah pelaksanaan pencegahan. Pelaksanaan pencegahan bergantung tidak hanya pada epidemiologi tuberkulosis dan sumber daya masing-masing negara, tetapi juga pada keberhasilan program dan pengembangan struktur kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, N. & Hasnain, S.E. 2011. Molecular epidemiology of tuberculosis in India: Moving forward with a systems biology approach. *Tuberculosis*, 91(5):407–413. doi: 10.1016/j.tube.2011.03.006.
- Ait-Khaled, N. & Enarson, D.A. 2003. *Tuberculosis a Manual for Medical Students*. doi: WHO/CDS/TB/99.272.
- Caminero, L.J.A. 2004. *A tuberculosis guide for specialist physicians. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*.
- Castro, A. T., Mendes, M., Freitas, S., & Roxo, P.C. 2015. Diagnostic yield of sputum microbiological analysis in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a period of 10 years. *Revista Portuguesa de Pneumologia. Sociedade Portuguesa de Pneumologia*, 21(4):185–191. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.09.010.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2014. *Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know*. Sixth Edition. Chapter 2: *Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis, Canadian Tuberculosis Standards*. 6th Edition. Diakses dari: http://www.lung.ca/cts-sct/pdf/tbstand07_e.pdf.
- Dentan, C., Epaulard, O., Seynaeve, D. et al. 2014. Active tuberculosis and venous thromboembolism: Association according to international classification of diseases, ninth revision hospital discharge diagnosis codes. *Clinical Infectious Diseases*, 58(4):495–501. doi: 10.1093/cid/cit780.
- Falagas, M.E., Kouranos, V.D., Athanassa, Z., & Kopterides, P. 2010. Tuberculosis and malignancy. *Qjm*, 103(7):461–487. doi: 10.1093/qjmed/hcq068.

- World Health Organization. 2019. *WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control 2019*. Jenewa: WHO.
- Grossman, D.B. & Nasrallah, E. 2013. Pneumothorax in Liberia: Complications of tuberculosis. *Western Journal of Emergency Medicine*, 14(3):233–235. doi: 10.5811/westjem.2011.7.6807.
- Jordan, T.S., Spencer, E.M. & Davies, P. 2010. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology*, 15(4):623–628. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01749.x.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. *Permenkes RI No. 67 tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kethireddy, S., Light, R.B., Mirzanejad, Y. et al. 2013. Mycobacterium tuberculosis septic shock. *Chest*, 144(2):474–482. doi: 10.1378/chest.12-1286.
- Khan, F. A., Rehman, M., Marcus, P., & Azueta, V. 1980. Pulmonary gangrene occurring as a complication of pulmonary tuberculosis. *Chest*, 77(1):76–80. doi: 10.1378/chest.77.1.76.
- Lee, S.H. 2016. Tuberculosis infection and latent tuberculosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 79(4):201–206. doi: 10.4046/trd.2016.79.4.201.
- Long, R., Barrie, J., Stewart, K., & Peloquin, C.A. 2008. Treatment of a tuberculous empyema with simultaneous oral and intrapleural antituberculosis drugs. *Canadian Respiratory Journal*, 15(5):241–243. doi: 10.1155/2008/747206.
- Nahid, P., Dorman, S.E., Alipanah, N. et al. 2016. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 63(7):e147–e195. doi: 10.1093/cid/ciw376.
- Nathavitharana, R.R. & Friedland, J.S. 2015. A tale of two global emergencies: Tuberculosis control efforts can learn from the Ebola outbreak. *European Respiratory Journal*, 46(2):293–296. doi: 10.1183/13993003.00436-2015.
- O'Garra, A., Redford, P.S., McNab, F.W. et al. 2013. *The Immune Response in Tuberculosis*, *Annual Review of Immunology*. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095939.
- Madhukar Pai 1, Claudia M Denking, Sandra V Kik Pai, M., Denking, C.M., Kik, S.V. et al. 2014. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(1):3–20. doi: 10.1128/CMR.00034-13.

- Palmer, P.E.S. 1979. Pulmonary tuberculosis - Usual and unusual radiographic presentations. *Seminars in Roentgenology*, 14(3):204–243. doi: 10.1016/0037-198X(79)90007-5.
- Pozniak, A. 2019. Clinical manifestations and complications of pulmonary tuberculosis', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9):1689–1699. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Ramakantan, R. *et al.* 1996. Massive hemoptysis due to pulmonary tuberculosis: Control with bronchial artery embolization. *Radiology*, 200(3):691–694. doi: 10.1148/radiology.200.3.8756916.
- Santelli, E.D., Katz, D.S., Goldschmidt, A.M., Thomas, H.A. *et al.* 1994. Embolization of Multiple Rasmussen Aneurysms a Treatment of Hemoptysis. *Radiology*, 193(2):396–398.
- Singer-Leshinsky, S. 2016. Pulmonary tuberculosis: Improving diagnosis and management. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 29(2):20–25. doi: 10.1097/01.JAA.0000476207.96819.a7.
- TB Care I. 2014. *International Standards for Tuberculosis Care*. 3th ed. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(47\)92237-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(47)92237-X).
- World Health Organization. 2010. *Treatment of Tuberculosis Guidelines*. 4th edition. doi: 10.1016/S0140-6736(47)91036-2.
- World Health Organization. 2017. *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care*. doi: 10.1586/17476348.1.1.85.
- World Health Organization. 2018. *Global tuberculosis report 2018*. Jenewa: WHO.
- World Health Organization. 2019. *Global Tuberculosis Report 2019*. Jenewa: WHO.
- Zumla, A., Raviglione, M., Hafner, R, *et al.* 2013. Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 368(8):745–755. doi: 10.1056/NEJMra1200894.

Pleuritis Tuberkulosis

Alfian Nur Rosyid, Isnin Anang Marhana,
Irmu Syafa'ah & Arina Dery Puspitasari

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan dunia. TB tidak hanya menyerang parenkim paru tapi juga menyerang organ di luar paru salah satunya adalah pleura. Pleuritis TB merupakan salah satu manifestasi dari TB ekstra paru. Efusi Pleura adalah akumulasi cairan dalam rongga pleura yang disebabkan oleh produksi yang berlebih, dan atau gangguan absorpsi limfatik. Efusi pleura karena TB bisa terjadi di salah satu sisi (kanan atau kiri) bahkan keduanya (bilateral). Pleuritis TB dapat berdiri sendiri atau menyertai TB paru dan bahkan dapat menyertai TB ekstra paru yang lain. (Antonangelo *et al.*, 2019)

Penegakan diagnosis didasarkan pada anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang (*imaging*, laboratorium, dan mikrobiologis). Keluhan sesak napas disertai nyeri dada sering lebih dominan dibandingkan batuk. Penurunan berat badan, nafsu makan dan keringat malam merupakan tanda dari adanya infeksi kronis TB. Pemeriksaan fisik sesuai dengan adanya kelainan efusi pleura pada pasien, seperti gerak napas yang tertinggal pada sisi efusi, fremitus raba meningkat, perkusi redup dan suara napas menurun. Pemeriksaan penunjang foto toraks maupun USG toraks penting untuk mengetahui adanya efusi pleura. Beberapa marker laboratorium dari

darah, sputum dan cairan pleura perlu diperiksa untuk menegakkan diagnosis pleuritis TB (Porcel, 2016; Shaw *et al.*, 2019).

Terapi Pleuritis TB tidak berbeda dengan TB paru dalam hal regimen obat anti-TB (OAT). Penambahan durasi pengobatan fase lanjutan pada pleuritis TB sering dipertimbangkan disertai dengan penambahan steroid pada awal pengobatan TB. Monitoring dan evaluasi *durante* pengobatan dengan memantau perbaikan keluhan pasien, peningkatan berat badan, dan foto rontgen (Saguil *et al.*, 2014).

EPIDEMIOLOGI

WHO (World Health Organization) menyebutkan pada tahun 2017, terdapat 6,3 juta kasus TB baru, 16% di antaranya adalah TB ekstraparu (EPTB, *extra pulmonary tuberculosis*) (Antonangelo *et al.*, 2019). Pleuritis TB termasuk TB ekstra paru dan terjadi pada >20% kasus EPTB (Reuter, 2009). Pleuritis TB adalah EPTB terbanyak. Insiden kasus TB ekstraparu meningkat seiring peningkatan kasus HIV (*human immunodeficiency virus*). Insiden Pleuritis TB pada pasien HIV lebih tinggi dengan data yang bervariasi antara 15–90%. Kasus Pleuritis TB sering terjadi pada pasien laki-laki dewasa muda dengan usia rata-rata 28 tahun, namun usia tua juga ada (Gopi *et al.*, 2007; Shaw *et al.*, 2019). Prevalensi tiap negara juga berbeda, di Amerika 3,7%, Brazil 8,7%, China 6,5–8,7%, Spanyol 19,3%, Afrika lebih dari 20%, dan India 30–80% efusi pleura disebabkan pleuritis TB (Antonangelo *et al.*, 2019).

Patogenesis

Efusi pleura adalah akumulasi cairan dalam rongga pleura yang normalnya hanya berisi cairan pleura 0,1 ml/kg BB. Efusi pleura eksudatif dapat disebabkan oleh Tuberkulosis (Saguil *et al.*, 2014). Pleuritis TB disebabkan infeksi primer atau reaktivasi dari TB sebelumnya. Pleuritis TB primer mekanismenya melalui pecahnya fokus kaseosa subpleura dan memasuki rongga pleura. Antigen M. Tb berinteraksi dengan limfosit T CD4+, dan menyebabkan terjadinya reaksi hipersensitivitas tipe lambat yang menstimulasi aktivitas antimikrobal makrofag. Hal ini meningkatkan permeabilitas kapiler dan gangguan drainase limfatik yang menyebabkan efusi pleura (Porcel, 2016; Shaw *et al.*, 2019).

Seperti halnya TB paru, bahwa hipotesa pathogenesis TB pleura berhubungan dengan imunitas menyerupai limfosit T-helper tipe 1

(dominan interferon) berperan pada pencegahan M. tb. Sementara efek protektif tersebut berlawanan dengan sitokin limfosit T-helper tipe 2 (terutama IL-4). Sel Th1 CD3+ dan CD4+ teraktivasi akan mengaktivasi makrofag membunuh M. tb melalui pelepasan Interferon Gamma (IFN- γ) dan sitokin Th1 lainnya, sementara sitokin Th2 memiliki efek berlawanan. Hal ini ditandai dengan tingginya kadar IFN- γ , IL-12 pada cairan pleura dibandingkan pada darah tepi. Sementara kadar IL-4 (presentasi imunitas Th2) lebih rendah pada cairan pleura dibandingkan pada darah tepi (Vorster *et al.*, 2015).

Diagnosis

Diagnosis pleuritis TB ditegakkan berdasarkan beberapa data pendukung. Diagnosis mikrobiologis sulit ditegakkan karena kuman M.tb sering dalam kondisi pausibasiler, pertumbuhan kuman lambat pada media kultur konvensional, dan membutuhkan prosedur pleura invasif (misal biopsi pleura atau torakoskopi) untuk dapat mengambil jaringan guna pemeriksaan histopatologi (Antonangelo *et al.*, 2019). Standar baku emas (spesifisitas: 100%) untuk diagnosis pleuritis TB adalah isolasi *Mycobacterium tuberculosis* dari dahak, cairan pleura, atau spesimen biopsi pleura. Pendekatan lain (spesifisitas lebih rendah: 95%) tetap dapat diterima termasuk ditemukannya granuloma kaseosa pada biopsi pleura. Sensitivitas kultur M.tb yang rendah (< 60%) disertai dengan teknik invasif biopsi pleura mendorong penyelidikan untuk tes cairan pleura tambahan yang andal (Skouras & Kalomenidis, 2016; Vorster *et al.*, 2015).

Kelompok lain merekomendasikan penggunaan kombinasi uji berganda.41-43 Villegas *et al* menunjukkan bahwa kombinasi teknik amplifikasi ADA, IFN-g, dan asam nukleat menghasilkan peningkatan sensitivitas dan spesifisitas dibandingkan dengan uji tunggal saja.

Pleuritis TB kondisinya sering berbeda dengan TB paru karena keluhan sering terjadi akut. Sekitar sepertiga pasien simtomatik pada 1 minggu awal dan sisanya mengeluh setelah 1 bulan setelah efusi pleura terjadi (Gopi *et al.*, 2007). Pasien dengan Pleuritis TB sering mengeluhkan nyeri dada (75%), batuk kering (70%), dan demam (> 80%). Keluhan sesak kadang dirasakan pasien apabila efusi pleura cukup banyak. Pasien juga merasakan kelemahan badan, berat badan turun, nafsu makan turun, dan berkeringat malam hari (Porcel, 2016).

Tes kulit tuberkulin mungkin negatif hingga 30% pasien. Oleh karena itu, hasil negatif tidak menyingkirkan penyakit.

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik paru didapatkan pada sisi efusi didapatkan pengembangan paru asimetris sisi efusi tertinggal, penurunan fremitus raba, perkusi redup, suara auskultasi vesikuler turun sampai menghilang, dan *friction rub* terlokulasi (Saguil *et al.*, 2014).

Pemeriksaan Penunjang

1. Cek Darah

Hasil Lekosit darah didapatkan normal (Porcel, 2016). Tes HIV wajib diperiksa pada semua pasien dengan tuberkulosis. TB ekstraparu sering berhubungan dengan adanya HIV positif (Initiative of Central TB Division Ministry of Health and Family Welfare, 2016).

2. Pemeriksaan Sputum

Pasien TB pleura dapat juga memiliki TB paru sehingga pemeriksaan mikroskopis smear sputum BTA (batang tahan asam) SP (sewaktu-pagi), *gene Xpert* juga diperlukan. Pemeriksaan kultur M.tb sputum dan kepekaan obat dilakukan bila ada kecurigaan resistensi OAT (Initiative of Central TB Division Ministry of Health and Family Welfare, 2016). Pasien dengan efusi pleura TB bisa didapatkan hasil *smear* sputum BTA positif pada 8% kasus, sedangkan kultur sputum M.tb bisa didapatkan hasil positif 41% pada pasien efusi pleura TB (Porcel, 2016).

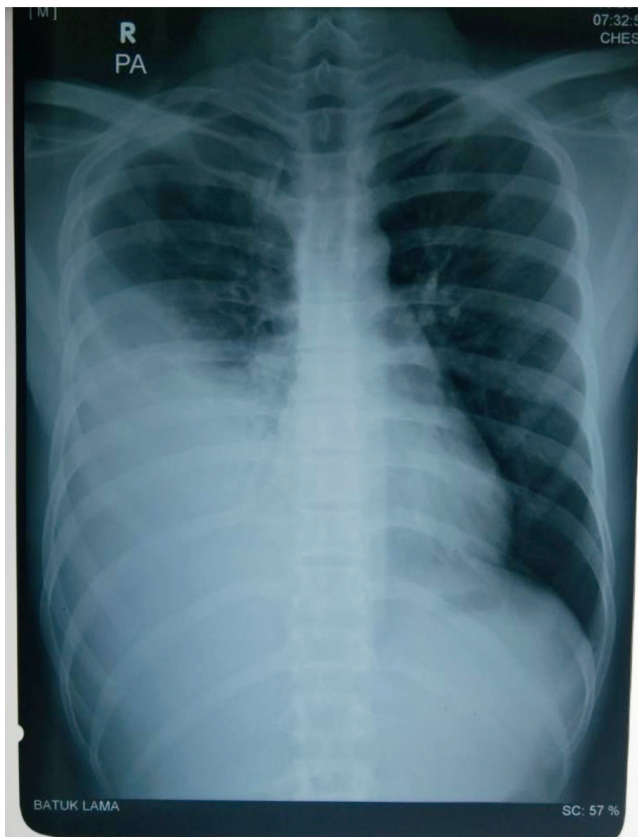
3. Foto Rontgen

Pemeriksaan foto rontgen dada wajib dilakukan untuk mengkonfirmasi adanya efusi pleura. Foto posisi PA (Posterior Anterior) memperlihatkan cairan efusi minimal 200 ml, foto lateral memperlihatkan minimal 50 ml. Foto posisi lateral dekubitus membantu memperkirakan adanya cairan bebas atau terlokulasi (Saguil *et al.*, 2014).

Efusi pleura TB jumlahnya bervariasi dan biasanya unilateral. Efusi pleura TB sebanyak lebih dari dua pertiga hemitoraks pada 18,5% pasien, antara sepertiga dan dua pertiga pada 47,2% pasien, dan kurang dari sepertiga pada 34,2% pasien. TB menyumbang 12% kasus efusi pleura

masif (Shaw *et al.*, 2018). Efusi sering didapatkan dalam jumlah sedikit maupun sedang pada salah satu sisi (unilateral 95%), hanya sedikit kasus yang didapatkan bilateral (8%). Sisi kanan lebih sering dibandingkan kiri (65% vs 27%). Efusi jumlah medium lebih banyak dibandingkan jumlah sedikit atau jumlah banyak (65% vs 23% vs 12%). Efusi dapat masih cair atau telah kering dan beberapa terlokulasi (Liam *et al.*, 2000).

Tingkat keterlibatan parenkim bersamaan pada foto rontgen dada adalah 20–50% dan seringnya infiltrat ipsilateral sisi efusi yang hanya dapat terlihat pasca drainase efusi dan setelah parenkim paru mengembang (Shaw *et al.*, 2018). Fibroinfiltrat pada lobus superior menunjukkan TB post-primer, sedangkan keterlibatan parenkim pada lobus inferior mendukung infeksi TB primer (Vorster *et al.*, 2015).



Gambar 19.1 Foto rontgen dada dengan Efusi Pleura D pada seorang laki-laki 20 tahun (foto koleksi pribadi)

4. USG (Ultrasonografi) Toraks

Pemeriksaan USG toraks dapat digunakan untuk mengetahui lokasi efusi pleura dan sering dipakai sebagai guiding sebelum melakukan pungsi pleura (Saguil *et al.*, 2014). USG toraks tidak dilakukan pada semua kasus efusi pleura, hanya kasus tertentu seperti curiga efusi pleura terorganisasi. Pemeriksaan ini lebih sensitif dibandingkan Foto rontgen dada (Initiative of Central TB Division Ministry of Health and Family Welfare, 2016) USG dapat membantu memperlihatkan karakteristik efusi pleura, kedalaman cairan melalui adanya gambaran anechoic, efusi pleura homogen atau gambaran bersepta atau tanpa septa (Vorster *et al.*, 2015).

5. CT Scan Toraks

Pemeriksaan ini adalah modalitas terbaik untuk memperlihatkan kelainan pada parenkim dan efusi pleura (Vorster *et al.*, 2015). Pemeriksaan ini tidak rutin dilakukan. Pada CT-scan dapat ditemukan mikronodul dan penebalan septa intelobaris sebanyak 85% kasus efusi pleura karena TB (Porcel, 2016).

6. Analisa Cairan Pleura

Cairan pleura diambil 10–20 cc dengan indikasi diagnosis. Warna cairan pleura secara makroskopis dapat menggambarkan penyebab penyakit. Analisis cairan pleura adalah pemeriksaan rutin untuk mengetahui kadar protein dan laktat dehidrogenase (LDH) (Saguil *et al.*, 2014).

Efusi pleura TB adalah eksudat berwarna keruh, dengan kadar laktat dehidrogenase (LDH) yang tinggi (bisa lebih dari 500 U/L) dan sering dengan kadar protein yang meningkat tajam. Jumlah sel berinti nukleasi biasanya antara 1.000–6.000 sel/mm³. Sel dominasi tergantung pada fase evolusi dan adanya komplikasi. Sebagian besar efusi pleura TB memiliki dominasi limfosit (lebih dari 50% limfosit atau rasio limfosit: neutrofil >0,75). Efusi pleura yang berkembang menjadi terlokulasi (berkantong) atau empiema TB lebih cenderung memiliki dominasi neutrofil (Shaw *et al.*, 2018).

Kriteria Light's menunjukkan efusi pleura eksudatif pada kasus TB pleura. Efusi eksudatif ditandai dengan (1) rasio protein cairan pleura dibandingkan protein serum > 0,5, (2) rasio LDH cairan pleura dibandingkan LDH serum > 0,6, atau (3) rasio LDH pleura > 2/3 batas atas LDH serum normal atau LDH pleura > 200 unit/L (Saguil *et al.*, 2014).

Dominasi limfositik (>50% dari jumlah leukosit total) terlihat pada 90% kasus efusi pleura tuberkulosis, cairan neutrofilik lebih khas pada awal perjalanan penyakit (Vorster *et al.*, 2015). Hal yang menarik adalah ketika cairan pleura banyak mengandung neutrofil, peluang untuk mendapatkan M.tb dari cairan pleura atau dahak akan meningkat secara signifikan. Sekitar dua pertiga pasien menunjukkan konsentrasi protein pleura > 5 g/dL, sementara kadar glukosa < 60 mg/dL (n < 25% kasus) dan pH < 7,40 (Porcel, 2016). Kadar glukosa yang sangat rendah dan pH < 7,20 lebih mendukung empiyema TB (Vorster *et al.*, 2015).

7. Hasil mikrobiologis

Pemeriksaan hapusan (*smear*) cairan pleura BTA (batang tahan asam) dan kultur cairan pleura M.tb dapat membantu diagnosis pleuritis TB (Saguil *et al.*, 2014). Pemeriksaan cairan pleura dengan *smear* BTA didapatkan positif hanya pada 6% kasus. Pemeriksaan molekuler cairan pleura *gene* Xpert memiliki sensitivitas yang rendah 51,4% meskipun spesifisitasnya 98,6% sehingga tidak disarankan (Kohli *et al.*, 2018; Porcel, 2016). Sementara kultur M.tb cairan pleura hanya memiliki sensitivitas 20–30% saja dengan durasi yang lama (Liam *et al.*, 2000).

8. Pemeriksaan IGRA (*interferon gama receptor assay*) dari sampel darah atau cairan pleura

Pemeriksaan IGRA dapat dilakukan menggunakan QuantiFERON-TB Gold atau T-SPOT TB, namun IGRA tidak bisa membedakan TB aktif dan TB latent. Sensitivitas dan spesifisitas IGRA dalam mendiagnosis pleuritis TB sekitar 77% dan 71% (dari sampel darah) dan 72% dan 78% (dari sampel cairan pleura). Hal ini yang menyebabkan IGRA tidak dipakai untuk diagnostik pleuritis TB karena akurasinya yang rendah (Porcel, 2016). Pemeriksaan IGRA dari sampel darah maupun cairan pleura tidak direkomendasikan dalam menegakkan efusi pleura TB (Aggarwal *et al.*, 2015).

9. Pemeriksaan tes ADA

Tidak ada satu pemeriksaan cairan pleura yang secara tepat dalam mendiagnosis pleuritis TB selain mikrobiologis. Beberapa biomarker cairan pleura selain analisis cairan pleura adalah tes ADA (Adenosine De-aminase), IFN- γ dan IL-27 (Antonangelo *et al.*, 2019). Pemeriksaan tes ADA dapat mendukung diagnosis TB Pleura, hasil >70 U/L sangat kuat mendukung T. Kadar ADA 40-70 U/L, perlu pemeriksaan penunjang TB yang lain yang mendukung, dan kadar <40U/L maka mencari

diagnosis banding lain (Initiative of Central TB Division Ministry of Health and Family Welfare, 2016). Sensitivitas dan spesifisitas tes ADA dalam mendiagnosis pleuritis TB yaitu 92% dan 90%. Diduga bahwa pada pasien HIV memiliki sensitivitas yang lebih rendah (Porcel, 2016). Peningkatan hasil tes ADA sebaiknya disertai peningkatan parameter yang lain untuk menyingkirkan diagnosis banding lain. Hasil tes ADA yang tinggi kadang positif palsu pada kasus efusi parapneumoni, reumatoid, empiyema, limfoma, mesotelioma, SLE (sistemik lupus eritematosus) dan efusi maligna kanker paru (McGrath *et al.*, 2010; Skouras & Kalomenidis, 2016). Hasil tes ADA > 250 U/L kuat mendukung empiyema atau limfoma (Porcel, 2016). Negatif palsu hasil tes ADA (kadar rendah) sering terjadi pada fase awal efusi pleura TB, orang tua dan perokok aktif. Nilai positif palsu dan negatif palsu mengharuskan klinis berhati-hati dalam menginterpretasi hasil tes ADA ini. Akurasi tes ADA dapat meningkat dengan pemeriksaan isoenzim ADA-2 mendukung pleuritis TB sedangkan isoenzim ADA-1 mendukung empiyema bacterial (Vorster *et al.*, 2015).

10. Biopsi pleura

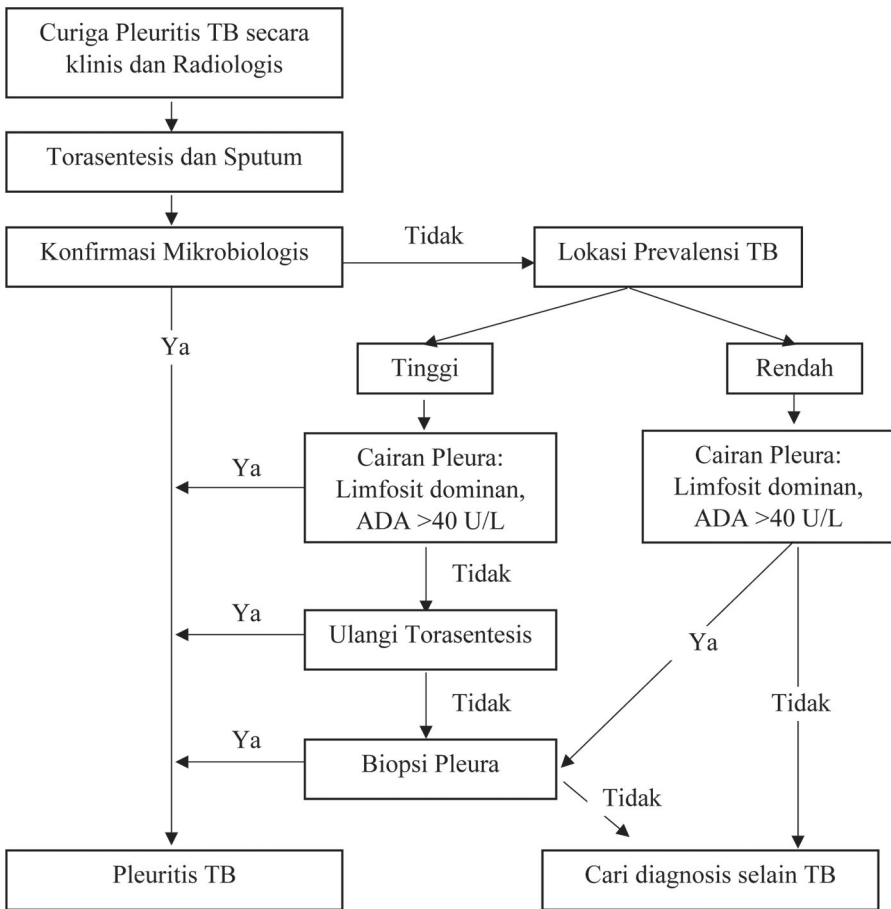
Pemeriksaan ini adalah pemeriksaan lanjutan apabila analisis cairan pleura meragukan. Biopsi pleura dilakukan menggunakan jarum Abrams atau Cope. Didapatkannya jaringan kaseosa granulomatous disertai Batang Tahan Asam sebagai salah satu diagnosis pleuritis TB (Vorster *et al.*, 2015). Beberapa penyakit seperti jamur, sarcoidosis, tularemia, pleuritis rheumatoid dapat memberikan gambaran granulomatous, tetapi granulomatous karena pleuritis TB paling sering terjadi (95% kasus) (Jeon, 2014). Pemeriksaan smear BTA pada jaringan pleura didapatkan positif 24%, sementara kultur M.tb positif sebanyak 53% (Porcel, 2016). WHO menyarankan pemeriksaan biopsi pleura dengan *gene Xpert* (Kohli *et al.*, 2018).

11. Pemeriksaan IFN- γ

Sitokin pro inflamasi ini disekresi oleh sel limfosit Th1, sel limfosit T sitotoksik, dan sel *natural killer*. Kadar IFN- γ meningkat dengan adanya aktivitas mikrobakterisidal makrofag. Pemeriksaan menggunakan ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) atau radioimmunoassay. Sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan ini yaitu 89% dan 97%, namun harganya mahal dan nilai standarnya belum disepakati menyebabkan tes ADA masih menjadi pilihan (Porcel, 2016). Laporan lain menyebutkan kadar

IFN- γ >240 pg/ml memiliki sensitivitas 95% dan spesivitas 96% (Vorster *et al.*, 2015).

- Peningkatan interleukin-27 (IL-27) darah atau pleura juga diduga mendukung diagnosis TB pleura. TB dapat berdampak luas pada pleura menyebabkan toraskopi medis kadang diperlukan pada beberapa kasus yang diagnosis TB melalui biopsy pleura sulit didapatkan (Porcel, 2016).



Gambar 19.2 Alur penegakan diagnosis Pleuritis TB, diterjemahkan dari (Vorster *et al.*, 2015).

13. Tes kulit Tuberkulin (Tes Mantoux)

Pada daerah dengan prevalensi TB yang rendah atau tidak ada vaksin BCG, maka hasil tes tuberkulin negatif dapat membantu diagnosis TB, namun hasil negatif didapati pada sepertiga kasus. Hasil negatif tidak dapat menyingkirkan diagnosis Efusi pleura TB terutama di negara dengan prevalensi TB yang tinggi, menyebabkan tes ini tidak dipakai. Pasien HIV positif, dan kasus malnutrisi selalu didapatkan hasil tes tuberkulin yang negatif (Zhai *et al.*, 2016). Tes ini tidak bisa membedakan TB laten dan TB aktif (Reuter, 2009).

Berikut adalah alur diagnosis pleuritis TB sebagaimana tercantum dalam Gambar 19.2.

Terapi

Tujuan pengobatan pleuritis TB adalah memperbaiki penyakit, mencegah berkembangnya penyakit menjadi TB paru, dan mencegah terjadinya fibrotoraks (Wesnawa, 2016).

1. Pemberian OAT (Obat antituberkulosis)

Pengobatan pleuritis TB sama dengan TB paru. OAT sebaiknya segera diberikan bila tidak ada kontraindikasi. Pemilihan kategori OAT sesuai dengan sensitivitas OAT dan riwayat pengobatan sebelumnya. Demam akan membaik dalam 2 minggu pengobatan dan reabsorpsi efusi terjadi dalam waktu paling cepat 6 minggu sampai 2–4 bulan, namun ini tergantung kepada masing-masing individu dan jumlah cairan efusi pleura (Vorster *et al.*, 2015). Pemberian OAT standar selama minimal 6 bulan dengan kandungan rifampicin (R), isoniazid (H), etambutol (E), dan pyrazinamid (Z) (Jeon, 2014). Pada pleuritis TB kasus baru diberikan panduan OAT kategori I dengan 2 bulan fase intensif (RHZE) dilanjutkan fase lanjutan 4 bulan (RH). OAT kategori 2 diberikan pada kasus pasien yang pernah mendapatkan OAT sebelumnya (Wesnawa, 2016). Apabila pleuritis TB disebabkan TB resistan obat maka OAT lini 2 diberikan sesuai dengan hasil resistansi OAT (Zhai *et al.*, 2016).

2. Pungsi cairan pleura (*Toracentesis*)

Pungsi pleura diindikasikan sebagai terapi pada efusi pleura yang banyak dan menyebabkan sesak napas (Saguil *et al.*, 2014). Pasien yang menjalani pungsi pleura akan didapatkan peningkatan faal paru setelah 3–6 bulan pengobatan (Vorster *et al.*, 2015). Kondisi paradoks dapat

terjadi penambahan cairan pleura pasca inisiasi pengobatan OAT 2 bulan (16% kasus) (Jeon, 2014).

3. Pemasangan Selang Dada (*Chest tube*)

Pemasangan selang dada jarang dilakukan kecuali sesak yang sangat berat (Vorster *et al.*, 2015). Kadar pH < 7,20 disertai dengan kadar LDH yang tinggi dan glukosa < 60 mg/dL merupakan indikasi pemasangan selang dada karena terjadinya empiyema TB (Saguil *et al.*, 2014).

4. Kortikosteroid

Panduan saat ini tidak menyarankan pemberian kortikosteroid pada pleuritis TB (Ryan *et al.*, 2017). Pemberian steroid pada kasus tertentu tetap dapat dipertimbangkan. Pemberian kortikosteroid dapat memperpendek durasi demam dan mempercepat penyerapan cairan pleura. Namun, risiko dan manfaat tersebut belum diketahui secara pasti (Initiative of Central TB Division Ministry of Health and Family Welfare, 2016; Vorster *et al.*, 2015). Kortikosteroid jangka pendek dapat dipertimbangkan pada kasus pleuritis TB dengan keluhan sistemik yang berat (misal demam, malaise, nyeri pleuritik hebat) lebih dari 2 minggu setelah inisiasi OAT atau torakosentesis terapeutic (Jeon, 2014). Prednison 80 mg/hari dapat diberikan pada kasus tertentu tersebut hingga keluhan berkurang, dilakukan *tapering off* bila diberikan lebih dari 14 hari (Wesnawa, 2016).

Komplikasi

1. Empiyema

Empiyema TB jarang terjadi, namun apabila terjadi maka hal itu menunjukkan adanya infeksi kronis TB pleura yang aktif. Empiyema ditandai dengan cairan purulen dan neutrofil dominan. Empiyema terjadi karena progresivitas pleuritis TB, ekspansi langsung infeksi TB ke rongga pleura melalui kelenjar limfe atau fokus subdiafragma atau hematogen. Kebanyakan empiyema akan menyisakan penebalan, kalsifikasi dan jaringan parut pada pleura. Empiyema tersebut dapat menjadi lebih rumit apabila terjadi kebocoran melalui kulit empiyema neoesesitans (Vorster *et al.*, 2015). Prinsip pengobatannya adalah membersihkan rongga pleura dari empiyema dan mengobati infeksi TB. Tatalaksana pembedahan dapat diperlukan seperti pemasangan selang dada, torakotomi terbuka dan VATS (*video-assisted thorascopic surgery*).

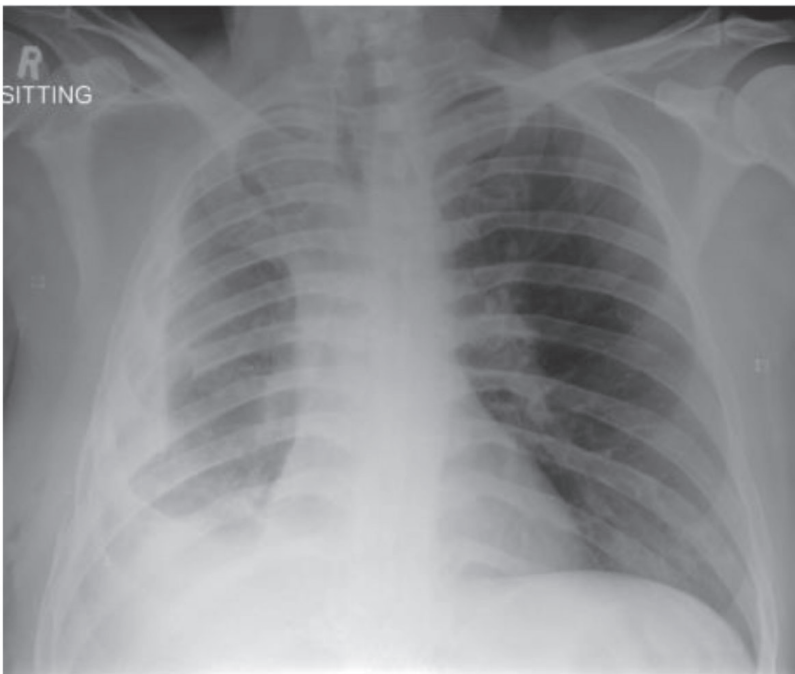
Pemberian adjuvan fibrinolitik streptokinase masih kontroversial sehingga tidak banyak dipakai (Reuter, 2009).

2. Pneumotoraks

Pneumotoraks spontan sekunder karena TB menandakan keterlibatan parenkim oleh proses infeksi yang berat dan dapat fistel bronkopleura dan empiyema (Vorster *et al.*, 2015). Beberapa kondisi dapat terjadi fluidopneumotoraks atau pyopneumotoraks.

3. Fibrosis pleura/fibrotoraks

Berupa penebalan pleura karena efusi pleura TB, terjadi pada 5–55% kasus setelah 6–12 bulan pengobatan TB. Fibrosis pleura yang tebal (≥ 10 mm) dapat berdampak klinis yang kronis (nyeri dada, sesak, gangguan faal paru) serta morbiditas (Vorster *et al.*, 2015). Penebalan pleura dapat berkurang selama perjalanan waktu pengobatan OAT, bahkan setelah 24 bulan pengobatan dan beberapa tanpa keluhan. Torakosentesis berulang dan pemberian kortikosteroid tidak memberikan perubahan derajat penebalan pleura (Jeon, 2014).



Gambar 19.3 Fibrotoraks sebagai komplikasi pleuritis TB (Vorster *et al.*, 2015).

Monitoring

Foto rontgen dada pasca pungsi tidak rutin dilakukan kecuali didapatkan keluhan yang memberat (Saguil *et al.*, 2014). Setelah menjalani program pengobatan selama 6 bulan, maka perlu monitoring pasien diantaranya secara klinis, radiologis dan bila memungkinkan secara mikrobiologis.

Prognosis

Efusi pleura karena TB dapat sembuh tanpa pengobatan, namun 50% pasien sering menjadi TB aktif di kemudian hari (Vorster *et al.*, 2015; Zhai *et al.*, 2016). Mortalitas pleuritis TB sebesar 6–8%. Prediktor mortalitas di antaranya HIV positif (OR: 24), protein pleura < 5 g/dl (OR:10) berhubungan dengan manutrisi atau hipoproteinemia dan usia tua (OR: 1,05) (Bielsa *et al.*, 2019).

RINGKASAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan dunia. Pleuritis TB merupakan manifestasi dari TB ekstraparu tersering. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang. Standar baku emas diagnosis pleuritis TB adalah isolasi *Mycobacterium tuberculosis* dari dahak, cairan pleura, atau spesimen biopsi pleura. Namun pemeriksaan ini sering sulit didapatkan. Terdapat beberapa pemeriksaan lain untuk membantu diagnosis pleuritis TB seperti analisis cairan pleura (limfosit dominan > 50%), tes ADA > 40 U/L, dan IFN- γ . Tata laksana pleuritis TB berupa pemberian kemoterapi OAT, pungsi pleura, pemasangan selang dada dan pemberian kortikosteroid pada beberapa kasus. Beberapa komplikasi dapat terjadi diantaranya empiyema, pneumotoraks, fluidopneumotoraks, pyopneumotoraks, dan fibrotoraks. Prognosis pleuritis TB baik bila diberikan tata laksana yang tepat dengan mortalitas yang rendah.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, A.N., Agarwal, R., Gupta, D., Dhooria, S. & Behera, D., 2015. Interferon gamma release assays for diagnosis of pleural tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Microbiol*, 53:2451–2459. <https://doi.org/10.1128/JCM.00823-15>

- Antonangelo, L., Faria, C.S. & Sales, R.K. 2019. Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management. *Expert Rev. Respir. Med*, 13:747–759. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1637737>
- Bielsa, S., Acosta, C., Pardina, M., Civit, C. & Porcel, J.M. 2019. Tuberculous Pleural Effusion: Clinical Characteristics of 320 Patients. *Arch. Bronconeumol*, 55:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.04.014>
- Gopi, A., Madhavan, S.M., Sharma, S.K. & Sahn, S.A. 2007. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*, 131:880–889. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2063>
- Initiative of Central TB Division Ministry of Health and Family Welfare, G. 2016. *Index-TB Guidelines: Guidelines on extra-pulmonary tuberculosis for India*. New Delhi: World Health Organization.
- Jeon, D. 2014. Tuberculous pleurisy: An update. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 76:153–159. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.76.4.153>
- Kohli, M., Schiller, I., Dendukuri, N. & Dheda, K. 2018. *Xpert® MTB / RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance (Review)*. *Cochrane Libr*. Diakses dari: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012768.pub2.www.cochranelibrary.com>
- Liam, C.K., Lim, K.H. & Wong, C.M.M. 2000. Differences in Pleural Fluid Characteristics, White Cell Count and Biochemistry of Tuberculous and Malignant Pleural Effusions. *Med J Malaysia*, 55:22–28.
- McGrath, E.E., Warriner, D. & Anderson, P.B. 2010. Pleural fluid characteristics of tuberculous pleural effusions. *Hear. Lung J. Acute Crit. Care*, 39:540–543. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2009.12.004>
- Porcel, J.M. 2016. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Ann. Transl. Med*, 4:4–10. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.07.23>
- Reuter, H. 2009. Pleural effusion and empyema in adult tuberculosis. Dalam *Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference*. hlm. 342–350. Disunting oleh Schaaf, H.S. & Zumla, A.I. London: Elsevier Inc. Diakses dari: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3988-4.00030-5>
- Ryan, H., Yoo, J. & Darsini, P. 2017. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2017:1–56. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001876.pub3>
- Saguil, A., Wyrick, K. & Hallgren, J. 2014. Diagnostic Approach to Pleural Effusion. *Am. Fam. Physician*, 90:99–104.
- Shaw, J.A., Diacon, A.H. & Koegelenberg, C.F.N. 2019. Tuberculous pleural effusion. *Respirology*, 24:962–971. <https://doi.org/10.1111/resp.13673>

- Shaw, J.A., Irusen, E.M., Diacon, A.H. & Koegelenberg, C.F. 2018. Pleural tuberculosis: A concise clinical review. *Clin. Respir. J*, 12:1779–1786. <https://doi.org/10.1111/crj.12900>
- Skouras, V.S. & Kalomenidis, I. 2016. Pleural fluid tests to diagnose tuberculous pleuritis. *Curr. Opin. Pulm. Med*, 22:367–377. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000277>
- Vorster, M.J., Allwood, B.W., Diacon, A.H. & Koegelenberg, C.F.N. 2015. Tuberculous pleural effusions: Advances and controversies. *J. Thorac. Dis*, 7:981–991. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.18>
- Wesnawa, M.A.D.P. 2016. Diagnosis dan Tatalaksana Pleuritis Tuberkulosis. *CDK*, 240(43):341–345.
- Zhai, K., Lu, Y. & Shi, H.Z. 2016. Tuberculous pleural effusion. *J Thorac Dis*, 8:E486–E494. <https://doi.org/10.5152/ttd.2014.001>.

Tuberkulosis Milier

*Alfian Nur Rosyid, Prastuti Astawulaningrum &
Arina Dery Puspitasari*

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan dunia. Sepertiga populasi dunia diperkirakan terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (infeksi TB laten) dan 10% dari orang-orang ini akan berkembang menjadi TB aktif dalam hidup mereka (Dheda *et al.*, 2015). TB milier adalah TB aktif yang memiliki gambaran patologi dan radiologi berupa mikronodul pada parenkim paru dan organ lain (Al-Jahdali *et al.*, 2000; Ray *et al.*, 2013).

Diagnosis TB Milier sulit ditegakkan. Adanya gambaran klinis demam, anoreksia, berat badan turun, lemah dan batuk disertai gambaran radiologi (foto rontgen atau CT-scan dada) mikronodul difus bilateral disertai adanya temuan mikrobiologi *Mycobacterium tuberculosis* dari cairan tubuh atau histopatologi granuloma dari biopsi jaringan atau perbaikan klinis radiologis setelah pemberian obat anti TB (Mert *et al.*, 2001; Sharma *et al.*, 2012; Wakamatsu *et al.*, 2018).

Terapi Obat Anti TB (OAT) segera diberikan setelah diagnosis ditegakkan. Pemberian OAT selama 9–12 bulan sesuai dengan riwayat pengobatan dan pola resistansi OAT. Kortikosteroid hanya diberikan pada kasus TB milier tertentu (Dheda *et al.*, 2015; Mert *et al.*, 2001; Ray *et al.*, 2013). Mortalitas TB Paru cukup tinggi karena berhubungan dengan terlambatnya pengobatan, HIV, malnutrisi, dan faktor prognostik lainnya (Mert *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2007).

DEFINISI TB MILIER

Tuberkulosis (TB) milier adalah penyakit klinis TB yang mematikan, berupa penyebaran hematogen *Mycobacterium tuberculosis*. TB milier adalah kelainan patologis yang menggambarkan granuloma berukuran biji millet (1-2 mm) di berbagai organ yang terserang. Istilah “milier” pertama kali dibuat oleh John Jacobus Manget pada tahun 1700, beliau menyamakan tampilan paru yang terlibat menyerupai biji millet, dengan permukaannya ditutupi dengan nodul putih kecil yang tegas (Ray *et al.*, 2013). Istilah TB milier pada awalnya adalah kelainan patologis dan kemudian diketahui dari gambaran radiologis. Saat ini istilah TB milier dipakai untuk menunjukkan semua bentuk TB hematogen yang progresif dan tersebar luas. Istilah ini juga dapat digunakan secara lebih luas (dan secara tidak benar) oleh beberapa orang untuk menunjukkan keterlibatan di banyak tempat, terlepas dari apakah penyakit muncul dengan gambaran radiografi klasik atau karakteristik nodular patologis dari penyebaran hematogen. TB milier dapat muncul sebagai akibat dari infeksi primer progresif atau melalui reaktivasi fokus laten dengan penyebaran selanjutnya melalui aliran darah (Mert *et al.*, 2017).

EPIDEMIOLOGI

Epidemiologi tuberkulosis milier (TB) berubah seiring penggunaan kemoterapi kanker, obat immunosupresi, peningkatan kasus HIV, hemodialisis, transplantasi organ, dan pola imigrasi (Ray *et al.*, 2013). Laporan dunia tentang epidemiologi ini telah dikeluarkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) (World Health Organization, 2019). TB Milier menyumbang 1–2% dari semua kasus TB HIV negatif (Mert *et al.*, 2017), 20% kasus TB ekstraparu dengan angka kematiannya yang tinggi yaitu 18–30% meskipun terapi telah optimal (Ray *et al.*, 2013).

PATOGENESIS

TB milier terjadi karena penyebaran limfo-hematogen masif dari *M. tuberculosis* dari fokus paru atau ekstraparu dan embolisasi ke lapisan pembuluh darah dari berbagai organ. Organ yang paling sering terlibat adalah hati, limpa, sumsum tulang, paru, dan meningen. Distribusi pada beberapa organ ini karena memiliki banyak sel fagosit dalam dinding

sinusoidalnya. Aktivasi ulang dapat terjadi pada infeksi primer atau reaktivasi fokus yang tidak aktif (Ray *et al.*, 2013).

PENEGAKAN DIAGNOSIS

Gambaran klinis penyakit TB milier tidak bersifat diagnostik. Diagnosis pasti berdasarkan temuan radiologis, histologis, dan mikrobiologis (Mert *et al.*, 2017). TB milier didiagnosis dengan adanya infiltrasi difus milier pada radiografi dada atau *High Resolution Computed Tomography* (HRCT), atau bukti tuberkulosis milier di banyak organ pada laparotomi, operasi terbuka, atau otopsi. Gambaran klinis dan anatomi perlu dikonfirmasi secara bakteriologi, histopatologi, dan/atau respons membaik dengan pemberian obat antituberkulosis. Diagnosis sering sulit ditemukan, dan investigasi yang lebih invasif sering diperlukan (Ray *et al.*, 2013).

1. Anamnesis

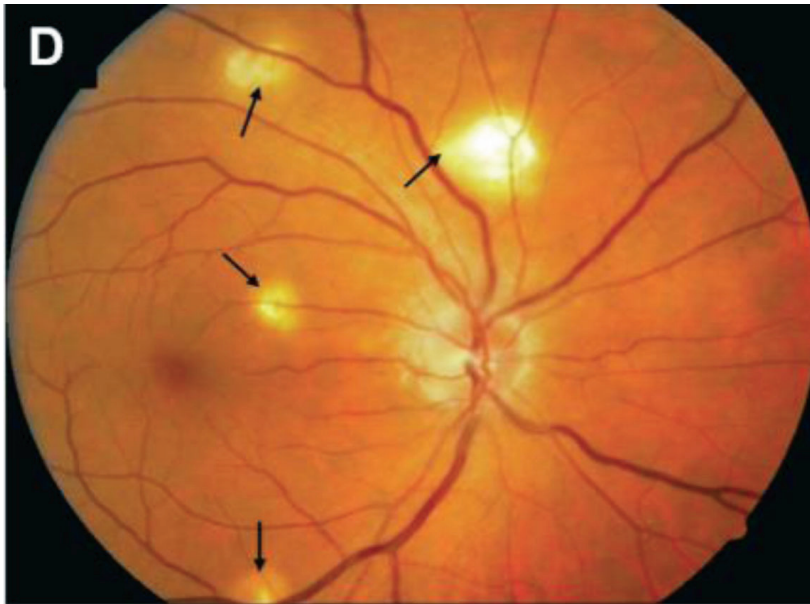
Pasien mengeluhkan demam beberapa minggu (*prolong fever*), anoreksia, penurunan berat badan, kelelahan, dan batuk sering terjadi. Peningkatan suhu pada pagi setiap hari dilaporkan memiliki karakteristik TB milier dan keringat di malam hari adalah hal biasa (Ray *et al.*, 2013). Keluhan yang tersering dialami pasien adalah demam (72%), disertai berat badan turun, batuk kering, lemah badan, keringat malam, sesak dan berdahak (Al-Jahdali *et al.*, 2000).

Beberapa faktor risiko TB milier diantaranya Diabetes Melitus, riwayat TB sebelumnya, penyakit hati, gagal ginjal kronis, penggunaan terapi immunosupresif, keganasan, HIV (Al-Jahdali *et al.*, 2000), post-gastrektomi, malnutrisi, alkoholik, hemodialisis, transplantasi organ, gangguan jaringan konektif, *post-partum*, dan silikosis. Beberapa tindakan dapat menyebabkan terjadinya TB Milier di antaranya kateter urine, *shockwave* litotripsi ekstrakorporeal, penggantian katup jantung, dan terapi intravesical BCG (*Bacille Calmette-Guerin*) pada kanker kantong kemih (Sharma *et al.*, 2012).

2. Pemeriksaan Fisik

Beberapa organ dapat mengalami kelainan diantaranya hepatomegali, splenomegali, limfadenopati (Al-Jahdali *et al.*, 2000), ascites atau kelainan neurologis (Sharma *et al.*, 2012). Selain itu bisa didapati tuberkuloma pada koroid dengan pemeriksaan funduskopi disertai midriatikum. Tuberkuloma terletak pada koroid berbentuk lesi bilateral, pucat, abu-abu

keputihan atau kekuningan, berukuran kurang dari seperempat diskus optikum dan terletak sekitar 2 cm dari nervus optik. Tuberkuloma ini sering didapati pada anak-anak. Adanya tuberkuloma koroid adalah tanda patonomonis pada TB milier sehingga pemeriksaan mata adalah direkomendasikan (Mert *et al.*, 2001; Sharma *et al.*, 2012).



Gambar 20.1 Tuberkuloma koroid (Sharma *et al.*, 2012).

3. Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan Darah

Beberapa kelainan didapatkan namun tidak spesifik dalam mendiagnosis TB milier. Di antara kelainan tersebut termasuk anemia, leukositosis, neutrofilia, limfositosis, monositosis, trombotosis, leukopenia limfopenia, trombositopenia, peningkatan LED (laju endap darah), peningkatan CRP (*C-reactive protein*). Kelainan kimia klinik juga bisa didapati namun tidak khas, seperti hiponatremia, hipoalbumin, hiperkalsemia, hipofosfatemia, hiperbilirubin, peningkatan serum transaminase, dan peningkatan ferritin serum (Sharma *et al.*, 2012).

- b. Skin Test Mantoux/Tuberkulin sering positif (> 10 mm) pada TB milier (20–70%) dibandingkan TB paru dan ekstraparu lainnya.

Hasil positif tidak mengindikasikan adanya TB aktif (Sharma *et al.*, 2012).

c. Mikrobiologi

Pemeriksaan mikrobiologi hapusan BTA (batang tahan asam), *gene Xpert* dan Kultur M.tb dari sampel sputum tetap harus dilakukan. Isolasi *Mycobacterium tuberculosis* dari darah, sumsum tulang, dan biopsi hati (Wang *et al.*, 2007), sputum adalah penegakan diagnosis pasti pada TB milier (Mu & Wang, 2010). Pasien sering tidak bisa berdahak sering menyebabkan sulitnya penegakan diagnosis. Pemeriksaan sensitivitas obat TB juga dilakukan menyertai kultur M.tb (Sharma *et al.*, 2012).

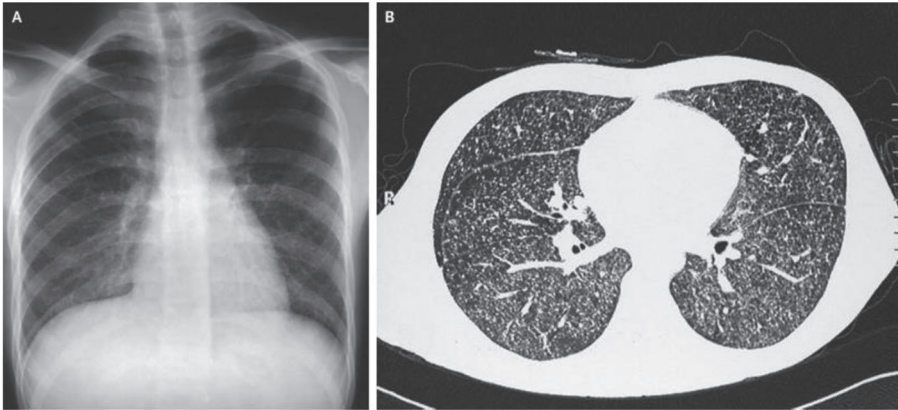
d. IGRA (*interferon gamma release assay*) dari darah berguna pada anak-anak, pasien yang telah mendapat vaksin BCG, dan pasien HIV/AIDS. Pemeriksaan ini tidak dapat membedakan TB laten dan TB aktif. Namun hasil IGRA negatif dapat menyingkirkan diagnosis TB. Harganya yang relatif mahal menyebabkan tidak diindikasikan rutin pada pasien curiga TB (Sharma *et al.*, 2012).

e. Histologi

Temuan granuloma pada jaringan (liver, paru, tulang) kadang diperlukan untuk menegakkan diagnosis (Mert *et al.*, 2001). Gambaran histopatologis khas TB milier adalah tuberkel (granuloma) berukuran ≥ 2 mm pada ≥ 2 organ yang tidak berdekatan (Ray *et al.*, 2013).

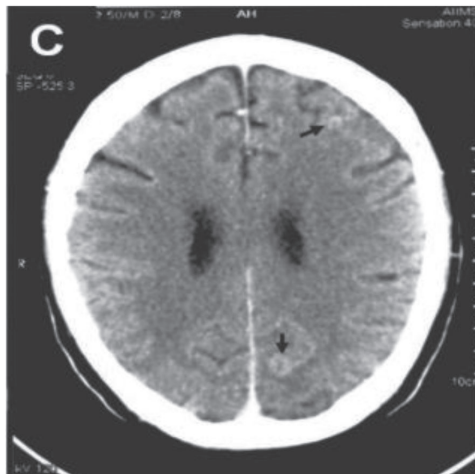
f. Pencitraan

Gambaran foto rontgen milier sering menjadi tanda awal adanya TB milier (Sharma *et al.*, 2012). Foto rontgen dada didapatkan gambaran nodul kecil difus bilateral (Mu & Wang, 2010). Gambaran foto ini dapat juga ditemukan pada histoplasmosis, sarkoidosis, pneumokoniosis, kanker bronkoalveolar, siderosis paru, dan metastase kanker dari tiroid, ginjal, trofoblas, serta sarkoma (Furqan & Butler, 2010).

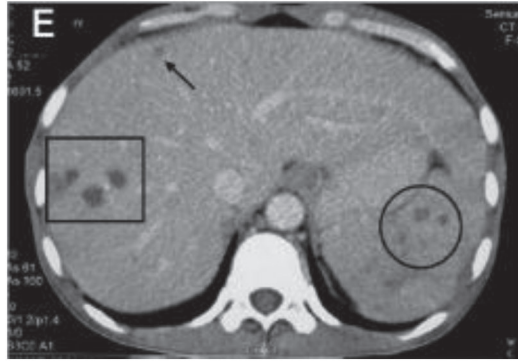


Gambar 20.2 Pencitraan pada TB Milier (A) Foto rontgen dada, (B) CT-scan dada (Mu & Wang, 2010).

Gambaran CT-scan resolusi tinggi (HRCT, *high resolution computed tomography*) dada didapatkan nodule milier 1–3 mm yang tersebar rata pada parenkim paru, permukaan pleura, dan bronkovaskuler (Mu & Wang, 2010). Kelainan ekstraparu pada TB milier dideteksi menggunakan USG (ultrasonografi), CT-scan, atau MRI (*magnetic resonance imaging*) (Sharma *et al.*, 2012). Pasien TB milier dapat mengalami kelainan neurologis dan didapati meningitis TB dan tuberkuloma otak (Sharma *et al.*, 2012).



Gambar 20.3 Tuberkuloma otak (tanda panah hitam) dan meningitis TB (Sharma *et al.*, 2012).



Gambar 20.4 Lesi Milier pada Hati (kotak dan panah hitam) dan Limpa (lingkaran) pada pasien TB Milier (Sharma *et al.*, 2012).

Terdapat perbedaan antara pasien TB milier pada HIV positif dan negatif. Tabel 20.1 berikut merangkum perbedaan tersebut.

Tabel 20.1 Perbedaan TB Milier pada HIV positif dan negatif

Variabel	TB Milier pada HIV positif	TB Milier pada HIV negatif
Epidemiologi	50% kasus TB Ekstraparu	20% kasus TB Ekstraparu
Manifestasi klinis		
- Lesi kulit	Lebih sering	Jarang
- Limfadenopati perifer	Lebih sering	Kadang
- Tuberkuloma koroid	Lebih sering	Kadang
- Klinis atipikal (Milier TB kriptik, ARDS, AKI)	Sering dan sulit dibedakan dengan ARDS karena pneumonia bakterial atau PCP (<i>Pneumonitis Carinii Pneumonia</i>)	Jarang
Pencitraan		
- Limfadenopati toraks, abdomen	Sering	Jarang
- Keterlibatan organ ekstratoraks	Lebih sering (abses hati, lien, prostat. kasus jantung jarang)	Sering
Diagnosis		
Hapusan Sputum BTA	Jarang positif	Sering positif
Terapi		
IRIS (Immune reconstitution inflammatory syndrome)	Sering	Jarang
Interaksi Obat	Sering OAT dan ARV	Jarang
Kambuh setelah pengobatan	Sering	Jarang

Keterangan: OAT = Obat Antituberkulosis, ARV = Anti Retro Viral (Sharma *et al.*, 2012)

Diagnosis TB Milier berdasarkan gambaran klinis mendukung TB milier ditambah gambaran radiologi (foto rontgen atau CT-scan dada) disertai adanya (1) temuan mikrobiologi: *smear* sputum BTA positif dan atau kultur M.tb dari cairan tubuh (sputum, *broncho-alveolar lavage*, cairan pleura, urine, dan aspirat sumsum tulang, (2) identifikasi histopatologi granuloma dari biopsi paru, pleura atau sumsum tulang, atau (3) perbaikan klinis radiologis setelah pemberian obat anti TB (Wakamatsu *et al.*, 2018).

Terapi

1. Pemberian OAT (Obat Antituberkulosis)
TB milier diklasifikasikan sebagai TB paru karena lesi berada pada parenkim. Pemberian OAT segera diberikan dengan memperhatikan riwayat pengobatan sebelumnya dan pola resistansi OAT (Ray *et al.*, 2013). Pada pasien kasus baru, OAT diberikan kategori 1 yang mengandung rifampisin, isoniazid, etambutol dan pyrazinamid selama 2 bulan fase intensif dan dilanjutkan 10 bulan fase lanjutan rifampisin dan isoniazid (Mert *et al.*, 2001). Pasien TB milier kasus baru diberikan OAT 9–12 bulan pengobatan (Mu & Wang, 2010).
2. Pemberian kortikosteroid masih kontroversial. Obat ini direkomendasikan pada pasien TB milier yang disertai meningitis TB, ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) (Mert *et al.*, 2001), efusi perikard luas, IRIS, nefritis imun kompleks, dan insufisiensi adrenal (Sharma *et al.*, 2012). Kortikosteroid mengurangi inflamasi dan meningkatkan *outcome* pasien TB. Kortikosteroid dapat menurunkan kematian dan defisit neurologis pada meningitis TB (Dheda *et al.*, 2015).

Monitoring

Keluhan klinis pasien TB milier setelah diberi OAT akan membaik dalam 3 minggu atau lebih. Perbaikan foto rontgen terlihat setelah 10–19 minggu inisiasi terapi OAT (Mert *et al.*, 2001). Pemeriksaan fungsi hati secara rutin tidak direkomendasikan, kecuali pasien dengan risiko hepatotoksik (alkoholik, hepatitis virus kronis, dan hamil) (Dheda *et al.*, 2015).

Komplikasi

Komplikasi yang mungkin terjadi sebagaimana dijelaskan oleh Mert *et al.* (2001) dan Sharma *et al.* (2012) sebagai berikut.

1. Kelainan saraf pusat (kejang, hidrocefalus).
2. ARDS.
3. Pneumotoraks, pneumomediastinum, dan empyema.
4. Anemia.
5. Perforasi usus.
6. Perikarditis disertai atau tanpa efusi perikard, henti jantung mendadak.
7. Aneurisma aorta.
8. *Cholestatic jaundice*.

Pencegahan

Vaksin BCG adalah satu-satunya vaksin yang disetujui untuk mencegah TB dan dilaporkan memberikan perlindungan tingkat sedang terhadap bentuk TB berat (meningitis TB dan TB milier) pada bayi dan anak kecil. WHO merekomendasikan pemberian satu dosis vaksin BCG kepada semua bayi setelah lahir di negara dengan beban TB yang tinggi sebagai bagian dari program imunisasi anak. Di negara dengan beban TB yang rendah, pemberian vaksin BCG terbatas pada neonatus dan bayi dalam kelompok risiko tinggi yang diketahui, atau untuk anak yang lebih tua yang tes kulitnya negatif terhadap infeksi TB (World Health Organization, 2019).

Prognosis

Kematian pada kasus TB milier dilaporkan bervariasi antara 20–30% (Al-Jahdali *et al.*, 2000; Ray *et al.*, 2013). Mortalitas berhubungan dengan usia tua, gangguan kesadaran karena meningitis TB, terlambat atau tidak mendapatkan terapi OAT, HIV/AIDS (Mert *et al.*, 2001), hipoalbumin, hiperbilirubin, gagal ginjal kronis (Wang *et al.*, 2007), dan peningkatan BUN (Wakamatsu *et al.*, 2018).

RINGKASAN

TB Milier termasuk TB Paru karena mikronodul ditemukan pada parenkim paru. Diagnosis ditegakkan berdasarkan keluhan demam kronis, berat badan turun, anoreksia, dan batuk tidak produktif. Gambaran radiologi foto rontgen dan CT-scan didapatkan mikronodul difus bilateral. Diagnosis TB Milier secara klinis radiologis dan ditemukan M.tb dari cairan tubuh dan biopsi jaringan granuloma. Terapi OAT 9–12 bulan diberikan segera setelah diagnosis ditegakkan. Kortikosteroid hanya diberikan pada beberapa kasus, seperti TB milier disertai meningitis TB. Mortalitas TB milier sampai 30% kasus TB.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Jahdali, H.H., Al-Zahrani, K., Amene, P., Memish, Z., Al-Shimemeri, A., Moamary, M. & Alduhaim, A. 2000. Clinical aspects of miliary tuberculosis in Saudi adults. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 4:252–255.
- Dheda, K., Barry, C.E., Maartens, G., Town, C. & Town, C. 2015. Tuberculosis. *Lancet*, 6736:1–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00151-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00151-8)
- Furqan, M. & Butler, J. 2010. Miliary pattern on chest radiography: TB or not TB? *Mayo Clin. Proc.* 85:108. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0523>
- Mert, A., Arslan, F., Turan, D., Pehlivanoglu, F., Sengoz, G., Dokmetas, I., Komur, S., Kurtaran, B., Demirdal, T., Sipahi, O.R., Batirel, A., Parlak, E., Tekin, R., Balkan, I.I., Hayran, O. & Ceylan, B. 2017. Miliary tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*, 96:1–7.
- Mert, A., Bilir, M., Tabak, F., Ozaras, R., Ozturk, R., Senturk, H., Aki, H., Seyhan, N., Karayel, T. & Aktuglu, Y. 2001. Miliary tuberculosis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology*, 6:217–224. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2001.00328.x>
- Mu, X.D. & Wang, G.F. 2010. Miliary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 363:1059. <https://doi.org/10.1056/NEJMicm1001480>
- Ray, S., Talukdar, A., Kundu, S., Khanra, D. & Sonthalia, N. 2013. Diagnosis and management of miliary tuberculosis : current state and future perspectives. *Ther. Clin. Risk Manage*, 9:9–26.
- Sharma, S.K., Mohan, A. & Sharma, A. 2012. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J. Med. Res*, 135:703–730.

- Wakamatsu, K., Nagata, N., Kumazoe, H., Honjyo, S., Hara, M., Nagaoka, A., Noda, N., Okamura, K., Kawatoko, K., Ose, M., Yamada, E., Akasaki, T., Maki, S., Ise, S., Izumi, M. & Kawasaki, M. 2018. Prognostic factors in patients with miliary tuberculosis. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis*, 12:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2018.07.001>
- Wang, J.Y., Hsueh, P.R., Wang, S.K., Jan, I.S., Lee, L.N., Liaw, Y.S., Yang, P.C. & Luh, K.T. 2007. Disseminated tuberculosis: A 10-year experience in a medical center. *Medicine (Baltimore)*, 86:39–46. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318030b605>
- World Health Organization. 2019. *Global Tuberculosis Resport 2019*. Prancis: World Health Organization.

Tuberculosis Multidrug Resistant (TB-MDR)

Soedarsono

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini menyebar ketika pasien TB paru menularkan bakteri lewat udara, baik saat batuk, bicara, dan bersin. *M. tuberculosis* dapat menginfeksi paru dan juga dapat menginfeksi organ lain. Sekitar seperempat populasi dunia diperkirakan terinfeksi oleh *M. tuberculosis* dan berisiko berkembang menjadi penyakit TB (WHO, 2019). TB paru tergolong *air borne disease* yaitu penyakit yang ditularkan melalui udara dan merupakan kasus tertinggi di antara TB organ lain dengan tingkat mortalitas tinggi (WHO, 2019).

Tuberkulosis masih menjadi isu global pada saat ini. WHO pada tahun 2018 memperkirakan terdapat 10 juta kasus TB dan 1,2 juta kematian akibat TB di dunia (WHO, 2019). TB resistan obat (RO) semakin menjadi perhatian seiring dengan makin banyak ditemukan kasusnya di berbagai dunia terutama di negara dengan beban TB yang tinggi. Kombinasi obat TB lini pertama, yaitu rifampisin (RIF), isoniazid (INH), pirazinamid (PZA), dan etambutol (EMB) dengan atau tanpa streptomisin merupakan paduan standar dalam pengobatan TB sensitif obat (TB-SO). TB *multidrug resistant* (MDR) adalah TB yang resistan terhadap minimal RIF dan INH, dua obat anti-TB (OAT) lini pertama yang paling poten (WHO, 2010). Tuberkulosis

extensively drug-resistant (TB-XDR) adalah TB yang resistan terhadap minimal RIF dan INH dari golongan OAT lini pertama dengan tambahan resistan terhadap fluorokuinolon dan minimal salah satu dari 3 obat injeksi lini kedua (amikasin, kanamisin, kapreomisin) yang merupakan OAT lini kedua. Pasien TB-XDR hanya mendapat pilihan pengobatan dengan obat yang lebih toksik, lebih mahal dan kurang efektif karena telah terdapat resistansi terhadap OAT lini pertama dan lini kedua. Diagnosis dan pengobatan TB-RO yang tertunda menyebabkan periode penularan yang lebih lama dan timbulnya kasus baru TB-RO lebih banyak (CDC, 2013).

Secara global diperkirakan terdapat 484.000 kasus TB-MDR dengan angka kematian sebesar 214.000 kasus. Kasus TB-MDR di Indonesia berdasarkan WHO *Global TB Report 2019* berada di ranking ke-5 di dunia dengan jumlah 24.000 kasus yang berasal dari 2,4% kasus baru dan 13% kasus pengobatan ulang. Angka keberhasilan pengobatan TB-MDR secara global dilaporkan sebesar 56% (WHO, 2019), sedangkan angka keberhasilan pengobatan TB-RO di Indonesia berdasarkan laporan triwulan 1–3 tahun 2017 berkisar 42% (Ditjen P2P, 2019).

Diagnosis dan pengobatan yang cepat serta adekuat sangat diperlukan untuk mencegah transmisi TB-MDR. Pengobatan TB MDR yang adekuat diperlukan untuk meningkatkan kesembuhan. Pengobatan TB-MDR memiliki banyak tantangan, yaitu OAT lini kedua yang mendominasi dalam paduan pengobatan bersifat lebih toksik, mahal, dan memerlukan durasi yang lebih lama. Beberapa masalah aspek non medis seperti sosial, ekonomi, dan psikologi seringkali menjadi kendala kesinambungan pengobatan. WHO telah beberapa kali memperbarui pedoman pengobatan TB-RO, yaitu buku pedoman tahun 2006, 2011, 2016 dan terakhir 2019. Buku pedoman tahun 2016 merekomendasikan paduan jangka pendek (*shorter regimen*) dan paduan jangka panjang (*individual regimen*) berdasar kondisi tertentu (WHO, 2016), dan buku pedoman paling akhir tahun 2019 dikeluarkan rekomendasi paduan jangka pendek yang terdiri dari semua obat oral serta perubahan pengelompokan obat TB RO untuk membuat paduan jangka panjang (WHO, 2019).

DEFINISI DAN ETIOLOGI

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis complex*, yang terdiri dari *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti*, dan *M. pinnipedii* (Kebede,

2019). TB-RO disebabkan oleh *M. tuberculosis* yang mengalami resistansi terhadap salah satu atau lebih OAT lini pertama dan dapat juga terhadap salah satu atau lebih OAT lini kedua. Resistansi ini dapat disebabkan karena pengobatan yang tidak adekuat (Seddon *et al.*, 2012).

Terdapat 5 kategori resistensi terhadap obat anti TB dengan definisi sebagai berikut, sebagaimana yang dijelaskan oleh WHO (2001), WHO (2008), dan Kemenkes RI (2014).

1. *Mono-resistance*: resistan terhadap salah satu OAT lini pertama.
2. *Poly-resistance*: resistan terhadap lebih dari satu OAT lini pertama, tetapi tidak resisten terhadap INH dan RIF secara bersama-sama.
3. *Multidrug-resistance* (MDR): resistan terhadap sekurang-kurangnya INH dan RIF. Secara singkat MDR-TB adalah resistansi terhadap INH dan RIF secara bersama dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain.
4. *Extensively drug-resistance* (XDR): selain MDR-TB, juga terjadi resistansi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon sebagai OAT lini kedua, dan sedikitnya salah satu dari OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, kanamisin, dan amikasin).
5. TB resistan rifampisin (TB RR): resistan terhadap rifampisin yang terdeteksi dengan menggunakan metode fenotipe atau genotipe dengan atau tanpa resistan OAT lainnya.

EPIDEMIOLOGI

World Health Organization memperkirakan terdapat 10 juta kasus TB dengan 1,2 juta kasus kematian di dunia pada tahun 2018. Rata-rata terdapat 130 kasus baru per 100.000 populasi di dunia. Sekitar seperempat populasi di dunia yang terinfeksi *M. tuberculosis* dan berisiko berkembang menjadi penyakit TB aktif. Secara global, diperkirakan terdapat 484.000 kasus TB MDR dengan 214.000 kematian pada tahun 2018. Kasus TB RO di Indonesia berada di ranking ke-5 di dunia pada tahun 2018 dengan jumlah 24.000 kasus yang berasal dari 2,4% kasus baru dan 13% kasus pengobatan ulang. Angka keberhasilan pengobatan TB-MDR secara global pada tahun 2018 dilaporkan sebesar 56% (WHO, 2019), sedangkan angka keberhasilan pengobatan TB RO berdasarkan laporan triwulan 1-3 tahun 2017 sebesar 42% (Ditjen P2P, 2019). Masalah lain adalah menyangkut rendahnya pasien TB RO yang telah terdiagnosis namun tidak diikuti atau menerima pengobatan. Di tingkat global angka *enrollment* ini 84% (WHO, 2019), sedangkan di Indonesia sendiri rata-rata angka *enrollment* dari tahun ke tahun (2009–2018)

adalah 67% (Ditjen P2P, 2019). Data pasien TB-RO di RSUD Dr. Soetomo menunjukkan bahwa jumlah pasien TB-RO terkonfirmasi tahun 2009–2018 adalah 1.316 kasus, dan pasien yang bersedia diobati adalah 1.072 atau rata-rata *enrollment rate* sebesar 78,4%. Persentase hasil pengobatan TB-RO adalah sukses pengobatan 42,9%, *loss to follow-up* 37%, gagal pengobatan 1,7%, dan meninggal 12% (Poli TB-MDR RSUD Dr. Soetomo, 2019).

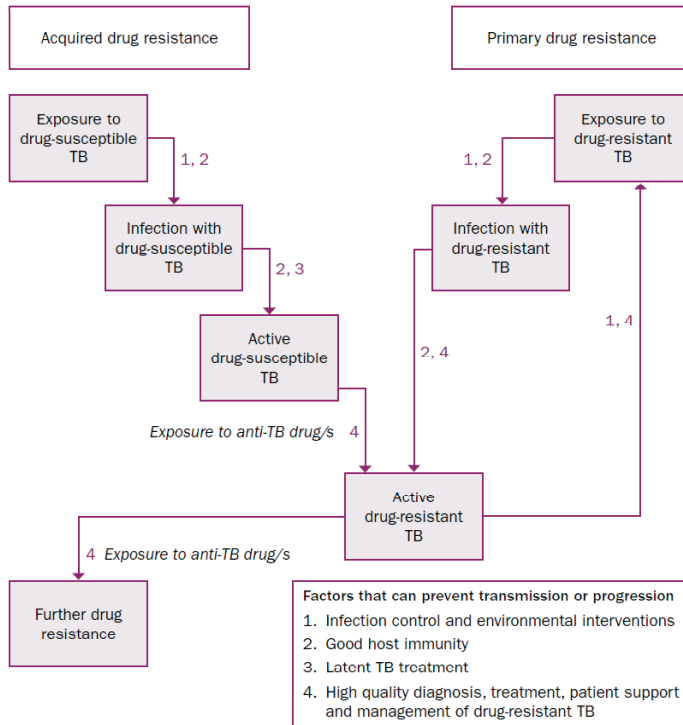
PATOGENESIS

Patogenesis TB RO sama dengan pada TB sensitif obat. Infeksi oleh *M. tuberculosis* dapat bersifat aktif atau laten. Infeksi aktif ditandai dengan berbagai macam struktur granulomatosa yang termasuk banyaknya bakteri, lesi nekrotik (*caseating*), dan likuifaksi sentral. Mekanisme perkembangan lesi granulomatosa adalah dari partikel kecil dan aerosol dari *M. tuberculosis* yang mencapai alveoli melalui inhalasi kemudian menjalar ke jaringan dengan bantuan makrofag membentuk agregasi dengan sel imun (Kebede, 2019).

Infeksi terjadi ketika seseorang menghirup *droplet nuclei* yang mengandung *M. tuberculosis* yang kemudian mencapai alveoli paru. *M. tuberculosis* ini dicerna oleh makrofag alveolar; sebagian besar dihancurkan atau dihambat. Sejumlah kecil dapat berkembang biak secara intraseluler dan dilepaskan ketika makrofag mati. *M. tuberculosis* yang *survive* dapat menyebar melalui saluran limfatik atau aliran darah ke jaringan dan organ yang lebih jauh (termasuk area tubuh yang mana kuman TB paling mungkin berkembang seperti puncak paru, kelenjar getah bening regional, ginjal, otak, dan tulang). Proses diseminasi ini tergantung pada sistem kekebalan respons sistemik individu masing-masing (CDC, 2013).

Pada sisi pandang lain, TB-RO dapat berkembang dalam dua cara yang berbeda, yaitu resistansi primer dan resistansi sekunder. Resistansi primer terjadi pada pasien yang belum pernah mendapat pengobatan OAT yang terpajan *M. tuberculosis* strain resistan. Resistansi sekunder atau *acquired resistance* berkembang selama mendapat pengobatan TB, baik karena pasien diobati dengan paduan yang tidak adekuat, tidak minum obat sesuai standar yang ditentukan, maupun karena kondisi lain seperti malabsorpsi obat atau interaksi obat-obat yang menyebabkan kadar obat dalam serum yang rendah (CDC, 2013).

Gambar 21.1 menunjukkan jalur perkembangan TB RO. Panah menunjukkan perkembangan pada kedua jalur. Angka menunjukkan faktor



Gambar 21.1 Dua Jalur TB-RO (WHO, 2014).

yang dapat mencegah penularan dan progres perkembangan TB-RO (WHO, 2014). Secara komprehensif, WHO menjelaskan terjadinya TB RO sekunder ini dapat disebabkan 3 aspek yaitu provider kesehatan, obat, dan pasien. Tabel 21.1 berikut dapat menjelaskan secara rinci faktor dari masing-masing aspek tersebut sebagai penyebab terjadinya TB-RO.

World Health Organization merekomendasi pemeriksaan uji resistansi rifampisin dan atau isoniazid terhadap kelompok pasien berikut ini pada saat mulai pengobatan yang dijelaskan oleh Kemenkes RI (2014) sebagai berikut.

1. Semua pasien dengan riwayat OAT. TB RO banyak didapatkan pada pasien dengan riwayat gagal pengobatan.
2. Semua pasien dengan HIV yang didiagnosis TB aktif khususnya mereka yang tinggal di daerah dengan prevalensi sedang atau tinggi TB resistan obat.
3. Pasien dengan TB aktif setelah terpajan dengan pasien TB RO.

Tabel 21.1 Faktor yang Memengaruhi Hasil Pengobatan TB yang Buruk

Provider Kesehatan: Pengobatan yang Tidak Sesuai	Obat: Ketersediaan/ Kualitas yang Tidak Adekuat	Pasien: Pengambilan Obat yang Tidak Adekuat atau Respons Pengobatan
Pedoman yang tidak tepat	Kualitas obat yang buruk	Informasi yang kurang
Ketidakpatuhan terhadap pedoman	Tidak tersedianya obat-obat tertentu (persediaan yang habis atau gangguan dalam pengiriman)	Kepatuhan pengobatan yang kurang karena kendala sarana (transportasi, obat, dsb.)
Tidak ada pedoman	Kondisi penyimpanan yang buruk	Efek samping
Pelatihan yang buruk	Dosis kombinasi yang salah	Hambatan dari sisi sosial
Disintensif keuangan	Regulasi obat yang buruk	HIV
Edukasi pasien yang buruk		Diabetes mellitus
Tidak ada monitoring pengobatan		Nutrisi yang kurang
Manajemen efek samping obat yang buruk		Malabsorpsi
Dukungan pengobatan yang buruk		Penyalahgunaan obat
Program pengendalian TB yang tidak terorganisasi atau tidak dibiayai dengan baik		Kondisi kejiwaan

(WHO, 2014)

4. Semua pasien baru di daerah dengan kasus TB resistan obat primer > 3%.
5. WHO juga merekomendasi uji resistansi obat selama pengobatan berlangsung pada situasi berikut ini: pasien baru atau riwayat OAT dengan hapusan dahak BTA tetap positif pada akhir fase intensif maka sebaiknya melakukan hapusan dahak BTA pada bulan berikutnya. Jika hasil hapusan BTA tersebut masih positif maka biakan *M. tuberculosis* dan uji resistansi obat atau pemeriksaan Xpert MTB/RIF harus dilakukan.

Berdasarkan faktor risiko TB MDR, suspek TB MDR yang diberlakukan di Indonesia adalah pasien yang mempunyai gejala TB dengan salah satu dari 9 kriteria berdasarkan penjelasan Kemenkes RI (2014) sebagai berikut.

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 MDR.
9. Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak respons secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT (bila penegakan diagnosis awal tidak menggunakan *GeneXpert*).

PENULARAN

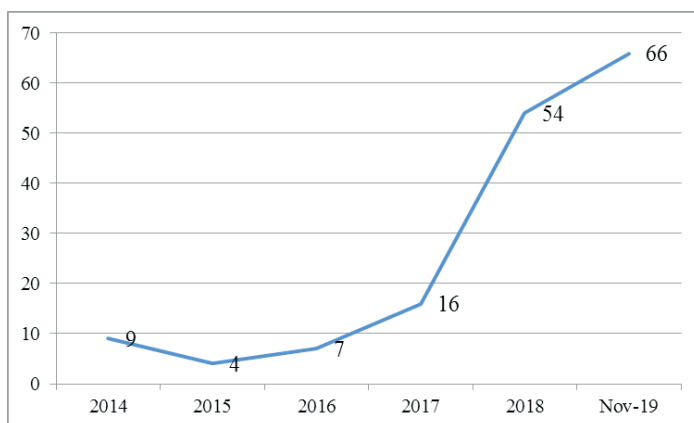
Proses penularan TB RO sama dengan pada penularan TB-SO (CDC, 2013). Proses penularan yang lebih infeksius antara strain TB-RO dan strain TB-SO masih menjadi perdebatan. Sejak tahun-tahun pertama kasus resistansi obat TB lini pertama dilaporkan, terdapat kontroversi berkaitan dengan daya penularan, virulensi, dan patogenisitasnya antara strain *M. tuberculosis* yang sensitif obat dan strain *M. tuberculosis* yang resistan obat. Teori bahwa bakteri yang resistan kurang patogenik banyak diterima pada dekade pertama pengobatan anti-TB. Mutasi yang berakibat timbulnya MDR, dan bila berpijak pada pemikiran efektivitas reproduksi dari suatu organism yang telah mengalami mutasi maka tipe ini lebih rendah daya transmisinya dibandingkan tipe sensitif obat (Barroso *et al.*, 2004). Pada tahun 1990 sebelumnya, laporan dari lembaga epidemi TB MDR pada pasien HIV bertentangan dengan teori tersebut. Proses penularan TB, terutama TB MDR tetap berlanjut menyebabkan penularan di antara petugas kesehatan, anggota keluarga, dan masyarakat umum (Pablos-Mendez *et al.*, 1998).

Beberapa pendapat menyatakan bahwa *M. tuberculosis* strain resistan obat memiliki kelemahan seperti berkurangnya virulensi dan penularan, setelah terjadi resistansi obat. Hal ini karena adanya *fitness cost* (Borrel & Gagneux, 2009). *Fitness* adalah pengukuran kemampuan organism untuk bertahan hidup, bereproduksi, dan ditularkan. Ada beberapa karakteristik

yang tercermin yaitu pertumbuhan dalam hospes, kemampuan untuk bertahan hidup terhadap *stressing* dari hospes dan lingkungan, dan kapasitas untuk menyebar dan mengatur tempat tinggal di hospes baru. Beberapa karakteristik ini dapat diukur di laboratorium, walaupun kontribusi yang tepat pada keberhasilan dari suatu bakteri di “dunia nyata” mungkin tidak jelas (Cohen *et al.*, 2003). Suatu uji komparasi menunjukkan bahwa strain MDR lebih tidak *fit* secara signifikan dibanding dengan strain yang sensitif. Secara *in vitro fitness* dari strain MDR menurun, tetapi strain ini tetap dapat menimbulkan kavitas dan berujung pada kematian pasien (Davies *et al.*, 2000). Hasil uji *in vitro* dari *fitness* mungkin tidak berpengaruh terhadap uji *in vivo* pada hewan coba atau terhadap suatu organisme untuk menyebabkan penyakit pada manusia. Mutasi spesifik resistansi obat akan diikuti dengan mutasi kompensasi yang akan meningkatkan kembali *fitness* organisme tersebut (Cohen *et al.*, 2003).

Blower & Geberding (1998) mengembangkan sebuah model transmisi yaitu mempertimbangkan efek dari *relative fitness* dari strain *drug-resistant* terhadap kesuksesan kebijakan pengobatan TB rekomendasi WHO. Analisis sensitivitas dari *relative fitness* menghasilkan tiga kemungkinan: (1) transmisibilitas untuk strain sensitif obat dan resistan adalah sama; (2) transmisibilitas untuk tipe resistansi lebih lambat karena adanya *putative fitness cost*; atau (3) transmisibilitas strain resistan faktanya lebih bagus (Cohen *et al.*, 2003).

Kasus TB MDR primer saat ini dilaporkan menunjukkan peningkatan, baik pada area dengan prevalensi HIV yang tinggi (Afrika



Gambar 21.2 Kasus TB-RO primer di RSUD Dr. Soetomo tahun 2014–November 2019 (Poli TB-MDR RSUD Dr. Soetomo, 2019)

Selatan: 55%) dan pada area dengan prevalensi HIV yang rendah (Shanghai, China: 60%, Latvia: 37%, Jepang: 45%). Penelitian dengan kluster molekuler melaporkan kasus TB MDR primer di Hongkong > 45% dari semua kasus TB MDR (Leung *et al.*, 2013). Kasus baru TB-RO atau TB-RO primer di RSUD Dr. Soetomo diketahui mengalami peningkatan dari tahun 2014–November 2019 seperti pada Gambar 21.2 berikut ini (Poli TB-MDR RSUD Dr. Soetomo, 2019).

MANIFESTASI KLINIS

Gejala klinis TB RO sama dengan pada TB SO, yaitu: batuk, haemoptisis, nyeri dada, sesak napas, dan gejala sistemik (demam, menggigil, keringat malam, kelelahan, anoreksia, penurunan berat badan). Selain efek sistemik dari TB-RO, mungkin ada manifestasi lebih lanjut, termasuk kelainan hematologis, hiponatremia, dan gangguan psikologis. Manifestasi hematologis yang paling umum termasuk peningkatan jumlah leukosit darah dan anemia. Peningkatan jumlah leukosit biasanya sedikit, tetapi reaksi leukemoid dan leukopenia dapat terjadi. Peningkatan jumlah monosit perifer darah dan eosinofil juga dapat terjadi (Health Department of Republic of South Africa, 2011).

Gejala klinis TB 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). Gejala respiratori: batuk \geq 2 minggu, batuk darah, sesak napas, nyeri dada. Gejala respiratori ini sangat bervariasi, dari mulai tidak ada gejala sampai gejala yang cukup berat tergantung dari luas lesi. Bronkus bila belum terlibat dalam proses penyakit, maka pasien mungkin tidak ada gejala batuk. Batuk yang pertama terjadi karena iritasi bronkus, dan selanjutnya batuk diperlukan untuk membuang dahak ke luar. Gejala sistemik: demam, malaise, keringat malam, anoreksia, dan berat badan menurun (PDPI, 2011).

DIAGNOSIS

Diagnosis TB RO ditegakkan berdasarkan pemeriksaan uji kepekaan obat dengan metode standar yang tersedia di Indonesia. Uji kepekaan obat ini bertujuan untuk menentukan ada atau tidaknya resistansi *M. tuberculosis* terhadap OAT. Pemeriksaan laboratorium untuk uji kepekaan *M.tuberculosis*

dilakukan dengan metode standar yang tersedia di Indonesia yaitu metode konvensional dan metode tes cepat (*rapid test*).

1. Metode konvensional

Menggunakan media padat (Lowenstein Jensen/LJ) atau media cair (MGIT); digunakan untuk uji kepekaan terhadap OAT lini pertama dan OAT lini kedua (Kemenkes RI, 2014). Kultur dan uji kepekaan menggunakan media padat LJ (Lowenstein-Jensen) memerlukan waktu selama 8–12 minggu, sedangkan penggunaan media cair MGIT membutuhkan waktu 4–6 minggu (Dinnes *et al.*, 2007). Penggunaan media kultur cair (MGIT) meningkatkan kecepatan hasil sebesar 10% dibandingkan dengan media konvensional padat LJ (Purohit *et al.*, 2015). Identifikasi kultur *M. tuberculosis* dan uji kepekaan membutuhkan waktu beberapa minggu untuk mengetahui hasilnya.

2. Tes Cepat (*Rapid Test*)

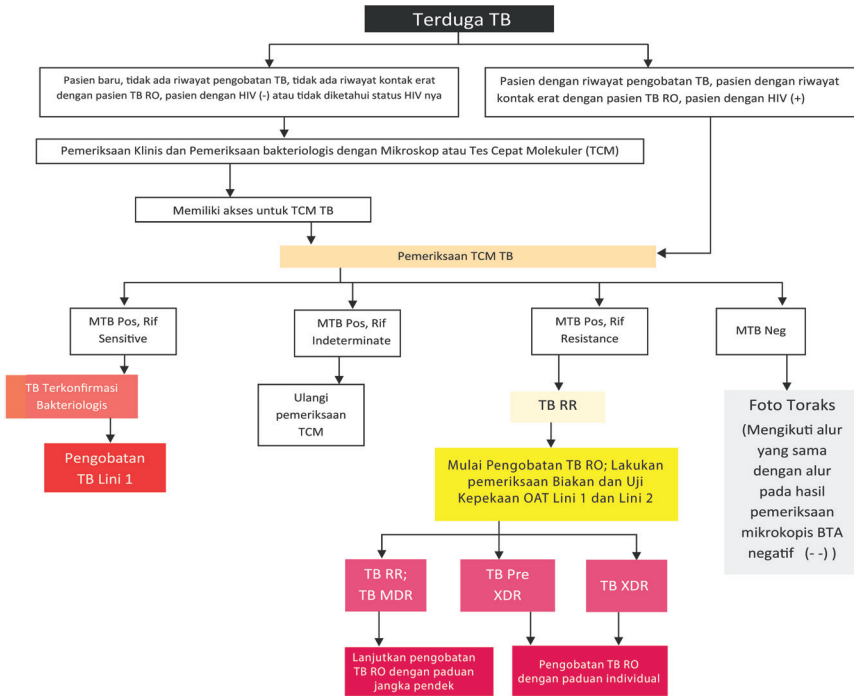
Metode ini menggunakan 2 cara yang dijelaskan sebagai berikut.

a. Xpert MTB/RIF atau lebih dikenal dengan *GeneXpert*

Tes amplifikasi asam nukleat secara otomatis sebagai sarana deteksi TB dan uji kepekaan untuk RIF, hasil pemeriksaan dapat diketahui dalam waktu kurang lebih 2 jam, digunakan untuk uji kepekaan terhadap RIF (Kemenkes RI, 2014). *GeneXpert* digunakan untuk *real time* PCR (*polymerase chain reaction*) amplifikasi asam nukleat yang dapat digunakan untuk mendeteksi *M. tuberculosis* disertai uji resistansi terhadap RIF dalam waktu kurang dari 2 jam (Du *et al.*, 2015).

b. *Line Probe Assay* (LPA)

Dikenal sebagai *Hain test/Genotype* MTB DR plus, hasil pemeriksaan dapat diperoleh dalam waktu kurang lebih 24–48 jam tergantung ketersediaan sarana dan sumber daya yang ada, digunakan untuk uji kepekaan terhadap RIF dan INH (Kemenkes RI, 2014). Pada tahun 2008, WHO telah menyetujui penggunaan LPA untuk diagnosis TB-MDR (Tomasicchio *et al.*, 2016). LPA mendeteksi adanya *M. tuberculosis* disertai dengan resistensi terhadap RIF dan INH dengan mengidentifikasi adanya mutasi pada gen *rpoB*, *katG*, dan *inhA* (Nathavitharana *et al.*, 2017). Saat ini, LPA untuk OAT lini kedua merupakan salah satu program untuk diagnosis TB RO yang digunakan di Indonesia (Du *et al.*, 2015).



Gambar 21.3 Alur Diagnosis TB untuk Fasilitas Kesehatan dengan TCM (Kemenkes RI, 2019)

Penegakan diagnosis TB RO di Indonesia mengacu kepada pemeriksaan bakteriologis dengan tes cepat molekuler (TCM), biakan, dan uji kepekaan obat. Pemeriksaan dengan TCM dilakukan di fasyankes yang memiliki sarana TCM, sedangkan biakan dan uji kepekaan dilakukan di laboratorium yang telah tersertifikasi (Kemenkes RI, 2017).

Gambar 21.3 merupakan alur diagnosis TB untuk fasilitas kesehatan dengan TCM. Pemeriksaan tambahan pada semua pasien TB yang terkonfirmasi baik secara bakteriologis maupun klinis adalah pemeriksaan HIV dan gula darah. Pemeriksaan lain dilakukan sesuai indikasi misalnya fungsi hati, fungsi ginjal, dan sebagainya (Kemenkes RI, 2019).

PENGOBATAN

Saat ini sesuai rekomendasi WHO yang terakhir, terdapat 2 pilihan pengobatan TB-RO, yaitu paduan jangka pendek atau *shorter regimen* dan

$\frac{4-6 \text{ Km} - \text{Mfx} - \text{Eto} (\text{Pto}) - \text{HDT} - \text{Cfz} - \text{E} - \text{Z}}{\text{Tahap Awal}} / \frac{5 \text{ Mfx} - \text{Cfz} - \text{E} - \text{Z}}{\text{Tahap Lanjutan}}$

Tabel 21.2 Dosis OAT pada paduan jangka pendek

Nama Obat	Dosis berdasarkan kelompok berat badan			
	< 33 kg	33–50 kg	> 50–70 kg	> 70 kg
Kanamisin ⁽¹⁾ (Km)	0,5 g	0,75 g	0,75 g	1 g
Moxifloxacin (Mfx)	400 mg	600 mg	800 mg	800 mg
Clofazimin (Cfz)	50 mg ⁽³⁾	100 mg	100 mg	100 mg
Etambutol (E)	600 mg	800 mg	1.000 mg	1.200 mg
Pirazinamid (Z)	750 mg	1.500 mg	2.000 mg	2.000 mg
Isoniazid ^{DT} (H)	300 mg	⁽²⁾ 450 mg ⁽²⁾ 600 mg	600 mg	600 mg
Etionamid ⁽⁴⁾ (Eto)	500 mg	500 mg	750 mg	1.000 mg
Protionamid ⁽⁴⁾ (Pto)	500 mg	500 mg	750 mg	1.000 mg

Keterangan:

- 1) Kanamisin diberikan maksimum 0,75 g untuk pasien usia > 59 tahun. Jika kanamisin tidak dapat diberikan, maka dapat diganti dengan kapreomisin dengan dosis yang sama.
- 2) Khusus untuk INH, pasien dengan BB 33–40 kg diberikan 450 mg; > 40 kg diberikan 600 mg.
- 3) Karena yang tersedia saat ini adalah obat Clofazimin 100 mg, maka untuk pasien dengan berat badan < 33 kg, Clofazimin diberikan dua hari sekali.
- 4) Pemilihan Etionamid atau Protionamid tergantung pada ketersediaan obat program (Kemenkes RI, 2019).

paduan jangka panjang atau disebut juga sebagai paduan individual. Terdapat beberapa kriteria untuk penggunaan paduan jangka pendek pada pasien TB-RO, antara lain hasil TB rifampisin resistan (TB-RR) berdasarkan *GeneXpert* dan tidak ada bukti resistan terhadap fluorokuinolon dan/atau obat TB injeksi lini kedua, tidak ada kontak dengan pasien TB pre/XDR, tidak pernah mendapat pengobatan dengan OAT lini kedua selama ≥ 1 bulan, tidak terdapat intoleransi terhadap obat-obat pada paduan jangka pendek, tidak hamil, dan bukan kasus TB ekstra paru berat. Pasien yang tidak memenuhi kriteria untuk mendapat pengobatan dengan paduan jangka pendek selanjutnya akan mendapat pengobatan dengan paduan individual (Kemenkes RI, 2019). Tahap awal pada pengobatan paduan jangka pendek diberikan setiap hari selama 4–6 bulan, sedangkan tahap lanjutan diberikan setiap hari selama 5 bulan. Berikut merupakan obat yang diberikan pada pengobatan paduan jangka pendek (Kemenkes RI, 2019).

Tabel 21.3 Pengelompokan Obat dan Langkah Penyusunan yang direkomendasikan untuk Paduan Individual (Paduan Jangka Panjang)

Kelompok	Obat (singkatan)	Langkah penyusunan
A	Levofloxacin (Lfx) atau Moxifloxacin (Mfx)	Pilih semua (tiga) obat
	Bedaquiline (Bdq)	
	Linezolid (Lzd)	
B	Clofazimine (Cfz)	Pilih satu atau dua obat
	Cycloserine (Cs) ATAU Terizidone (Trd)	
C	Ethambutol (E)	Tambahkan untuk melengkapi paduan dan ketika obat pada kelompok A dan B tidak dapat digunakan
	Delamanid (Dlm)	
	Pyrazinamid (Z)	
	Imipenem-Cilastatin (Ipm-Cln) ATAU Meropenem (Mpm)	
	Amikasin (Am) ATAU Streptomisin (S)	
	Ethionamide (Eto) ATAU Prothionamide (Pto)	
	<i>p</i> -aminosalicylic acid (PAS)	

(WHO, 2019)

Pengelompokan Obat TB dan Penyusunan Paduan Jangka Panjang

Dalam membuat paduan jangka panjang atau individual, WHO telah melakukan perubahan pengelompokan obat berdasarkan hierarki efikasi masing-masing obat. Perubahan ini dibuat berdasarkan bukti ilmiah yang didapat dari hasil-hasil penelitian yang berkualitas. Sebagai contoh, *bedaquiline* yang pada awal pedoman MDR tahun 2008 belum tampak sebagai salah pilihan obat utama dalam membuat paduan pengobatan TB RO pada akhirnya di pedoman tahun 2018 merupakan pilihan obat utama. Kanamisin dan kapreomisin yang semula sebagai obat utama dalam membuat paduan pengobatan TB RO pada akhirnya tidak lagi direkomendasikan sebagai salah satu obat dalam paduan pengobatan TB RO. Pada tabel 3 berikut merupakan pengelompokan obat TB sesuai hierarkinya dan langkah membuat paduan (WHO, 2019).

Idealnya paduan jangka panjang apabila tidak ada kontraindikasi dalam pemilihan pada grup A dan B maka paduannya adalah sebagai berikut: 6 bulan sebagai tahap awal terdiri dari Bdq-Lfx atau Mfx-Lzd-Cfz-Cs, selanjutnya pada 12 bulan berikutnya sebagai tahap lanjutan terdiri dari

Tabel 21.4 Durasi pemberian paduan individual untuk TB RO

Tipe pasien	Bulan konversi	Lama tahap awal	Lama tahap lanjutan	Total durasi pengobatan
Baru	Bulan 0–4	8 bulan	12 bulan	20 bulan
	Bulan 5–8	9–12 bulan (tambah 4 bulan dari bulan konversi)	12 bulan	21–24 bulan
Pernah diobati MDR atau TB pre-/XDR	Bulan 0–8	12 bulan	12 bulan	24 bulan

(Kemenkes RI, 2019)

Lfx-Cfz-Cs. Pilihan paduan yang lain apabila salah satu dari grup A atau B tidak dapat dipilih karena alasan medis tertentu (sebagai contoh: kasus Pre XDR TB- terdapat resistansi terhadap fluorokuinolon), paduan yang disusun dapat sebagai berikut: 6 bulan sebagai tahap awal terdiri dari Bdq-Lzd-Cfz-Cs-E, selanjutnya pada 12 bulan berikutnya sebagai tahap lanjutan terdiri dari Lzd-Cfz-Cs-E (WHO, 2019).

Penggunaan fluorokuinolon yang sesuai merupakan hal krusial pada pengobatan TB-MDR, terlebih setelah WHO mempromosikan paduan jangka pendek. Paparan/konsentrasi obat yang rendah dapat menyebabkan resistansi obat dan kegagalan pengobatan, selain itu variabilitas farmakokinetik antara pasien merupakan faktor penting yang memengaruhi kerja obat (Forsman, 2017; WHO, 2019). Pemberian obat sesuai farmakokinetiknya memiliki potensi untuk meningkatkan hasil pengobatan TB (Reynolds, 2014; WHO, 2019).

Total lama pengobatan paduan jangka panjang adalah 18-20 bulan tergantung respons pengobatan pada setiap pasien (Pedoman WHO, 2019). Durasi pemberian panduan individual untuk TB RO ada pada Tabel 21.4.

Efek Samping Obat TB RO

Pengobatan TB MDR dengan OAT lini kedua sangat toksik sehingga efek samping obat lebih banyak dibandingkan dengan (Obat Anti Tuberkulosis) OAT lini pertama dan durasi pengobatannya lebih lama. Semua OAT yang digunakan untuk pengobatan pasien TB MDR mempunyai kemungkinan untuk timbul efek samping baik ringan, sedang, maupun berat (Kemenkes

Tabel 21.5 Efek Samping Ringan dan Sedang yang Sering Muncul

No	Efek Samping	Kemungkinan OAT Penyebab	No	Efek Samping	Kemungkinan OAT Penyebab
1	Reaksi kulit alergi ringan dan atau sedang	Z, E, Eto, PAS, Km, Cm	9	Gangguan tidur	Lfx, Mfx
2	Neuropati perifer	Cs, Km, Eto, Lfx	10	Gangguan elektrolit ringan: hipokalemi	Cm, Km
3	Mual muntah ringan dan atau sedang	Eto, PAS, Z, E, Lfx	11	Depresi	Cs, Lfx, Eto
4	Anoreksia	Z, Eto, Lfx	12	Perubahan perilaku	Cs
5	Diare	PAS	13	Gastritis	PAS, Eto
6	Nyeri kepala	Eto, Cs	14	Nyeri di tempat suntikan	Km, Cm
7	Vertigo	Km, Cm, Eto	15	Metalic taste	Eto
8	Artralgia	Z, Lfx			

(Kemenkes RI, 2014)

Tabel 21.6 Efek Samping Berat Pengobatan TB MDR

No	Efek Samping	Kemungkinan OAT Penyebab	No	Efek Samping	Kemungkinan OAT Penyebab
1	Kelainan fungsi hati	Z, Eto, PAS, E, Lfx	7	Gangguan psikotik (<i>Suicidal tendency</i>)	Cs
2	Kelainan fungsi ginjal	Km, Cm	8	Kejang	Cs, Lfx
3	Perdarahan lambung	PAS, Eto, Z	9	Tendinitis	Lfx dosis tinggi
4	Gangguan elektrolit berat (<i>Bartter like syndrome</i>)	Cm, Km	10	Syok anafilaktik	Km, Cm
5	Gangguan pendengaran	Km, Cm	11	Reaksi alergi toksik menyeluruh SJS	Semua OAT yang digunakan
6	Gangguan penglihatan	E	12	Hipotiroid	PAS, Eto

(Kemenkes RI, 2014)

RI, 2014). Tabel 12.5 berikut menunjukkan efek samping ringan dan sedang pada masing-masing obat baik pada paduan jangka pendek dan jangka panjang (Kemenkes RI, 2014).

Obat pada paduan jangka pendek dan jangka panjang juga diketahui memiliki efek samping berat terhadap pasien TB MDR seperti pada Tabel 21.6.

PENCEGAHAN

Terdapat lima cara utama untuk mencegah TB-RO: (1) deteksi dini dan kualitas pengobatan tb sensitif obat yang baik; (2) deteksi dini dan kualitas pengobatan TB-RO yang baik; (3) implementasi kontrol infeksi yang efektif; (4) penguatan dan pengaturan sistem kesehatan; (5) mengatasi faktor-faktor risiko yang mendasari dan faktor sosial penentu (WHO, 2014).

EDUKASI

Salah satu tantangan pengobatan TB-MDR adalah hasil pengobatan gagal pengobatan dan *loss to follow-up* (LFU). Pekerjaan, merokok, konsumsi alkohol, status pernikahan, dan status sosial ekonomi diketahui berhubungan dengan terjadinya LFU meskipun telah tersedia obat-obatan gratis, hal ini terjadi karena status sosial ekonomi yang rendah, beban kehilangan pekerjaan sehingga banyak pasien yang mangkir selama pengobatan (Heemanshu & Satwanti, 2016). Peningkatan jumlah pasien TB-MDR kasus baru menyebabkan perlunya penguatan pengendalian TB secara umum untuk mencegah transmisi TB-MDR (Yu *et al.*, 2015). Program edukasi TB-MDR, baik pada masyarakat secara luas maupun kepada pasien sangat penting dilakukan untuk meningkatkan kesadaran masyarakat terkait pentingnya pencegahan dan pengendalian TB-MDR, selain itu juga edukasi diharapkan dapat mengurangi stigma masyarakat terhadap TB-MDR (Kemenkes RI, 2014).

Kegiatan pemberian konseling, edukasi kesehatan, dan motivasi kepada pasien TB Resistan obat dan anggota keluarga mereka tentang penyakit dan tentang perlunya pengobatan secara teratur sampai selesai adalah sangat penting. Kegiatan ini diberikan kepada semua pasien dan anggota keluarga di setiap tingkat fasyankes, mulai dari fasyankes satelit sampai kepada fasyankes rujukan dan dimulai sejak awal yaitu sebelum

pasien didiagnosis sebagai TB MDR dan dilakukan secara terus menerus pada setiap kunjungan pasien ke fasyankes (Kemenkes RI, 2014).

Dukungan psikososial kepada pasien TB resistan obat sangat diperlukan untuk keberhasilan pengobatan. Dukungan dapat dilakukan dalam bentuk pertemuan pasien secara berkala yang difasilitasi oleh petugas kesehatan, baik dalam bentuk pertemuan kelompok pasien yang bertujuan untuk menumbuhkan ikatan antara sesama pasien sejak tahap awal pengobatan dan pertemuan umum dengan melibatkan tokoh agama, psikolog atau kelompok pendukung pasien lainnya yang dapat berasal dari organisasi masyarakat atau LSM yang dapat menumbuhkan semangat dan motivasi pasien untuk menyelesaikan pengobatannya. Dukungan psikososial dapat juga berupa pemberian dukungan untuk mengatasi masalah transportasi selama masa pengobatan TB MDR, pengurangan stigma di lingkungan masyarakat sekitarnya, dan sebagainya (Kemenkes RI, 2014).

Peran keluarga sangat penting sebagai motivator, edukator, fasilitator, inisiator, pemberi perawatan, koordinator dan mediator terhadap anggota keluarganya yang sakit (Friedman, 2010). Dukungan dan perhatian yang baik seperti menerima perhatian yang diperlukan dan membantu dalam kegiatan sehari-hari, bantuan dalam memantau keadaan, dukungan emosional dan moral serta motivasi untuk pemulihan awal. Keluarga memberikan dukungan dengan mendampingi saat berobat, mengingatkan tentang obat-obatan, dan memberi asupan makan yang bergizi (Nagarkar *et al.*, 2012). Perhatian keluarga dipengaruhi oleh tingginya kesadaran dan saling mendukung di antara anggota keluarga dan peran keluarga ini juga memengaruhi keberhasilan pengobatan (Hannan & Hidayat, 2013).

RINGKASAN

Tata laksana TB-RO yang baik termasuk diagnosis, pengobatan, manajemen efek samping, pencegahan, dan edukasi yang baik dapat mendukung pengendalian TB-RO dan mencegah peningkatan kasus TB-RO primer. Konseling dan edukasi TB MDR pada masyarakat maupun pasien diharapkan dapat meningkatkan motivasi pasien dalam berobat dan mengurangi stigma di masyarakat sehingga mencegah terjadinya *loss to follow-up*. Pengobatan TB sensitif obat yang sesuai/adekuat/standar juga

mencegah terjadinya TB-RO sekunder, sehingga diharapkan kasus TB-RO secara keseluruhan dapat diturunkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Barroso, E.C., Mota, R.M., Ferreira, P.V., Camperlo, C.L. & Rodrigues, N. 2004. Occurrence of Active Tuberculosis in Households Inhabited by Patients with Susceptible and Multidrug-Resistant Tuberculosis. *J Bras Pneumol*, 30(4):401.
- Blower, S.M. & Gerberding, J.L. 1998. Understanding, Predicting, and Controlling the Emergence of Drug-Resistant Tuberculosis: A Theoretical Framework. *J Mol Med*, 76:624-636.
- Borrel, S. & Gagneux, S. 2009. Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 13(12): 1456-1466.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2013. *Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinical Should Know*. 6th Edition. US: CDC.
- Cohen, T., Sommers. & Murray, B. 2003. The Effect of Drug Resistance on the Fitness of *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Infect Dis*, 3:13-21.
- Davies, A.P., Billington, O.J., Bannister, B.A., Weir, W.R., McHugh, T.D. & Gillespie, S.H. 2000. Comparison of Fitness of Two Isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, One of Which Had Developed Multidrug-Resistance During the Course of Treatment. *J Infect*, 41:184-187.
- Dinnes, J., Deeks, J., Kunst, H., Gibson, A., Cummins, E., Waugh, N., Drobniewski, F. & Lalvani A. 2007. A Systematic Review of Rapid Diagnostic Tests for the Detection of Tuberculosis Infection. *Health Technol Assess*, 11:1-196.
- Ditjen P2P Kementerian Kesehatan RI. 2019. *Evaluasi Program Penanggulangan Tuberculosis*. Banda Aceh: Kemenkes RI.
- Du, J., Huang, Z., Luo, Q., Xiong, G., Xu, X., Li, W., Liu, X. & Li, J. 2015. Rapid Diagnosis of Pleural Tuberculosis by Xpert MTB/RIF Assay using Pleural Biopsy and Pleural Fluid Specimens. *J Res Med Sci*, 20:26-31.
- Friedman, M.M. 2010. *Buku Ajar Keperawatan Keluarga*. Edisi Kelima. Jakarta: EGC.
- Forsman, D., Bruchfeld, J. & Alffenaar, J.W.C. 2017. Therapeutic Drug Monitoring to Prevent Acquired Drug Resistance of Fluoroquinolones in the Treatment of Tuberculosis. *Eur Respir J*, 49:1700173.
- Hannan, M. & Hidayat, S. 2013. Peran Keluarga dalam Perawatan Penderita Tuberculosis Paru di Kecamatan Gapura Kabupaten Sumenep. *Jurnal Kesehatan Wiraraja Medika*, Vol. 3, Hlm. 1-5.

- Health Department of Republic of South Africa. 2011. *Management of Drug-Resistant Tuberculosis: Policy Guidelines*. South Africa: Health Department of South Africa.
- Heemanshu, A. & Satwanti, K. 2016. Determinants of Lost to Follow Up during Treatment among Tuberculosis Patients in Delhi. *Int J Med Res Health Sci*, 5(1):145-152.
- Kebede, B. 2019. Tuberculosis Epidemiology, Pathogenesis, Drugs and Drug Resistance Development: A Review. *J Biomed Sci*, 8(3):1-10.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Petunjuk Teknis Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resisten Obat*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. *Petunjuk Teknis Pengobatan Pasien TB Resisten Obat dengan Paduan Standar Jangka Pendek di Fasyankes TB Resisten Obat*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019. *Panduan Pelayanan Tuberkulosis Resistan Obat untuk Fasilitas Pelayanan Kesehatan*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Leung, E.C., Leung, C.C., Kam, K.M., Yew, W.W., Chang, K.C. & Leung, W.M. 2013. Transmission of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in A Metropolitan City. *Eur Respir J*, 41:901-908.
- Nagarkar, A.K., Dhake, D. & Jha, P. 2012. Perspective of Tuberculosis Patients on Family Support and Care in Rural Maharashtra. *Indian J Tuberc*, 59:224-230.
- Nathavitharana, R.R., Cudahy, P.G.T., Schumacher, S.G., Steingart, K.R., Pai, M. & Denlinger, C.M. 2017. Accuracy of Line Probe Assay for the Diagnosis of Pulmonary and Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Respir J*, 49:1601075.
- Pablos-Mendez, A., Raviglione, M.C., Laszlo, A., Binkin, N., Rieder, H.L. & Bustreo, F. 1998. Global Surveillance for Antituberculosis Drug Resistance, 1994-1997. WHO-IUATLD Working Group on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med*, 338:1641-9.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2011. *Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia*. Jakarta: PDPI.
- Poli TB MDR RSUD Dr. Soetomo. 2019. *Laporan Rekam Medis Poli TB-MDR RSUD Dr. Soetomo*. Surabaya: Poli TB MDR RSUD Dr. Soetomo.
- Purohit, M. & Mustafa, T. 2015. Laboratory Diagnosis of Extra-Pulmonary Tuberculosis (EPTB) in Resource-Constrained Setting: State of the Art, Challenges and the Need. *J Clin Diagn Res*, 9(4):1-6.
- Reynolds, J. & Heysell, S.K. 2014. Understanding Pharmacokinetics to Improve Tuberculosis Treatment Outcome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 10(6): 813-823.

- Seddon, J.A., Warren, R.M., Enarson, D.A., Beyers, N. & Schaaf, H.S. 2012. Drug-Resistant Tuberculosis Transmission and Resistance Amplification within Families. *Emerg Infect Dis*, 18(8):1342-1345.
- Tomasicchio, M., Theron, G., Pietersen, E., Streicher, E., Stanley-Josephus, D., Helden, P.V., Warren, R. & Dheda K. 2016. The Diagnostic Accuracy of the MTBDRplus and MTBDRsl Assays for Drug-Resistant TB Detection when Performed on Sputum and Culture Isolates. *Sci Rep*, 6:17850.
- World Health Organization. 2001. *Guidelines for Drug Susceptibility Testing for Second-Line Anti Tuberculosis Drugs for DOTS Plus*. Jenewa: WHO.
- World Health Organization. 2008. *Guidelines for the Programmatic Management of Drug Resistant Tuberculosis*. Jenewa: WHO.
- World Health Organization. 2010. *Multidrug and Extensively Drug-Resistant TB (M/XDR-TB): Global Report on Surveillance and Response*. Jenewa: WHO.
- World Health Organization. 2014. *Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis*. Jenewa: WHO.
- World Health Organization. 2016. *WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis: 2016 Update*. Jenewa: WHO.
- World Health Organization. 2019. *WHO Consolidated Guidelines on Drug-Resistant Tuberculosis Treatment*. Jenewa: WHO.
- World Health Organization. 2019. *Global Tuberculosis Report*. WHO. Jenewa.
- Yu, M.C., Chen, H.Y., Chien, S.H. & Jou, R. 2015. An Integrated MDR-TB Management Programme Results in Favourable Outcomes in Northern Taiwan. *Eur Respir J*, 45:272-275.

Pulmonary Tuberculosis Sequelae

Muhammad Amin

DEFINISI

Sekuel adalah kondisi patologis akibat penyakit, jejas, pengobatan, atau trauma yang lain. Ciri khas, sekuel adalah kondisi kronik, merupakan komplikasi yang menyertai kondisi yang lebih akut. Berbeda dengan, tapi akibat kondisi pertama. Berdasar waktu sekuel berlawanan dengan efek terlambat (*late effect*), yang masih dalam satu periode, kadang-kadang bisa beberapa dekade, antara resolusi dan kondisi awal dan gambaran awal pada *late effect* (Oxford Dictionary, 2019).

Sekuel tuberkulosis (*sequelae of tuberculosis/TB sequelae*) adalah keadaan berbagai komplikasi sekunder setelah penyembuhan tuberkulosis, misal gagal napas kronik, kor-pulmonale atau inflamasi pulmonal kronik. Patofisiologi sekuel TB (STB) terdiri dari kelainan faal paru, gagal napas kronik, gangguan tidur, dan hipertensi pulmonal. Infeksi sekunder dengan jamur atau mikobakteria non-TB sulit dikontrol (Kekkaku, 2005; Ngahane, 2016).

Post-TB chronic lung disorders (PTBLD) adalah kerusakan paru yang *irreversible* manifes sebagai jaringan paru fibrosis, kavitas atau tipe kerusakan lain pada gambaran radiologik. Kelainan tersebut dapat menuju menurunnya faal paru, gejala respirasi yang berlangsung lama, dan berakhir dengan penyakit respirasi kronik, meliputi PPOK, bronkiektasi, dan aspergilosis (Fraser, 1999; van Kampen, 2018).

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) paru adalah penyakit infeksi yang menyebar di seluruh dunia dengan dampak sosial dan medik yang besar sehingga menimbulkan morbiditi dan mortaliti yang tinggi. Estimasi terkini perihal TB global meliputi insidens dan prevalens TB aktif, jumlah kematian akibat TB, hilangnya *disability-adjusted years of life* (DALY) akibat TB tapi tidak mempertimbangkan hilangnya DALY yang disebabkan karena difabel jangka lama akibat sekuel TB. Berkaitan dengan virulensi organisme dan pertahanan tubuh pejamu, TB dapat terjadi baik di organ paru atau ekstra paru. Variasi sekuel TB dan komplikasi dapat terjadi di paru dan bagian ekstra paru di dalam toraks pada pasien yang diobati maupun yang tidak diobati. Tingginya prevalensi TB global, problem sekuel TB dapat diprediksi akan besar pula (Fraser, 1999; van Kampen, 2018).

Di makalah ini dibahas karakteristik temuan foto dan berbagai sekuel TB yang terjadi di parenkim paru, saluran napas (SN), pembuluh darah, mediastinum, pleura dan dinding toraks.

RESPONS IMUN PEJAMU DAN FAKTOR RISIKO YANG MENYERTAI

Respons pejamu terhadap mikobakterium tuberkulosis berkontribusi terhadap patologi organ paru melalui induksi jalur inflamasi yang ekksesif. Walaupun demikian, apakah respons pejamu sistemik sebelum dan sesudah inisiasi terapi TB dapat dipakai sebagai prediksi patologi dan hasil pengobatan sebagian besar belum diketahui. Aktivasi netrofil di darah maupun sputum dan mediator inflamasi banyak dipelajari dan hasilnya adalah, granulosit *polymorpho-nuclear neutrophilic* diketahui berhubungan dengan TB aktif dan kegagalan untuk mengontrol infeksi, dan kemungkinan berkontribusi bertambah parahnya patologi dan sekuel berkepanjangan disertai menurunnya faal paru (Rachow, 2019).

DIVERSITI FAKTOR RISIKO PATOGEN DAN MIKROBIAL

Banyak bukti menunjukkan bahwa diversiti genomik kompleks MTB memengaruhi sifat patobiologik yang penting, misal, patogenisiti dan transmisibiliti, dan dampak pada respons imun pejamu dan manifestasi klinik. Faktor mikrobial juga dikenal sebagai determinan penting terhadap

outcome terapi, seperti gagal pengobatan dan relap. Beban basil sputum pada *base line* dan kultur, status setelah 2 bulan pengobatan dapat berdampak pada risiko resistan baru dan selanjutnya gagal pengobatan. Walaupun demikian, sangat sedikit diketahui tentang kontribusi semua yang dijelaskan di atas dan faktor selain mikrobial, misal strain genetik atau infeksi campuran dan *outcome* faal paru jangka panjang (Rachow, 2019).

POST-TB CHRONIC LUNG DISORDERS (PTBLD)

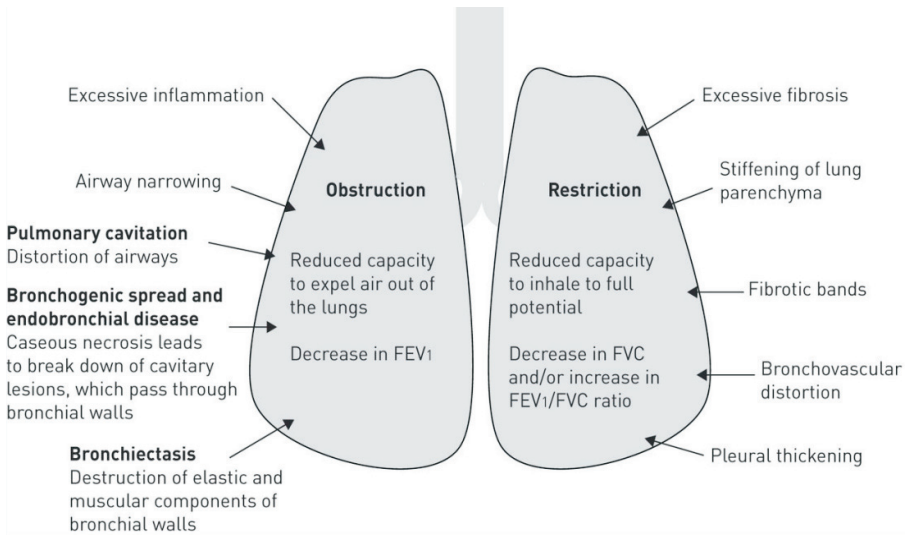
Pedoman universal TB internasional gagal untuk menunjukkan kepentingan kelainan paru pasca-TB (PTBLD) terutama menghilangkan pedoman tentang identifikasi dan manajemen. Akibatnya kebijakan TB nasional tidak menyertakan isu tersebut dan program nasional TB kontrol tidak didesain secara adekuat sejalan dengan problem tersebut. Karena fokus untuk identifikasi dan pengobatan TB aktif, pasien dengan TB biasanya dirawat di rumah setelah konfirmasi bakteriologik untuk penyembuhan. Perhatian lebih besar terhadap PTBLD di antara pembuat kebijakan, praktisi dan pasien sangat diperlukan. Didapatkan banyak studi tentang prevalens dan proporsi PTBLD. Review sistematik menunjukkan bahwa riwayat TB merupakan faktor risiko kuat untuk PPOK, terutama di negara dengan beban TB yang tinggi. Selain itu, tidak banyak studi yang sedang berlangsung dan manajemen PTBLD (selain operasi). Lingkup bukti-bukti pada beban PTBLD seharusnya cukup untuk menyertakan inklusi pada pedoman. Minimal, petugas kesehatan harus waspada terhadap peningkatan risiko bahwa pasien eks TB menghadapi risiko terjadi kelainan respiratori kronik (van Kampen, 2018).

MEKANISME SEKUEL TB

Pada pasien dengan riwayat TB, gambarannya dapat dilihat pada Gambar. 22.1

Mediator Kerusakan Paru Dan Disfungsi pada TB

Hambatan utama imunopatogenesis longitudinal adalah tidak mungkin dilakukan serial biopsi pada pasien. Data-data diperoleh hanya dari model binatang. Intervensi antara pejamu-patogen dapat berlanjut meskipun



Gambar 22.1 Mekanisme dan gambaran radiografi pada pasien dengan riwayat tuberkulosis berhubungan dengan obstruksi dan restriktif. FEV₁: volume ekspirasi paksa dalam 1 detik; FVC: kapasitas vital paksa (Ravimohan, 2019).

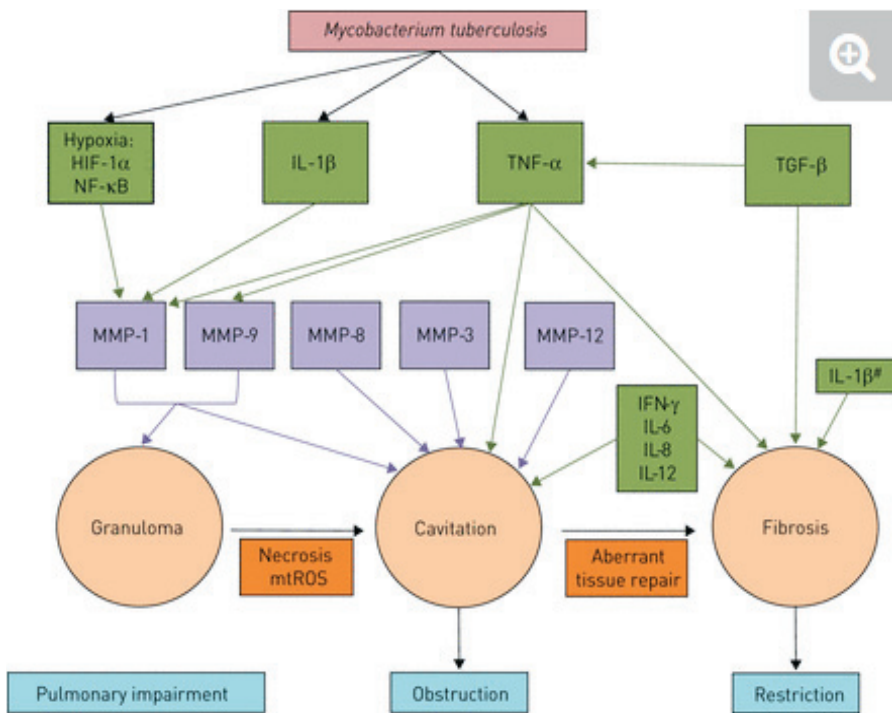
setelah mendapat pengobatan komplrit, contoh studi longitudinal menggunakan PET dan CT-scan beberapa pasien mengalami peningkatan dan/atau timbul lesi inflamasi baru walaupun sudah mendapat 6 bulan terapi dan setelah 1 tahun pengobatan komplrit. Pasien dengan kultur negatif pada akhir pengobatan ditemukan MTB dan RNA pada cairan SN, mengesankan transkripsi bakteri persisten merupakan bukti reaksi inflamasi terjadi di paru dan pasien mengalami gangguan paru yang ditunjukkan dengan gejala dan tanda klinik (Ravimohan, 2019).

Granuloma meskipun dianggap sebagai mekanisme protektif, studi dengan menggunakan model *zebrafish* menunjukkan bahwa granuloma dapat menimbulkan suasana kondusif untuk proliferasi MTB dan penyebaran satu atau dua granuloma yang gagal menghambat proliferasi MTB berlanjut dramatik memengaruhi progresivitas penyakit dan penampilan klinik (Ravimohan, 2019).

Matriks metaloproteinase merupakan famili dengan 25 protease protein yang dapat merusak komponen matriks ekstrasel. MMP1 mengakibatkan kerusakan paru yang luas. MMP1 juga mengakibatkan kerusakan dinding alveolar dan matriks ekstrasel setelah infeksi MTB.

MMP multipel berdampak pada peningkatan jejas paru akibat MTB, misal, kombinasi MMP8 dan MMP9 yang dihasilkan oleh netrofil (Ravimohan, 2019).

Sitokin inflamasi yang dominan adalah TNF- α yang merupakan regulator respons imun pejamu dengan efek pleiotropik. Sitokin ini dapat meningkatkan apoptosis. Kadar TNF- α yang rendah merupakan problematik karena dapat terjadi aktivasi makrofag alveolar yang tidak efisien dan mengurangi aktivitas mikrobial (Ravimohan, 2019).



Keterangan: Faktor transkripsi, sitokin, dan kemokin mendorong ekspresi enzim perusak jaringan atau secara langsung memediasi kavitasi dan/atau fibrosis jalur Matriks metaloproteinase (MMP) kotak hijau yang menyebabkan terjadinya granuloma dan kavitasi digambarkan dalam kotak ungu. HIF: Hypoxia Inducible Factor; NF: Nuclear Factor; IL: Interleukin; TNF: Tumor Necrosis Factor; TGF: Transforming Growth Factor; IFN: Interferon; mtROS: Mitochondrial Reactive Oxygen Species. IL-1 β mengatur fibrogenesis pada fibrosis paru idiopatik dan mungkin berperan dalam tuberkulosis. Proses patologis yang berkontribusi pada perkembangan lesi dapat memengaruhi terjadinya obstruksi dan restriktif.

Gambar 22.2 Jalur mediator imun pada kejadian remodeling jaringan dan gangguan fungsi paru pada pasien TB (Ravimohan, 2018).

Tabel 22.1 Gambaran Radiologik Sekuel TB.

Table I: type, number and percentage of thoracic sequelae of Tuberculosis in our study

Type of thoracic sequelae	Number of cases	Percentage
Parenchymal lesions		
• cicatrization atelectasis	20	19.04 %
• residual thin-walled cavities	15	14.28 %
• destruction of lung	6	5.71 %
• aspergilloma	5	4.76 %
• bronchogenic carcinoma	2	1.90 %
Airway lesions		
• bronchiectasis	20	19.04 %
• tracheobronchial stenosis	3	2.85 %
• broncholithiasis	2	1.90 %
Mediastinal lesions		
• lymph node calcification	8	7.61 %
• Pericardial Tuberculosis	2	1.90 %
• fibrosingmediastinitis	1	0.95 %
Pleural lesions		
• chronic empyema	5	4.76%
• fibrothorax	4	3.80 %
• pneumothorax	2	1.90 %
Chest wall lesions		
• tuberculous spondylitis	7	6.66 %
• empyema Necessitatis	1	0.95 %
Vascular lesions		
secondary pulmonary hypertension	2	1.90 %

(Kim, 2001; Alami, 2015)

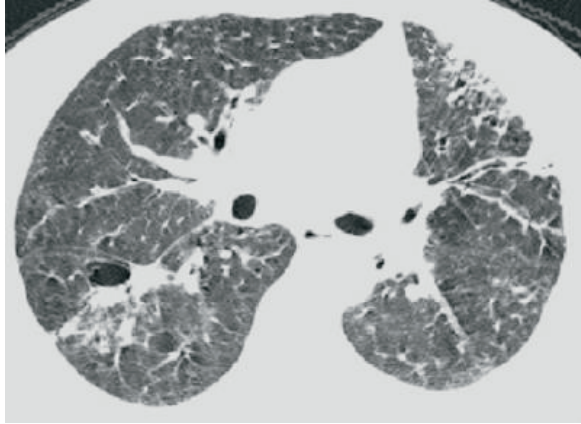
LESI PARENKIM

Kaviti residu dinding tipis

Kaviti ini didapatkan baik pada TB akut maupun TB yang inaktif. Setelah pemberian OAT, kaviti TB dapat hilang: tapi terkadang dinding kaviti menjadi tipis dan tetap ada berupa rongga kiste berisi udara. Dinding kaviti kronik tebalnya bervariasi dari 1 cm sampai kurang dari 1 mm, halus, dan kadang-kadang menyerupai bula emfisema. Bentuk tersebut sukar dibedakan dengan bula, kista atau pneumokel (Alami, 2015).

Sikatriks dan destruksi paru

Atelektasis sikatriks sering didapat setelah TB pasca primer. Sampai 40% pasien dengan TB pasca primer mengalami respons fibrotik, dengan manifestasi terjadi atelektasis lobus atas, retraksi hilus, hiperinlasi



Gambar 22.3 CT-scan toraks menunjukkan kavitas dinding tipis pada kedua lobus superior, kondisi stabil selama 2 tahun (Alami, 2015).

kompensatoar lobus bawah, dan pergeseran mediastinum ke arah bagian paru yang mengalami fibrosis. Pola radiologik non spesifik fibrosis terdiri dari garis-garis di parenkim, nodul fibrosis, dan kaviti atau traksi bronkiektasis (Alami, 2015).

Destruksi komplit seluruh paru atau sebagian besar paru tidak jarang terutama pada stadium akhir TB. Kerusakan tersebut akibat kombinasi keterlibatan parenkim dan SN. Dapat terjadi akibat infeksi primer yang progresif atau TB pasca primer yang mengalami proses kavitasi yang lama, tersebar ke area yang baru dan selanjutnya fibrosis (Alami, 2015).

Aspergiloma

Prevalens aspergiloma yang berhubungan dengan TB kronik dilaporkan sebesar 11%. Secara historis alamiah aspergiloma bervariasi. Presentasi yang paling sering dijumpai adalah batuk darah dengan insidens hampir 80%, yang mengancam jiwa 30%. Aspergiloma biasanya berada di dalam kaviti atau bronkus yang ektasis dan terdiri dari massa hife jamur bercampur dengan mukus dan debris sel. Gambaran radiologi, bergerak, massa bulat dikelilingi bayangan udara yang *crescentic* yang berada di dalam kaviti paru (*air-crescent sign or monod sign*). Gambaran CT menunjukkan *mobile fungus ball*, biasanya dengan diselangi udara di antara massa meselia. Kalsifikasi bola meselial terjadi pada banyak kasus. Penebalan dinding kaviti TB atau pleura didekatnya dilaporkan sebagai tanda dini radiografi (Alami, 2015)

Karsinoma bronkogenik

Karsinoma bronkogenik dan TB paru sering bersama, menimbulkan problema diagnosis yang sulit. Manifestasi keganasan bisa kabur atau disalah-persepsikan sebagai progresivitas TB. TB mungkin dapat berkembang menjadi karsinoma bronkogenik melalui mekanisme lokal (*scar cancer*), atau TB dan keganasan bisa berhubungan secara ko-insidental. Selain itu, keganasan dapat mengakibatkan reaktivasi TB, melalui pengikisan ke dalam fokus yang berkapsul dan oleh penurunan daya tahan pasien (Alami, 2015).

LESI SALURAN NAPAS

Bronkiektasis

Bronkiektasis dapat berkembang sebagai akibat keterlibatan dinding bronkus pada TB dan selanjutnya terjadi fibrosis. Bronkiektasis didapatkan pada 30–60% pasien dengan TB pasca primer aktif dan pada 71–86% pasien TB inaktif berdasarkan CT resolusi tinggi. Pada umumnya, terjadi akibat destruksi dan fibrosis parenkim paru disertai dilatasi sekunder bronkus (bronkiektasis traksi), tapi dapat juga disebabkan karena bronkostenosis sentral dan dilatasi bronkus distal. Bronkiektasis yang didapatkan di segmen apikal dan posterior lobus atas kemungkinan besar akibat TB. Bila ditemui kaviti multipel, harus dipertimbangkan, kemungkinan bronkiektasis kistik sebagai tambahan kaviti yang nekrosis (Alami, 2015).

Stenosis trakeobronkial

Stenosis trakeobronkial merupakan komplikasi TB paru yang jarang. Faktor-faktor pada patogenesis meliputi implantasi mikobakteria di SN dari lesi parenkim, infiltrasi dari kelenjar disebelahnya, dan perluasan melalui drainase limfatik atau penyebaran hematogen. Stenosis dapat dimulai dari kompresi ekstrinsik kelenjar limfe peribronkial atau dari inflamasi yang luas dan reaksi fibrosis pada dinding SN. Gambaran CT meliputi penyempitan lumen konsentris dan penebalan dinding yang merata (Alami, 2015).

Bronkiolitiasis

Bronkiolitiasis merupakan komplikasi yang jarang dijumpai pada TB paru dan didefinisikan sebagai kalsifikasi atau material penulangan di dalam lumen pohon trakeobronkial. Gejala yang timbul meliputi batuk, batuk darah, *wheezing*, atau pneumonia berulang (Alami, 2015)

LESI VASKULER

Hipertrofi arteria bronkial

Arteria bronkial dapat melebar pada bronkiektasis yang berhubungan dengan TB atau pada parenkim TB itu sendiri. Pada pasien bronkiektasis, struktur nodular dan tubular dengan gambaran tidak sama. Bahwa itu kelenjar limfe atau pembuluh darah normal di mediastinum dan sekeliling SN sentral pada CT resolusi tinggi kemungkinan sebagai arteria bronkial yang hipertrofi. Mengenal temuan ini penting untuk menghindari bronkoskopis tidak membiopsi hipertrofi arteri bronkial yang menonjol ke lumen (Alami, 2015).

Aneurisma rasmussen

Aneurisma rasmussen merupakan fenomena yang jarang, disebabkan kelemahan dinding arteri pulmonal dari kaviti TB disekitarnya. Batuk darah adalah gejala yang biasanya muncul dan mungkin dapat membahayakan jiwa penderita bila masif. Pelemahan progresif dinding arteri yang terjadi ketika jaringan granulasi menggantikan adventisia dan media, kemudian secara perlahan-lahan digantikan oleh fibrin, berakibat penipisan dinding arteri, membentuk pseudo aneusma, dan selanjutnya pecah dengan perdarahan (Alami, 2015).

Hipertensi pulmonal sekunder (PHT)

Mekanisme berkembangnya PH pada pasien TB dalam pengobatan diperkirakan akibat dari sisa kerusakan struktur paru dan kelainan faal paru menyebabkan gangguan pertukaran gas dan hipoksia kronik. Kemungkinan juga bahwa infeksi sekunder SN berulang memegang peran penting pada patogenesis PH pada pasien TB yang diobati. TB yang berhubungan dengan PH dalam sistem klasifikasi PH identik dengan kelompok 3 kelainan PH (Alami, 2015)

LESI MEDIASTINAL

Kalsifikasi kelenjar limfe

Limfadenitis TB mediastinal manifestasi yang sering dijumpai pada TB paru primer. Kondisi tersebut diakibatkan pembentukan pengejuan granuloma di kelenjar limfe yang seringkali didapatkan di bagian kanan. Pada stadium aktif, kelenjar memiliki *low attenuation* di sentral dan tepi yang menguat pada CT, yang berhubungan dengan nekrosis, pengejuan atau perlunakan dan jaringan granulasi dengan inflamasi hipervaskuler. Dengan pengobatan, gambaran kelenjar berubah, pertama menjadi homogen dan akhirnya menghilang, atau menghasilkan sisa massa terdiri dari jaringan fibrotik dan kalsifikasi tanpa area dengan *low-attenuation*. (Alami 2015)

Tuberkulosis perikard

Perikarditis tuberkulosis dilaporkan sekitar 1% pasien TB. Keterlibatan perikard pada umumnya disebabkan oleh ekstensi kelenjar limfadenitis TB di luar perikard ke perikardium. Kelainan di perikardium dapat juga disebabkan penyebaran TB milier. Gambaran CT menunjukkan limfadenopati dan penebalan perikard dengan atau tanpa efusi. Perikarditis restriktif terjadi sekitar 10% pasien dengan TB perikarditis. Kelainan tersebut ditandai dengan fibrosis atau kalsifikasi penebalan yang restriktif pada perikard yang menghambat pengisian diastolik jantung (Alami, 2015)

Mediastinitis fibrosis

Tuberkulosis mediastinitis (didefinisikan sebagai infeksi dan pembentukan abses jaringan lemak mediastinum) sangat jarang. Di era kemoterapi OAT, hanya beberapa kasus dilaporkan khususnya di literatur Inggris. Progresivitas lambat dan mungkin disertai gejala yang ringan, meliputi batuk dan suhu tidak terlalu tinggi, dan gejala akibat kompresi vena kava superior esofagus dan percabangan trakeo bronkial. Gambaran CT meliputi mediastinal atau massa hilus, kalsifikasi massa, penyempitan trakeobronkial yang terbungkus pembuluh darah paru, dan infiltrat pada paru (Alami, 2015).

LESI PLEURA

Empiema kronik

Infeksi pleura biasanya disebabkan karena robekan fokus pengejuan sub-pleura ke roangga pleura, jarang disebabkan karena penyebaran hematogen dan kontaminasi oleh kelenjar limfe yang terinfeksi didekatnya. Pleurisi TB berkembang menjadi empiema TB yang didefinisikan sebagai persisten, cairan pleura yang nampak yang mengandung basil TB. Pada empiema TB kronik, CT menunjukkan berkumpulnya cairan fokal dengan penebalan pleura dan kalsifikasi dengan/atau tanpa proliferasi lemak ekstra-pleura (Alami, 2015)

Fibrotoraks

Penebalan pleura dan fibrotoraks pleuritis TB sering menyisakan sekuel dengan rentang dari penebalan pleura minimal, obliterasi sulkus kostofrenik, sampai penebalan berat Tampak sebagai jaringan ikat dan kalsifikasi melingkupi dan membatasi paru dan disebut sebagai fibrotoraks. Fibrotoraks dapat disertai berkurangnya volume ipsilateral paru yang berat dan juga disertai gangguan ventilasi. Gambaran radiologi dan CT menunjukkan kelainan parenkim yang mendasari dan keterlibatan unilateral sangat kuat menyokong TB sebelumnya (Alami, 2015).

Pneumotoraks

Pneumotoraks, sekunder TB, sering dilaporkan sebagai keterlibatan paru yang berat dan luas oleh proses infeksi dan onset fistel bronkopleural serta empiema. Terjadi sekitar 5% pasien dengan TB pasca primer. Patogenesis melibatkan infiltrat kaseosa pada pleura dan selanjutnya mengalami pelunakan mengakibatkan nekrosis pleura dan robek. Apabila setiap apikal abnormal terjadi setelah reekspansi pneumotoraks spontan pertimbangan TB aktif (Alami, 2015).

LESI DINDING DADA

Empyema necessitatis

Empyema necessitatis dibentuk oleh kebocoran akibat empiema TB melalui pleura parietal untuk mengeluarkan isinya secara spontan. Tempat yang paling umum *empyema necessitates* adalah jaringan subkutan dinding dada, tapi tempat lain bisa terjadi yaitu esofagus, dada, retroperineum, perikard, dan kolumna vertebralis. Gambaran CT meliputi kumpulan cairan dinding tebal di lokasi intra dan ekstra toraks dengan batas yang jelas. Fistel antara cairan pleura dan kumpulan cairan ekstratoraks sering tampak pada CT-scan (Alami, 2015).

Spondilitis tuberkulosis

Spondilitis Tuberkulosis primer disebabkan oleh penyebaran hematogen infeksi paru dan paling sering terjadi di tulang belakang toraks bagian bawah dan lumbal bagian atas. Manifestasi radiografi tulang belakang terdiri dari ireguler pring vertebra, pengurangan tingginya ruang cakram intervertebra, sklerosis tulang di sekitarnya. Bertambahnya progresif kelainan ini cenderung ke arah anterior sayap badan vertebra mengakibatkan kiposkoliosis dan berkembang menjadi abses vertebra. Gambaran CT menunjukkan abses para vertebra disertai peningkatan tepinya dan *low-attenuation center setelah enhancement*. MRI lebih disukai daripada foto polos, Sedangkan CT dan kedokteran nuklir untuk mendeteksi sumsum tulang belakang dan jaringan lunak karena lebih sensitif. Gambaran MRI TB spinal yakni; intensitas sinyal tinggi pada T1 *weighted sequences*. Pada T1 *weighted gadolinium enhanced sequences* dinding abses, peningkatan uniform dan tampak terang, nekrosis sentral digambarkan sebagai *low signal intensity* (Alami, 2015).

RINGKASAN

Meskipun kemajuan terapi OAT sudah tinggi, TB paru tetap sebagai asal sekuel toraks yang penting, yang melibatkan paru, dinding dada, pembuluh darah, mediastinum, pleura, dan dinding dada. Sangat penting bahwa radiologis dan klinisi mengerti spektrum sekuel tersebut dan komplikasi untuk memfasilitasi diagnosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Alami, B., Lamrani, Y.A., Ameuraoui, T., Boubbou, M. & Maaroufi, M. 2015. Pulmonary Tuberculosis Sequelae: Spectrum of Radiologic Finding and Review of Literature. *JMSR*, 2(2):144–153.
- Fraser, R.S., Muller, N.L., Colman, N. & Pare, P.D. 1999. *Diagnosis of diseases of the chest*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Saunders.
- Kekkaku. 2005. State of the art: sequelae of tuberculosis, *Pud Med.*, 80(10):655-74.
- Kim, H.Y., Song, K.S., Goo, J.M., Lee, J.S., Lee, K.S. & Lim, T.H. 2001. Thoracic Sequelae and Complications of Tuberculosis. *Radiographics*, 21:839–860.
- Ngahane, B.H.M., Nouyep, J., Motto, M.N., Njankouo, Y.M., Wandji, A., Endale, M., et al. 2016. Post-tuberculous lung function impairment in a tuberculosis reference clinic in Cameroon. *Respiratory Medicine*, 114:67-71.
- Oxford dictionary (British & World English) (US). 2019. Diakses dari: www.oxforddictionaries.com
- Rachow, A., Ivanova, O., Wallis, R., Charalambous, S., Jani, I., Bhatt, N., et al. 2019. TB sequel: incidence, pathogenesis and risk factors of long-term medical and social sequelae of pulmonary TB—a study Protocol. *BMC Pulmonary Medicine*, 19(4). <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0777-3>
- Ravimohan, S., Kornfeld, H., Weissman, D. & Bisson, G.P. 2018. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *European Respiratory Review*, 27:170077. DOI: 10.1183/16000617.0077-2017.
- van Kampen, S.C., Wanner, A., Edwards, M., Harries, A.D., Kirenga, B.J., Chakaya, J., et al. 2018. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. *BMJ Glob Health*, 3:e000745. doi:10.1136/bmjgh-2018-000745.

Silica-Associated Tuberculosis (Silikotuberkulosis)

Wiwini Is Effendi, Winariani & Ariani Permatasari

PENDAHULUAN

Para ilmuwan sejak berabad yang lalu telah mengamati pengaruh pajanan silika terhadap kesehatan. *Hipokrates* melihat banyak pekerja tambang mengalami sesak napas. *Agricola* dalam bukunya, *Treatise on Mining*, menulis tentang penyakit paru akibat debu di tambang. Berikutnya, *Diemerbroeck* (1672) dan *Bernardo Ramazzini* (1713) menyimpulkan penyakit pada pekerja tambang ini sebagai “*miners’ phthisis*”. Penyebab utama dipastikan saat *Peacock* dan *Greenhow* (1860) serta *Kusmaull* (1866) menemukan silika di paru pekerja hingga akhirnya *Visconti* (1870) memperkenalkan istilah silikosis untuk penyakit akibat pajanan debu silika (*Ziskind, Jones & Weill, 1976; Greenberg, Waksman & Curtis, 2007*).

Silikosis juga berhubungan dengan kerentanan timbulnya tuberkulosis (TB). Silikosis dan TB terkait debu silika merupakan dua penyakit yang masih menjadi masalah utama kesehatan kerja di banyak negara berpenghasilan rendah dan sebagian kecil negara maju (*Rees & Murray, 2007*). Para pekerja bisa terinfeksi kuman *Mycobacterium TB* (MTB) atau *nontuberculosis mycobacterium* (NTM) dengan *Mycobacterium kansasii* dan *M. scrofulaceum* merupakan penyebab tersering NTM (*Cowie, 2010*).

DEFINISI

Silikotuberkulosis merupakan tuberkulosis yang terkait dengan silikosis. Selain itu, keganasan, penyakit autoimun, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), dan penyakit ginjal adalah beberapa penyakit yang bisa disebabkan oleh silika.

Yang menarik, pekerja yang terpajan silika tanpa menimbulkan silikosis juga memiliki kecenderungan menjadi TB (Barboza *et al.*, 2008). Silikotuberkulosis lebih mudah terjadi pada kasus silikosis akut dan *accelerated* (Leung, Yu & Chen, 2012).

EPIDEMIOLOGI

Kasus silikosis masih banyak terjadi baik di negara maju dan terutama negara berkembang. Para pekerja di bidang *sandblasting*, penambang batu, penambang emas, pekerja pembuat jalan raya, dan pekerja tambang berisiko tinggi mengalami silikosis. Pengrajin batu alam dan batu akik serta modifikator kendaraan juga tidak luput dari bahaya debu silika (Cowie, 2010).

Pasien silikosis mempunyai risiko 2,8 hingga 39 kali lebih besar mengalami TB paru dan 3,7 kali lebih besar terjadinya TB ekstra paru (efusi pleura/pleuritis TB, perikarditis TB, dan limfadenitis TB) dibandingkan orang normal (Barboza *et al.*, 2008). Lebih lanjut, pasien silikotuberkulosis berisiko meninggal hampir 40 kali lebih besar dibanding orang normal (Melo *et al.*, 2016). Pekerja tambang dengan gambaran radiologi profusi (kerapatan nodul silikosis) kategori 3 memiliki kecenderungan enam kali lebih besar terjangkit TB dibandingkan pekerja yang tidak menunjukkan nodul silikosis (Cowie, 2010).

Prevalensi silikotuberkulosis pada penambang emas di Afrika Selatan mencapai 35% (Te WaterNaude *et al.*, 2006). Berikutnya, insidens silikotuberkulosis di Afsel sebanyak 7.000 kasus per 100.000 penambang atau sekitar sepuluh kali lebih tinggi dibanding populasi umum dan di negara-negara Afrika bagian selatan lain didapatkan angka lebih dari 1.000 per 100.000 kasus (Basu *et al.*, 2009). Kemudian di Amerika Serikat, mortalitas silikotuberkulosis di antara semua kasus silikosis adalah 13,7% (Nasrullah *et al.*, 2011).

PATOGENESIS

Patogenesis silikotuberkulosis melibatkan banyak mekanisme dan belum bisa dijelaskan secara detil. Polimorfisme genetik yang terjadi dalam *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *natural resistance associated macrophage protein 1* (NRAMP1), dan *Inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada makrofag telah terbukti memengaruhi respons terhadap pajanan silika atau silikosis dan TB pada penambang besi di Cina (Qu *et al.*, 2007). Sebaliknya, tidak didapatkan hubungan yang bermakna pada polimorfisme gen lain yang juga terkait dengan respons terhadap TB dan silika antara lain *transforming growth factor* (TGF)- β 1, *interleukin* (IL)-10 dan *interferon* (IFN)- γ (Wu *et al.*, 2008).

Respons imun seluler bawaan dan adaptif terhadap silika dan MTB memegang peran penting dalam patogenesis silikotuberkulosis.

Makrofag

Makrofag berperan dalam proses inflamasi dan fibrosis. Makrofag terbagi menjadi M1 (*classically activated*) yang diaktifkan oleh sitokin T *helper* (Th)1 yaitu TNF- α dan IFN- γ , M2 (*alternatively activated*) dirangsang oleh IL-4, IL-10, dan IL-13 dari sel Th2, dan M regulator (Mosser & Edwards, 2008). Makrofag membutuhkan *scavenger receptors* (SR) termasuk *macrophage receptor with collagenous structure* (MARCO), yang berperan penting dalam daya toksisitas terhadap silika, apoptosis makrofag, dan respons inflamasi (Hamilton, Thakur & Holian, 2008).

Penelitian menunjukkan bahwa makrofag yang mengandung silika dan memfagosit MTB akan lebih rentan untuk terjadinya replikasi intraseluler dan akhirnya memudahkan kuman MTB terlepas dari makrofag. Menariknya, makrofag yang sudah tidak berfungsi maksimal ini menunjukkan aktivitas fagositosis terhadap kuman yang lebih tinggi dan semakin memperbanyak replikasi MTB dalam makrofag (Konečný *et al.*, 2019).

Kecenderungan makrofag untuk meningkatkan fagositosis dipengaruhi oleh protein surfaktan. Sebuah studi menunjukkan bahwa *surfactant-associated protein A* (SP-A) merupakan faktor penting makrofag alveolar (AM) yang menyebabkan MTB mendapatkan akses lebih mudah ke dalam intraseluler AM (Gaynor *et al.*, 1995). Lebih lanjut, peningkatan SP-A pada silikosis akut juga berfungsi untuk mencegah terjadinya jejas paru yang mengarah pada fibrosis setelah terpajan silika (Spech *et al.*, 2000).

Hal ini menggambarkan bahwa AM selain berperan dalam penghancuran silika dan MTB juga menjadi perlindungan yang ideal untuk

kuman bereplikasi. Pada akhirnya AM yang sudah abnormal ini akan mengalami apoptosis dan memicu siklus fagositosis berikutnya.

Sel Dendritik (DC)

Peran DC dalam patogenesis silikotuberkulosis belum banyak diketahui. Paparan silika menurunkan fungsi dan viabilitas DC (Vallhov *et al.*, 2007). Kemampuan DC yang terganggu akan melemahkan daya proteksi karena DC juga berperan dalam imunitas TB. DC berperan meningkatkan presentasi antigen ke *antigen presenting cell* (APC) dan sekresi sitokin proinflamasi (Henderson, Watkins & Flynn, 1997).

Netrofil

Dalam imunitas TB, netrofil berfungsi sebagai mencegah replikasi kuman intraseluler, mempertahankan kuman tetap dalam granuloma sekaligus mencegah progresivitas penyakit (Konečný *et al.*, 2019). Dan hampir sama dengan sel lain, silika memicu apoptosis netrofil sebagai salah satu penyusun granuloma (Leigh *et al.*, 1997) dan menurunkan kemampuan fagositosis serta bakterisid netrofil (Zimmerman, Canono & Campbell, 1986).

Natural killer (NK)

Ukuran silika memberikan efek yang berbeda pada sel NK. Partikel yang besar menurunkan kemampuan NK (Riccardi *et al.*, 1981) sedangkan nanopartikel malah meningkatkan konsentrasi NK (Park & Park, 2009).

Limfosit T

Keterlibatan limfosit T dalam silikotuberkulosis juga belum dapat dipastikan secara detil. Silika menyebabkan peningkatan apoptosis, mengubah keseimbangan respons Th1/Th2, mengaktivasi Tregs dan Tresp, serta mengurangi aktivitas inhibisi sel limfosit T. Sedangkan fungsi limfosit T antara lain berfungsi sebagai bakterostatik-bakterisid, produksi IFN- γ , aktivasi respons Th2 dan produksi Tregs (Konečný *et al.*, 2019).

Respons inflamasi yang terjadi dalam silikosis dan tuberkulosis bisa bersifat kontradiktif. Peningkatan produksi TGF- β sebagai reaksi terhadap silika seharusnya membantu eliminasi TB, namun seperti diketahui bahwa kenaikan kadar TGF- β terbukti menurunkan imunitas dan kemampuan anti MTB. Begitu juga kemampuan silika yang bisa melindungi progresivitas penyakit DM (Konečný *et al.*, 2019).

Limfosit B

Fungsi utama limfosit B dalam infeksi MTB adalah memproduksi antibodi selain sebagai modulator aktivitas dan daya memori sel T dan memengaruhi fungsi DC. Sedangkan silika bisa melemahkan atau justru meningkatkan kemampuan limfosit B (Konečný *et al.*, 2019).

Keterlibatan banyak sel imun dalam patofisiologi silikotuberkulosis mengindikasikan ada lebih dari satu mekanisme yang menjadikan silika melemahkan imunitas tubuh sehingga memudahkan MTB berkembang biak dan lebih virulen. Osteopontin dan *macrophage inflammatory protein* (MIP)-1 α berkaitan dengan terjadinya granuloma pada silikosis dan tuberkulosis (Nau *et al.*, 1997). Yang terbaru, sebuah studi menunjukkan bahwa silika merusak kemampuan *host* mengontrol infeksi MTB melalui respons imun Th2 (Benmerzoug *et al.*, 2019).

DIAGNOSIS

Kejadian infeksi laten tuberculosis (LTBI) sering didapatkan pada pasien silikosis (Ringshausen *et al.*, 2013) sehingga pemeriksaan *Interferon gamma release assay* (IGRA) dan *tuberculin skin test* (TST) perlu dilakukan (Lewinsohn *et al.*, 2017). Jika hasil IGRA dan TST yang menunjukkan hasil positif (indurasi ≥ 10 cm) maka tata laksananya disesuaikan dengan panduan terapi LTBI.

Anamnesis

Riwayat pekerjaan dan pengobatan TB sebelumnya merupakan informasi yang bermanfaat. Hal ini juga berguna jika nantinya ada kebijakan yang mengharuskan pasien dipindah lokasi pekerjaan. (Martins *et al.*, 2010).

Bakteriologis

Pemeriksaan bakteri tahan asam (BTA), kultur MTB, dan tes kepekaan kuman tetap menjadi standar utama (Martins *et al.*, 2010).

Foto Polos Dada

Tidak ada gambaran khusus pada silikotuberkulosis. Nodul silikosis biasanya bulat dan teratur serta jarang ditemukan bentuk tidak teratur sedangkan nodul TB pada kasus silikosis biasanya terlihat linear dengan sering mengambil posisi di sepanjang bronkovaskular (Solomon *et al.*, 2000). Bisa juga didapatkan gambaran massa perihilar bilateral (*progressive massive fibrosis*) disertai multiple nodul yang sering didapatkan di daerah zona atas dan tengah. Munculnya kavitasi pada massa/nodul fibrosis sangat mengindikasikan infeksi TB (Martins *et al.*, 2010).

TATA LAKSANA

Pengobatan kasus silikotuberkulosis disesuaikan dengan manifestasi yang timbul, paru, atau ekstra paru. Terapi berdasarkan panduan WHO menggunakan kombinasi obat anti TB (OAT) dengan fase intensif dan lanjutan seperti TB biasa.

PENCEGAHAN

Sampai saat ini tidak ada terapi yang bisa menghentikan progresivitas silikosis. Secara umum, tindakan preventif dan kontrol untuk penyakit akibat kerja hampir sama. Dalam kasus silikotuberkulosis ada dua hal utama yang menjadi perhatian, pertama adalah mengurangi dan mencegah pajanan silika dan langkah berikutnya adalah kontrol infeksi TB (tuberkulosis).

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) dan Center for Diseases Control and Prevention (CDC) merumuskan lima tahapan mengeliminasi pajanan silika berdasarkan urutan prioritas (CDC, 2017).

1. Eliminasi: mengurangi dan menghapus pekerjaan yang berisiko terpajan debu silika.

2. Substitusi: mengganti bahan kristal silika dengan alternatif pengganti dari bahan non-kristal.
3. Kontrol teknik: tindakan kontrol seperti ventilasi atau semprotan air dapat mengurangi konsentrasi debu silika di udara.
4. Kontrol administratif: membatasi waktu kontak bekerja untuk pekerjaan yang terkait silika dan/atau membatasi akses pekerja ke area konsentrasi debu silika tinggi.
5. Alat pelindung diri: penggunaan alat pelindung/respirator menjadi kewajiban pekerja.

Berikutnya yang harus diperhatikan adalah mengurangi penyebaran infeksi penyakit TB. Pasien TB yang belum diobati, terdapat kavitas, hasil BTA positif, dan mudah batuk merupakan sumber penularan potensial. Menurut CDC, program infeksi kontrol TB bisa dilakukan dalam tiga tahap (CDC, 2019).

1. Kontrol administratif: mengurangi risiko pajanan orang/pekerja yang sudah didiagnosis TB atau dicurigai TB.
2. Kontrol lingkungan kerja: mencegah penyebaran dan mengurangi droplet infeksi seperti penggunaan ventilasi dan kamar periksa yang sudah didesain khusus mengurangi infeksi.
3. Kontrol proteksi respirasi: mengurangi risiko pajanan di area dan keadaan khusus. Penggunaan masker baik bagi tenaga kesehatan maupun pasien merupakan salah satu cara mengurangi penyebaran penyakit TB.

Secara garis besar, mengurangi pajanan debu silika dan penyebaran TB merupakan tindakan preventif yang wajib dilakukan untuk silikotuberkulosis. Hal lain yang bisa dilakukan antara lain skrining rutin foto polos dada pada area dengan prevalensi TB tinggi (Leung, Yu & Chen, 2012) dan memastikan kesinambungan pengobatan TB, kompensasi kepada pekerja, serta meningkatkan kualitas hidup para penambang dan pekerja (Shafiei *et al.*, 2019).

RINGKASAN

Silikotuberkulosis merupakan ko-insidens pasien silikosis yang mengalami komplikasi tuberkulosis. Meski mekanismenya belum jelas, debu silika terbukti melemahkan sistem imunitas tubuh dan pekerja akan menjadi rentan terhadap infeksi MTB. Mengoptimalkan tindakan pencegahan

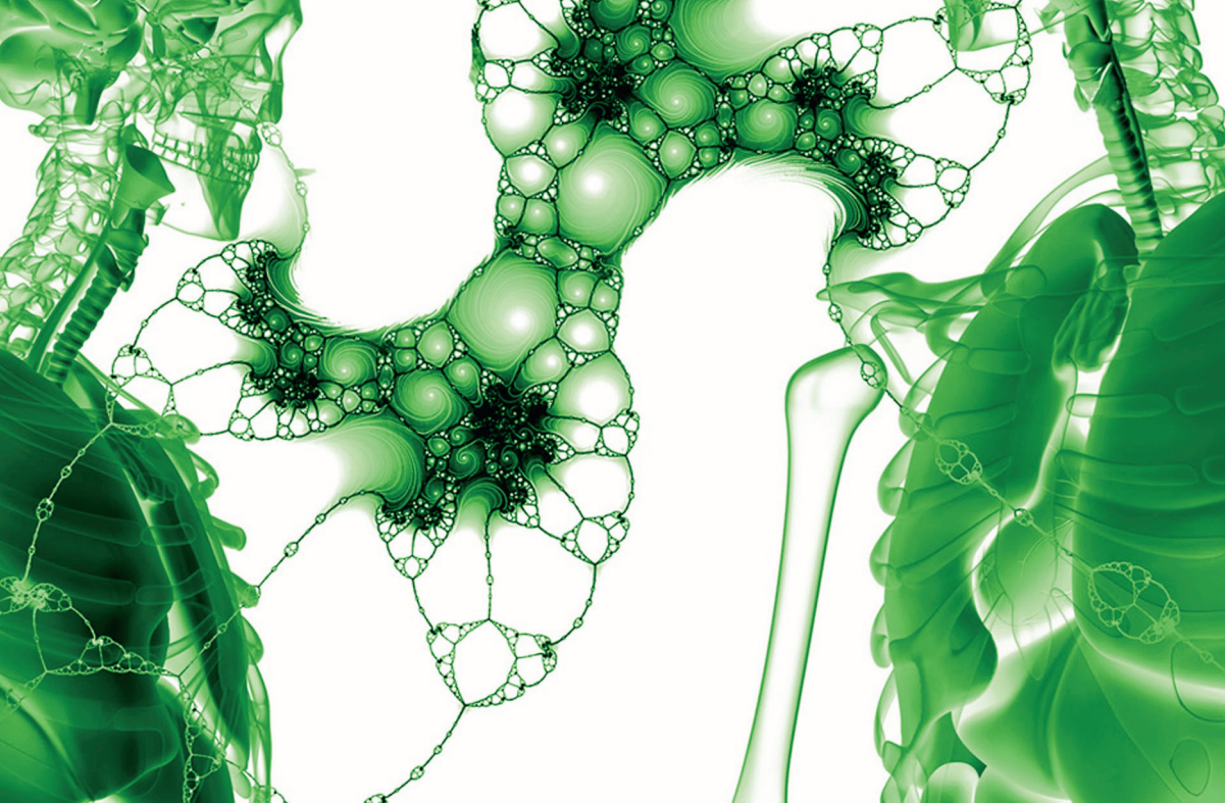
pajanan debu silika dan meningkatkan program kontrol infeksi TB merupakan cara efektif menurunkan kejadian silikotuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Barboza, C.E.G. Daniel Hugo Winter, Márcia Seiscento. *et al.* 2008. Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and chemoprophylaxis. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 34(11):959–66.
- Basu, S., Stuckler, D., Gonsalves, G., & Lurie, M. (2009). *The production of consumption: addressing the impact of mineral mining on tuberculosis in southern Africa. Globalization and Health*, 5(1), 11. doi:10.1186/1744-8603-5-11
- Benmerzoug, S., Bounab, B., Rose, S., Gosset, D., Biet, F., Cochard, T., ... Quesniaux, V. F. J. (2019). *Sterile Lung Inflammation Induced by Silica Exacerbates Mycobacterium tuberculosis Infection via STING-Dependent Type 2 Immunity. Cell Reports*, 27(9), 2649–2664.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.04.110
- CDC 2017. *Preventing Silicosis*. Diakses dari: <https://www.cdc.gov/features/preventing-silicosis/index.html>
- CDC. 2019. *TB Infection Control in Health Care Settings | Health Care Settings | TB*. Diakses dari: <https://www.cdc.gov/tb/topic/infectioncontrol/TBhealthCareSettings.htm>
- Cowie, R.L. 2010. Mining. Dalam *Occupational and Environmental Lung Diseases*. hlm. 185. Disunting oleh Tarlo, S. M., Cullinan, P., and Nemery, B. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.
- Gaynor, C.D. X. Francis. Cormack. Mc. *et al.* 1995. Pulmonary surfactant protein A mediates enhanced phagocytosis of Mycobacterium tuberculosis by a direct interaction with human macrophages. *Journal of immunology*, 155(11):5343–51.
- Greenberg, M.I., Waksman, J. & Curtis, J. 2007. Silicosis: A Review. *Disease-a-Month*, 53(8):394–416.
- Hamilton, R. F., Thakur, S. A., & Holian, A. (2008). *Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. Free Radical Biology and Medicine*, 44(7), 1246–1258. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.027
- Henderson, R.A., Watkins, S.C. & Flynn, J.L. 1997. Activation of human dendritic cells following infection with Mycobacterium tuberculosis. *Journal of immunology*, 159(2):635–43.
- Konečný, P, Ehrlich, P, Gulumian. M. *et al.* 2019. Immunity to the dual threat of silica exposure and mycobacterium tuberculosis. Dalam *Frontiers in Immunology*. hlm. 1–11. Swiss: Frontiers Media S.A.

- Leigh, J. Wang. H, Bonin. A., *et al.* 1997. Silica-induced apoptosis in alveolar and granulomatous cells in vivo. *Environmental Health Perspectives*, 105(suppl 5):1241–1245.
- Leung, C. C., Yu, I. T. S., & Chen, W. (2012). *Silicosis. The Lancet*, 379(9830), 2008–2018. doi:10.1016/s0140-6736(12)60235-9
- Lewinsohn, D. M. Leonard. M. K, LoBue. P. A., *et al.* 2017. Clinical Infectious Diseases Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*, 64:e1–e33.
- Martins, P. Marchiori, E, Zanertti. G, *et al.* 2010. Case Report Cavitated Conglomerate Mass in Silicosis Indicating Associated Tuberculosis. Dalam *Case Reports in Medicine*. London: Hindawi Publishing Corporation.
- Melo, V. Bala. L, Rita, A. *et al.* 2016. Silicosis, tuberculosis time bomb? Dalam *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. London: Elsevier Doyma. hlm. 355–357.
- Mosser, D.M. & Edwards, J.P. 2008. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews Immunology*, 8 (12), pp. 958–969. doi. 10. 1038/nrn 2448.
- Nasrullah, M. *et al.* 2011. Silicosis Mortality With Respiratory Tuberculosis in the United States, 1968–2006. *American Journal of Epidemiology*, 174(7):839–848.
- Nau, G.J.Guilfoile. P, Chupp. G. L, *et al.* 1997. A chemoattractant cytokine associated with granulomas in tuberculosis and silicosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(12):6414–6419.
- Park, E.J. & Park, K. 2009. Oxidative stress and pro-inflammatory responses induced by silica nanoparticles in vivo and in vitro. *Toxicology Letters*, 184(1):18–25.
- Qu, Y, Tang. Y, Cao. D, *et al.* 2007. Genetic polymorphisms in alveolar macrophage response-related genes, and risk of silicosis and pulmonary tuberculosis in Chinese iron miners. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 210(6):679–689.
- Rees, D. & Murray, J. 2007. Silica, silicosis and tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 11 (5), pp. 474–484.
- Riccardi, C, Santoni, .A, Barlozzan. T, *et al.* 1981. In vivo reactivity of mouse natural killer (NK) cells against normal bone marrow cells. *Cellular Immunology*, 60(1):136–143.
- Ringshausen, F.C. Niemhaus. A, Schablon. A, *et al.* 2013. Frequent detection of latent tuberculosis infection among aged underground hard coal miners in the absence of recent tuberculosis exposure. *PLoS ONE*, 8(12).
- Shafiei, M. Ghasemian. A, Eslami. M, *et al.* 2019. Risk factors and control strategies for silicotuberculosis as an occupational disease. Dalam *New Microbes and New Infections*. hlm. 75–77. London: Elsevier Ltd.

- Solomon, A, Rees. D, Felix. M. *et al.* 2000. Silicosis and tuberculosis: A proposed radiographic classification of tuberculosis to accompany the ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 6(3):215–219.
- Spech, R.W. Wisniowski, P. Kachel, D. L., *et al.* 2000. Surfactant protein A prevents silica-mediated toxicity to rat alveolar macrophages. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 278(4):L713-8.
- TeWaterNaude, J. M. Ehrlich, R.I, Churchyard, G.J, *et al.* 2006. Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners. *Occupational and Environmental Medicine*, 63(3):187–192.
- Vallhov, H, Gabelsson. S, Stromme. M, *et al.* 2007. Mesoporous silica particles induce size dependent effects on human dendritic cells. *Nano Letters*, 7(12):3576–3582.
- Wu, F, Qu. Y, Tang. Y, *et al.* 2008. Lack of association between cytokine gene polymorphisms and silicosis and pulmonary tuberculosis in Chinese iron miners. *Journal of occupational health*, 50(6):445–54.
- Zimmerman, B.T, Canono, B.P. & Campbell, P.A. 1986. Silica decreases phagocytosis and bactericidal activity of both macrophages and neutrophils in vitro. *Immunology*, 59(4):521–5.
- Ziskind, M., Jones, R.N. & Weill, H. 1976. State of the Art: Silicosis. *American Review of Respiratory Disease*, 113(5):643–660.



Bagian 4

Tuberkulosis di Bidang Anak

Dampak Penyakit Tuberkulosis pada Perkembangan dan Perilaku Anak

Irwanto

PENDAHULUAN

Perkembangan seorang anak dipengaruhi oleh perpaduan faktor internal dan eksternal. Faktor genetik (*nature*) sebagai faktor internal dapat berperan dalam menentukan potensi perkembangan dasar, tetapi faktor eksternal atau lingkungan (*nurture*) mempunyai pengaruh penting pada profil yang dicapai. Faktor eksternal terbagi menjadi faktor prenatal yang meliputi gizi, toksin, zat kimia, radiasi, infeksi, anoksia embrio, dan psikologi ibu. Faktor lain dari faktor eksternal adalah faktor persalinan dan pasca persalinan. Faktor pasca persalinan yang dapat memengaruhi perkembangan anak adalah gizi, penyakit kronis, lingkungan fisik, stimulasi, psikologis anak, hormonal dan sosial ekonomi. Hasil interaksi antara seluruh faktor tersebut akan memengaruhi perkembangan anak yang optimal (Glennon-slattery, 2015). Gangguan perkembangan atau perilaku diperkirakan memengaruhi kurang lebih 15% anak di dunia pada satu atau lebih domain (Thomas *et al.*, 2012). Pengetahuan perkembangan dan perilaku seorang anak akan meningkatkan kualitas hidup anak di masa depan, karena seorang anak merupakan generasi penerus suatu bangsa (Thomas *et al.*, 2012).

Penyakit Tuberkulosis merupakan penyakit kronis yang memiliki manifestasi yang mudah berubah menjadi akut (Jacob *et al.*, 2009). Anak-anak yang menderita penyakit kronis menghadapi permasalahan yang

kompleks, bukan hanya masalah mengatasi penyakit kronis itu sendiri, tetapi juga masalah gangguan tumbuh kembang, psikologis, sosial, dan ekonomi. Gagal tumbuh, perawakan pendek, dan gizi kurang merupakan gangguan pertumbuhan yang sering terjadi pada anak yang menderita penyakit kronis, sedangkan dampak psikologis anak dengan penyakit kronis adalah anak akan merasa rendah diri (Vitulano, 2003; Pinguart, 2013), cemas (Pinguart & Shen, 2011a), kepekaan sosial menurun (Martinez *et al.*, 2011), menyendiri dari kelompoknya, sering absen dari sekolah, dan aktivitas lainnya karena masalah penyakitnya (Vitulano, 2003). Anak dengan penyakit kronis juga lebih berisiko mengalami gangguan perilaku berupa gangguan internalisasi dan eksternalisasi (Pinguart & Shen, 2011b). Studi metaanalisis pada anak dan remaja dengan penyakit kronis memiliki risiko sedikit lebih tinggi mengalami gejala depresi dibandingkan anak yang sehat, meskipun tingkat depresinya belum termasuk klinis (Bennet, 1994).

Penyakit Tuberkulosis (TB) memberikan dampak sangat luas dalam kehidupan masyarakat, keluarga, dan anak itu sendiri. Anak sangat rentan terhadap penyakit TB, baik karena anak tersebut menderita sakit TB atau hidup bersama dengan orang dewasa yang terinfeksi *Mycobacterium Tuberculosis*, sehingga menjadikan mereka rentan terhadap masalah kesehatan, pendidikan, dan psikologis yang akan memengaruhi kualitas hidup mereka di masa pertumbuhannya (Bennet, 1994).

EPIDEMIOLOGI

World Health Organization (WHO) memperkirakan bahwa hampir sepertiga dari populasi dunia terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*, 8–10 juta kasus TB paru aktif teregistrasi setiap tahun. Jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 (data per 17 Mei 2018) dengan angka kejadian laki-laki 1,4 kali lebih besar dibandingkan pada perempuan. Sesuai survey Riskesdas (2013), semakin bertambah usia, prevalensinya semakin tinggi kemungkinan terjadi re-aktivasi TB dan durasi paparan TB lebih lama dibandingkan kelompok umur di bawahnya. Epidemi tuberkulosis selama 10–15 tahun terakhir telah berdampak negatif terhadap kejadian TB pada anak-anak, baik karena kontak dengan orang dewasa yang menderita TB maupun masalah sosial ekonomi (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2018; Adjablaeva, 2019). Risiko TB aktif paling tinggi pada anak di bawah usia 5 tahun, anak-anak dapat terinfeksi setelah hanya 15–20

Tabel 24.1 Jumlah Kasus Tuberkulosis Semua Tipe Menurut Kelompok Umur, Jenis Kelamin, Dan Provinsi Tahun 2018

No	Provinsi	Kelompok Umur (Tahun)																				
		0-14		15-24		25-34		35-44		45-54		55-64		65-74		75-84		85-94		Total		
		L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	
01	DKI	124	120	507	412	768	404	922	492	1.203	566	999	493	707	340	-	-	5.230	2.915	8.145		
02	Bangka Belitung	1.252	1.940	2.493	2.130	3.210	1.900	3.419	1.743	4.256	1.994	3.959	1.084	2.340	947	110	78	20.907	11.744	32.651		
03	Bengkulu	915	759	832	675	964	370	941	566	1.094	563	1.195	490	938	335	-	-	6.779	3.975	10.754		
04	Bali	642	475	907	696	1.566	720	1.280	702	1.354	690	1.104	501	576	286	100	56	7.909	4.126	11.135		
05	Banjari	139	132	319	304	446	257	463	325	463	291	473	216	302	130	45	14	2.640	1.649	4.289		
06	Bangka Belitung	1.050	874	1.077	971	1.576	1.126	1.943	1.133	1.902	1.176	1.130	1.036	1.464	660	-	-	11.130	6.904	18.134		
07	Bengkulu	307	279	171	185	200	197	203	164	330	212	303	161	225	98	-	-	1.907	1.296	3.203		
08	Bengkulu	960	711	832	695	1.293	1.244	1.503	1.132	1.614	1.066	1.514	924	1.291	678	-	-	9.927	6.543	15.570		
09	Bengkulu	158	123	140	130	217	148	242	155	254	134	225	131	144	67	72	25	1.452	901	2.353		
10	Bengkulu	291	274	462	467	660	530	692	435	551	252	340	179	235	85	119	105	3.358	2.335	5.693		
11	DKI	2.205	2.059	3.094	3.189	3.900	2.900	3.637	2.526	3.426	2.340	2.710	1.636	1.675	930	-	-	20.645	15.596	36.241		
12	Bengkulu	7.957	7.217	7.914	8.302	8.523	7.329	8.130	6.430	8.165	6.079	7.434	4.413	5.551	2.659	1.375	1.212	54.424	44.774	99.198		
13	Bengkulu	4.261	3.725	3.837	3.508	4.793	4.491	4.823	4.170	4.823	4.788	4.203	3.422	3.667	1.083	1.040	-	36.503	30.560	67.063		
14	DI Yogyakarta	265	232	329	360	301	246	295	213	320	215	299	210	323	134	1	3	2.133	1.643	3.776		
15	Bengkulu	1.832	1.823	3.748	4.104	4.175	3.870	4.715	4.058	6.103	4.804	6.084	3.876	4.404	2.291	-	-	31.211	25.234	56.445		
16	Bengkulu	1.615	1.414	2.354	2.381	3.231	2.389	2.946	2.070	3.815	2.022	2.217	1.387	1.340	683	79	75	16.497	12.300	28.797		
17	Bengkulu	110	96	319	253	429	370	444	302	463	282	370	203	298	154	-	-	2.443	1.571	4.114		
18	Bengkulu	137	117	469	393	710	462	695	447	775	407	632	361	492	190	-	-	3.980	2.457	6.437		
19	Bengkulu	151	204	554	560	706	582	633	426	632	408	702	383	579	308	-	-	3.875	2.871	6.746		
20	Bengkulu	414	395	485	362	640	391	749	401	717	383	630	316	488	181	-	-	4.141	2.429	6.570		
21	Bengkulu	149	136	223	170	372	230	430	246	448	244	411	143	264	105	-	-	2.277	1.271	3.548		
22	Bengkulu	498	472	456	304	663	474	792	546	990	682	1.002	462	618	286	2	3	5.021	3.188	8.209		
23	Bengkulu	370	301	471	503	688	550	633	448	677	426	561	289	348	122	-	-	3.748	2.639	6.387		
24	Bengkulu	131	145	85	85	135	111	147	103	167	86	131	57	120	35	-	-	916	633	1.549		
25	Bengkulu	115	107	470	420	627	394	776	444	939	497	748	396	551	290	3	1	4.237	2.549	6.786		
26	Bengkulu	189	184	448	424	599	404	650	391	697	432	722	348	538	227	389	289	4.222	2.879	7.101		
27	Bengkulu	595	555	1.534	1.541	1.929	1.430	2.017	1.490	2.472	1.794	2.388	1.430	1.918	659	449	1.573	15.974	10.544	26.518		
28	Bengkulu	125	101	333	336	395	302	395	271	496	298	408	220	282	131	-	-	2.434	1.659	4.093		
29	Bengkulu	33	45	287	254	283	237	388	300	439	314	314	242	214	131	-	-	1.998	1.523	3.521		
30	Bengkulu	461	33	262	154	200	179	225	153	254	144	175	108	348	73	-	-	1.245	852	2.097		
31	Bengkulu	207	196	342	338	363	287	288	247	299	230	278	228	214	127	-	-	1.993	1.663	3.656		
32	Bengkulu	37	46	202	174	226	156	229	130	193	116	141	84	107	44	-	-	1.133	750	1.883		
33	Bengkulu	93	118	151	169	170	138	128	108	114	71	61	54	30	18	-	-	745	676	1.421		
34	Bengkulu	1.277	1.269	1.341	1.310	1.288	1.077	824	618	994	365	216	242	156	96	-	-	2.826	4.977	7.803		
	Indonesia	28.543	25.795	37.288	39.829	45.888	38.898	46.388	33.387	51.132	34.388	47.243	27.314	33.981	17.129	3.967	3.338	294.737	217.116	511.853		
		18,6%	18,6%	21,0%	21,0%	15,9%	15,9%	15,6%	15,6%	16,6%	16,6%	14,8%	14,8%	9,9%	9,9%	1,4%	1,4%	100%	100%	100%		

Keterangan: L = Laki-laki P = Perempuan T = Jumlah laki-laki dan Perempuan
 NA*): Data berdasarkan hasil penyisiran kasus SIM RS (*mopping-up*).
 (Data Ditjen P2P, Kemenkes RI, per 31 Januari 2019)

menit paparan terhadap *M. tuberculosis*. Data terbaru penderita anak dengan penyakit TB di Indonesia seperti pada Tabel 24.1 (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Dampak Penyakit Tuberkulosis pada Perkembangan Anak

Perkembangan anak dimulai sejak konsepsi dengan melibatkan hubungan antara sel saraf (neuron) yang kompleks, dibentuk oleh pengalaman dan lingkungan (Shonkoff & Garner, 2012). Peristiwa awal atau paparan awal memiliki pengaruh pada perkembangan setiap anak, apabila seorang anak kehilangan satu kali kesempatan dalam hidupnya untuk membangun otak yang sehat dikarenakan kontak dengan penderita tuberkulosis dewasa sehingga anak tersebut lahir terinfeksi Tuberkulosis maka akan dihasilkan generasi yang tidak baik dan tidak bertumbuh dan berkembang secara optimal, padahal anak-anak ini adalah pemimpin di masa yang akan datang. Produktivitas yang mereka hasilkan adalah suatu modal ekonomi di masa mendatang dan kemampuan mereka membentuk lingkungan sosial di masa mendatang. Apa yang kita lakukan sekarang terhadap perkembangan

otak dan potensi seorang anak akan menjadi penentu masa depan anak-anak dan kita (Britto, 2017).

Dampak penyakit TB pada perkembangan anak akan menjadi permasalahan baik dalam kehidupan sehari-hari maupun masa depan anak, bila dibandingkan dengan anak sehat tidak menderita TB. Anak dengan TB seringkali dengan status gizi yang kurang atau buruk, hal ini disebabkan karena malnutrisi adalah merupakan faktor risiko terjadinya penyakit TB (Narasimhan *et al.*, 2013) atau gejala penyakit TB menyebabkan nafsu makan menurun sehingga berat badan juga akan menurun dan anak yang semula mempunyai status gizi baik menjadi gizi kurang atau gizi buruk. Pada anak yang mengalami malnutrisi saat berusia 1 tahun pada pemeriksaan perkembangan didapatkan perkembangan yang terlambat pada aspek motorik kasar, motorik halus, interaksi sosial dan bahasa pada pemeriksaan Denver II-Jimma (Abessa *et al.*, 2017) sehingga anak-anak dengan TB bisa terjadi keterlambatan perkembangan sebelumnya karena malnutrisi dan akan bertambah berat karena dampak penyakit TB (tuberkulosis) (Abessa *et al.*, 2017).

Penilaian kualitas hidup pada anak dengan TB didapatkan skor total di bawah normal, baik pada fungsi fisik, emosi, sosial, sekolah, maupun psikologis. Kualitas hidup anak TB atau anak yang hidup bersama dengan orang tua atau pengasuh yang menderita TB juga akan mengalami penurunan apabila tidak mendapat pengobatan yang optimal (Brown *et al.*, 2015) seperti pada penelitian berikut.

1. Penelitian kualitas hidup pada anak TB di Yogyakarta, Indonesia dengan melibatkan 41 orang tua/pengasuh dan anak 0-18 tahun didapatkan anak penderita Tb mempunyai masalah fungsi sosial, psikososial terutama kecemasan dan stres (Lusmilasari *et al.*, 2017).

Tabel 24.2 Kualitas hidup pasien berdasarkan usia anak

Aspek kualitas hidup	5–7 tahun N = 19 (M ± SD)	8–12 tahun N = 44 (M ± SD)	13–18 tahun N = 27 (M ± SD)
Fungsi Fisik	60,2 ± 4,4	43,0 ± 3,0	52,6 ± 3,3
Fungsi Emosi	57,6 ± 5,2	48,3 ± 3,0	50,1 ± 3,2
Fungsi Sosial	58,3 ± 6,7	48,2 ± 3,1	40,2 ± 4,0
Fungsi Sekolah	39,2 ± 5,2	45,6 ± 2,0	48,9 ± 2,4
Fungsi Psikososial	52,0 ± 4,5	47,3 ± 2,7	46,4 ± 3,0
Skala Total	55,0 ± 4,4	47,8 ± 2,6	48,6 ± 3,2

(Adjablaeva, 2019)

2. Pada penilaian kualitas hidup anak dengan Tuberkulosis di Uzbekistan dengan PedsQL 4.0 yang meliputi pengaruh penyakit TB pada fungsi fisik, emosi, sosial, sekolah dan psikologis didapatkan skor total di bawah normal (skor normal= 70) yang berarti anak dengan TB mempunyai kualitas hidup tidak optimal (Tabel 24.2) (Adjablaeva, 2019).

Dampak Penyakit Tuberkulosis pada Perilaku Anak

Perilaku anak adalah setiap gerakan anak yang dapat diamati secara umum mencakup verbal dan gerakan fisik (Bergner, 2011).

Seperti dampak penyakit TB pada perkembangan anak, gangguan perilaku juga bisa disebabkan karena malnutrisi dan penyakit TB itu sendiri. Studi jangka panjang mendapatkan bahwa malnutrisi selama bayi berhubungan dengan peningkatan gangguan perilaku pada masa anak-anak selanjutnya, meliputi gangguan perhatian dan agresivitas. Malnutrisi pada masa anak juga berkaitan gangguan eksternalisasi pada masa kanak-kanak dan remaja (Liu & Raine, 2006). Penelitian tentang dampak penyakit TB pada perilaku anak adalah terutama pada meningitis TB, seperti pada penelitian 74 anak dengan post meningitis tuberkulosis (rata-rata usia 10 tahun 7 bulan) dievaluasi perilakunya dengan *child behavior checklist* (CBCL/6-18) didapatkan peningkatan skor pada kecemasan, depresi, perhatian, interaksi sosial, perilaku yang mengganggu dan pelanggaran aturan. Rata-rata skor CBCL pada derajat 3 lebih tinggi pada subskala masalah sosial, perilaku yang mengganggu dan pelanggaran aturan dibanding dengan derajat 2. Dan gejala gangguan *conduct, attention, attention-deficit/hyperactivity problems, dan affective problems* lebih menonjol pada post meningitis tuberkulosis derajat 3 (Wait & Schoerman, 2010).

Pengobatan jangka panjang penyakit Tuberkulosis secara tidak langsung akan meningkatkan depresi yang akan berdampak pada kualitas hidup anak dengan TB. Prevalensi depresi bisa mencapai 50% pada penderita TB dewasa karena faktor biologis, sosial, dan perilaku. Depresi dikaitkan dengan keterlambatan diagnosis tuberkulosis dan pengobatan, hasil pengobatan yang buruk, kecacatan, kualitas hidup yang buruk, kegagalan perawatan, dan kematian (Sweetland *et al.*, 2017). Depresi meningkatkan morbiditas, mortalitas, resistansi obat yang lebih tinggi, risiko reaktivasi TB, dan penularan TB di masyarakat. Mekanisme biopsikososial yang mendasari depresi dengan penyakit TB mencakup faktor biologis, disregulasi aksis HPA dan faktor psikososial seperti stigma yang dirasakan

Tabel 24.3 Rata-rata skor-T sindrom CBCL / 6-18 pada pasien TBM: kelompok total, stadium II dan stadium III (N. 74)

CBCL/6–18 scales	Total group	Stage II, n.55	Stage III, n.19
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
<i>Anxious/depressed</i>	56.57 (6.67)	56.51 (6.74)	56.74 (6.66)
<i>Withdrawn/depressed</i>	59.14 (7.28)	58.47 (6.63)	61.05 (8.82)
<i>Somatic complaints</i>	59.22 (7.29)	59.02 (7.66)	59.75 (6.25)
<i>Social problems</i>	62.27 (7.98)	60.73 (7.42)	66.74 (8.06)
<i>Thought problems</i>	56.80 (8.13)	55.76 (7.59)	59.79 (9.09)
<i>Attention problems</i>	57.74 (6.84)	56.73 (6.48)	60.68 (7.18)
<i>Rule-breaking behaviour</i>	57.76 (7.60)	56.62 (6.88)	61.05 (8.70)
<i>Aggressive behaviour</i>	59.77 (8.30)	58.95 (8.24)	62.16 (8.21)

(Wait & Schoerman, 2010)

Tabel 24.4 Rata-rata skor-T skala CBCL / 6-18 berorientasi pada DSM pada pasien TBM: kelompok total, stadium II dan stadium III (N. 74)

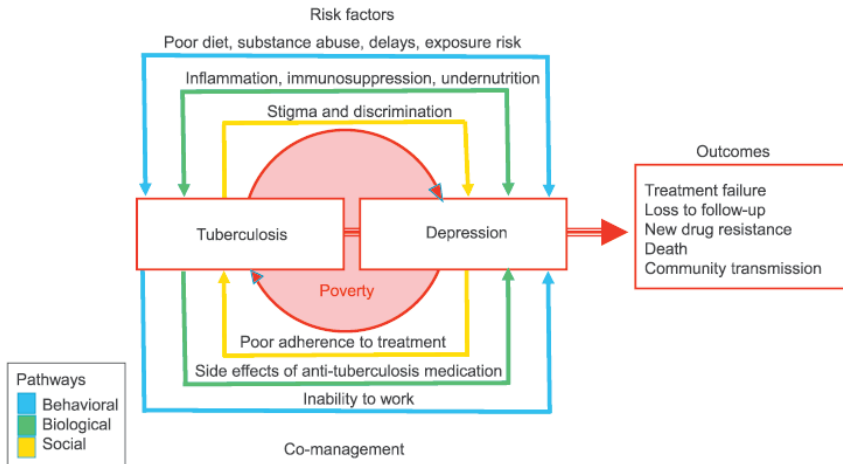
CBCL/6–18 scales	Total group	Stage II, n.55	Stage III, n.19
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
<i>Affective problems</i>	56.31 (7.12)	55.22 (6.47)	59.47 (8.13)
<i>Anxiety problems</i>	56.55 (6.04)	55.76 (5.69)	58.84 (6.60)
<i>Somatic problems</i>	60.59 (7.60)	60.65 (8.06)	60.42 (6.30)
<i>Attention-deficit/ hyperactivity</i>	56.53 (5.69)	55.60 (5.43)	59.21 (5.71)
<i>Oppositional defiant problems</i>	59.07 (8.35)	58.56 (8.13)	60.53 (9.05)
<i>Conduct problems</i>	57.35 (8.24)	56.15 (7.50)	60.84 (9.44)

(Wait & Schoerman, 2010)

dan ketidakpatuhan pengobatan. Model hubungan penyakit Tuberkulosis dan depresi tampak pada Gambar 24.1 (Chandra *et al.*, 2019; Sweetland *et al.*, 2017).

Skrining Gangguan Perkembangan dan Perilaku Anak dengan Tuberkulosis

Skrining perkembangan dan perilaku adalah merupakan suatu prosedur awal yang dapat memberikan informasi perkembangan dan perilaku anak dengan penyakit TB, apabila didapatkan keterlambatan perkembangan yang



Gambar 24.1 Model hubungan Tuberkulosis dan depresi (Sweetland, 2017)

tidak sesuai dengan usia anak, atau masalah perilaku maka diperlukan penelusuran lebih lanjut dengan tambahan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang sehingga intervensi dan pengobatan dapat dilakukan secara optimal. (Kementerian Kesehatan RI, 2016a).

Berikut instrumen perkembangan yang digunakan untuk menilai perkembangan anak dengan penyakit TB.

1. Buku Kesehatan Ibu dan Anak (KIA)

Buku ini sangat berguna bagi orang tua yang anaknya yang berusia di bawah 5 tahun menderita penyakit TB untuk memantau perkembangan anak di rumahnya. Buku KIA memiliki sensitivitas 84,5% dan spesifitas 96,9% untuk mendeteksi keterlambatan perkembangan anak. Bila anak tidak mampu melakukan kemampuan perkembangan yang sesuai dengan kelompok umur pada buku KIA, ada kemungkinan anak mengalami gangguan perkembangan (Lutfiya *et al.*, 2019).

2. Kuesioner Pra Skrining Perkembangan (KPSP)

Kuesioner Pra Skrining Perkembangan anak terdiri dari 9–10 pertanyaan singkat kepada orang tua mengenai kemampuan yang telah dicapai oleh anak yang berumur 0 sampai 6 tahun, untuk mengetahui apakah perkembangan anak sesuai dengan usianya atau menyimpang. Interpretasi hasil KPSP adalah perkembangan anak sesuai, meragukan, atau menyimpang (Lutfiya *et al.*, 2019).

3. Denver Developmental Screening Test-II (Denver II)

Denver II mempunyai 125 gugus tugas perkembangan dan terdapat batas kemampuan perkembangan 25%; 50%. 75% dan 90% dari populasi anak lulus pada tugas perkembangan tersebut. Interpretasi penilaian tiap gugus tugas, bisa lebih (*advanced*), normal, *caution*/peringatan, gagal, dan *no opportunity*/tidak ada kesempatan. Hasil kesimpulan akhir dari Denver adalah normal, suspek, dan *untestable*/tidak dapat diuji. (Frankenburg *et al.*, 1992)

Pada bayi lahir prematur, diperlukan koreksi usia untuk penilaian perkembangan. Koreksi usia bayi prematur dilakukan bila bayi prematur lahir kurang dari 38 minggu dan usia anak kurang dari 2 tahun, bayi lahir dikatakan aterm apabila masa gestasi 40 minggu. Sedangkan skrining perilaku anak dengan penyakit TB di Indonesia dapat menggunakan *pediatric symptom checklist 17* (PSC-17) (Murphy *et al.*, 2016).

Pediatric Symptom Checklist 17 (PSC-17) adalah kuesioner skrining singkat berisi 17 pertanyaan yang membantu mengidentifikasi dan menilai perubahan dalam masalah emosi dan perilaku pada anak usia 4–17 tahun. Dikelompokkan menjadi 3 subskala yaitu subskala internalisasi, subskala eksternalisasi, dan subskala perhatian. (Frankenburg *et al.*, 1992)

RINGKASAN

Penyakit tuberkulosis (TB) memberikan dampak pada perkembangan dan perilaku anak, karena itu diperlukan evaluasi berkala perkembangan dan perilaku anak dengan TB agar anak dengan penyakit TB dapat sembuh dan tidak mengalami gangguan perkembangan dan perilaku.

DAFTAR PUSTAKA

- Abessa, T.G., Bruckers, L., Kolsteren, P. & Granitzer, M. 2017. Developmental performance of hospitalized severely acutely malnourished under-six children in low- income setting. *BMC Pediatrics*, 17(1):197.
- Adjablaeva, D. 2019. *Assessing Quality of Life in Children and Adolescents, Diagnosed with Pulmonary Tuberculosis. Psychology of Health-Biopsychosocial Approach*. Diakses dari: <https://www.intechopen.com/books/psychology-of-health-biopsychosocial-approach/assessing-quality-of-life-in-children-and-adolescents-diagnosed-with-pulmonary-tuberculosis>

- Bennet, D.S. 1994. Depression Among Children with chronic Medical problems: A Meta-Analysis. *Journal of Pediatric Psychology*, 19(2):149-69.
- Bergner, R.M. 2011. What is behavior? and so what? *New Ideas in Psychology*, 29: 147-55.
- Britto, P.R. 2017. Introduction: Building brains, building futures. Dalam *Early Moments Matter for every child*. hlm. 1-6. Disunting oleh Tara Dooley. New York: United Nations Plaza.
- Brown, J., Capocci, S., Smith, C., Morris, S., Abubakar, I. & Lipman, M. 2015. Health status and quality of life in Tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*, 32(2015):68-75.
- Chandra, M., Rana, P., Chandra, K. & Arora, V.K. 2019. Tuberculosis - Depression syndemic: A public health challenge. *Indian Journal of Tuberculosis*, 66(1): 197-202.
- Frankenburg, W.K., Dodds, J., Archer, P., Bresnick B, et al. 1992. *DENVER II Training Manual*. Edisi ke 2. Colorado: Denver Development Material Incorporated.
- Glennon-slattery CMFSC. 2015. Growth and nutritional risk in children with developmental delay. *Irish Journal of Medical Science*, 185:839-46.
- Jacob, J.T., Mehta, A.K. & Leonard, M.K. 2009. Acute forms of tuberculosis in adults. *The American Journal of Medicine*, 122(1):12-7.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. *Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia 2018*. Diakses dari: https://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Data-dan-Informasi_Profil-Kesehatan-Indonesia-2018.pdf
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016a. *Buku Kesehatan Ibu dan Anak*. Diakses dari: [http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/MASTER%20BUKU%20KIA%20REVISI%20TH%202016%20\(18%20MAR%2016\).pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/MASTER%20BUKU%20KIA%20REVISI%20TH%202016%20(18%20MAR%2016).pdf)
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016b. *Pedoman Pelaksanaan Stimulasi, Deteksi dan Intervensi Dini Tumbuh Kembang Anak di tingkat Pelayanan Kesehatan Dasar*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Liu, J. & Raine, A. 2006. The effect of childhood malnutrition on externalizing behavior. *Current Opinion in Pediatrics*, 18(5):565-70.
- Lusmilasari, L., Akhmadi., Rahayu, R.D., Rahmawati, J., Khartika, A. & Rukmana, S. 2017. Relationship of adherence, self-efficacy, social support, quality of health care, and psychological response of parents towards quality of life of children with tuberculosis in Yogyakarta, Indonesia. *Belitung Nursing Journal*, 3(1):41-51.

- Lutfiya, I., Irwanto. & Purnomo, W. 2019. Identification Validity Early Detection of Child Development Using Indonesian Mch Handbook. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 10(8):1819–24.
- Martinez, W., Carter, J.S. & Legato, L.J. 2011. Social competence in children with chronic illness: a meta-analytic review. *Journal of Pediatric Psychology*, 36(8): 878–90.
- Murphy, J.M., Bergmann, P., Chiang, C., Sturner, R., Howard, B., Abel, M.R. & Jellinek, M. 2016. The PSC-17: Subscale Scores, Reliability, and Factor Structure in a New National Sample. *Pediatrics*, 138(3):e20160038.
- Narasimhan, P., Wood, J., MacIntyre, C.R. & Mathai, D. 2013. Risk factors for Tuberculosis. *Pulmonary Medicine*, 2013:1–11.
- Pinquart, M. 2013. Self-esteem of children and adolescents with chronic illness: a meta-analysis. *Child: Care, Health and Development*, 39(2):153–61.
- Pinquart, M. & Shen, Y. 2011a. Anxiety in children and adolescents with chronic physical illnesses: a meta-analysis. *Acta Paediatrica*, 100(8):1069–76.
- Pinquart, M. & Shen, Y. 2011b. Behavior problems in children and adolescents with chronic physical illness: a meta-analysis. *Journal of Pediatric Psychology*, 36(9):1003-16.
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2018. *Tuberkulosis*. Diakses dari: <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-tuberkulosis-2018.pdf>
- Shonkoff, J.P. & Garner, A.S. 2012. The Lifelong Effects of Early Childhood Adversity and Toxic Stress. *Pediatrics*, 129(1):e232–46.
- Sweetland, A.C., Kritski, A., Oquendo, M.A., Sublette, M.E., Norcini Pala, A., Silva, L.R.B., Karpati, A *et al.* 2017. Addressing the tuberculosis-depression syndemic to end the tuberculosis epidemic. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 21(8):852–61.
- Thomas, S.A., Cotton, W., Pan, X. & Ratliff-schaub, K. 2012. Comparison of systematic developmental surveillance with standardized developmental screening in primary care. *Clinical Pediatrics*, 2:154–9.
- Vitulano, L.A. 2003. Psychosocial issues for children and adolescents with chronic illness: self-esteem, school functioning and sports participation. *Child and Adolescent Psychiatric Clinic of North America*, 12(3):585–92.
- Wait, J.W. & Schoeman, J.F. 2010. Behaviour profiles after tuberculous meningitis. *Journal of Tropical Pediatrics*, 56(3):166–71.

Tata Laksana Anak dengan Kontak Tuberkulosis

Robby Nurhariansyah

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara di dunia dengan estimasi insiden Tuberkulosis (TB) terbesar di dunia. Data insiden TB tahun 2016 terdapat 10,4 juta kasus insiden TB yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk. Data di negara berkembang terdapat sekitar 500.000 anak di dunia menderita TB setiap tahun. Proporsi kasus TB Anak di antara semua kasus TB di Indonesia pada tahun 2015 adalah 9% (Badan Pusat Statistik, 2017).

Penyakit TB anak memiliki karakteristik yang berbeda dengan orang dewasa, mencakup aspek diagnosis, pengobatan, pencegahan, serta TB pada infeksi HIV. Gejala TB anak seringkali tidak khas. Hal ini menyebabkan overdiagnosis dan underdiagnosis sering terjadi (IDAI, 2005).

Penanganan TB anak pada umumnya lebih ditekankan pada penemuan kasus TB dewasa oleh karena sumber penularan pada umumnya adalah orang dewasa yang infeksius dengan sputum basil tahan asam (BTA) positif. Anak di sekitarnya atau yang kontak erat harus ditelusuri ada atau tidaknya infeksi tuberkulosis (pelacakan sentrifugal). Pelacakan tersebut dilakukan dengan cara anamnestik, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yaitu uji tuberkulin. Dan sebaliknya, apabila kita menemukan seorang anak dengan TB, maka harus dicari sumber penularan yang menyebabkan anak tersebut tertular TB. Sumber penularan adalah orang

dewasa yang menderita TB aktif dan melakukan kontak erat dengan anak tersebut. Pelacakan dilakukan dengan cara pemeriksaan radiologis dan BTA sputum (pelacakan sentripetal). Selain itu perlu dicari pula anak lain di sekitarnya yang mungkin tertular dengan cara uji tuberkulin. Keberadaan pasien TB anak merupakan indikator masih berlangsungnya transmisi kuman TB di komunitas (Kemenkes, 2016).

FAKTOR RISIKO

Infeksi TB pada anak sering terjadi pada anak dengan faktor risiko terpajan TB. Anak yang terpajan akan mengalami salah satu dari kondisi berikut: terpajan tanpa bukti infeksi maupun sakit TB, infeksi TB, dan sakit TB (Kemenkes, 2016).

Anak yang terpajan tanpa bukti infeksi maupun sakit TB merupakan anak-anak yang berkontak dengan pasien TB dan mempunyai sistem imun yang baik. Meskipun terpajan kuman *M.tb*, sistem imun tubuh dapat mengeliminasi seluruh kuman TB sehingga tidak menimbulkan infeksi di dalam tubuhnya. Anak-anak yang terpajan TB ini tidak mempunyai gejala TB, uji tuberkulin negatif dan foto toraks tidak menunjukkan gambaran yang sesuai dengan TB.

Anak yang mengalami infeksi TB dapat disebut dengan infeksi laten. Anak-anak tersebut memiliki kontak dengan orang dewasa TB aktif, daerah endemis, penggunaan obat-obatan intravena, kemiskinan, serta lingkungan yang tidak sehat (pemukiman padat penduduk, area penampungan, atau panti perawatan). Faktor yang terpenting adalah pajanan terhadap orang dewasa yang infeksius. Sebagai contoh, ibu dengan BTA sputum positif memiliki risiko tinggi menularkan TB kepada bayinya, sehingga bayi tersebut dapat mengalami infeksi TB. Semakin dekat bayi tersebut dengan ibunya, makin besar pula kemungkinan bayi tersebut terpajan percik renik (*droplet nuclei*) yang infeksius. BTA sputum yang positif pada orang dewasa merupakan faktor risiko yang paling tinggi dalam penularan TB pada anak. Gejala-gejala TB pada dewasa yang dapat meningkatkan risiko penularan adalah terdapat infiltrat luas pada lobus atas atau kavitas, produksi sputum banyak dan encer, batuk produktif dan kuat, serta terdapat faktor lingkungan yang kurang sehat, terutama sirkulasi udara yang tidak baik. Pasien TB anak jarang menularkan kuman pada anak lain atau orang dewasa di sekitarnya. Hal ini disebabkan karena kuman TB sangat jarang ditemukan dalam sekret endobrokial, dan jarang terdapat

batuk. Anak yang berkontak dengan pasien TB, menghirup kuman TB, dan kuman tersebut masuk ke paru. Sistem imun anak yang terinfeksi tidak mampu mengeliminasi kuman dari tubuh secara sempurna. Namun sistem imunnya masih mampu mengendalikan kuman TB sehingga tidak timbul gejala sakit TB. Secara klinis, seseorang dikatakan terinfeksi laten TB apabila uji tuberkulin positif, tidak ada gejala TB dan foto toraks normal. (IDAI, 2005)

Anak yang mengalami sakit TB pada umumnya adalah anak-anak dengan usia dibawah lima tahun, infeksi HIV, diabetes mellitus, keganasan, atau penggunaan kortikosteroid jangka panjang. Imunitas seluler yang belum berkembang sempurna menjadi salah satu penyebab kelompok usia tersebut mengalami sakit TB akibat pajanan kuman Mtb dari orang dewasa. Perjalanan penyakit TB anak dari terinfeksi menjadi sakit TB mayoritas terjadi selama 1 tahun setelah anak terinfeksi. Risiko sakit TB ini akan berkurang secara bertahap seiring pertambahan usia. Beberapa laporan kasus menunjukkan bahwa pada anak dibawah usia 1 tahun yang terinfeksi TB, sekitar 43% akan menjadi sakit TB. Kelompok anak usia 1 hingga 5 tahun, yang menjadi sakit hanya 24%. Anak usia remaja, yang menjadi sakit TB sebesar 15%. Anak usia dibawah 5 tahun dengan sakit TB memiliki risiko lebih tinggi mengalami TB diseminata (TB milier dan TB meningitis), dengan angka kesakitan dan kematian yang tinggi. Secara klinis, anak dengan sakit TB menunjukkan adanya gejala TB, foto toraks bisa normal atau sesuai gambaran sakit TB, uji tuberkulin biasanya positif dan BTA sputum bisa positif, tergantung lokasi dan keparahan sakit TB (IDAI, 2005).

INVESTIGASI KONTAK

Infeksi TB maupun sakit TB pada anak sering sekali akibat terpajan kuman M.tb dari orang dewasa. Oleh karena itu, penting sekali menemukan sumber penularan orang dewasa tersebut. Investigasi kontak (IK) adalah salah satu cara menemukan pasien TB secara aktif pada anak. Penelusuran anak-anak yang kontak erat dengan pasien TB dilakukan bertujuan mencegah anak-anak yang berisiko tinggi untuk terinfeksi atau sakit TB dan jika menemukan anak-anak yang terpajan atau terinfeksi TB dapat diberi obat pencegahan supaya tidak progresif menjadi sakit TB. Beberapa definisi yang digunakan pada investigasi kontak anak dengan kontak TB adalah: kasus indeks, kontak, kontrak serumah, dan kontak erat (sesuai Tabel 25.1).

Tabel 25.1 Investigasi Kontak (IDAI, 2005).

Hasil Akhir	Penjelasan
Kasus indeks	Semua pasien TB yang merupakan kasus pertama yang ditemukan di suatu rumah atau tempat-tempat lain yang berhubungan dengan anak
Kontak	Orang yang terpajan/berkontak dengan kasus indeks, misalnya orang serumah, sekamar, satu asrama, satu tempat kerja, satu kelas, atau satu penitipan/pengasuhan
Kontak serumah	Orang yang tinggal serumah minimal satu malam, atau sering tinggal serumah pada siang hari dengan kasus indeks dalam 3 bulan terakhir sebelum kasus indeks mulai mendapat obat anti tuberkulosis (OAT)
Kontak erat	Orang yang tidak tinggal serumah, tetapi sering bertemu dengan kasus indeks dalam waktu yang cukup lama, yang intensitas pajanannya/berkontakannya hampir sama dengan kontak serumah

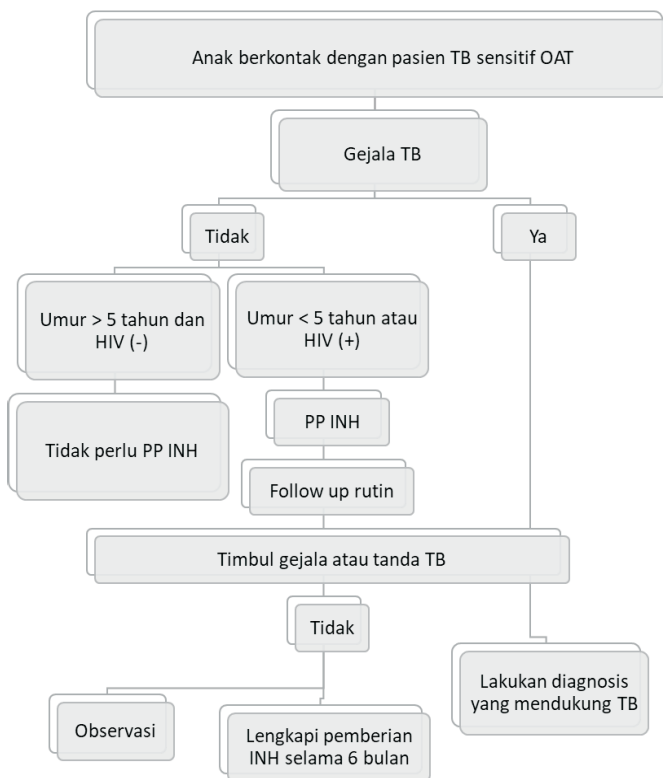
Investigasi kontak seharusnya dilakukan pada semua orang yang berkontak dengan pasien TB. Anak menjadi sasaran prioritas IK karena apabila kontak erat dengan penderita TB paru yang infeksius, anak lebih berisiko untuk terinfeksi; dan setelah terinfeksi, anak berisiko tinggi untuk menjadi sakit TB. Anak yang sakit TB memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita TB berat (meningitis TB dan TB milier) dengan risiko kematian yang tinggi. Anak balita yang tinggal serumah dengan penderita TB paru dewasa lebih banyak menghabiskan waktunya di dalam rumah sehingga lebih lama berkontak dengan kasus indeks dibandingkan dengan kelompok umur yang lebih tua yang lebih sering di luar rumah. Risiko ini akan meningkat apabila kasus indeks adalah ibu atau pengasuh anak. Jika tidak diobati dengan benar, anak-anak dengan infeksi laten TB yang teridentifikasi melalui IK dapat berkembang menjadi kasus TB di masa akan datang, yang merupakan sumber penularan baru di masa depan (Kemenkes, 2016).

Pelaksanaan investigasi kontak diutamakan pada kelompok usia bayi baru lahir hingga usia 14 tahun yang merupakan kontak erat dari kasus indeks TB yang infeksius (TB konfirmasi bakteriologis), kasus indeks TB resisten obat (TB RO), kasus indeks TB yang terinfeksi HIV, atau kasus terinfeksi HIV.

Investigasi kontak dilakukan melalui dua tahap: identifikasi kontak dan pemeriksaan untuk menentukan infeksi atau sakit TB. Identifikasi kontak dilakukan pada saat kasus indeks memulai pengobatan. Informasi yang perlu diperoleh pada identifikasi kontak adalah: apakah tinggal satu rumah atau tidak, apakah kontak erat atau tidak, usia kontak, pekerjaan

yang berhubungan dengan anak (pengasuh, guru sekolah, guru mengaji, dokter, perawat ruang anak, dll). Jika melalui identifikasi ditemukan adanya kontak TB, maka diperlukan pemeriksaan lebih lanjut untuk menentukan ada tidaknya infeksi laten atau sakit TB.

Temuan-temuan klinis yang mendukung adanya gejala TB pada anak adalah: batuk lebih dari dua minggu yang tidak membaik dengan pemberian antibiotika atau tata laksana lain; demam dengan suhu aksilla $>38^{\circ}\text{C}$ selama lebih dari dua minggu tanpa penyebab yang jelas; berat badan turun atau menetap dalam dua bulan terakhir yang tidak membaik dengan pemberian nutrisi yang adekuat; atau lesu dan tidak seaktif biasanya. Apabila anak dengan kontak TB tersebut menunjukkan gejala-gejala tersebut, maka pemeriksaan yang dilakukan adalah BTA sputum, uji tuberkulin, dan foto toraks. Apabila hasil pemeriksaan tidak mendukung diagnosis TB atau tidak terdapat sarana pemeriksaan yang lengkap, maka cari kemungkinan penyebab lain dan beri tata laksana yang



Gambar 25.1 Alur investigasi kontak (IDAI, 2005).

sesuai (pemberian antibiotik non-kuinolon dan non-aminoglikosida, atau tata laksana alergi/asma) dan lakukan observasi selama 1–2 bulan. Apabila gejala membaik, berikan PP INH. Jika gejala menetap atau memburuk, berikan OAT.

Langkah ini serupa dengan pemeriksaan menggunakan skor TB, namun perbedaan investigasi kontak tidak untuk mendiagnosis TB pada anak. Tujuan akhir tahap ini adalah untuk menentukan apakah anak tersebut mendapatkan PP INH atau tidak. Apabila tidak ditemukan gejala TB, penanganan selanjutnya tergantung usia anak dan status HIV anak (sesuai bagan di Gambar 25.1). Orang tua diedukasi dan diminta mengamati ada tidaknya gejala dan tanda sakit TB apabila sewaktu-waktu timbul gejala.

Anak yang kontak dengan pasien TB resisten obat (TB RO) maka pemeriksaan anak yang bergejala menggunakan tes cepat molekuler (TCM) untuk menentukan apakah termasuk kuman M.tb yang resisten rifampisin atau sensitif rifampisin. Apabila tidak bergejala, maka sebaiknya penanganan selanjutnya ditentukan oleh dokter spesialis anak. Penanganan tersebut bisa berupa observasi (setiap bulan selama 2 tahun) atau pemberian obat pencegahan (levofloxacin 15–20 mg/kg/hari dan ethambutol 15–25 mg/kg/hari) selama 6–9 bulan (IDAI, 2005).

PENGOBATAN PENCEGAHAN DENGAN ISONIAZID PADA ANAK

Pengobatan pencegahan dengan isoniazid (PP INH) adalah pengobatan yang diberikan kepada anak dengan kontak TB yang terbukti tidak sakit TB. Tujuan pemberian PP INH adalah untuk menurunkan beban TB pada anak. Sekitar 50–60% anak yang tinggal dengan pasien TB paru dewasa dengan BTA sputum positif, akan terinfeksi TB dan kira-kira 10% dari jumlah tersebut akan mengalami sakit TB. Infeksi TB pada anak balita dan anak dengan infeksi HIV berisiko tinggi menjadi TB berat. Oleh karena itu prioritas pemberian PP INH adalah anak balita dan anak dengan infeksi HIV positif semua usia (sesuai bagan di Gambar 25.2) (IDAI, 2005).

Risiko berkembangnya penyakit TB lebih tinggi dalam kurun waktu 2 tahun sejak terjadinya infeksi. Oleh sebab itu, maka perlu dilakukan observasi timbulnya gejala selama tidaknya 2 tahun sejak terjadinya kontak, pada semua kontak anak baik yang mendapatkan PP INH maupun yang tidak (IDAI, 2005).



Gambar 25.2 Pemberian PP INH pada Anak dengan Kontak TB (IDAI, 2005).

ISONIAZID

Isonikotinic hidrazil (INH) adalah obat antituberkulosis yang bersifat bakterisid dan sangat efektif terhadap kuman dalam keadaan metabolik aktif yaitu kuman yang sedang berkembang dan bersifat bakteriostatik terhadap kuman yang diam. Obat ini bekerja secara efektif intrasel dan ekstrasel kuman, dapat berdifusi ke dalam seluruh jaringan dan cairan tubuh termasuk cairan serebrospinal (CSS), cairan pleura, cairan asites, jaringan kaseosa. Rute pemberian INH adalah oral. Dosis harian yang biasa diberikan (5–15 mg/kg/hari), maksimal 300 mg/hari, diberikan satu kali tiap hari. Sebaiknya pada waktu yang sama saat perut kosong (satu sebelum makan atau dua jam setelah makan). INH yang tersedia umumnya dalam bentuk tablet 100 mg dan 300 mg, dan dalam sediaan sirup 100 mg/5 ml. Konsentrasi puncak di dalam darah, sputum, dan cairan serebrospinal dapat dicapai dalam 1–2 jam dan menetap selama paling sedikit 6–8 jam. INH dimetabolisme melalui asetilasi di hati. Asetilasi cepat lebih sering terjadi pada orang Afrika-Amerika dan Asia daripada orang kulit putih. Tidak terdapat korelasi antara kecepatan asetilasi dan efikasi atau reaksi samping pada anak. Kejadian timbulnya reaksi samping (*adverse reaction*) sangat rendah. INH terdapat pada ASI ibu yang mendapat INH. (IDAI, 2005)

INH mempunyai dua efek toksik utama yaitu hepatotoksik dan neuritis perifer, tetapi keduanya jarang terjadi pada anak, tetapi frekuensinya meningkat dengan bertambahnya usia. Peningkatan kadar transaminase darah ditemukan pada 3–10% anak dengan INH. Hepatotoksisitas yang bermakna secara klinis sangat jarang terjadi. Hal ini lebih mungkin terjadi pada remaja atau anak-anak dengan tuberkulosis yang berat. Idealnya perlu pemantauan kadar transaminase pada 2 bulan pertama tetapi karena jarang menimbulkan hepatotoksik maka pemantauan laboratorium tidak rutin kecuali ada gejala dan tanda klinis. Hepatotoksisitas akan meningkat apabila INH diberikan bersama dengan rifampisin dan PZA. Penggunaan INH bersama dengan fenobarbital atau fenitoin dapat meningkatkan risiko terjadinya hepatotoksik. INH tidak dilanjutkan pemberiannya pada keadaan kadar transaminase serum naik lebih dari 3 kali harga normal atau terjadi manifestasi klinik hepatitis, berupa mual, muntah, nyeri perut dan kuning. Neuritis perifer timbul akibat inhibisi kompetitif karena metabolisme piridoksin. Kadar piridoksin berkurang pada anak yang menggunakan INH, tetapi manifestasi klinisnya jarang sehingga tidak diperlukan pemberian piridoksin tambahan. Namun, pada remaja dengan diet yang tidak adekuat, anak-anak dengan asupan susu dan daging yang kurang, malnutrisi, serta bayi yang hanya minum ASI memerlukan piridoksin tambahan. Manifestasi klinis neuritis perifer yang paling sering adalah mati rasa atau kesemutan pada tangan dan kaki (IDAI, 2005).

Apabila selama pemberian PP INH, anak menunjukkan gejala sakit TB, maka PP INH dihentikan dan diberikan OAT. Pemberian PP INH tetap diberikan selama 6 bulan meskipun kasus indeks meninggal dunia, pindah rumah, atau BTA negatif. Dosis INH perlu disesuaikan dengan kenaikan

Tabel 35.2 Hasil Akhir PP INH (IDAI, 2005).

Hasil Akhir	Penjelasan
Pengobatan lengkap	Anak yang telah menyelesaikan pengobatan pencegahan INH selama 6 bulan
Putus berobat	Anak yang tidak minum obat INH selama 1 bulan secara berturut turut atau lebih
Gagal selama pemberian	Anak yang dalam pengobatan PP INH menjadi sakit TB
Meninggal	Anak yang meninggal sebelum menyelesaikan PP INH selama 6 bulan dengan sebab apapun
Tidak dievaluasi	Anak yang tidak diketahui hasil akhir PP INH, termasuk dalam kriteria ini adalah pasien yang pindah ke fasilitas kesehatan lain dimana hasil pengobatan tidak dilaporkan

berat badan anak setiap bulan, sehingga pemberian obat INH sebaiknya dalam jangka waktu satu bulan. Pada pasien dengan gizi buruk atau infeksi HIV, diberikan vitamin B6 dengan dosis tergantung dosis INH (Vit B6 10 mg dengan INH < 200 mg/hari; dan Vit B6 2 × 10 mg dengan INH > 200 mg/hari). Orang tua atau anggota keluarga lain yang ikut mengasuh anak, menjadi pengawas minum obat bagi anak (IDAI, 2005).

Pemantauan saat minum INH meliputi ketaatan dan keteraturan minum obat, efek samping, dan evaluasi munculnya gejala TB. Hasil akhir pemberian PP INH adalah pengobatan lengkap, putus berobat, gagal, meninggal, dan tidak dievaluasi (sesuai Tabel 35.2).

Pemberian INH selama 6 bulan pada anak dengan kontak TB dapat menimbulkan beberapa efek samping yang pada umumnya ringan. Beberapa efek samping serius memerlukan penghentian sementara obat INH, dan dilanjutkan saat efek samping membaik. Berikut efek samping obat INH dan tata laksananya (sesuai Tabel 35.3).

Tabel 35.3 Tata Laksana Efek Samping INH (IDAI, 2005).

Efek Samping	Tata Laksana
Gatal, kemerahan kulit/ruam	Antialergi
Mual, muntah, tidak nafsu makan	INH diminum malam sebelum tidur
Ikterus tanpa penyebab lain	Hentikan PP INH sampai ikterus menghilang
Kesemutan, baal	Berikan dosis vitamin B6 hingga 100 mg
Hepatotoksitas	- Hentikan pemberian INH
- peningkatan SGOT/SGPT berapapun yang disertai salah satu gejala di atas	- Evaluasi kadar SGOT/SGPT setelah 1 minggu
- peningkatan SGOT/SGPT melebihi 5x nilai normal	- Berikan INH ulang setelah kadar SGOT/SGPT normal
- peningkatan bilirubin total lebih dari 1,5 mg/dL	- Dosis INH diberikan secara bertahap dengan pemantauan klinis dan nilai SGOT/SGPT

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pusat Statistik. 2017. *Statistik Kesejahteraan Rakyat*. Jakarta
- CDC. 1999. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(4), pp. 1376–1395
- Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, et al. 2018. Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children. *NEJM*, 379(5).
- Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. 2015. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. Champion EW, editor. *N Engl J Med.*, 372(22):2127–35.
- Kementerian Kesehatan RI. 2016. Petunjuk Teknis Manajemen dan Tata laksana TB Anak. Jakarta.
- Menkes. 2019. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/755/2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis.
- Prasetyo, A. 2019. Tata laksana Terkini Infeksi Laten Tuberkulosis pada Anak. *Cermin Dunia Kedokteran*, vol 46 no 2. Jakarta.
- UKK Pulmonologi PP IDAI. 2005. Pedoman Nasional Tuberkulosis Anak. Jakarta.
- World Health Organization. 2017. *Global tuberculosis report 2017*. Geneva: World Health Organization.

Bacillus Calmette-Guerin (BCG)

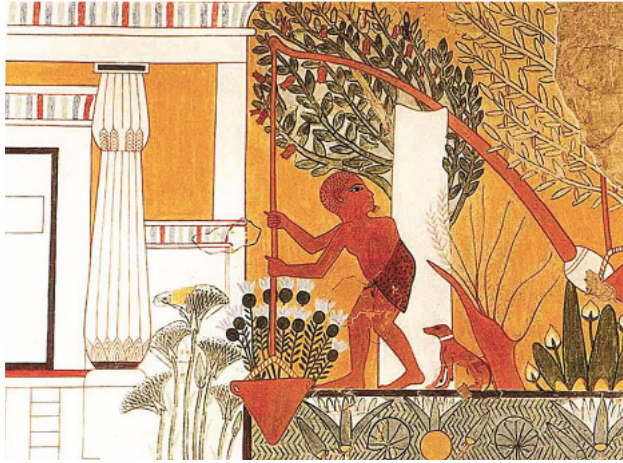
Robby Nurhariansyah

PENDAHULUAN

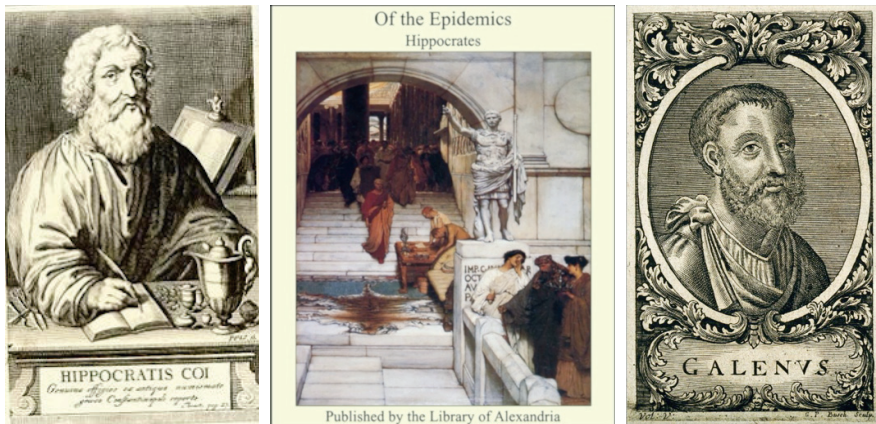
Genus *Mycobacterium* diperkirakan sudah ada sejak 150 juta tahun lalu. Penyakit yang ditimbulkan oleh kuman ini telah tercatat di dalam sejarah negara Mesir sejak 5000 tahun lalu, India sejak 3300 tahun lalu, dan Cina sejak 2300 tahun lalu. Kelainan tulang belakang spesifik (*Pott's deformities*) ditemukan pada mumi Mesir dan Andes dan juga digambarkan dalam seni Mesir awal. (Agarwal, 2017)

SEJARAH TUBERKULOSIS

Istilah yang menggambarkan penyakit tuberkulosis pertama kali disebutkan oleh Hippocrates di Yunani pada tahun 460 SM di dalam bukunya dengan judul "*Of the Epidemics Book 1*" sebagai *phthisis* (sesuatu yang terbuang sia-sia). Sifat penularan tuberkulosis dinyatakan pertama kali oleh Aristotle pada tahun 384-322 SM, meskipun pada saat itu sebagian besar cendekiawan menyatakan bahwa penyakit tersebut diturunkan secara turun temurun (genetik). Clarisismus Galen (131-201 M), dokter Yunani paling terkemuka setelah Hippocrates, mendefinisikan *phthisis* sebagai ulserasi paru-paru, dada atau tenggorokan, disertai batuk, demam rendah, dan penurunan berat badan karena keluarnya pus dari tubuh. Ia juga menggambarannya



Gambar 26.1 Lukisan kuno Mesir yang menggambarkan seseorang dengan kelainan tulang belakang gibbus (dikutip dari Agarwal, 2017)



Gambar 26.2 Hippocrates (kiri) dengan bukunya *Of the Epidemics Book 1* (tengah) dan Galen (kanan) menyebutkan gejala-gejala tuberkulosis dengan sebutan *phthisis*

sebagai penyakit malnutrisi. Epidemii tuberkulosis di Eropa dikenal sebagai *Great White Plague*, diduga terjadi pada awal abad ke-17 dan berlanjut selama 200 tahun berikutnya. (Daniel, 2006)

Girolamo Fracastoro (1478-1553) menjelaskan tentang sifat menular dari penyakit ini melalui bukunya dengan judul *De Morbus Contagiosus* yang ditulis pada tahun 1546. Girolamo menunjukkan bahwa seprai dan pakaian bisa mengandung partikel menular yang mampu bertahan hingga dua tahun. Deskripsi patologis dan anatomis tuberkulosis tercatat pada abad ke-

17. Franciscus Sylvius de la Böe dari Amsterdam (1614-1672) mengidentifikasi keberadaan tuberkel sebagai perubahan karakteristik di paru-paru dan area lain dari pasien dengan *phthisis*. Richard Morton dari Inggris (1637-1698) menyampaikan bahwa tuberkel selalu ada pada paru penderita dengan *phthisis*. Gaspard Laurent Bayle (1774-1816) dengan membuktikan bahwa tuberkel bukanlah akibat penyakit, tetapi adalah penyebab utama penyakit. Istilah tuberkulosis muncul dalam dunia kedokteran saat itu terkait dengan teori Bayle. Namun istilah tuberkulosis baru digunakan untuk mendefinisikan penyakit dengan tuberkel pada tahun 1839 oleh Johann Lukas Schönlein (1793-1864) dari Jerman. (Leão, 2007)

Benjamin Marten (1704-1722) adalah orang pertama yang menduga bahwa kondisi ini dapat disebabkan oleh sebuah *minute living creature* (mikroorganisme). Pada tahun 1865, Jean-Antoine Villemin (1827-1892) dari Perancis menunjukkan perjalanan alamiah tuberkulosis adalah suatu penyakit yang menular dari manusia ke ternak, dan dari sapi ke kelinci. Robert Koch (1843-1910) mempresentasikan karyanya dengan *Die Aetiologie der Tuberculose*. Menggunakan media padat yang terbuat dari kentang dan agar-agar, Koch menemukan metode baru untuk memperoleh kultur murni bakteri tuberkulosis. Bersama Julius Richard Petri (1852-1921) yang menemukan cawan pipih khusus (cawan Petri) untuk mendapatkan bakteri tersebut dan Paul Ehrlich (1854-1915) untuk pewarnaan bakteri dengan *methylene blue* dan *vesuwin*. (Agarwal, 2017)

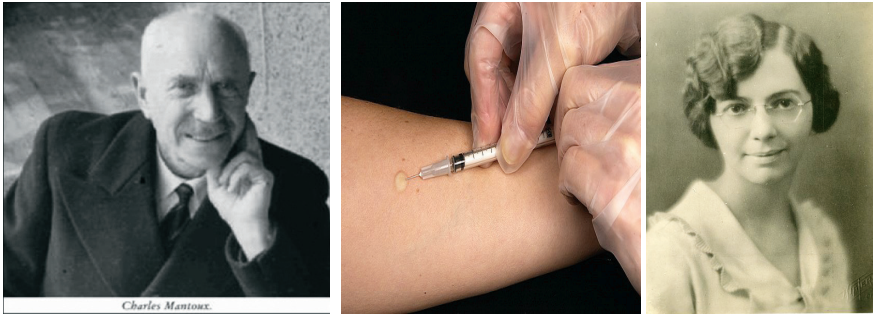


Gambar 26.3 Girolamo Fracastoro (kiri) dengan bukunya *De Morbus Contagiosus* menyatakan bahwa penyakit tersebut (*phthisis*) menular. Franciscus Sylvius de la Böe (tengah) menyatakan adanya tuberkel pada pasien dengan *phthisis*. Lukas Schönlein (kanan) menggunakan terminologi tuberkulosis



Gambar 26.4 Richard Petri (kiri) menemukan cawan petri bersama dengan Paul Ehrlich (tengah) menemukan metode pewarnaan methylen blue. Keduanya bekerja sama dengan Robert Koch (kanan) yang berhasil menemukan bakteri penyebab tuberkulosis

Pada tahun 1882, Robert Koch mengumumkan adanya terapi untuk tuberkulosis. Koch memperoleh suatu senyawa *heat-inactivated* dari pertumbuhan *M. tuberculosis*, dan menemukan bahwa senyawa ini dapat melindungi marmut dari pajanan tuberkulosis secara eksperimental. Senyawa yang disebut tuberkulin ini merupakan ekstrak gliserol dari kultur cair bakteri tuberkulosis. Senyawa ini disebut dengan *Koch's Old Tuberculin*. Senyawa tersebut diberikan kepada penderita tuberkulosis. Namun, penderita yang menerima tuberkulin menunjukkan reaksi sistemik yang tidak diinginkan seperti demam, nyeri otot, dan mual muntah. Kondisi ini tidak ditemukan pada kelompok kontrol. Pengamatan ini menjadi dasar penggunaan tuberkulin sebagai tes diagnostik, alih-alih terapi. Charles Mantoux (1877 – 1947) dari Perancis mengenalkan penggunaan suntikan intradermal tuberkulin sebagai metode diagnostik tuberkulosis. (Kaufmann, 2005) Setelah injeksi intradermal tuberkulin, respons lokal dapat diamati dalam 24 sampai 72 jam, meliputi indurasi, pembengkakan dan infiltrasi monositik ke dalam tempat injeksi. Reaksi kulit, yang diklasifikasikan sebagai hipersensitivitas tipe lambat (*Delayed Type Hypersensitivity*) digunakan sebagai uji pajanan kuman tuberkulosis. *Koch's Old Tuberculin* adalah ekstrak yang tidak sempurna dari kuman tuberkulosis. Florence B Seibert (1987 – 1991) dari Amerika berhasil melakukan identifikasi agen aktif berupa protein pada *Koch's Old Tuberculin*. Isolat murni protein tersebut disebut dengan *Purified Protein Derivative* (PPD), yang hingga kini digunakan pada sebagai uji diagnostik tuberkulosis uji Mantoux atau uji tuberkulin. (Singh, 2007)



Gambar 26.5 Charles Mantoux (kiri) mengenalkan teknik intradermal tuberkulin (tengah) yang disebut dengan uji Mantoux. Florence B Seibert (kanan) melakukan ekstrak protein dari tuberkulin yang disebut dengan *Purified Protein Derivative* (PPD) menggantikan senyawa tuberkulin yang ditemukan Koch

SEJARAH VAKSIN BACILLUS CALMETTE-GUERRIN (BCG)

Penemuan sukses Edward Jenner (1749-1823) yang menunjukkan bahwa infeksi cacar sapi (*cowpox*) pada individu akan memberikan kekebalan terhadap cacar (*smallpox*) mendasari penggunaan *Mycobacterium bovis*, agen penyebab tuberkulosis pada sapi, untuk pengembangan vaksin mencegah tuberkulosis pada manusia. Namun beberapa laporan menyatakan *M.bovis* juga bersifat patogen pada manusia. Albert Calmette (1863-1933) dan Camille Guérin (1872 - 1961) memulai penelitian untuk vaksin tuberkulosis di Institut Pasteur Lille Prancis pada tahun 1900 dengan menumbuhkan strain virulen *Mycobacterium bovis* pada medium yang mengandung gliserin dan kentang, tetapi tidak berhasil menghasilkan suspensi basil yang homogen. Penambahan empedu sapi pada medium pertumbuhannya ternyata dapat menyebabkan penurunan virulensi organisme. Temuan ini menjadi dasar proyek jangka panjang untuk menghasilkan strain non-virulen yang diformulasikan menjadi vaksin hidup yang dilemahkan. (Leão, 2007; Agarwal, 2017)

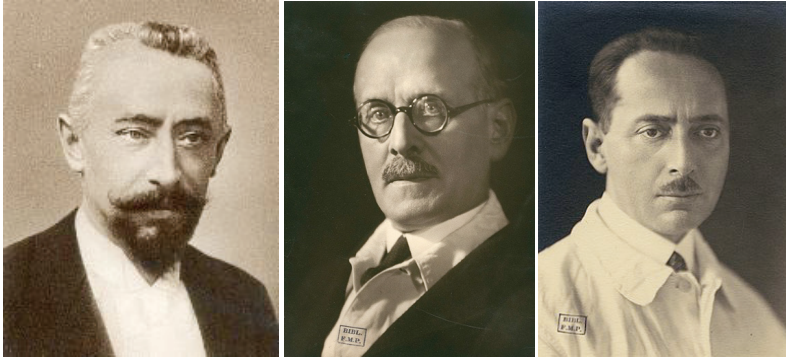
Pada tahun 1908, dimulai dengan strain *bovine* dari bakteri tuberkulosis yang disediakan oleh Edmond Nocard (1850 – 1903) melalui isolat kelenjar susu dari sapi yang menderita tuberkulosis, Albert Calmette dan Camille Guérin memperbanyak bakteri tersebut pada media empedu, gliserin, dan kentang. Mereka melanjutkan proses subkultur dengan interval tiap tiga minggu. Pada tahun 1913, Mereka memulai uji coba vaksin pada ternak, namun terhenti oleh pecahnya Perang Dunia Pertama. Subkultur dilanjutkan selama pendudukan Jerman di Lille. Proses menjadi semakin

susah akibat harga kentang sangat meningkat dan empedu sapi yang makin langka. Para dokter bedah hewan Jerman turut membantu proses subkultur tersebut. Pada tahun 1919, setelah sekitar 230 subkultur dilakukan selama 11 tahun sebelumnya, mereka menghasilkan basil tuberkulosis yang tidak dapat marmut, kelinci, sapi, atau kuda. Camille Guérin menamakan basil tersebut *Bacille Bilie Calmette-Guerin*. Setelah beberapa waktu, mereka menghilangkan “Bilie” dan menyebutnya vaksin *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). (Luca, 2013)

Pada tahun 1921, Camille Guérin memutuskan pelaksanaan uji coba vaksin pada manusia. Administrasi manusia pertama BCG dilakukan oleh Benjamin Weill-Halle (1875-1958) dibantu oleh Raymond Turpin (1895-1988) di Charité Hospital, Paris. Seorang wanita meninggal karena tuberkulosis beberapa jam setelah melahirkan bayi yang sehat. Pada 18 Juli 1921, Weill-Halle dan Turpin memberikan dosis BCG secara oral ke bayi. Tidak ada efek samping yang tidak diinginkan. Rute oral dipilih karena Albert Calmette menganggap saluran gastrointestinal sebagai pintu masuk dari infeksi alamiah bakteri tuberkulosis. Weill-Halle kemudian mencoba pemberian vaksin secara subkutan dan intradermal (intrakutan) pada bayi lain, namun orang tua menolak karena timbul reaksi lokal pada kulit bayi. Sehingga uji



Gambar 26.6 Camille Guérin (kiri) dan Albert Calmette (kanan) menemukan vaksin *Bacillus Calmette-Guerin* yang dikenal dengan nama BCG



Gambar 26.7 Edmond Nocard (kiri) menyediakan bakteri tuberkulosis dalam penemuan vaksin BCG. Uji klinis pertama pada manusia dilakukan oleh Albert Calmette dan Camille Guérin dengan bantuan Benjamin Weill-Halle (tengah) dan Raymond Turpin (kanan)

coba dilanjutkan secara oral dengan sediaan emulsi BCG yang dibuat oleh Boquet dan Negre. Pada tahun 1924, laporan uji klinik yang dilakukan oleh Albert Calmette, Camille Guérin, dan Benjamin Weill-Halle menyebutkan bahwa vaksinasi BCG secara oral telah diberikan kepada 664 bayi. Institut Pasteur di Lille memulai produksi massal vaksin BCG untuk digunakan oleh tenaga kesehatan. Pada tahun 1924 hingga 1928, sebanyak 114.000 bayi telah divaksinasi tanpa komplikasi yang serius. (Luca, 2013)

Hasil penelitian Calmette dan Guérin melaporkan penurunan mortalitas tuberkulosis pada bayi yang telah divaksinasi BCG. Di luar Prancis, vaksinasi BCG juga dilakukan di Barcelona oleh Luis Saye dan di negara-negara Skandinavia : Arvid Wallgren di Gothenburg dan Johannes Heimbeck di Oslo. Peneliti di Skandinavia menjadi pelopor pemberian vaksin BCG secara subkutan atau intrakutan. Di negara Inggris pada tahun 1928, hasil uji klinis yang dilakukan oleh Calmette dan Guerin dikritik oleh M Greenwood. Di Amerika Serikat pada tahun 1929, Petroff dan rekan di *Trudeau's sanatorium* melaporkan bahwa dalam spesimen BCG yang disediakan oleh Calmette ditemukan adanya basil tuberkulosis yang virulen. Temuan ini mempertanyakan pernyataan Calmette bahwa BCG adalah bakteri yang dilemahkan (*virus fixe*). Laporan ini tidak merubah pandangan Calmette dan Guérin tentang keamanan vaksin BCG, paling tidak hingga terjadinya insiden di Lübeck. (Luca, 2013; Agarwal, 2017)

Pada tahun 1930, bencana tragis di kota Lübeck Jerman menghancurkan kepercayaan pada vaksin BCG. Profesor Deycke, direktur Rumah Sakit Umum Lübeck, dan Dr. Alstädt, kepala petugas medis dari

Departemen Kesehatan Lübeck memberikan vaksinasi BCG secara oral kepada bayi baru lahir. Vaksin BCG didatangkan dari Institut Pasteur di Paris, tetapi diproses ulang di laboratorium tuberkulosis di Lübeck. Setelah 4-6 minggu, sejumlah besar bayi menderita tuberkulosis. Sejumlah 250 bayi baru lahir mendapatkan vaksinasi. Lebih dari sepertiganya (73 bayi) meninggal pada tahun pertama dan setengahnya (135 bayi) mengalami infeksi tuberkulosis. Bayi-bayi yang mengalami infeksi tuberkulosis membaik tanpa ada gejala sisa. Pemerintah Jerman mengadakan penyelidikan yang dipimpin oleh Profesor Bruno Lange dari Institut Robert Koch Berlin dan Profesor Ludwig Lange dari Kementerian Kesehatan Jerman. Penyelidikan membutuhkan waktu 20 bulan. Temuan mereka memperbaiki citra vaksin BCG yang menurun akibat insiden ini. Mereka menemukan adanya kontaminasi bakteri tuberkulosis aktif di laboratorium Lübeck. Namun berita tentang bencana Lübeck telah menyebar ke seluruh dunia, Calmette dan Guérin menjadi sasaran kritik sebagian besar dunia ilmiah. Meskipun, laporan penyelidikan Jerman membebaskan BCG sebagai penyebab insiden, kepercayaan terhadap vaksin tersebut telah menurun. (Luca, 2013)

VAKSIN BCG

Vaksin BCG merupakan vaksin beku kering yang mengandung kuman yang dilemahkan dari biakan *Bacillus Calmette-Guerin* Institute Pasteur Paris No. 1173 P2. Hingga kini terdapat 4 macam vaksin BCG di dunia, menurut UNICEF atas nama GAVI (*Global Alliance for Vaccine and Immunization*): BCG Denmark yang diproduksi oleh Statens Serum Institute di Denmark, BCG Rusia yang diproduksi oleh BB-NCIPD di Bulgaria, BCG SSI yang diproduksi di Serum Institute di India, dan BCG Jepang diproduksi oleh Japan BCG Laboratory. Vaksin yang tersedia di Indonesia diimpor oleh PT Biofarma Bandung yaitu BCG Denmark dan BCG SSI. Vaksin BCG di Indonesia juga telah memperoleh sertifikat halal dari Majelis Ulama Indonesia (MUI) pada 18 April 2019. (PIONAS, 2020)

Sediaan Vaksin BCG

Sediaan vaksin BCG terdiri dari satu ampul kering dan satu ampul cairan pelarut. Terdapat dua macam sediaan vaksin BCG di Indonesia. Sediaan pertama vaksin BCG strain Paris no. 1173.P2 berupa ampul kering berleher

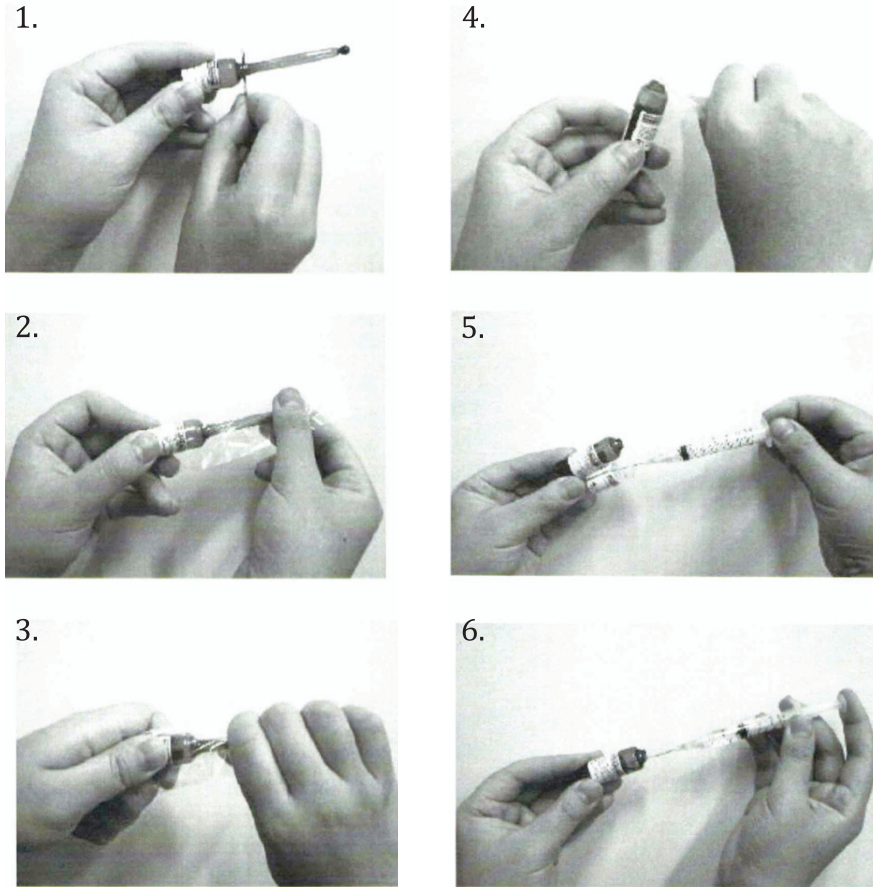


Gambar 26.8 BCG ampul leher panjang dengan pelarut 4 ml (kiri) dan BCG SSI dengan pelarut 1 ml (kanan)

panjang dengan pelarut vaksin 4 ml. Komposisi ampul vaksin BCG ini adalah *Bacillus Calmette-Guerrin* hidup strain Paris no. 1173.P2. sejumlah 1,5 mg basil setengah kering (setara dengan 1,5–6 juta *culturable particle*); dan *Monosodium glutamate* 7,5 mg. Pelarut khusus vaksin BCG kering mengandung *Natrium Chlorida* 8,5–9 mg; dan *water for injection ad* setiap 1 ml. Vaksin BCG ini setelah direkonstitusi mengandung 80 dosis @ 0,05 ml. Sediaan kedua vaksin BCG strain Danish 1331 atau dikenal dengan BCG SSI (*Serum Institute of India*) berupa sediaan kering berbentuk vial dengan pelarut vaksin 1 ml. Sediaan vial ini mengandung *Bacillus Calmette-Guerin* sejumlah 2×10^5 dan 8×10^5 C.F.U. setiap 0,1 ml nya. Paska rekonstitusi vaksin BCG vial ini mengandung 20 dosis @ 0,05 ml.

Rekonstitusi Vaksin BCG

Pelarutan vaksin BCG harus dengan pelarut yang sesuai. Ampul BCG leher panjang dengan pelarut vaksin 4 ml, dan vial BCG dengan pelarut vaksin 1 ml. Vaksin yang telah dilarutkan hanya memiliki daya tahan 3–6 jam. Vaksin dilarutkan dengan menambahkan seluruh isi ampul pelarut vial vaksin. Seluruh pelet harus terlarut. Apabila ada benda asing yang tampak secara visual paska pelarutan vaksin, maka vaksin harus dibuang. Vaksin BCG yang telah dilarutkan sensitif terhadap cahaya ultraviolet, sehingga harus dilindungi dari sinar matahari. Vaksin BCG ampul atau vial kering, pelarut vaksin, maupun vaksin yang telah dilarutkan juga harus disimpan pada suhu antara $+2^\circ\text{C}$ dan $+8^\circ\text{C}$ secara aseptis. Khusus



Gambar 26.9 Cara melarutkan vaksin BCG ampul leher panjang dengan pelarut 4 ml

untuk ampul/vial BCG kering dapat disimpan pada suhu -20°C . Catat jam saat dilakukan pencampuran, untuk memastikan vaksin masih aman digunakan setelah rekonstitusi.

Cara melarutkan vaksin BCG ampul leher panjang harus dilakukan secara seksama. Pertama, gergaji leher ampul tetapi jangan sampai patah, didalam ampul masih tetap ruang hampa (*vacuum*). Kedua, untuk mencegah terhembusnya serbuk vaksin waktu ampul dipatahkan, maka masukkan ampul ke dalam kantong plastik yang telah tersedia. Ketiga, patahkan leher ampul dalam plastik. Keempat, lepaskan kantong plastik secara perlahan. Kelima, ambil cairan pelarut 4 ml dengan spuit 5 ml jarum panjang (misal no. V.2A) kemudian tambahkan sebagian pelarut ke dalam ampul dengan

menaruhnya di dinding ampul secara perlahan. Keenam, goyang ampul dengan hati-hati hingga serbuk vaksin melarut, kemudian tambahkan sisa pelarut dan usahakan membuat suspensi yang homogen dengan mengisap dan mengeluarkan dengan spuit yang sama sebanyak 2-3 kali. Penyuntikan vaksin gunakan spuit 1ml dengan jarum hipodermik no. 26-PS. (PIONAS, 2020)

Rekonstitusi sediaan BCG SSI pada prinsipnya sama dengan sediaan BCG leher panjang. Vaksin ini hanya boleh dilarutkan dengan pelarut Sauton SSI sejumlah 1 ml. Karet penutup (*rubber stopper*) vial BCG tidak boleh dibersihkan dengan antiseptik atau deterjen. Jika alkohol digunakan untuk membersihkan karet penutup pada vial, maka alkohol harus dibiarkan menguap sebelum dimasukkan jarum suntik. Pada saat memasukkan pelarut Sauton ke vial BCG, gunakan spuit dengan jarum yang panjang. Cairan dalam spuit akan otomatis tertarik ke dalam vial BCG sesaat setelah karet penutup ditusuk spuit karena sediaan ini memiliki tekanan negatif pada proses pembuatannya. Balikkan vial beberapa kali secara hati-hati untuk membuat suspensi BCG yang sempurna. Sediaan ini tidak boleh dikocok. Goyangkan vial secara perlahan sebelum dilakukan pengambilan setiap dosis berikutnya. Suspensi vaksin ini harus homogen, sedikit keruh dan tidak berwarna ketika diambil dengan spuit. (PIONAS, 2020)

Dosis Vaksin BCG

Dosis vaksin BCG setelah direkonstitusi adalah 0,05 ml untuk anak dibawah usia satu tahun dan 0,1 ml untuk anak diatas satu tahun serta dewasa. Pemberian vaksin sebaiknya dengan spuit tuberculin atau dengan spuit dan jarum ukuran 25 G / 26 G. Pada anak dengan usia diatas 3 bulan, sebelum diberikan BCG, diuji status infeksi tuberkulosis nya dengan uji tuberkulin. Pemberian vaksin dengan teknik intradermal / intrakutan untuk menghindari lokasi subkutan.

Jadwal Vaksinasi BCG

Di area dimana endemisitas tuberkulosis tinggi atau risiko pajanan tuberkulosis kepada anak tinggi, vaksin BCG dosis tunggal harus diberikan kepada semua bayi. Vaksinasi BCG pada bayi memberikan perlindungan yang bermakna terhadap tipe TB diseminata seperti TB milier dan meningitis TB. Kelompok usia tersebut sangat rentan terkena TB



Jadwal Imunisasi Anak Usia 0 – 18 Tahun
Rekomendasi Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) Tahun 2017



Imunisasi	Usia																			
	Bulan												Tahun							
	Lahir	1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	24	3	5	6	7	8	9	10	12
Hepatitis B	1		2	3	4															
Polio	0		1	2	3					4										
BCG	1 kali																			
DTP			1	2	3					4				5					6 (Td/Tdap)	7 (Td)
Hib			1	2	3					4										
PCV			1	2			3		4											
Rotavirus			1	2		3 ^a														
Influenza	Ulangan 1 kali setiap tahun																			
Campak							1			2				3						
MMR									1					2						
Tifoid	Ulangan setiap 3 tahun																			
Hepatitis A	2 kali, interval 6 – 12 bulan																			
Varisela	1 kali																			
HPV	2 atau 3 kali ^b																			
Japanese encephalitis									1					2						
Dengue	3 kali, interval 6 bulan																			

Gambar 26.10 Jadwal imunisasi IDAI tahun 2017

diseminata. Pada anak-anak dengan infeksi HIV, vaksinasi BCG sebaiknya tidak diberikan karena tingginya risiko TB diseminata. (WHO, 2014)

Vaksin BCG diberikan pada umur sebelum 2 bulan. Untuk mencapai cakupan yang lebih luas, pedoman Depkes perihal imunisasi BCG dapat diberikan pada umur antara 0-12 bulan. Apabila BCG diberikan pada umur lebih dari 3 bulan, sebaiknya dilakukan uji tuberkulin terlebih dahulu untuk menentukan status tuberkulosis bayi. Dosis untuk bayi kurang dari satu tahun adalah 0,05 ml dan anak lebih besar 0,10 ml. Suntikan diberikan intrakutan di daerah insersio otot deltoid kanan. BCG tidak diberikan pada pasien imunokompromis (leukemia, dalam pengobatan steroid jangka panjang, infeksi HIV, dan lain lain). Efektivitas vaksin BCG hanya sekitar 40%. Sebagian besar (70%) kasus TB diseminata (meningitis TB) ternyata mempunyai parut BCG. Tingginya kasus dewasa dengan BTA positif di Indonesia cukup tinggi (25-36%), walaupun mereka telah mendapat BCG pada masa anak-anak. Sehingga tidak ada bukti bahwa vaksinasi ulang dengan BCG dapat memberikan perlindungan tambahan, maka vaksinasi ulang BCG tidak disarankan. (Satgas Imunisasi IDAI, 2000)

Teknik Intradermal Vaksin BCG

Lokasi suntikan BCG berada pada insersi otot deltoid ke dalam humerus. Situs yang lebih tinggi di lengan cenderung menyebabkan pembentukan keloid. Teknik intradermal dilakukan dengan cara kulit direntangkan di

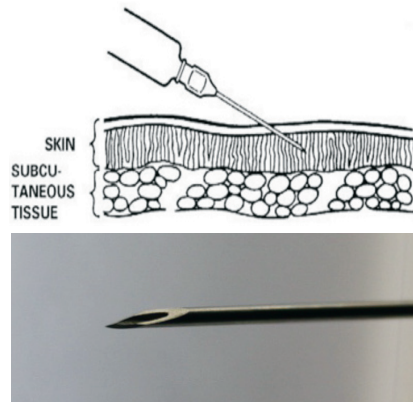
UMUR	BULAN												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	18	2+
Jenis Vaksin	Tanggal Pemberian dan Paraf Petugas												
Hepatitis B (< 24 jam) No Batch:													
BCG No Batch:													
Polio tetes 1 No Batch:													
DPT-HB-Hib 1 No Batch:													
Polio tetes 2 No Batch:													
DPT-HB-Hib 2 No Batch:													
Polio tetes 3 No Batch:													
DPT-HB-Hib 3 No Batch:													
Polio tetes 4 No Batch:													
Polio suntik (IPV) No Batch:													
Campak – Rubella (MR) No Batch:													
DPT-Hib-HB lanjutan No Batch:													
Campak – Rubella (MR) lanjutan No Batch:													

Keterangan:

- Jadwal tepat pemberian imunisasi dasar
- Waktu yang masih diperbolehkan untuk pemberian imunisasi dasar
- Waktu Pemberian imunisasi bagi anak di atas 1 tahun yang belum lengkap
- Waktu yang tidak diperbolehkan untuk pemberian imunisasi dasar

Gambar 26.11 Jadwal imunisasi buku Kesehatan Ibu dan Anak Kemenkes 2020

antara ibu jari dan telunjuk. Jarum steril (25 G/26 G) dimasukkan dengan sisi bevel jarum menghadap keatas. Jarum hampir sejajar dengan permukaan, membentuk sudut 15°. Jangan menempatkan ibu jari atau jari lain di bawah spuit karena akan menyebabkan sudut jarum lebih dari 15° sehingga ujung jarum di bawah dermis. Terlihat peninggian dengan puncak yang datar (*flat-topped*) di kulit yang lebih pucat (*blanched*) dari sekitarnya dengan lubang sangat kecil seperti kulit jeruk (folikel rambut) adalah tanda injeksi intradermal yang benar. Tanda lain lokasi yang menunjukkan jarum di dermis adalah terasa sedikit tahanan. Bila tidak terasa adanya tahanan, berarti insersi terlalu dalam (subkutan), tariklah jarum sedikit ke arah luar. Kedalaman jarum cukup sekitar 2 mm atau hingga bevel tidak terlihat. Vaksin diinjeksikan, seharusnya muncul indurasi kulit (*wheal*), yang menunjukkan bahwa obat berada di antara jaringan intradermal. Jika tidak terjadi indurasi, vaksin berada di dekat subkutan, prosedur tidak perlu diulang. Edukasi ke orang tua mengenai kemungkinan terjadinya efek samping yang tidak diinginkan. Setelah obat diinjeksikan seluruhnya, tarik jarum keluar dengan arah yang sama dengan arah masuknya jarum.



Gambar 26.12 Indurasi (*wheal*) yang timbul paska injeksi intradermal (kiri). Kemiringan jarum teknik intradermal membentuk sudut dengan permukaan kulit sekitar 15° (tengah). Bevel jarum menghadap ke atas saat penyuntikan hingga tidak terlihat atau masuk sekitar 2 mm (lingkaran merah kanan)

Reaksi Normal Pasca Vaksin BCG

Vaksin yang disuntikkan ke intradermal / intrakutan membuat indurasi (*wheal*), yang cukup dirawat terbuka. Ini akan hilang dalam beberapa menit. Sebagian besar penyuntikan akan menimbulkan reaksi lokal dalam waktu 2-8 minggu paska imunisasi. Reaksi lokal berupa benjolan merah kecil, seringkali berisi nanah, dengan deskuamasi dan luka yang basah. Biasanya area tersebut mengeluarkan cairan menyerupai mukus. Setelah beberapa minggu, benjolan akan mengeras dan keropeng akan terbentuk. Pada sebagian kecil anak, reaksi timbulnya benjolan berisi nanah ini bisa terjadi beberapa kali hingga benjolan menjadi keropeng. Proses ini bisa memakan waktu berminggu-minggu atau berbulan-bulan untuk sembuh total hingga keropeng lepas meninggalkan bekas merah kecil. Bekas merah ini akan memudar perlahan seiring waktu meninggalkan bekas luka parut kecil.

Kondisi yang harus diwaspadai paska vaksin BCG adalah timbulnya reaksi cepat BCG. Yaitu timbulnya benjolan merah, dapat berisi nanah atau belum, dalam waktu kurang dari 2-3 minggu paska penyuntikan. Setiap anak yang mengalami reaksi cepat BCG harus dievaluasi kemungkinan adanya infeksi tuberkulosis atau sakit tuberkulosis. Kondisi ini menyerupai tindakan uji tuberkulin, namun dengan efek samping lebih berbahaya.



Gambar 26.13 Benjolan berisi nanah timbul lebih dari 2 minggu paska vaksinasi BCG (kiri) yang dalam beberapa minggu hingga bulan akan meninggalkan jaringan parut kecil (kanan)

Kondisi Khusus Vaksinasi BCG

Tiga perhatian khusus pemberian vaksin BCG pada anak. Pertama, bayi terlahir dari ibu TB dengan BTA positif. Bayi yang terlahir dari ibu TB pada trimester ketiga berisiko tertular ibunya melalui plasenta, cairan amnion, maupun hematogen. Sedangkan bayi yang terlahir dari ibu dengan BTA positif paska kelahiran, berisiko tertular melalui droplet. Pada bayi tanpa gejala yang lahir dari ibu terduga TB, pemberian vaksin BCG ditunda hingga pemberian PP INH selama 6 bulan dan hasil tes tuberkulin bayi negatif. (WHO, 2014)

Kedua, bayi yang terlahir dari ibu terinfeksi HIV/AIDS. Vaksinasi BCG tidak boleh diberikan pada bayi-bayi tersebut karena meningkatkan risiko BCG diseminata dan BCG-IRIS. Kondisi *immune reconstitution inflammatory syndrome* terkait pemberian BCG (BCG-IRIS) semakin banyak dilaporkan pada bayi dengan HIV yang menjalani terapi antiretroviral (ART) sejak masa neonatus. BCG-IRIS dapat menyebabkan perburukan kondisi yang signifikan meskipun jarang berakibat fatal seperti TB diseminata. Di daerah yang endemis TB/HIV, bayi yang terlahir dari ibu dengan HIV positif namun tidak menunjukkan gejala HIV boleh diberikan vaksinasi BCG. Bila

pemeriksaan HIV dapat dilakukan, maka vaksinasi BCG sebaiknya ditunda hingga status HIV bayi dapat diketahui. Oleh karena gejala HIV pada bayi pada umumnya baru tampak usia 3 bulan lebih, maka beberapa faktor ini menjadi pertimbangan pemberian vaksin BCG pada bayi dengan status HIV yang belum dapat dipastikan, yaitu : cakupan dan keberhasilan program pencegahan penularan HIV dari ibu ke anak (Prevention of Mother-to-Child Transmission / PMTCT), kemungkinan menunda vaksinasi BCG pada bayi terpajan HIV sampai status infeksi HIV ditetapkan, ketersediaan diagnosis dini infeksi HIV pada bayi, dan penyediaan ART dini untuk bayi HIV positif. (WHO, 2014)

Secara umum, (1) populasi dengan prevalensi HIV yang tinggi juga memiliki beban TB terbesar, sehingga dalam populasi seperti itu, anak HIV negatif khususnya akan mendapat manfaat dari penggunaan vaksin BCG. (2) Manfaat vaksinasi BCG lebih besar daripada risikonya bagi bayi yang lahir dari ibu dengan status HIV yang tidak diketahui. Bayi-bayi ini harus diimunisasi. (3) Manfaat vaksinasi BCG biasanya lebih besar daripada risiko untuk bayi yang status infeksi HIV nya tidak diketahui dan yang tidak memiliki tanda atau gejala yang dilaporkan yang menunjukkan infeksi HIV tetapi yang lahir dari perempuan HIV positif. Bayi-bayi ini harus diimunisasi setelah mempertimbangkan faktor-faktor yang ditentukan secara lokal tersebut di atas. (4) Risiko vaksinasi BCG lebih besar daripada manfaat untuk bayi yang diketahui HIV positif dengan atau tanpa tanda atau gejala infeksi HIV yang dilaporkan. Bayi-bayi ini sebaiknya tidak diimunisasi. (5) Risiko vaksinasi BCG biasanya lebih besar daripada manfaat untuk bayi yang status infeksi HIV nya tidak diketahui tetapi memiliki tanda atau gejala yang dilaporkan yang menunjukkan infeksi HIV dan yang lahir dari ibu yang HIV positif. Anak-anak ini sebaiknya tidak diimunisasi. (WHO, 2014)

Ketiga, timbulnya limfadenitis BCG. Komplikasi ini merupakan kejadian yang paling sering menyertai imunisasi BCG. Kejadiannya berkisar 1-2 per 1.000 vaksinasi. Komplikasi lain yang dapat timbul paska imunisasi adalah abses lokal, infeksi bakteri sekunder, dan pembentukan keloid lokal.

Limfadenitis BCG

Limfadenitis BCG dahulu disebut dengan istilah BCG-itis. Sebagian besar reaksi akan sembuh selama beberapa bulan. Pada limfadenitis

BCG, didapatkan pembengkakan kelenjar getah bening unilateral setelah imunisasi. Kemudian akan diikuti dengan reaksi patologis pada kelenjar membentuk kompleks primer mirip kondisi infeksi tuberkulosis secara alamiah. Tidak ada patokan baku untuk menentukan pembesaran kelenjar itu normal atau abnormal. Beberapa ahli sepakat dikatakan abnormal apabila ukurannya besar dalam arti mudah untuk diraba dan orang tua mengeluh karena pembesaran tersebut. Kondisi ini dapat timbul 2 minggu hingga 24 bulan (paling sering 2-4 bulan) paska imunisasi BCG. Pada bayi dan anak kurang dari 2 tahun, hal ini disebabkan suntikan terlalu dalam (subkutan) atau dosis terlalu tinggi. Terdapat dua bentuk limfadenitis BCG, yaitu supuratif dan nonsupuratif. (Goraya, 2002)

Tipe nonsupuratif *self-limiting* dan dapat menghilang dalam kurun waktu beberapa minggu. Tipe supuratif ditandai dengan adanya pembengkakan disertai kemerahan dengan edema kulit disekitarnya, juga ditemukan adanya fluktuasi, bahkan dapat timbul sinus pada lokasi penyuntikan. Jenis supuratif ini terjadi pada 30-80% kasus limfadenitis BCG. Pada umumnya hanya satu hingga dua kelenjar yang membesar. Kelenjar yang sering terkena adalah aksila, supraklavikula, dan servikal. Limfadenitis BCG jarang sekali terjadi hanya di kelenjar aksila saja. Diagnosis limfadenitis BCG ditegakkan apabila ditemukan pembesaran getah bening di sisi yang sama dengan sisi penyuntikan vaksin BCG tanpa ditemukannya penyebab lainnya. Tidak adanya gejala demam atau gejala lain yang mendukung adanya adenitis piogenik. Uji tuberkulin umumnya menghasilkan hasil positif. Hasil biopsi jarum halus (FNAB) terkadang tidak dapat membedakan dengan infeksi primer tuberkulosis. (Goraya, 2002; Kemenkes, 2016)

Terapi limfadenitis BCG supuratif adalah terapi medikamentosa, terapi aspirasi jarum, atau eksisi. Pemberian antibiotik eritromisin dan obat antituberkulosis (isoniasid dan rifampisin) tidak memberikan hasil yang adekuat dalam menyembuhkan limfadenitis BCG. Sebagian besar laporan kasus menunjukkan bahwa pengobatan obat antituberkulosis tidak diperlukan karena tidak efektif. Obat-obat lain yang digunakan biasanya berhubungan dengan komplikasi yang timbul seperti perawatan luka. UKK Pulmonologi IDAI sepakat tidak memberikan obat antituberkulosis pada keadaan limfadenitis BCG. (Goraya, 2002)

Komplikasi limfadenitis yang tersering adalah penyembuhan luka yang kurang baik (kurang estetik), sehingga yang terpenting adalah pencegahan terhadap pecahnya limfadenitis. Salah satu yang dianjurkan adalah dengan melakukan aspirasi pus, yang biasanya dilakukan hanya

sekali saja. Dengan aspirasi pus, lamanya penyembuhan dapat dipersingkat. Apabila aspirasi tidak berhasil, dapat dilakukan tindakan eksisi. Tindakan eksisi juga dapat dilakukan pada limfadenitis BCG dalam bentuk sinus, kelenjarnya multipel, dan bentuknya tidak beraturan. (Goraya, 2002)

EFEKTIVITAS VAKSIN BCG

Pada akhir tahun 1940, beberapa penelitian telah muncul dan memberikan bukti efektivitas BCG dalam mencegah tuberkulosis. Tuberkulosis telah muncul sebagai perhatian utama setelah Perang Dunia II, dan penggunaan vaksin BCG menjadi penting, terutama didukung oleh UNICEF WHO yang baru saja terbentuk, dan oleh Perhimpunan Palang Merah Skandinavia. Kampanye tersebut menyebar ke negara-negara berkembang selama dekade berikutnya. Uji klinik pertama dengan sampel cukup besar yang bertujuan menilai efektivitas vaksin BCG dilakukan pada tahun 1950 oleh oleh *Medical Research Council* di Inggris dan oleh *Public Health Service* di Amerika Serikat.

Uji Klinis Pertama Vaksin BCG

P D'Arcy Hart dan Ian Sutherland di Inggris pada tahun 1950-1952 memberikan vaksin BCG (strain Copenhagen) kepada anak usia 14 hingga 15 tahun dengan uji tuberkulin negatif. Kelompok anak yang tuberkulin positif tidak diberikan vaksin. Kelompok anak dengan tuberkulin negatif dibagi menjadi kelompok vaksin dan kelompok tanpa vaksin. Sekitar 54.239 anak berhasil diamati hingga 15-20 tahun mendatang. Randomisasi subyek penelitian menjadi tiga kelompok : 12.867 anak pada kelompok uji tuberkulin negatif tanpa vaksin BCG; 19.415 anak kelompok uji tuberkulin negatif dengan vaksin BCG; dan 21.957 anak dengan uji tuberkulin positif tanpa vaksin BCG. Setelah 20 tahun pengamatan, 610 anak dilaporkan sakit tuberkulosis : 248 anak pada kelompok uji tuberkulin negatif tanpa vaksin BCG; 88 anak pada kelompok uji tuberkulin negatif dengan vaksin BCG; dan 274 anak pada kelompok uji tuberkulin positif tanpa vaksin BCG. Secara keseluruhan berdasarkan waktu timbulnya tuberkulosis : 361 kasus tuberkulosis ditemukan 5 tahun paska vaksinasi; 158 kasus pada 5-10 tahun paska vaksinasi; 64 kasus pada 10-15 tahun paska vaksinasi ; dan 27 kasus pada 15-20 tahun paska vaksinasi. Angka kejadian tuberkulosis pertahun sebesar 0,98 tiap 1.000 anak pada kelompok uji tuberkulin negatif tanpa

vaksin BCG; dan 0,23 tiap 1.000 anak pada kelompok uji tuberkulin dengan vaksin BCG. Efektivitas vaksin BCG pada kelompok anak dengan tuberkulin negatif sebesar 84% pada lima tahun pertama. Insiden tuberkulosis menurun signifikan pada kelompok ini. (Hart, 1977)

Uji klinis vaksin BCG dilakukan di Amerika pada tahun 1950. Penelitian dilakukan di berbagai negara bagian, seperti Muscogee County, Georgia, dan Russell County, Alabama. Jumlah sampel penelitian sebesar 64.136 orang. Penelitian membagi menjadi dua kelompok besar, uji tuberkulin positif dan uji tuberkulin negatif. Vaksin hanya diberikan pada setengah sampel dengan uji tuberkulin negatif. Selama 14 tahun pengamatan, hanya 11% dari total populasi penelitian yang diperkirakan terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis ditemukan lebih banyak dan lebih dini pada kelompok dengan uji tuberkulin positif dibandingkan kelompok uji tuberkulin negatif. Pada kelompok uji tuberkulin negatif, pemberian vaksin BCG menurunkan insiden tuberkulosis sebesar 14%, jika dihitung beserta seluruh populasi penelitian maka vaksin BCG hanya mampu menurunkan insiden tuberkulosis kurang dari 5%. Penurunan insiden tuberkulosis paling nyata pada 4 tahun pertama pemberian vaksin. Laporan uji klinis oleh George W. Comstock menyebutkan bahwa penurunan insiden tuberkulosis pada kelompok yang mendapatkan vaksin tidak cukup signifikan untuk membenarkan pemberian vaksin BCG di Amerika. (Comstock, 1966)

Efektivitas BCG

Pemberian vaksin BCG telah dilakukan sejak 1921 dan telah lebih dari 3 milyar dosis vaksin BCG diberikan di seluruh dunia. Meskipun demikian, perdebatan mengenai efektivitas BCG dalam memproteksi bayi/anak dari penyakit tuberkulosis masih terus berlangsung. Sebuah meta analisis mengemukakan bahwa efek proteksi atau efektivitas BCG bervariasi dari 0 hingga 80 %. Temuan yang berbeda-beda dari penelitian-penelitian mengenai efektivitas BCG di berbagai negara disebabkan banyak faktor antara lain sebagai berikut:

- bias metodologi, yaitu perbedaan disain dan pelaksanaan studi
- strain dan dosis vaksin, yaitu perbedaan jenis vaksin (Tice, Danish, Pasteur, Tokyo, Merieux), perbedaan cara penyuntikan (multipuncture/ intrakutan), bentuk vaksin (vaksin cair atau vaksin kering-beku)
- perbedaan dalam jadwal pemberian imunisasi

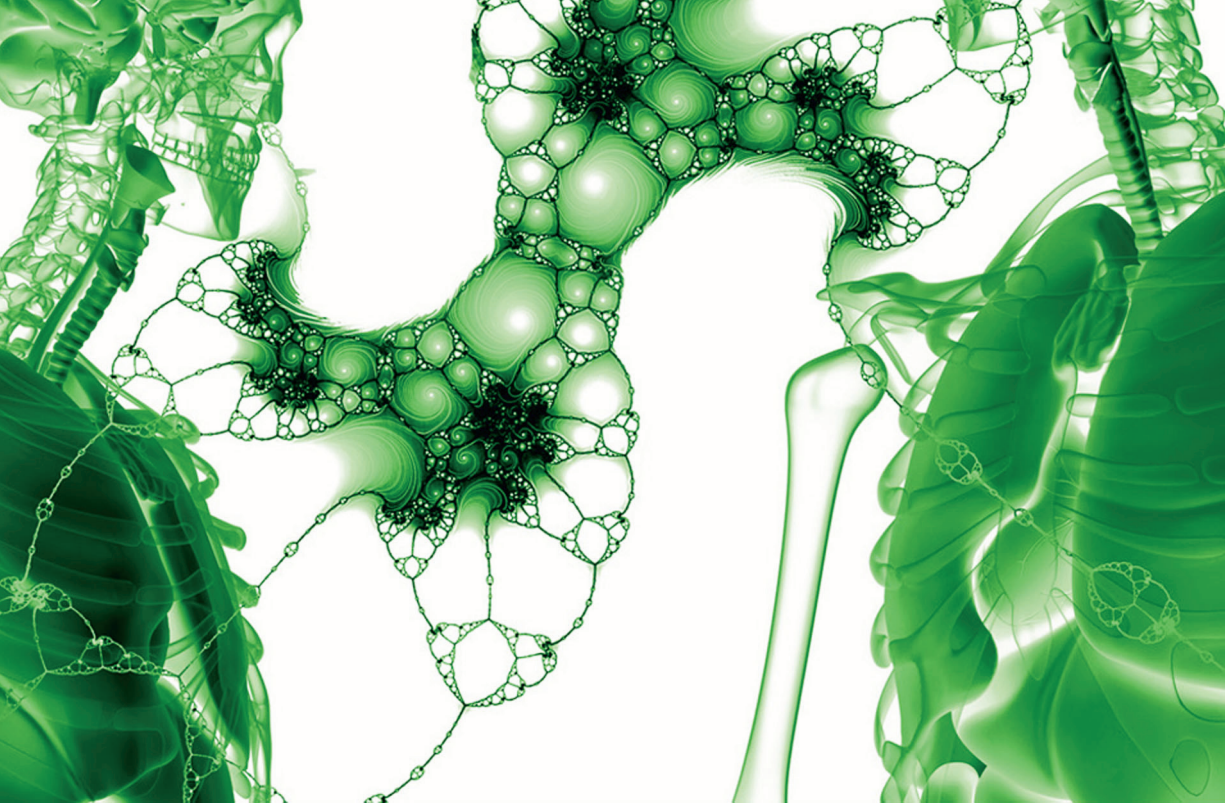
- tinggi/rendahnya prevalensi bakteri lingkungan (M. atipik)
- virulensi strain TB
- faktor lain: reinfeksi eksogen v.s infeksi endogen, faktor genetik, faktor pejamu

Suatu meta analisis lain terhadap 5 studi prospektif dan 11 studi kasus kontrol mendapatkan bahwa vaksinasi BCG pada bayi dapat menurunkan risiko penyakit tuberkulosis paru, meningitis tuberkulosis, tuberkulosis diseminata dan kematian akibat tuberkulosis. Di antara studi kasus kontrol proteksi terbesar BCG adalah terhadap kultur atau histologi (83%) dan kasus-kasus berat seperti TB diseminata (78%), meningitis TB (64%), dan kematian akibat TB (65%) dibandingkan proteksi terhadap kasus TB secara keseluruhan (52%). (IDAI, 2005)

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal Y, Chopra RK, Gupta DK, Sethi RS, 2017. The tuberculosis timeline: Of white plague, a birthday present, and vignettes of myriad hues. *Astrocyte* 2017;4:7-26
- Bannon MJ. BCG and tuberculosis. *Arch Dis Child* 1999; 80:80-3.
- CDC, 1999. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(4), pp. 1376–1395
- Coldwitez GA. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*; 1995.
- Comstock GW, Palmer CE, 1966. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. *Am Rev Respir Dis.*, 1966 Feb;93(2):171-83
- Daniel TM, 2006. The history of tuberculosis. *Respir Med* 2006; 100: 1862-70
- Departemen Kesehatan RI, 2009. Pelatihan Imunisasi Dasar Bagi Pelaksana Imunisasi Di UPK Swasta
- Horaya JS, Viridi VS, 2002. Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis. *Postgrad Med J* 2002;78:327–329
- Gorya JS, Viridi VS. Bacille Calmette-Guerin lymphadenitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 327-9.
- Hart PD, Sutherland I, 1977. BCG and volebacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *British Medical Journal* 1977, vol 2, 293-295

- Kaufmann SH, Schaible UE, 2005. 100th anniversary of Robert Koch's Nobel Prize for the discovery of the tubercle bacillus. *Trends Microbiol* 2005; 13: 469-75
- Kementerian Kesehatan RI, 2016. *Petunjuk Teknis Manajemen dan Tatalaksana TB Anak*. Jakarta
- Leão SC, Françoise Portaels, 2007. History of Tuberculosis, ch 1 dalam Palomino JC ed, 2007. *Tuberculosis : From basic science to patient care*
- Luca S, Mihaescu T, 2013. History of BCG vaccine. *Maedica, a Journal of Clinical Medicine* 2013; 8(1): 53-58
- Morcillo N, 2007. Tuberculosis in Children, ch 16 dalam Palomino JC ed, 2007. *Tuberculosis : From basic science to patient care*
- PIONAS BPOM, 2020. Label vaksin BCG. Diunduh dari laman www.pionas.pom.go.id pada 20 November 2020
- Rahajoe NN. Tuberkulosis. Dalam: Ranuh IGN, Soeyitno H, Hadinegoro SR, Kartasamita CB, penyunting. *Buku imunisasi di Indonesia*. Edisi ke-1. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia. h. 79-83.
- Satgas Imunisasi IDAI, 2000. *Jadwal Imunisasi Rekomendasi IDAI*. *Sari Pediatri*, Vol. 2, No. 1, Juni 2000: 43 – 47
- Singh M, Espitia C, 2007. Immunological Diagnosis, ch 13 dalam Palomino JC ed, 2007. *Tuberculosis : From basic science to patient care*
- UKK Pulmonologi PP IDAI, 2005. *Pedoman Nasional Tuberkulosis Anak*. Jakarta
- World Health Organization, 2014. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd ed*



Bagian 5

Tuberkulosis di Bidang Bedah

Limfadenitis Tuberkulosis

Azril Okta Ardhiansyah

PENDAHULUAN

Limfadenitis tuberkulosis atau *scrofuloderma* merupakan salah satu penyebab limfadenopati yang sering terutama di daerah *cervical* (63%), diikuti mediastinum (27%), dan aksila (8%). Limfadenitis *cervical* sebagian besar unilateral dan paling banyak berlokasi di *trigonum posterior* (51%) dan *deep upper cervical* (48%). Sekitar 43% limfadenopati disebabkan oleh tuberkulosis (TB) dan sebagian besar penderita berusia antara 11–30 tahun, terutama di daerah endemik. Di negara dengan prevalensi TB yang rendah, limfadenopati tuberkulosis merupakan manifestasi TB ekstrapulmoner tersering, sedangkan di negara dengan prevalensi TB yang tinggi, penyakit ini menempati urutan kedua setelah pleuritis TB. (Deveci, 2016). Di India, ditemukan 4,4 kasus per 1000 orang pada anak-anak di atas usia 14 tahun. Di Amerika sekitar 8,5% kasus tuberkulosis adalah limfadenitis. Di negara di mana tuberkulosis bukan termasuk kasus endemik, adanya limfadenitis tuberkulosis dapat terkait kondisi immunosupresif seperti infeksi HIV (Salvador *et al.*, 2015).

Distribusi umur dan jenis kelamin limfadenitis tuuberkulosis berbeda dengan tuberkulosis pulmoner. Limfadenitis tuberkulosis banyak didapatkan pada wanita dan usia muda. Sedangkan tuberkulosis pulmoner banyak didapatkan pada laki-laki dan usia tua (Deveci, 2016).

ETIOLOGI

Limfadenopati terutama di daerah kepala leher dapat disebabkan oleh banyak hal. Penyebab limfadenopati dijelaskan oleh Susilo (2015) sebagai berikut.

1. Infeksi/inflamasi.
 - a. Limfadenitis akut/subakut.
 - b. Limfadenitis kronis: limfadenitis kronis non spesifik dan limfadenitis kronis spesifik, seperti limfadenitis tuberkulosis dan limfadenitis toksoplasma.
2. Metastasis kanker.
3. Keganasan primer (limfoma).

Perbandingan antara etiologi limfadenopati dari pemeriksaan klinis, penunjang, serta klinis dapat dilihat pada Tabel 27.1.

PATOFISIOLOGI

Ada dua teori patofisiologi limfadenitis TB. Teori pertama penyebab limfadenitis TB adalah melalui penyebaran limfo-hematogenous dari TB pulmoner. Namun, teori ini tidak dapat menjelaskan patofisiologi limfadenitis TB yang tidak disertai TB pulmoner (Deveci, 2016). Keterlibatan paru lebih tinggi pada pasien dengan limfadenitis supraklavikula dibanding dengan submandibula (Chen, 1988).

Teori kedua menyatakan bahwa basil tuberkulosis dapat menginfeksi kelenjar limfe tanpa terlebih dahulu menginfeksi paru. Inhalasi *droplet* akan menempel di mukosa orofaring kemudian difagosit oleh makrofag dan dibawa ke tonsil, lalu menuju KGB leher. Sedangkan *scrofuloderma* adalah manifestasi kulit karena tuberkulosis yang disebabkan ekstensi langsung proses di bawahnya, biasanya karena limfadenitis tuberkulosis (Chen, 1988; Susilo, 2015).

Tabel 27.1 Etiologi limfadenopati

LIMFADENOPATI	KLINIS	PENUNJANG	TERAPI
Limfadenitis akut/ subakut	Nodul 1/> Nyeri tekan – bisa spontan Batas jelas Panas badan/ <i>sumer</i> Kenyal (Sumber infeksi: di kepala/bekas sisir, mulut/ karies)	LED ↑ Lekosit ↑/ N (<i>shift to the left</i>)	Cloxacilin 3x500mg, 5–7 hr Analgetik k/p Eradikasi sumber infeksi Abses → insisi drainase
Limfadenitis kronis non spesifik	Nodul 1/> Tidak nyeri (Sumber infeksi: gigi)	LED ↑/ N Lekosit N	Cloxacilin 3x500mg, 7–14 hr Operasi: eksisi → PA Indikasi operasi: penekanan, gagal medikamentosa, kosmetik
Limfadenitis TB	Nodul multipel <i>packeted</i> (lekat satu sama lain) Batas tidak jelas Padat kenyal Nyeri (-) (Bentuk abses/ <i>cold abses</i> , tepi <i>livide</i> , fistel, <i>cicatrix</i>)	DL : LED ⊙, <i>shift to the right</i> TB DOT PCR (Foto toraks) FNA	Tuberkulostatik (OAT) - 2HRZE/4HR, atau - 2HRZE/6HE Monitor fungsi liver
Limfadenitis toxoplasma	Nodul multipel Batas relatif jelas Padat kenyal Nyeri tekan (-)	DL (<i>shift to the right</i>) IgG, IgM toksoplasma Biopsi	- Sulfaguanidin + Trimetoprim (Bactrim F) 2 × 1 - Fansidar 1 × 1 Lama terapi 1–2 bulan Monitor fungsi ginjal

LIMFADENOPATI	KLINIS	PENUNJANG	TERAPI
Metastasis kanker	Nodul 1/multipel Nyeri (-) Diameter > 1 cm Fixed Padat keras (Ada tumor primer di kepala, leher, intra oral)	Biopsi, bila positif metastasis dicari tumor primernya dengan: - endoskopi - CT-scan kepala leher - foto toraks - USG abdomen - Bone scan	Tumor primer <i>operable</i> /tidak ketemu: - Metastasis KGB <i>mobile</i> : RND - Metastasis KGB <i>fixed</i> : RT + (CT) Tumor primer <i>inoperable</i> : - RT + (CT)
Limfoma maligna	Nodul 1/> Batas jelas Padat kenyal Ada nodul lain di axila/inguinal (Hepatomegali/splenomegali)	DL (Hb ↓) HDT: sel muda limfosit FNA → biopsi → staging - biopsi sumsum tulang - foto toraks: dilatasi mediastinum - USG abdomen: hepatomegali, splenomegali, kelenjar paraaorta	Kemoterapi + (Radioterapi)

(Ardhiansyah, 2016)

DIAGNOSIS

Diagnosis limfadenitis tuberkulosis ditegakkan melalui pemeriksaan klinis dan penunjang dijelaskan sebagai berikut.

1. Klinis.

Limfadenitis tuberkulosis mempunyai karakteristik klinis yang berbeda dengan limfadenopati karena sebab yang lain, antara lain adalah:

- Nodul multipel *packeted* (konglomerasi atau melekat satu sama lain).
- Batas tidak jelas.
- Padat kenyal.
- Umumnya **tidak nyeri** dan gejala radang tidak sehebat infeksi bakteri supuratif.
- Dapat berkembang menjadi *cold abscess*, *livide*, fistula, atau sikatrik. Fistula dapat terjadi pada 10% kasus (Deveci, 2016).

2. Laboratorium

Tidak ada pemeriksaan laboratorium khusus untuk menegakkan diagnosis *scrofuloderma*, tetapi beberapa pemeriksaan laboratorium

dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis sistemik dijelaskan oleh Lewis (2019) sebagai berikut.

- a. Darah lengkap: LED meningkat, *shift to the right* yang menandakan infeksi kronis.
- b. ICT-TB.
- c. IgG TB.
- d. TB DOT.
- e. PCR TB.

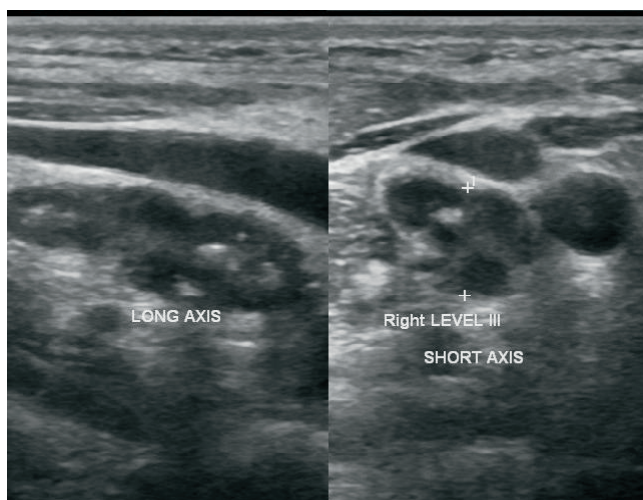
Selain itu mungkin diperlukan tes HIV pada pasien dengan *immunocompromised*.

3. Radiologi

Pemeriksaan radiologi yang sering dipakai adalah USG, sedangkan foto toraks tidak selalu harus dilakukan bila tidak dijumpai gejala tuberkulosis paru.

a. USG

Gambaran pada USG berupa lesi kistik multilokular singular/multipel hipoekhoik dikelilingi kapsul tebal, *fusion tendency*, periperhal halo, dan *internal echoes* (Gambar 27.1). Penggunaan USG *Doppler* dapat membantu membedakan infeksi tuberkulosis dengan penyakit metastasis yang mengalami nekrosis. Penyakit infeksi, termasuk tuberkulosis, mempunyai vaskularisasi yang menonjol (prominen) sementara nodul malignant menunjukkan vaskularisasi yang lebih perifer/kapsular (Hacking, 2014).



Gambar 27.1 USG limfadenitis tuberkulosis (Wong, 2005)

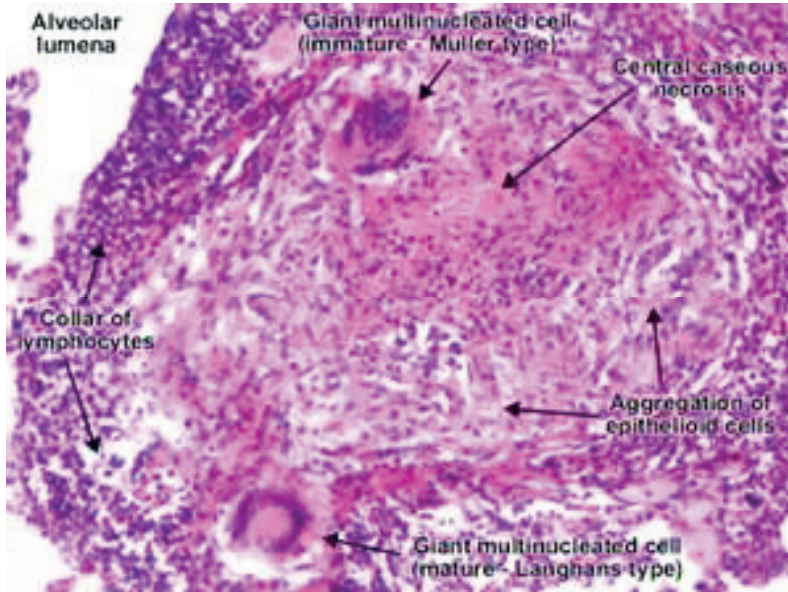
- b. Foto toraks

Foto toraks tidak diperlukan bila tidak ada gejala batuk-batuk atau riwayat kontak. Tuberkulosis kelenjar tidak selalu disertai dengan tuberkulosis paru (kurang dari 50%). Beberapa penelitian menyimpulkan insiden tuberkulosis pulmoner lebih tinggi jika disertai limfadenopati supraklavikula dibandingkan limfadenopati submandibula.
 - c. CT-scan atau MRI

Ada 3 pola gambaran limfadenitis tuberkulosis pada CT-scan atau MRI sesuai perkembangan penyakit dijelaskan oleh Deveci (2016) sebagai berikut.

 - 1) Pola pertama berupa gambaran nodul yang homogen.
 - 2) Pola kedua yang paling sering terlihat adalah adanya nekrosis di bagian sentral.
 - 3) Pola ketiga adalah gambaran nodul dengan fibrokalasifikasi yang biasanya tampak pada pasien yang telah menjalani terapi.
4. Mikrobiologi
- Sediaan mikrobiologi berupa BTA bisa diambil dari aspirasi pus KGB atau kultur jaringan yang merupakan *gold standard*. Gambaran klasik berupa radang granulomatous dengan gambaran aseluler sentral (*necrosis caseosa*) dengan *multinucleated giant cell*.
5. Patologi.
- Pemeriksaan yang sering dipakai adalah FNA atau biopsi kelenjar dijelaskan oleh Kumar (2007).
- a. FNA

Bahan yang diambil dari FNA dapat untuk pemeriksaan sitologi, BTA, kultur, atau tes molekuler. FNA biasanya sudah dapat menentukan diagnosis pasti dari limfadenitis tuberkulosis dengan sensitivitas 88% dan spesifitas 96% (Deveci, 2016).
 - b. Patologi anatomi dari biopsi kelenjar. Pemeriksaan ini dilakukan bila hasil FNA masih meragukan. Gambaran tuberkulosis berupa beberapa poin berikut (sebagaimana dijelaskan oleh Gambar 27.2).
 - 1) *Giant multinucleated cell* berupa tipe Langhans yang matur maupun tipe Muller yang immatur.
 - 2) Sel epiteloid yang beragregasi mengelilingi sel Langhans.
 - 3) Fokus granulomatous.
 - 4) Tuberkel.



Gambar 27.2 PA limfadenitis tuberkulosis (Kumar, 2007)

- 5) Nekrosis kaseosa di sentral.
 - 6) Kalsifikasi.
6. Mantoux atau tes tuberculin
 Tes Mantoux menunjukkan hipersensitivitas tipe lambat terhadap antigen *mycobacterium*. *False negative* dapat terjadi 20% pasien dengan TB aktif (Deveci, 2016). Sedangkan hasil yang positif tidak begitu berarti karena hanya menunjukkan pernah terpapar (Chen, 1988). *False positive* dapat pula terjadi pada berbagai kondisi yang lain, seperti penyakit metabolik, infeksi virus, malnutrisi, keganasan, pengobatan immunosupresif, bayi baru lahir, orang tua, stres, dan sarkoidosis (Deveci, 2016).

Pembagian limfadenitis tuberkulosis menurut Jones & Campbell (dalam Susilo, 2015; Mohapatra, 2015) adalah sebagai berikut.

- a. Stadium 1: pembesaran KGB batas tegas, *mobile*, dan diskrete (limfadenitis).
- b. Stadium 2: pembesaran KGB kenyal, terfiksasi ke jaringan sekitar karena periadenitis.
- c. Stadium 3: pelunakan di bagian tengah kelenjar (*central softening*) akibat pembentukan abses.

- d. Stadium 4: pembentukan *collar-stud abscess* (Gambar 27.3).
- e. Stadium 5: pembentukan traktus sinus (Gambar 27.4).

Abses dan sinus atau *scrofuloderma* adalah komplikasi lanjut dari limfadenitis tuberkulosis yang tidak mendapat pengobatan adekuat.



Gambar 27.3 Abses pada limfadenitis tuberkulosis (Mohapatra, 2015)



Gambar 27.4 Sinus pada limfadenitis tuberkulosis (Savale, 2019)

TERAPI

Pada tahun 1950, diseksi leher merupakan cara yang dianjurkan untuk menangani limfadenitis tuberkulosis. Seiring dengan perkembangan obat antituberkulosis (OAT), diseksi leher yang ekstensif mulai ditinggalkan. Pada awal era OAT tahun 1960, diharapkan limfadenitis tuberkulosis bisa sembuh sempurna hanya dengan medikamentosa, tetapi sebagian kasus tidak berjalan seperti yang diharapkan. Penelitian oleh Campbell & Dyson menyimpulkan bahwa pilihan terapi terbaik adalah dengan kombinasi OAT sebagai terapi utama dan operasi pada beberapa kasus seperti untuk penegakan diagnosis atau penanganan komplikasi (WHO, 2010).

- a. Medikamentosa, dengan kombinasi obat rifampisin, isoniazid, *pyrazinamide*, dan *ethambutol* dengan fase intensif HRZE 2 bulan dan fase lanjutan HR 7–10 bulan (WHO, 2010): 2HRZE/7HR

Catatan:

- Regimen di atas berlaku untuk pasien baru dengan tuberkulosis paru maupun tuberkulosis ekstra paru kecuali tuberkulosis CNS, tulang, ataupun sendi.
- Efek samping Rifampisin dan PZA jangka lama dapat mengganggu fungsi liver.
- Bila selama terapi terdapat nodul baru atau nodul lama yang membesar, hal ini tidak selalu diartikan kegagalan terapi karena pembesaran tersebut sering hanya berlangsung sementara.

Dosis OAT per kg berat badan dapat dilihat pada Tabel 27.2.

Tabel 27.2 Dosis OAT (obat antituberkulosis)

OAT	Daily	
	Dosis (mg/kg BB)	Maks.
Isoniazid (H)	5 (4–6)	300
Rifampisin (R)	10 (8–12)	600
<i>Pyrazinamide</i> (Z)	25 (20–30)	-
<i>Ethambutol</i> (E)	15 (15–20)	-
<i>Streptomycin</i> (S)	15 (12–18)	

(WHO, 2010)

b. Operasi

Tidak semua kasus limfadenitis tuberkulosis memerlukan operasi. Indikasi operasi pada limfadenitis tuberkulosis dijelaskan oleh Susilo (2015) sebagai berikut.

- Medikamentosa tidak berhasil (lebih dari 3 bulan), biasanya pada limfadenopati yang disebabkan karena *atypical mycobacteria*.
- *Cold abscess*: terapi berupa insisi, kuretase, dan pengambilan KGB yang berdekatan. Insisi saja tidak dianjurkan karena bisa menimbulkan sinus.
- Sinus. untuk mengambil KGB yang membentuk sinus.
- Efek penekanan.
- Ada sisa setelah OAT yang adekuat (*necrosis caseosa*).
- Meragukan: dalam hal ini dilakukan biopsi dan PA.

Praoperatif diberikan OAT 3 minggu (*umbrella therapy*). Operasi yang dilakukan adalah eksisi seluruh KGB yang terkena, biasanya sukar oleh karena banyak perlengketan karena perilimfadenitis. Insisi biopsi merupakan kontraindikasi karena dapat menyebabkan terbentuknya sinus dan fistel (Deveci, 2016).

Bila setelah terapi medikamentosa 9 bulan KGB mengecil namun masih ada, dapat dilakukan FNA untuk membedakan jaringan fibrosis atau tuberkulosis aktif. Bila FNA tidak informatif, maka dilakukan biopsi eksisi (Deveci, 2016).

RINGKASAN

Limfadenitis tuberkulosis merupakan salah satu manifestasi TBC ekstrapulmoner yang sering dijumpai. Diagnosis banding suatu limfadenopati terutama di daerah kepala leher adalah limfadenitis akut maupun kronik lainnya, metastasis keganasan dari tempat lain maupun keganasan primer sistem limfatik atau limfoma. FNA merupakan salah satu sarana diagnostik yang cukup akurat untuk menegakkan diagnosis limfadenitis TB. Terapi utama dari limfadenitis TB adalah OAT, sedangkan terapi operatif hanya dikerjakan dengan indikasi tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

- Ardhiansyah, A.O. 2016. *Surgery mapping seri onkologi: Kanker tiroid*. Surabaya. Airlangga University Press.
- Campbell, I.A. & Dyson, A.J. 1977. *Lymphnode tuberculosis: A comparison of various methods of treatment*. *Tubercle*, 58:171–179.
- Chen, J. & Wood, M.H. 1988. *Tuberculous lymphadenopathy*. *Journal of the Medical Association*, 80(10).
- Deveci, H.S., Kule, M., Kule, Z.A., & Habesoglus, T.E. 2016. Diagnostic Challenges in Cervical Tuberculous Lymphadenitis: A Review. *North Clin Istanbul*, 3(2):150-155.
- Hacking, C., Gaillard, F, et al. 2014. *Tuberculous cervical lymphadenitis*. Diakses dari www.radiopaedia.org.
- Susilo, D.H. 2015. *Penatalaksanaan Limfadenitis TB*. Dipresentasikan pada Konas PEBKLI I: *Head & Neck Surgery, Toward The Best Management*. Diselenggarakan di Hotel Whyndam, Surabaya oleh PEBKLI. Surabaya: PEBKLI.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. & Mitchell, R.N. 2007. *Robbins Basic Pathology*. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Lewis, M.R. 2019. *Overview of Scrofula*. Diakses dari: <https://medicine.medscape.com/article/858234-overview>
- Mohapatra, P.R. & Janmeja, A.K. 2015. *Tuberculous Lymphadenitis*. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 57.
- Salvador, F., Los-Arcos, I., Sanchez-Montalva, A, et al. 2015. Epidemiology and Diagnosis of Tuberculous Lymphadenitis in a Tuberculosis Low – Burden Country. *Medicine*, 94(4):e509.
- Savale, S.K. 2019. *Tuberculous lymphadenitis*. Diakses dari: <https://www.slideshare.net/sagarsavale1/tuberculous-lymphadenitis>.
- Spelman, D. 2019. *Tuberculous lymphadenitis*. Diakses dari: <https://www.uptodate.com/contents/tuberculous-lymphadenitis>.
- Wong, K.T. & Ahuja, A.T. September 2005. *Cancer imaging: ultrasound of thyroid cancer*. London: International Cancer Imaging Society.
- World Health Organization. 2010. *Treatment of Tuberculosis Guidelines*. 4th ed. Jenewa: WHO.

Spondilitis Tuberkulosis

Erreza Rahadiansyah, Udria Satya Pratama

PENDAHULUAN

Spondilitis tuberkulosa atau tuberkulosis tulang belakang adalah peradangan granulomatosa yang bersifat kronis destruktif oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Dikenal pula dengan nama *Pott's disease of the spine* atau *tuberculous vertebral osteomyelitis*. Spondilitis ini paling sering ditemukan pada vertebra T8–L3 dan paling jarang pada vertebra C1–2. Spondilitis tuberkulosis biasanya mengenai korpus vertebra, tetapi jarang menyerang arkus vertebrae (Harsono, 2003).

EPIDEMIOLOGI

Tuberkulosis masih merupakan suatu penyakit menular yang mematikan. Pada tahun 2013 diperkirakan sekitar 9 juta orang terjangkit penyakit ini dan 1,5 juta orang meninggal karenanya. Dari 9 juta kasus tersebut lebih dari setengahnya (56%) didapatkan di daerah Asia Tenggara dan Pasifik Barat. Sedangkan untuk di Indonesia dilaporkan ada 249.866 kasus tuberkulosis selama tahun 2013 menempatkan Indonesia di peringkat ke-lima negara dengan insidens tuberkulosis terbanyak (World Health Organization, 2014).

Jumlah kasus tuberkulosis yang besar dan besarnya angka kematian sebenarnya sudah jauh menurun dibandingkan 21 tahun yang lalu saat pertama kali WHO mendeklarasikan tuberkulosis sebagai kegawatan dalam kesehatan masyarakat. Dalam rentang tahun 2000 sampai dengan 2013, sekitar 37 juta jiwa berhasil diselamatkan karena adanya diagnosis dan pengobatan yang tepat (World Health Organization, 2014).

Insidensi spondilitis tuberkulosis bervariasi di seluruh penjuru dunia ini, biasanya terjadi di negara yang kurang berkembang di mana malnutrisi dan terlalu banyaknya jumlah penduduk masih menjadi masalah. Keterlibatan tulang dan sendi memiliki jumlah sekitar 10% dari jumlah total pasien tuberkulosis, di mana setengah darinya mengalami tuberkulosis pada tulang belakang (Choll, Bradford & Frank, 2011).

Angka kejadian spondilitis Tuberkulosis di Indonesia masih cukup tinggi. Di RSUD Dr. Soetomo pada periode 1 Januari 2008 sampai 31 Desember 2012, didapatkan 98 pasien dengan spondilitis tuberkulosa (Yunus & Prijambodo, 2013).

PATOFISIOLOGI

Mycobacterium tuberculosis dapat masuk ke tubuh manusia melalui paru (droplet infeksi) atau usus, jarang sekali bisa juga melalui kulit dan menimbulkan suatu reaksi granulomatus yang berhubungan dengan proses pengejuan dan nekrotik. Proses pertama adalah terbentuknya Kompleks Primer yaitu lesi inisial pada paru, faring, atau usus dan penyebaran ke jaringan limfe regional, kombinasi ini disebut kompleks primer di mana basil biasanya menetap di nodul dan jarang menyebabkan gejala, namun biasanya disertai pembesaran kelenjar di leher maupun perut (Solomon L *et.al.*, 2010).

Penyebaran sekunder terjadi bila daya tahan terhadap infeksi yang rendah terjadi, penyebaran melalui aliran darah dapat terjadi sehingga menghasilkan suatu tuberkulosis milier, meningitis maupun lesi tuberkulosis yang multiple. Basil dapat menumpuk di jaringan extrapulmoner (Solomon L *et.al.*, 2010). Selain melalui peredaran darah terutama arteri penyebaran juga dapat melalui pleksus venosus Batson walaupun sangat jarang. Bagian yang paling sering terkena adalah thorakolumbal (Ferrer, Torres, Ramirez, Zarzuelo & Gonzalez, 2012).

Infeksi pada tulang dan sendi dapat juga terjadi, sekitar 5% dari kasus tuberkulosis. Predileksi paling sering adalah pada tulang belakang

dan sendi-sendi besar. Hal ini disebut juga lesi tersier (Solomon L *et.al.*, 2010). Beberapa studi menyebutkan bahwa jalur limfatik lebih penting dibandingkan jalur arterial untuk penyebaran penyakit ini (Choll, Bradford & Frank, 2011).

Menurut Choll *et al.* spondilitis tuberkulosis dibagi menjadi tiga, yaitu paradiskal, sentral dan anterior. Pada tipe paradiskal infeksi dimulai pada area metafisis dan menyebar dibawah *anterior longitudinal ligament*. Berbeda dengan infeksi piogenik, diskus pada infeksi tuberkulosis biasanya masih dalam kondisi bagus. Tipe selanjutnya adalah sentral, di mana infeksi dimulai di tengah dari vertebra dan tetap terisolasi di situ sehingga sering disalahartikan sebagai suatu tumor. Pada tipe anterior, infeksi menyebar di bawah *anterior longitudinal ligament* dan dapat melibatkan beberapa segmen vertebra (Choll, Bradford & Frank, 2011).

DIAGNOSIS

Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Perjalanan klinis spondilitis tuberkulosis biasanya perlahan-lahan walaupun telah dilaporkan kasus dengan *onset* yang akut. Gejala utama adalah nyeri tulang belakang yang bersifat kronis, dapat lokal maupun radikular. Selain nyeri biasanya terdapat gejala sistemik berupa demam, malaise, keringat malam, peningkatan suhu tubuh sore hari dan penurunan berat badan, dan tulang belakang terasa kaku dan nyeri pada pergerakan (Kurniawan, Sapardan & Tobing, 2006).

Adanya suatu *cold abscess* (Pembengkakan tanpa adanya inflamasi) adalah suatu pertanda kuat untuk infeksi tuberkulosis. Setiap individu yang memiliki lesi di tulang yang diduga kuat spondilitis tuberkulosis harus tetap dievaluasi kemungkinan keterlibatan organ lain seperti paru, ginjal dan usus. Hanya sekitar sepertiga pasien spondilitis tuberkulosis yang mempunyai riwayat penyakit paru (Watts & Lifeso, 1996).

Pada pemeriksaan fisik, perlu diperhatikan dan dinilai dengan beberapa hal berikut.

1. Inspeksi kulit pada tulang belakang, dengan perhatian ada tidaknya sinus.
2. *Alignment* tulang belakang, adanya Gibbus (tampak penonjolan bagian posterior tulang belakang ke arah dorsal akibat angulasi kifotik vertebra, lihat Gambar 28.1).



Gambar 28.1 Gibbus (Zuwanda & Raka,2013)

3. Diperhatikan ada tidaknya massa subkutan pada regio *flank*, inguinal, perineal atau gluteal.
4. Defisit neurologis dapat muncul awal atau pada fase penyembuhan. Gejala yang timbul tergantung pada *level* medula spinalis atau saraf spinal yang terlibat (Kurniawan, Sapardan & Tobing, 2006).

Terjadinya gangguan neurologis menandakan bahwa penyakit telah lanjut walaupun masih dapat ditangani. Pemeriksaan fisik neurologis yang teliti sangat penting untuk menunjang diagnosis dini spondilitis tuberkulosa. Pada pemeriksaan neurologis bisa didapatkan gangguan fungsi motorik, sensorik, dan autonom. Kelumpuhan berupa kelumpuhan *upper motor neuron* (UMN), tetapi pada presentasi awal akan didapatkan paralisis flaksid, baru setelahnya akan muncul spastisitas dan refleks patologis yang positif (Yunus & Prijambodo, 2013).

Terkadang gejala pada pasien tidak terlihat sampai ditemukan adanya abses (biasanya di daerah inguinal ataupun di daerah lumbal) ataupun didapatkan kolaps dari vertebrae yang menyebabkan deformitas kifosis (Solomon L *et.al.*, 2010).

Spondilitis tuberkulosis dalam pengamatan klinis Prof. Bambang Prijambodo di Surabaya terbagi menjadi dua kelompok, yaitu spondilitis

tuberkulosis dengan klinis ganas/virulen dan spondilitis tuberkulosis tidak ganas/virulen. Spondilitis tuberkulosis dengan klinis ganas/virulen ditandai dengan progresivitas kerusakan jaringan yang hebat ditandai secara klinis dengan abses yang besar dengan ataupun tanpa fistel, pada pemeriksaan laboratorium memberikan peningkatan kadar laju endap darah yang sangat tinggi bahkan beberapa >100 mm/jam, pada pemeriksaan imaging didapatkan destruksi vertebra multiple atau disertai dengan *skipped lesion* yang disebut dengan *disseminated* spondilitis tuberkulosis (Yunus & Prijambodo, 2013).

Pemeriksaan Radiologis

Gambaran foto polos pada vertebra dapat bervariasi sesuai tipe patologisnya. Pada tipe spondilitis tuberkulosis peridiskal, terjadi penyempitan celah diskus diikuti destruksi dari tulang, sedangkan pada tipe sentral sering menyerupai gambaran tumor dengan suatu penurunan densitas pada sentral dari korpus dan destruksi tulang yang diikuti suatu kolaps dari vertebra. CT-scan berguna untuk melihat gambaran tulang, namun tidak bisa membedakan antara jaringan granuloma dengan abses (Choll, Bradford, & Frank, 2011).

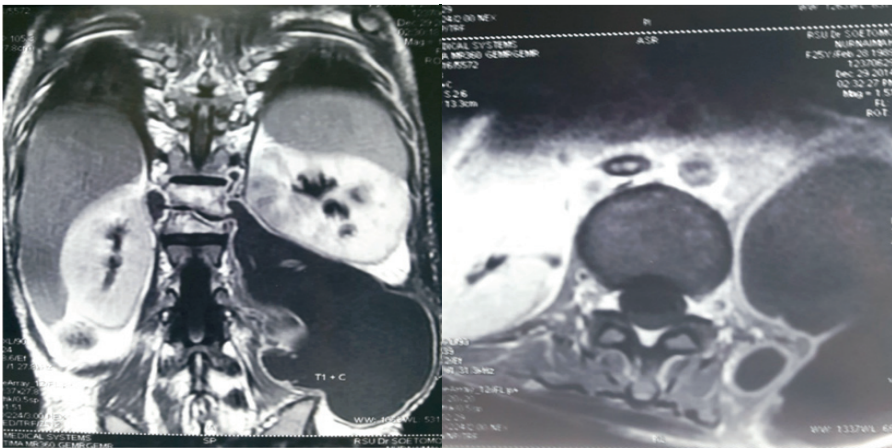
Sekitar 50% dari tuberkulosis muskuloskeletal melibatkan tulang belakang. Proses dari penyakit ini dimulai dari bagian anterior dari korpus vertebra yang dekat dengan *end plate*. Perubahan pada *end plate* memungkinkan adanya penyebaran ke diskus intervertebra yang dekat. Jaringan diskus yang longgar menyebabkan adanya penyebaran penyakit lebih lanjut lagi ke segmen vertebrae yang lainnya dan juga penyebaran ke jaringan paraspinial yang menyebabkan pembentukan paravertebral abses yang lebih sering disebut sebagai abses dari Pott (Burril, Williams, Bain & Conder, 2007).

MRI masih merupakan suatu modalitas radiologi yang paling bagus karena dapat mengevaluasi jaringan tulang maupun jaringan lunak. Pada spondilitis tuberkulosis diskus intervertebralis tidak kolaps dan masih memiliki intensitas sinyal yang normal pada MRI. Keterlibatan sisi anterior dari beberapa korpus vertebra atau elemen posterior menggambarkan suatu diagnosis spondilitis tuberkulosis. Dengan penambahan kontras pada MRI dapat membedakan antara jaringan granuloma dengan abses (Choll, Bradford, & Frank, 2011).



Keterangan: Terdapat destruksi subkondral dan penyempitan celah sendi antara thorakal 12 dan lumbal 1

Gambar 28.2 Foto x-ray lumbosakral lateral tampak destruksi vertebrae thorakal 12 dan lumbal 1 (Foto koleksi pribadi)



Keterangan: dapat dilihat tepi dari abses mengalami peningkatan intensitas setelah penambahan kontras sehingga dapat dibedakan dengan jaringan granuloma

Gambar 28.3 MRI T1 dengan kontras potongan koronal dan aksial didapatkan gambaran abses pada psoas kiri dengan spondilitis tuberkulosis pada vertebrae Th12 dan L1 (Foto koleksi pribadi).

Pemeriksaan Laboratorium dan Mikrobiologis

Limfositosis yang relatif, kadar hemoglobin yang rendah dan peningkatan laju endap darah biasanya ditemukan pada penyakit tuberkulosis yang aktif. Tes mantoux dapat memberi hasil negatif bila pasien mengalami imunodefisiensi. Sensitivitas dari pewarnaan cepat batang tahan asam adalah sekitar 25–75%. Sedangkan untuk kultur memerlukan waktu inkubasi yang lama sekitar empat sampai dengan enam minggu (Jain, 2010).

Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, diagnosis dengan pewarnaan *Ziehl Neelsen* memiliki sensitivitas 87,5% dan spesifisitas sebesar 100% dalam mendiagnosis Spondilitis Tuberkulosa, sedangkan *acidine orange* memiliki sensitifitas 100 % (Zoelkarnain & Prijambodo, 2001).

Masalah terletak pada bagaimana mendapatkan spesimen dengan jumlah basil yang adekuat. Pemeriksaan cepat batang tahan asam dengan pewarnaan *Ziehl-Nielsen* membutuhkan 10^4 basil per milimeter spesimen, sedangkan untuk kultur dibutuhkan 10^3 basil per milimeter spesimen untuk memberikan hasil yang positif. Sebenarnya saat ini sudah ditemukan adanya system BACTEC (*becton dickinson diagnostic instrument system*). Dengan sistem ini dapat dilakukan identifikasi kuman dalam waktu 7–10 hari, tetapi kendalanya adalah biaya yang mahal dan pemakaian zat radioaktif pada sistem ini (Kurniawan, Sapardan & Tobing, 2006).

Polymerase Chain Reaction (PCR) adalah suatu teknik amplifikasi (pelipatgandaan) DNA atau RNA *in vitro*. Reaksi PCR adalah campuran dari: DNA target yang akan diamplifikasi untuk dapat dideteksi; DNA polimerase yang stabil terhadap panas, untuk perpanjangan rantai nukleotida; nukleotida (dNTP: A, T, G, C) untuk menyusun rantai baru; *primer* oligonukleotida, potongan rantai DNA yang spesifik komplementer dengan bagian DNA target, dan larutan *buffer* reaksi (Mertaniasih, Kusumaningrum & Koendhori, 2013).

Diagnosis berkembang dengan menggunakan teknik *polymerase chain reaction* (PCR) dari *fine needle aspiration*/biopsi aspirasi jarum halus, didapatkan sensitivitas 83,3 % dan spesifitas 50% (Yahya & Prijambodo, 2002).

Prinsip kerja PCR yaitu adanya siklus reaksi, denaturasi pada suhu 95–98 derajat celsius terjadi pemisahan rantai ganda DNA target menjadi rantai tunggal sebagai *template* (cetakan); kemudian *annealing* pada suhu 50–60 derajat celsius terjadi pengikatan primer rantai tunggal DNA *template* yang komplementer, dan elongasi pada suhu 72 derajat celsius

terjadi pemanjangan rantai *primer* sesuai dengan DNA *template*. Siklus reaksi berulang sehingga terjadi amplifikasi DNA target secara eksponensial menghasilkan *copy* spesifik DNA target 10^5 atau lebih pada siklus 35x (30–40x) dalam waktu beberapa jam. Hasil amplifikasi dapat divisualisasi dengan pewarnaan *ethidium bromide* terlihat menggunakan sinar ultraviolet atau pewarnaan perak nitrat. Hasil PCR dapat dilaporkan dalam 24 jam (Mertaniasih, Kusumaningrum, & Koendhori, 2013).

Beberapa peneliti menggunakan *primer* IS 6110 yang dinyatakan sangat efektif pada deteksi *Mycobacterium tuberculosis* dari spesimen cairan pleura, serebrospinal, darah, dan jaringan. IS 6110 PCR ini dapat mendeteksi sejumlah kecil 1–11 bakteri dalam spesimen tersebut, memiliki sensitivitas lebih dari 90% dan spesifisitas lebih dari 97%. Kelemahan teknik PCR selain harga reagen yang mahal dan penggunaan mesin *thermocycler*, juga kendala tidak dapat membedakan apakah mikroba hidup atau sudah mati (Mertaniasih, Kusumaningrum & Koendhori, 2013).

STRAIN VIRULEN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS (STRAIN BEIJING)

Strain Beijing banyak dilaporkan di berbagai literatur sangat berhubungan dengan MDR-TB dan suatu wabah. Merupakan suatu strain yang sangat banyak ditemukan di Asia Timur dan juga Asia Tenggara. Penyebaran yang luas dari *strain* Beijing ini diduga karena kemampuan *strain* Beijing untuk beradaptasi dalam menginfeksi manusia (Al Hajoj & Rastogi, 2010).

Strain Beijing merepresentasikan 50% strain di Asia Timur dan minimal 13% dari strain di seluruh dunia. Hal ini disebabkan karena kemampuannya untuk menginfeksi penderita, walaupun sudah mendapatkan vaksinasi BCG dan ketahanannya terhadap obat antituberkulosis (*multi drug resistance*). Selain itu pada percobaan hewan didapatkan strain Beijing merupakan strain yang virulen, hal ini dibuktikan dengan kerusakan jaringan yang hebat pada pemeriksaan histopatologi, pertumbuhan kuman yang tinggi, dan peningkatan mortalitas pada hewan coba (Parwati *et al.*, 2010).

Pada level molekuler *strain* Beijing memiliki struktur protein dan lipid yang khusus yang memengaruhi interaksinya dengan sistem imun manusia. Perbedaan struktur lipid secara *in vitro* adalah pada *strain* Beijing memproduksi *biologically active lipid*, yaitu polyketida *synthase* yang merupakan derivat fenolik glikolipid yang ditemukan dapat menghambat

pelepasan mediator *pro-inflammatory* dan dikaitkan dengan infeksi yang letal pada hewan. Pada *proteomic study*, *strain* Beijing menunjukkan peningkatan ekspresi alfa *crystalline* homolog (16 kDa protein) yang merupakan *virulence factor* *Mycobacterium tuberculosis*, dan penurunan ekspresi dari *heat shock protein* Hsp 65, fosfat *transport protein* Pst S1 dan sebagainya. Pada *strain* Beijing didapatkan akumulasi trigliserid dalam jumlah besar pada kultur *in vitro* aerobik. Senyawa ini berperan pada pertumbuhan pada lingkungan mikroaerofilik atau anaerobik (Parwati *et al.*, 2010).

DIAGNOSIS BANDING

Penegakan diagnosis untuk spondilitis tuberkulosa secara radiologis sangat sulit karena memiliki banyak sekali diagnosis banding di antaranya pada kasus metastasis pada vertebra, limfoma maligna, *Eosinophilic granuloma*, dan penyakit Scheuermann (Reddy, Vannemreddy & Nanda, 2000).

Eosiniphilic granuloma adalah salah satu elemen dari spektrum protein penyakit yang berhubungan dengan histiositosis X sel Langerhan. Penyakit ini adalah bentuk jinak dari penyakit histiositosis X dari sel Langerhan, yaitu suatu penyakit sistem *reticuloendothelial*. Penyakit ini memiliki suatu proses osteolisis yang sangat infiltratif sehingga dapat menyebabkan kolaps dari korpus tulang belakang. Gambaran radiologis dari tulang belakang yang kolaps ini disebut *vertebra plana* (Gambar 28.4), yaitu suatu istilah yang diberikan apabila tulang belakang kehilangan hampir semua ketinggian baik di sisi anterior maupun posterior. Gambaran radiologis klasik ini didapatkan pada 40% kasus yang terjadi pada anak-anak (Reddy, Vannemreddy & Nanda, 2000).

Penyakit lain yang dapat menjadi diagnosis banding dari spondilitis tuberkulosis adalah penyakit dari Scheuermann yang sering juga disebut *spinal osteochondrosis*. Konsep dari Scheuermann untuk kondisi ini adalah adanya kifosis dari tulang belakang yang terbentuk saat usia pubertas. Hal ini disebabkan oleh perubahan bentuk pada satu atau lebih tulang belakang sehingga menyerupai baji (*wedge-shaped*) (Reddy, Vannemreddy & Nanda, 2000).

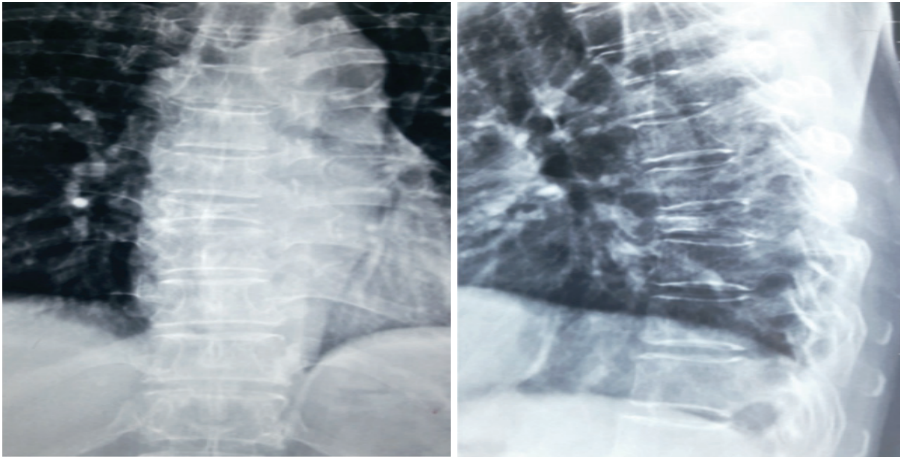
Beberapa teori tentang terjadinya penyakit ini banyak dikemukakan, namun teori yang paling banyak diterima adalah adanya lesi pada diskus intervertebralis yang menyebabkan herniasi dari bahan diskus ke dalam korpus vertebra (Hafner, Chertsey & Surrey, 1952).



Gambar 28.4. Dari foto x ray thorakolumbal lateral tampak gambaran vertebra plana vertebra lumbal 1 pada pasien *eosinophilic granuloma* (Reddy, Vannemreddy, & Nanda, 2000).



Gambar 28.5 Dari MRI T2 tampak gambaran *wedging* pada vertebra thorakal 9–11 pada pasien penyakit Scheuermann (Case courtesy of Dr Frank Gaillard, Radiopaedia.org).

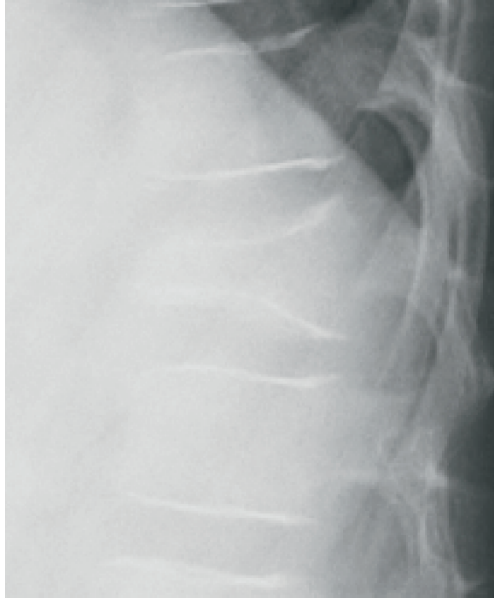


Gambar 28.6 Foto x-ray thorakal AP dan lateral pasien dengan tumor payudara metastasis ke tulang belakang. Didapatkan gambaran vertebra plana pada vertebrathorakal 8 (Foto koleksi pribadi).

Penyakit dari Scheuermann ini diduga terjadi karena secara kongenital ada lekukan pada diskus di daerah nukleus pulposus sehingga *endplate* pada daerah ini lebih tipis dibandingkan yang normal yang menyebabkan menjadi titik lemah. Bila ada tekanan pada daerah ini yang biasanya disebabkan oleh pekerjaan maupun olahraga pada usia pertumbuhan, maka dapat terjadi kerusakan pada *endplate* yang menyebabkan masuknya *nucleus pulposus* ke dalam korpus vertebra. Hal ini menyebabkan kerusakan pada zona pertumbuhan, selain itu karena hilangnya *nucleus pulposus* menyebabkan sisi anterior dari korpus vertebra saling mendekat dengan bertumpu pada sisi posterios vertebra yang tertahan oleh sendi faset sebagai engsel menyebabkan perubahan korpus vertebra menjadi berbentuk baji (*wedge-shaped*) (Gambar 28.5) (Baker, 1988)

Penyakit lain yang memiliki gambaran radiologis mirip dengan spondilitis tuberkulosis adalah tumor metastasis pada tulang belakang. Tulang belakang merupakan daerah yang paling sering terjadi metastase dibanding tulang yang lain. Hal ini disebabkan adanya vaskularisasi yang bagus pada korpus dari vertebra. Sekitar 70% pasien yang meninggal karena karsinoma dan dilakukan otopsi pada tulang belakangnya mengalami proses metastasis (Harrington, 1993).

Gambaran radiologis pada tumor metastasis tulang belakang menunjukkan adanya kompresi pada sisi anterior saja dengan gambaran kifosis sekunder maupun adanya gambaran kolaps pada tulang belakang



Gambar 28.7 Foto radiologis thorakal lateral pasien dengan limfoma malignan yang mengalami deformitas bada vertebra T12 berbentuk baji (*wedge*) (Yunus & Prijambodo, 2013)

karena rusaknya ketiga kolumna tulang belakang. Proses ini menyebabkan suatu nyeri punggung yang mendadak dan terus-menerus, bisa disertai suatu defisit neurologis maupun tidak (Harrington, 1993).

Penyakit terakhir yang menjadi diagnosis banding untuk spondilitis tuberkulosis adalah Limfoma maligna. Limfoma maligna adalah suatu kelompok keganasan yang menyerang system sel B atau sel T, mereka dapat berasal dari kelenjar limfe maupun dapat berasal dari organ apapun di tubuh manusia. Namun, kasus limfoma maligna yang berasal dari tulang sangat jarang, hanya sekitar < 1% dari semua limfoma dan 5% dari limfoma non-Hodgkin (Kudo, Miyakoshi, Hongo, & Kasukawa, 2012).

Limfoma maligna merupakan salah satu keganasan primer pada tulang yang sangat jarang, hanya sekitar kurang dari 5% dari semua tumor primer tulang. Regio yang paling banyak terkena adalah tulang panjang, terutama femur. Gejala klinis yang dapat terjadi adalah nyeri lokal pada tulang dengan atau tanpa pembengkakan dan fraktur patologis. Pada pasien yang mengalami keterlibatan pada tulang belakang dilaporkan 14% mengalami penekanan pada korda spinalis (Lei, Zi, Long, Pei & Wei, 2013).

KLASIFIKASI

Klasifikasi spondilitis TB telah dilakukan beberapa pihak dengan tujuan untuk menentukan deskripsi keparahan penyakit, prognosis dan tata laksana.

Klasifikasi *Pott's paraplegia* disusun untuk mempermudah komunikasi antar klinisi dan mempermudah deskripsi keparahan gejala klinis pasien spondilitis TB. Klasifikasi klinikoradiologis untuk memperkirakan durasi perjalanan penyakit berdasarkan temuan klinis dan temuan radiologis pasien (Yunus & Prijambodo, 2013)

Tabel 28.1 Klasifikasi Pott's Paraplegia

Stadium	Gambaran Klinis
I. Tidak Terdeteksi/ Terabaikan (<i>Neglected</i>)	Pasien tidak sadar akan gangguan neurologis, klinisi menemukan adanya klonus pada ekstensor plantari dan pergelangan kaki
II. Ringan	Pasien menyadari adanya gangguan neurologis, tetapi masih mampu berjalan dengan bantuan
III. Moderat	Tidak dapat berpindah tempat (non-ambulatorik) karena kelumpuhan (dalam posisi ekstensi) dan deficit sensorik di bawah 50%
IV. Berat	Stadium III + kelumpuhan dalam posisi fleksi, deficit sensorik di atas 50%, dan gangguan sfingter

(Yunus & Prijambodo, 2013)

Tabel 28.2 Klasifikasi Klinikoradiologis (Yunus & Prijambodo, 2013)

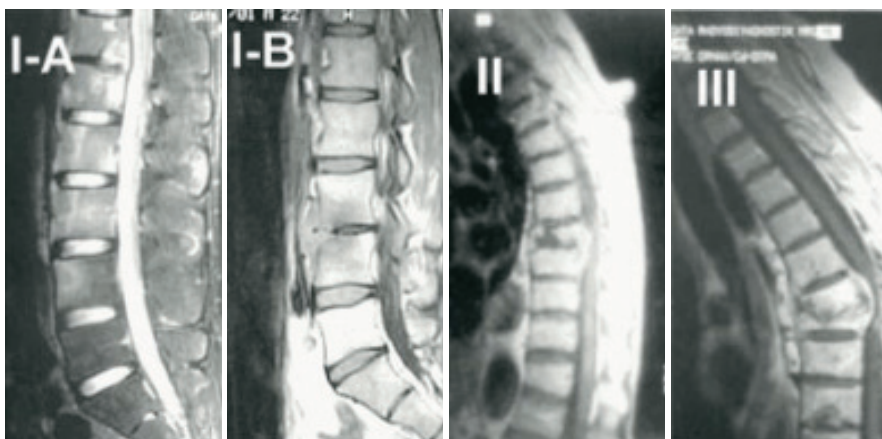
Stadium	Gambaran Klinikoradiologis	Durasi perjalanan penyakit
I. Pre-Destruktif	Kurvatura lurus, spasme otot perivertebral, hiperemia tampak pada skintigrafi, MRI menunjukkan edema sumsum tulang	< 3 bulan
II. Destruktif awal	Penyempitan ruang diskus, erosi paradiskal. MRI memperlihatkan edema dan korteks vertebra, CT-scan menunjukkan erosi marginal dan kavitasi	2-4 bulan
III. Kifosis ringan	2-3 vertebra terkena (angulasi 10-30°)	3-9 bulan
IV. Kifosis moderat	> 3 vertebra terkena (angulasi 30-60°)	6-24 bulan
V. Kifosis berat	> 3 vertebra (angulasi > 60°)	> 2 tahun

Klasifikasi menurut *Gulhane Askeri Tip Akademisi (GATA)* baru-baru ini telah disusun untuk menentukan terapi yang dianggap paling baik untuk pasien yang bersangkutan. Sistem klasifikasi ini dibuat berdasarkan kriteria klinis dan radiologis, antara lain: formasi abses, degenerasi diskus, kolaps vertebra, kifosis, angulasi sagital, instabilitas vertebra, dan gejala neurologis; membagi spondilitis TB menjadi tiga tipe (I, II, dan III).

Tabel 28.3 Klasifikasi menurut *Gulhane Askeri Tip Akademisi (GATA)* untuk spondilitis TB

Tipe	Lesi	Penatalaksanaan
IA	Lesi vertebra dan degenerasi diskus 1 segmen, tanpa kolaps, abses, ataupun defisit neurologis.	Biopsi perkutan dan kemoterapi
IB	Adanya <i>cold abscess</i> , degenerasi diskus 1 atau lebih, tanpa kolaps ataupun defisit neurologis.	Drainase abses dan debridemen anterior/ posterior
II	Kolaps vertebra <i>Cold abscess</i> Kifosis Deformitas stabil, dengan/ tanpa de sit neurologis Angulasi sagital < 20°	1. debridemen dan fusi anterior 2. dekompresi jika terdapat defisit neurologis 3. tandur strut kortikal untuk fusi
III	Kolaps vertebra berat <i>Cold abscess</i> Kifosis berat Deformitas tidak stabil, dengan/ tanpa de sit neurologis Angulasi sagital ≥ 20°	Penatalaksanaan no II + instrumentasi anterior/ posterior

Contoh:



(Yunus & Prijambodo, 2013)

Tabel 28.4 ASIA Impairment Scale

Stadium	Gambaran Neurologis
A. Complete	Tidak ada fungsi motorik atau sensorik yang utuh pada segmen S4-5
B. Incomplete	Fungsi sensorik utuh, fungsi motorik tidak utuh di bawah segmen lesi neurologis dan segmen S4-5
C. Incomplete	Fungsi motorik masih utuh di bawah segmen lesi neurologis, dan lebih dari separuh otot kunci* di bawah segmen lesi neurologis setidaknya memiliki kekuatan motorik di bawah 3
D. Incomplete	Sama seperti C, namun dengan kekuatan motorik di atas 3
E. Normal	Fungsi motorik dan sensorik normal
Sindrom Klinis	Sindrom Brown Sequard, Sindrom Kauda Ekuina, Sindrom Medula anterior, Sindrom Medula Sentral, Sindrom Konus Medularis.

*Otot-otot kunci yang dimaksud antara lain: eksi siku (C5), ekstensi tangan (C6), ekstensi siku (C7), ekstensi jari tangan (C8), abduksi kelingking (T1), ekstensi tungkai (L2), ekstensi lutut (L3), dorsofleksi kaki (L4), ekstensi ibu jari kaki (L5), plantar fleksi kaki (S1). Pemeriksaan segmen S4-5 adalah dengan menilai kontraksi sfingter ani volunter dan sensasi perianal. (Yunus & Prijambodo, 2013)

Tabel 28.5 Klasifikasi/skorung Yunus & Prijambodo pada spondilitis tuberkulosis

Parameter	Value	Skor	%	Beijing	%	Non Beijing
Abses	< 300	1	22,2	1/6	16	1/3
	300-1000	2	55,6	4/6	66	1/3
	> 1000	2	22,2	1/6	16	1/3
LED	< 50	0				
	50-100	1	77,78	5/6	84	2/3
	> 100	2	22,2	1/6	16	1/3
Jumlah	1 Level	0				
Destruksi	2 Level	1	33,3	3/6	48	1/3
	> 2 Level	2	66,7	3/6	48	2/3
Skip Lesion	Ada	2	11,1	1/6	16	0/3
	Tidak	0	88,9	5/6	84	3/3
PCR	Beijing	4	66,7	6		6
	Non-Beijing	2	33,3	3		3

Keterangan:

< 4 : prognosis baik
 4-6 : prognosis sedang
 > 6 : prognosis buruk
 (Yunus & Prijambodo, 2013)

Untuk menilai derajat keparahan, memantau perbaikan klinis, dan memprediksi prognosis pasien spondilitis TB dengan cedera medula spinalis, dapat digunakan klasifikasi American Spinal Injury Association (ASIA) *impairment scale*. Sistem ini adalah pembaruan dari sistem klasifikasi Frankel dan telah diterima secara luas. *ASIA impairment scale* membagi cedera medula spinalis menjadi 5 tipe (A, cedera medula spinalis komplit, B–D, cedera medula spinalis inkomplit, dan E, normal) (Tabel 28.4).

Hasil penelitian tentang prognosis pasien dengan cedera medula spinalis menyatakan bahwa pasien dengan cedera medula spinalis ASIA A, hanya memiliki paling tinggi lima persen kemungkinan menjadi ASIA D, 20–50 persen pada ASIA B untuk menjadi ASIA D dalam 1 tahun, 60–75 persen pada ASIA C untuk menjadi ASIA D dalam 1 tahun. Kemudian berdasarkan penelitian Yunus & Prijambodo didapatkan dominasi *strain* Beijing pada pasien spondilitis tuberkulosis dengan klinis ganas. *Strain* Beijing ini merupakan *strain Mycobacterium tuberculosis* yang virulen karena memiliki kemampuan *escape* dari vaksinasi BCG, *emerging strain*, dan MDR. Beberapa faktor yang dimasukkan sebagai parameter dalam skoring ini adalah: ukuran abses, jumlah vertebra yang terdestruksi, ada tidaknya *disseminated TB/skip lesion* (dapat dievaluasi dengan MRI), dan kadar LED (Yunus & Prijambodo, 2013) (Tabel 28.5).

Dengan adanya klasifikasi/skoring ini diharapkan dapat dilakukan pendekatan observasi yang lebih intensif terutama pada penderita spondilitis tuberkulosis dengan klinis yang ganas/virulen sehingga morbiditas dan mortalitas dapat dicegah lebih dini.

PENATALAKSANAAN

Tujuan terapi pada kasus spondilitis tuberkulosa adalah sebagai berikut.

1. Mengeradikasi infeksi atau setidaknya menahan progresivitas penyakit
2. Mencegah atau mengoreksi deformitas atau defisit neurologis

Untuk mencapai tujuan itu maka terapi untuk spondilitis tuberkulosis terbagi menjadi medikamentosa dan pembedahan.

Medikamentosa

Spondilitis TB dapat diobati secara sempurna hanya dengan obat antituberkulosis (OAT) saja hanya jika diagnosis ditegakkan awal, di mana destruksi tulang dan deformitas masih minimal. Seperti pada terapi TB

pada umumnya, terapi infeksi spondilitis TB adalah *multidrug therapy*. Secara umum, regimen OAT yang digunakan pada TB paru dapat pula digunakan pada TB ekstraparu, namun rekomendasi durasi pemberian OAT pada TB ekstraparu hingga saat ini masih belum konsisten antar ahli (Pratama & Prijambodo, 2015).

World Health Organization (WHO) menyarankan kemoterapi diberikan setidaknya selama 6 bulan. British Medical Research Council menyarankan bahwa spondilitis TB torakolumbal harus diberikan kemoterapi OAT selama 6–9 bulan. Untuk pasien dengan lesi vertebra multipel, tingkat servikal, dan dengan defisit neurologis belum dapat dievaluasi, tetapi beberapa ahli menyarankan durasi kemoterapi selama 9–12 bulan. The Medical Research Council Committee for Research for Tuberculosis in the Tropics menyatakan bahwa isoniazid dan rifampisin harus selalu diberikan selama masa pengobatan. Selama dua bulan pertama (fase inisial), obat-obat tersebut dapat dikombinasikan dengan pirazinamid, etambutol, dan streptomisin sebagai obat lini pertama. Hal ini senada dengan penelitian Karaeminogullari *et al.* yang mengobati pasien spondilitis TB lumbal dengan rifampisin dan isoniazid saja selama 9 bulan, dengan hasil yang memuaskan (World Health Organization, 2014).

Obat lini kedua diberikan hanya pada kasus resistan pengobatan. Yang termasuk sebagai OAT lini kedua, antara lain: levofloksasin, moksifl oksasin, etionamid, tiasetazon, kanamisin, kapreomisin, amikasin, sikloserin, klaritromisin, dan sebagainya. Adakalanya kuman TB kebal terhadap berbagai macam OAT. *Multidrug resistance* TB (MDR-TB) didefinisikan sebagai basil TB yang resistan terhadap isoniazid dan rifampisin. Spondilitis MDR-TB adalah penyakit yang agresif karena tidak dapat hanya diterapi dengan pengobatan OAT baku. Regimen untuk MDR-TB harus disesuaikan dengan hasil kultur abses. Perbaikan klinis umumnya bisa didapatkan dalam 3 bulan jika terapi berhasil (World Health Organization, 2014)

Ada pula rekomendasi terbaru untuk penanganan MDR-TB, yaitu dengan kombinasi 5 obat berikut.

1. Salah satu dari OAT lini pertama yang diketahui sensitif melalui hasil kultur resistansi.
2. OAT injeksi untuk periode minimal selama 6 bulan.
3. Kuinolon.
4. Sikloserin atau etionamid.

5. Antibiotik lainnya seperti amoksisilin klavulanat dan klofazimin. Durasi pemberian OAT setidaknya selama 18–24 bulan (World Health Organization, 2014).

The United States Centers for Disease Control merekomendasikan pengobatan spondilitis TB pada bayi dan anak-anak setidaknya harus selama 12 bulan. Durasi kemoterapi pada pasien imunodefisiensi sama pada pasien tanpa imunodefisiensi. Namun, ada pula sumber yang mengatakan durasinya harus diperpanjang. Kemoterapi pada pasien dengan HIV positif harus disesuaikan dan memerhatikan interaksi OAT dan obat antiretroviral. Zidovudin dapat meningkatkan efek toksik OAT. Didanosin harus diberikan selang 1 jam dengan OAT karena bersifat penyanggah antasida. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia telah merumuskan regimen terapi OAT untuk pasien TB. Untuk kategori I, yaitu kasus baru TB paru kasus baru dengan TB ekstraparu, termasuk TB spinal, diberikan 2 HRZE (HRZS) fase inisial dilanjutkan 4HR fase lanjutan, atau 2HRZE (HRZS) fase inisial dilanjutkan 4H3R3 fase lanjutan, atau 2RHZE (HRZS) fase inisial dilanjutkan 6HE fase lanjutan. Pemberian regimen bisa diperpanjang sesuai dengan respons klinis penderita. Sedangkan untuk kategori II, yaitu kasus gagal pengobatan, relaps, dan *drop-out* diberikan 2RHZES fase inisial dilanjutkan 5HRE fase lanjutan, atau 2HRZES fase inisial dilanjutkan 5H3R3E3 fase lanjutan (Choll, Bradford & Frank, 2011).

Deksametason jangka pendek dapat digunakan pada kasus dengan defisit neurologis yang akut untuk mencegah syok spinal. Namun, belum ada studi yang menguji efektivitasnya pada kasus spondilitis TB. Pemberian bisfosfonat intravena bersamaan dengan kemoterapi OAT telah dicoba pada beberapa pasien dan dikatakan dapat meningkatkan proses perbaikan tulang. Nerindronat 100 mg pada pemberian pertama, dan 25 mg setiap bulan berikutnya selama 2 tahun telah diujicobakan dengan hasil yang memuaskan. Nerindronat disebutkan dapat menghambat aktivitas resorpsi osteoklas dan menstimulasi aktivitas osteoblas. Namun, studi ini masih terbatas pada satu pasien dan perlu dievaluasi lebih lanjut. Terapi medikamentosa dikatakan gagal jika dalam 3–4 minggu, nyeri dan atau defisit neurologis masih belum menunjukkan perbaikan setelah pemberian OAT yang sesuai, dengan atau tanpa imobilisasi atau tirah baring (Choll, Bradford & Frank, 2011).

Pembedahan

Dengan berkembangnya penggunaan OAT yang efektif, terapi pembedahan relatif ditinggalkan sebagai penatalaksanaan utama pada spondilitis TB. Pilihan teknik bedah tulang belakang pada spondilitis sangat bervariasi, namun pendekatan tindakan bedah yang baku dan empiris masih belum ada. Setiap kasus harus dinilai keadaannya secara individual. Pada pasien yang direncanakan dioperasi, kemoterapi tetap harus diberikan, minimal 10 hari sebelum operasi OAT harus sudah diberikan. Kategori regimen OAT yang diberikan disesuaikan jenis kasus yang ada dan dilanjutkan sesuai kategori masing-masing (Pratama & Prijambodo, 2015)

Tindakan bedah yang dapat dilakukan pada spondilitis TB meliputi drainase abses; debridemen radikal; penyisipan tandur tulang; artrodesis/fusi; penyisipan tandur tulang; dengan atau tanpa instrumentasi/fiksasi, baik secara anterior maupun posterior; dan osteotomi (Pratama & Prijambodo, 2015).

Indikasi pembedahan pada spondilitis TB secara umum sebagai berikut.

1. Defisit neurologis akut, paraparesis, atau paraplegia.
2. Deformitas tulang belakang yang tidak stabil atau disertai nyeri, dalam hal ini kifosis progresif (30° untuk dewasa, 15° untuk anak-anak).
3. Tidak responsif kemoterapi selama 4 minggu.
4. Abses luas.
5. Biopsi perkutan gagal untuk memberikan diagnosis.
6. Nyeri berat karena kompresi abses.

Jika lesi di servikal, intervensi bedah dilakukan lebih awal mengingat potensi kecacatan yang akan terjadi. Jika mengikuti klasifikasi GATA yang telah dijelaskan di atas maka intervensi bedah dilakukan pada pasien dengan GATA IB hingga GATA III. Sementara itu, satu-satunya kontraindikasi pembedahan pada pasien spondilitis TB adalah kegagalan jantung dan paru. Pada keadaan ini kegagalan jantung dan paru harus ditangani terlebih dahulu untuk menyelamatkan jiwa pasien (Pratama & Prijambodo, 2015).

Pemilihan Pendekatan Pembedahan Tulang Belakang

Pemilihan pendekatan pembedaan spondilitis TB bergantung pada banyak hal. Hal-hal tersebut, antara lain kemampuan dan pengalaman ahli bedah, ketersediaan instrumen, personel anestesi, dan komorbid

pasien. Pendekatan secara anterior lebih sering digunakan karena dapat mencapai abses yang umumnya berada di anterior vertebra. Selain itu, dengan pendekatan anterior, ahli bedah tidak perlu membuang/memotong bagian vertebra segmen posterior sehingga vertebra relatif utuh. Pendekatan anterior juga baik digunakan jika diputuskan untuk memasang tandur dari tulang iga, sehingga tidak perlu melakukan insisi di dua tempat (Pratama & Prijambodo, 2015).

Pendekatan anterior efektif untuk kasus dengan defisit neurologis, lesi multi-level, atau abses yang luas. Di sisi lain, pendekatan anterior kurang baik jika dilakukan pada spondilitis TB multilevel dalam mengoreksi deformitas kifotik. Pada keadaan ini, kombinasi dengan pendekatan posterior untuk instrumentasi posterior diperlukan, baik melalui operasi tunggal atau dua operasi. Prosedur operasi tunggal untuk dua pendekatan dapat dilakukan dan ditujukan untuk mengurangi durasi operasi dan mengurangi manipulasi tulang belakang yang relatif tidak stabil (Pratama & Prijambodo, 2015).

Sementara itu pendekatan posterior lebih diutamakan pada kasus di mana segmen posterior vertebra lebih rusak daripada segmen anterior, kasus di mana thorakotomi sangat berbahaya mengingat komorbiditas seperti penyakit jantung/paru. Sumber lain mengatakan bahwa pendekatan posterior lebih menguntungkan dari segi koreksi kifosis dan pemasangan implan, namun sering tidak adekuat dalam melakukan dekompresi medula spinalis, debridemen, dan/atau evakuasi abses. Pendekatan secara anterolateral ekstrapleural memberikan paparan lapangan kerja yang baik secara anterior maupun posterior, memungkinkan dekompresi secara anterior dan penyisipan tandur tulang secara anterior/posterior. Teknik ini memiliki morbiditas lebih rendah dibandingkan teknik lainnya yang menggunakan dua kali pembedahan, tetapi teknik ini memiliki tingkat kesulitan yang tinggi (Pratama & Prijambodo, 2015)

Untuk pembedahan drainase abses, setelah terjadi pembentukan abses (*cold abscess*) dan degenerasi setidaknya dua diskus maka drainase harus dilakukan. Abses dapat menekan medula spinalis sehingga terjadi gangguan neurologis. Tindakan ini dapat mencegah progresi perburukan gejala neurologis dan mencegah kolaps vertebra. Abses dapat terbentuk di tingkat manapun sesuai fokus infeksi TB pada vertebra. Pada tingkat servikal, abses dapat terjadi pada rongga retrofaringeal dan segitiga posterior leher. Untuk abses retrofaringeal dapat dilakukan pendekatan transoral, sedangkan pada segitiga posterior insisi dilakukan pada margo posterior m. sternokleidomastoideus. Pada tingkat torakal, abses

dapat dievakuasi secara kostotransversektomi. Drainase abses lumbar/paravertebral dilakukan lewat insisi longitudinal dorsolateral. Drainase abses psoas/pelvis dapat dilakukan melalui segitiga Petit atau insisi Ludlof (Pratama & Prijambodo, 2015).

PROGNOSA

Diagnosis dini sebelum terjadi destruksi badan vertebra yang nyata dikombinasi dengan kemoterapi yang adekuat menjanjikan pemulihan yang sempurna pada semua kasus. Adanya resistansi terhadap OAT memperburuk prognosis spondilitis TB. Komorbid lain seperti AIDS berkaitan dengan prognosis yang buruk. Penelitian lain mengatakan bahwa tingkat edukasi pasien memengaruhi motivasi pasien untuk datang berobat. Pasien dengan tingkat edukasi yang rendah cenderung malas datang berobat sebelum muncul gejala yang lebih berat seperti paraplegia. Pratama & Prijambodo (2015) menyebutkan bahwa prognosis pasien spondilitis TB dipengaruhi oleh beberapa hal berikut.

1. Usia.
2. Deformitas kifotik.
3. Letak lesi.
4. Defisit neurologis.
5. Diagnosis dini.
6. Kemoterapi.
7. Fusi spinal.
8. Komorbid.
9. Tingkat edukasi dan sosioekonomi.
10. Usia muda dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik.

RINGKASAN

Spondilitis tuberkulosis merupakan peradangan granulomatosa yang bersifat kronik destruktif yang disebabkan oleh mikobakterium tuberkulosa. Spondilitis tuberkulosis atau yang dikenal juga sebagai penyakit Pott, paraplegi Pott, merupakan 50% dari seluruh tuberkulosis tulang dan sendi. Nyeri spinal yang menetap, terbatasnya pergerakan spinal, dan komplikasi neurologis merupakan tanda terjadinya destruksi yang lebih lanjut. Pengobatan tuberkulosis tulang belakang harus dilakukan sesegera mungkin untuk menghentikan progresivitas penyakit serta mencegah paraplegia.

DAFTAR PUSTAKA

- Al Hajoj, S. & Rastogi, N. 2010. The emergence of Beijing Genotype of Mycobacterium tuberculosis in the Kingdom of Saudi Arabia. *Thoracic Medicine* , 5(3).
- Baker, K.G. 1988. Scheuermann's disease: A review. *The Australian Journal of Physiotherapy*, 34.
- Burril, J., Williams, C., Bain, G. & Conder, G. 2007. Tuberculosis: A Radiologic Review. *RadioGraphics* , 27:1255-1273.
- Choll, W.K., Bradford, L.C. & Frank, J.E. 2011. Infections of The Spine. Dalam *Rothman-Simeone The Spine*. 6th ed. hlm. 1538. Disunting oleh D. Pepper. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Ferrer, M., Torres, L., Ramirez, O., Zarzuelo, M. & Gonzalez, N. 2012. Tuberculosis of the spine. A systematic review of case series. *International Orthopaedics (SICOT)*, 36:221-231.
- Frida, M. 2011. Meningitis Tuberkulosis. Dalam *Infeksi pada Sistem Saraf*. hlm. 13-20. Disunting oleh R. Sudewi & Ritarwan Kiking. Surabaya: Airlangga University Press.
- Hafner, R.C. & Surrey. 1952. Localises Osteochondritis (Scheuermann's disease). *Journal of Bone and Joint Surgery*, 34 B.
- Harrington, K. 1993. Metastatic Tumors of the Spine: Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* , 1:76-86.
- Jain, A. 2010. Tuberculosis of the spine A fresh look at an old disease. *Journal of Bone and Joint Surgery (Br)* , 92-B:905-13.
- Kudo, D., Miyakoshi, N., Hongo, M. & Kasukawa, Y. 2012. Pediatric Primary Malignant Lymphoma of the Spine: A Case Report. *Open Journal of Orthopaedics*, 2:85-89.
- Kurniawan, A., Sapardan, S. & Tobing, D. 2006. *Spondylitis Tuberkulosis*. Jakarta: FKUI-RSCM.
- Lei, Y., Zi, L., Long, S., Pei, L. & Wei, L. 2013. Primary Bone Lymphoplasmacytic Lymphoma Presenting with Spinal Cord Compression: A Case Report. *Turk J Hematol*, 30:409-412.
- Marx, G.E. & Chan, E.D. 2011. Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview. *Tuberculosis Research and Treatment, Diagnosis dan Treatment* (798764):1-9.
- Mertaniasih, N.M., Kusumaningrum, D., & Koendhori, E. 2013. Diagnosis Laboratorium Mikrobiologis Mycobacterium tuberculosis complex. Dalam *Buku Ajar Tuberkulosis Diagnostik Mikrobiologis*. Disunting oleh T. Kusmiati. Surabaya: LP3 UNAIR dan Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR.

- Parwati, I., Alisjahbana, B., Apriani, L., Soetikno, R., Tom, O., Adri, V.D., *et al.* 2010. Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype is an Independent Risk Factor for Tuberculosis Treatment Failure in Indonesia. Diakses dari: <http://jid.oxfordjournals.org> , 201.
- Rajshekhar, V. 2009. Management of hydrocephalus in patients with tuberculous meningitis. *Neurology India*, (57):368-374.
- Reddy, P., Vannemreddy, P. & Nanda, A. 2000. Eosinophilic granuloma of spine in adults: a case report and review of literature. *Spinal cord*, 38:766-768.
- Solomon L, Srinivasan H, Tuli S, Govender S. (2010). Infection. Dalam *Apley's System of Orthopaedics and Fractures*. 9th ed. London: Hodder Arnold.
- Sugianto, P. 2016. The Recent Management of Tuberculous Meningitis. Dalam *Rational Management in Neurological Practice*. hlm. 155-174. Disunting oleh I. Suharjanti, M. Basuki, & W. R. Islamiyah. Surabaya: Dwiputra Pustaka Jaya.
- TB DOTS Strategy Coordination. 2014. *National Tuberculosis Management Guidelines*. Pretoria, Republic of South Africa: Fishwik PTA.
- Thwaites, G., Fisher, M., Hemingway, C., Scott, G., Solomon, T. & Innes, J. 2009. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection* (59):167-187.
- Torok. 2015. Tuberculous Meningitis: advances in diagnosis and treatment. *British Medical Bulletin*, (113):117-131.
- Watts, H. & Lifeso, R. 1996. Current Concepts Review-Tuberculosis of Bones and Joints. *J Bone Joint Surg*, 78-A:288-99.
- World Health Organization. 2014. *Global tuberculosis report 2014*. Prancis: WHO.
- Yahya, C. & Prijambodo, B. 2002. *Deteksi Kuman Mycobacterium Tuberculosis dengan Teknik Polymerase Chain Reaction pada Spondylitis Tuberculosis: melalui Biopsi Aspirasi Jarum Halus*. (Tesis). Surabaya: Lab/SMF Orthopaedi dan Traumatologi FK Unair/RSUD Dr.Soetomo Surabaya.
- Yunus. & Prijambodo, B. 2013. *Menegakkan Diagnosis Spondilitis Tuberkulosa Dengan Klinis Ganas Menggunakan Pemeriksaan Polymerase Chain Reaction (PCR)*. Surabaya: departemen/SMF Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr.Soetomo.
- Pratama, U.S. & Prijambodo, B. 2015. *Evaluasi klinis, laboratoris dan radiologis pada penderita spondilitis tuberkulosis klinis ganas*. (Penelitian Observasional Klinis di RSUD Dr.Soetomo Tahun 2012-2015). Surabaya: departemen/SMF Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr.Soetomo.

Mastitis Tuberkulosis

Asdi Wihandono

PENDAHULUAN

Mastitis tuberkulosis (TB) adalah manifestasi tuberkulosis yang jarang dijumpai. (Gupta & Singh, 2014) Dari sekitar 1 miliar penduduk dunia yang menderita TB, insiden mastitis TB hanya sekitar 0,1% hingga 0,52% (Hale, 1985). Kasus mastitis TB pertama kali dilaporkan oleh Sir Astley Cooper pada tahun 182 dengan nama "*scrofulous swelling of the bosom*". Mastitis TB sangat jarang dijumpai di negara Barat, tetapi masih cukup banyak pada negara-negara berkembang. Di negara Barat biasanya ditemukan pada pasien *immunocompromised* khususnya pasien dengan infeksi HIV (Mansel, 2009).

EPIDEMIOLOGI

Insiden mastitis TB di negara Barat sangat rendah melaporakan pada tahun 1904, angka kejadian mastitis TB yaitu 1,5% dari seluruh kasus penyakit payudara yang ditangani di St. Bartholomew's Hospital di London (Scott, 1904). Beberapa kasus mastitis TB dilaporkan sebagai manifestasi pertama dari AIDS yang semakin berkembang di negara Barat (Hartstein, 1992)

Sebaliknya, India sebagai salah satu negara berkembang dengan penderita TB terbanyak, penyakit ini cukup banyak ditemukan.

Rangabashyam *et al.* (1983) mengulas 215 kasus penyakit payudara selama 5 tahun di Madras dan mendapatkan tujuh kasus mastitis TB (3%), sedangkan Banerjee *et al.* (1986) menemukan 1,06% kasus mastitis TB dari seluruh penyakit payudara. Murthy *et al.* (1992) melaporkan 10 kasus mastitis TB dari 302 kasus tumor jinak payudara yang dibiopsi selama 10 tahun di Papua Nugini. Alagaratnam & Ong (1980) melaporkan satu kasus mastitis TB yang didiagnosis di Hongkong setiap tahun.

PATOFISIOLOGI

Jaringan payudara adalah jaringan yang resistan terhadap infeksi TB. Seperti halnya otot rangka dan limpa, jaringan payudara memiliki lingkungan yang tidak cocok untuk *survival* dan kolonisasi *Mycobacterium tuberculosis* (Mukerjee, 1972). Teori penyebaran lesi TB dari lokasi primer menuju ke payudara disampaikan oleh Raw (1924) dan (Morgan, 1931). McKeown dan Wilkinson mengklasifikasikan mastitis TB sebagai lesi primer apabila tidak ditemukan fokus TB lain, dan disebut sekunder apabila ditemukan fokus lain di tubuh. Lesi primer jarang terjadi; biasanya kuman TB masuk ke dalam jaringan payudara melalui abrasi atau luka pada duktus di payudara (McKeown, 1952)

Infeksi pada jaringan payudara dapat terjadi melalui beberapa jalur: (1) hematogen, (2) limfogen, (3) *per continuitatum*, (4) inokulasi primer, dan (5) infeksi melalui duktus. (Domingo, 1990). Dari beberapa jalur penyebaran diatas, yang paling banyak diterima adalah jalur limfogen (Mukerjee P,1974). Jalur penyebaran *M. tuberculosis* menuju ke payudara dapat melalui limfonodi trakeobronkial, paratrakeal, mediastinal, dan mamaria interna (McKeown, 1952). Menurut teori Cooper, hubungan antara limfonodi aksila dan payudara menyebabkan penyebaran sekunder ke payudara melalui ekstensi limfatik retrograd (Domingo, 1990). Hipotesis ini didukung dengan fakta bahwa 50% hingga 75% kasus mastitis TB juga disertai dengan limfadenitis TB pada aksila. Tewari & Shukla melaporkan 60% keterlibatan limfonodi aksila dari seluruh kasus mastitis TB (Sharma, 1991).

Penyebaran hematogen tidak pernah ditemukan (McKeown, 1952) Penyebaran per kontinuitatum dapat terjadi melalui TB pada *costae*, *sternum*, sendi bahu atau melalui dinding dada dari pleuritis TB (Hale, 1985; Symmers, 1978). Beberapa laporan menyebutkan penyebaran kuman TB bisa melalui tonsilitis TB pada bayi menyusui, menginfeksi papila payudara, dan menyebar melalui duktus laktiferus (Gupta, 1982; Wilson, 1963).

MANIFESTASI KLINIS

Riwayat keluhan pada mastitis TB biasanya kurang dari setahun, tetapi dapat juga bervariasi mulai beberapa bulan hingga beberapa tahun (Mukerjee, 1972; Dubey, 1968). Mastitis TB terbanyak didiagnosis pada wanita usia produktif antara 21–30 tahun (Shukla, 1989; Shinde, 1995). Pada wanita hamil dan menyusui, dengan peningkatan vaskularisasi payudara, duktus yang dilatasi dan predisposisi trauma lebih besar, risiko infeksi tuberkulosis lebih tinggi (Banerjee, 1986; Shinde, 1995). Pada pre pubertas dan usia lanjut, insidennya lebih sedikit (Hamit, 1982). Pada pria, sangat jarang dijumpai (Jaideep, 1997). Kejadian mastitis TB bilateral dilaporkan hanya 3% dari seluruh kasus mastitis TB (Banerjee SN, 1986) Manifestasi terbanyak pada pasien mastitis tuberkulosa saat ini adalah abses (Gambar 29.1) yang berasal dari infeksi kavitas tuberkulosis yang disebabkan oleh organisme pyogenik akut seperti *Streptococcus aureus* (Dixon, 2006). Keluhan lain adalah massa payudara di kuadran sentral atau lateral atas. (Shukla HS, 1989) Berhubungan dengan ekstensi tuberkulosis dari limfonodi aksila ke payudara. Massa multipel lebih jarang ditemukan (Dharkar, 1968). Massa mastitis TB seringkali sulit dibedakan dengan tumor maligna karena konsistensinya yang keras, permukaan yang ireguler, dan kadang terfiksir ke kulit, otot pectoralis, atau bahkan dinding dada. Peau d'orange dapat dijumpai pada mastitis TB yang disertai limfadenitis TB aksila yang ekstensif (Shinde, 1995).



Gambar 29.1 Abses mastitis TB ditunjukkan dengan arah panah (Dixon, 2006)

Tabel 29.1 Klasifikasi Mastitis Tuberkulosis

McKeown dan Wilkinson (1952)	Tewari dan Shukla (2005)
1. <i>Nodular tubercular mastitis</i>	1. <i>McKeown dan Wilkinson</i>
2. <i>Disseminated tubercular mastitis</i>	2. <i>Nodular tubercular mastitis</i>
3. <i>Sclerosing tubercular mastitis</i>	3. <i>Disseminated tubercular mastitis</i>
4. <i>Tuberculous mastitis obliterans</i>	
5. <i>Acute miliary tubercular mastitis</i>	

KLASIFIKASI

Mastitis TB diklasifikasikan menjadi 5 tipe oleh McKeown & Wilkinson (1952): (1) *nodular tubercular mastitis*, (2) *disseminated tubercular mastitis*, (3) *sclerosing tubercular mastitis*, (4) *tuberculous mastitis obliterans*, dan (5) *acute miliary tubercular mastitis*. Pada literatur lama dijelaskan, tipe *sclerosing* terjadi pada wanita usia lanjut dengan payudara yang sudah mengalami involusi. Gambaran klinisnya yaitu dominan fibrosis, disertai dengan massa keras yang membesar perlahan kadang disertai dengan retraksi papila. Pada tipe *obliterans*, terjadi infeksi pada duktus laktiferus yang dilanjutkan dengan fibrosis epitel duktal dan periduktal. Terjadi oklusi duktus sehingga menimbulkan “*cystic mastitis*”. Pada tipe *acute miliary*, terjadi mastitis TB pada seluruh bagian payudara (McKeown, 1952).

Seiring dengan perkembangan, klasifikasi mastitis TB mengalami perubahan. Tipe *sclerosing tubercular mastitis*, *tuberculous mastitis obliterans* dan *acute miliary tubercular mastitis* hampir tidak pernah dilaporkan lagi. Dengan gambaran abses yang saat ini paling banyak ditemukan, klasifikasi mastitis TB diubah menjadi: (1) *nodulocaseous tubercular mastitis*, (2) *disseminated/confluent tubercular mastitis*, dan (3) *tubercular breast abscess* (Tewari, 2005). Tipe terbanyak adalah *abscess*, diikuti *nodulocaseous* dan terakhir *disseminated/confluent* (Dixon, 2006).

DIAGNOSIS

Pemeriksaan Radiologis

Pemeriksaan foto polos toraks dapat membantu penegakan diagnosis mastitis TB sekunder dengan ditemukannya lesi TB pada paru (Mukerjee, 1974) juga dapat menunjukkan gambaran klasifikasi pada aksila pada pasien yang dicurigai terjadi limfadenitis TB aksil (Shukla, 1989). Mammografi tidak banyak membantu karena sulit dibedakan dengan



Gambar 29.2 Gambaran abses mastitis TB: lesi hipoeoik, inhomogen dengan batas tidak tegas (Dixon, 2006)

gambaran keganasan (Shinde, 1995). Ultrasonografi dapat membedakan lesi padat dan lesi kistik, terutama pada tipe *abscess* di mana terdapat kumpulan pus di subkutis (Gambar 29.2). Pada tipe noduler, tampak gambaran hipoeoik dengan batas yang tidak tegas atau massa kistik multipel. Pada tipe difus, tampak gambaran hipoeoik dengan batas tidak tegas. Pada tipe sclerosing, tampak peningkatan ekogenisitas parenkim payudara tanpa adanya gambaran massa yang jelas (Popli, 1999). USG juga digunakan sebagai alat bantu pemandu *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) untuk mendapatkan spesimen yang representatif. CT scan digunakan untuk menentukan apabila ada kecurigaan abses yang berasal dari atau meluas ke dinding dada (Romero, 2000). Mastitis TB menunjukkan gambaran massa inhomogen, hipodens, dengan *rim enhancement* pada CT-scan kontras. Bila terdapat ekstensi abses ke dinding dada maka akan tampak gambaran fistulasi dari payudara ke pleura atau costae yang mengalami supurasi. MRI akan memberikan gambaran lesi dengan intensitas sinyal tinggi pada *T2-weighted mode*, mengindikasikan abses (Bhatt, 1985).

Pemeriksaan Histopatologis

Sekitar 73% kasus mastitis TB dapat didiagnosis dengan FNAB, dengan adanya gambaran *epitheloid cell granuloma* dan nekrosis (Kakkar, 2000). Gambaran batang tahan asam (BTA) tidak harus ditemukan pada FNAB (Pagel, 1964). Pada abses TB, temuan FNAB dapat inkonklusif karena biasanya dipenuhi dengan eksudat inflamasi akut. Abses payudara dengan BTA negatif, yang tidak membaik dengan drainase yang adekuat dan antibiotik, harus dicurigai suatu abses TB. Pada kasus demikian dapat dilakukan biopsi dinding abses dan bila perlu kultur pus (Sharma, 1992; Kakkar, Kapila & Singh, 2000). *Core needle biopsy* mempunyai akurasi yang lebih baik dibanding FNAB. Selain pada infeksi kuman *M tuberculosis*, gambaran radang granulomatik juga didapatkan pada berbagai macam keadaan seperti vaskulitis, kelainan imunologis, defek leukosit oksidase, *hypersensitive pneumonitis*, iritasi kronis bahan kimia, neoplasma, dan beberapa jenis infeksi lainnya (James, 2000).

Pemeriksaan Mikrobiologi

Kultur bakteri *M tuberculosis* adalah *gold standard* dalam diagnosis tuberkulosis. Akan tetapi, waktu yang lama dan hasil negatif palsu yang cukup besar membuat pemeriksaan ini mempunyai keterbatasan (Kalac, 2002). Teknik pemeriksaan cepat yang dikembangkan dua dekade terakhir telah berhasil mendeteksi pertumbuhan *M. tuberculosis* lebih awal dibandingkan kultur konvensional (5–14 hari vs. 2–8 minggu). Beberapa metode yang banyak digunakan antara lain BACTEC, *mycobacterial growth indicator tube* (MGIT), Septi-check, dan MB/BacT (Katoch, 2004).

Polymerase Chain Reaction (PCR)

Pemeriksaan *gene amplification* (PCR atau *isothermal*) memiliki sensitivitas yang tinggi dalam mendeteksi kuman TB, terutama pada spesimen dengan hasil kultur negatif atau tipe pausibasiler. Akurasi PCR dalam mendiagnosis limfadenitis TB antara 40–90%. (Katoch VM.2004). PCR digunakan pada mastitis TB, untuk membedakan antara mastitis TB dengan infeksi granulomatik lainnya (Tse, 2004). Akan tetapi, PCR dengan kelemahannya, antara lain nilai negatif palsu dan harganya yang masih mahal, membuat pemeriksaan ini masih jarang digunakan di Indonesia.



Gambar 29.3 Insisi dan drainase abses mastitis TB. Dapat dilakukan dengan anestesi lokal, atau bila berukuran besar dengan anestesi umum. (Dixon, 2006).

TATA LAKSANA

Tata laksana utama mastitis TB adalah obat antituberkulosis (OAT). Pembedahan hanya diindikasikan pada keadaan tertentu. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana tuberkulosis (PNPK-TB) merekomendasikan pengobatan mastitis TB selama 6–9 bulan (2 bulan isoniazid (INH), rifampicin, *pyrazinamide*, dan *ethambutol* diikuti dengan 4–7 bulan INH dan rifampisin) (Kemenkes, 2013).

Mastitis TB tipe abses memerlukan tindakan insisi dan drainase abses (Gambar 29.3). Untuk menegakkan diagnosis, dapat juga dilakukan biopsi dinding abses bersamaan dengan insisi drainase (Banerjee, 1986; Gupta, 1982; Shinde, 1995). Untuk lesi dengan ukuran < 3 cm yang relaps berulang dapat dilakukan eksisi massa. Sedangkan untuk lesi berulang dengan ukuran > 3 cm, atau dengan fokus multipel lebih dari satu kuadran, dapat dilakukan *simple mastectomy* dengan atau tanpa limfadenektomi aksila (Shinde, 1995).

RINGKASAN

Jaringan payudara adalah jaringan yang resistan terhadap infeksi TB. Seperti halnya otot rangka dan limpa, jaringan payudara memiliki lingkungan yang tidak cocok untuk *survival* dan kolonisasi *Mycobacterium tuberculosis*. Penyebaran hematogen tidak pernah ditemukan. (McKeown, 1952)

Penyebaran per kontinuitatum dapat terjadi melalui TB pada *costae, sternum*, sendi bahu atau melalui dinding dada dari pleuritis TB. Riwayat keluhan pada mastitis TB biasanya kurang dari setahun, tetapi dapat juga bervariasi mulai beberapa bulan hingga beberapa tahun. Dilihat dari diagnosis, dapat dilakukan empat metode pemeriksaan berikut. (1) Pemeriksaan radiologis: pemeriksaan foto polos toraks dapat membantu penegakan diagnosis mastitis TB sekunder dengan ditemukannya lesi TB pada paru, juga dapat menunjukkan gambaran klasifikasi pada aksila pada pasien yang dicurigai terjadi limfadenitis TB aksil. (2) Pemeriksaan histopatologis: sekitar 73% kasus mastitis TB dapat didiagnosis dengan FNAB dengan adanya gambaran *epitheloid cell granuloma* dan nekrosis (Kakkar, 2000), sedangkan gambaran batang tahan asam (BTA) tidak harus ditemukan pada FNAB. (Pagel, 1964). Pada abses TB, temuan FNAB dapat inkonklusif karena biasanya dipenuhi dengan eksudat inflamasi akut. Abses payudara dengan BTA negatif, yang tidak membaik dengan drainase yang adekuat dan antibiotik harus dicurigai suatu abses TB. (3) Pemeriksaan mikrobiologi: kultur bakteri *M. tuberculosis* adalah *gold standard* dalam diagnosis tuberkulosis. Akan tetapi, waktu yang lama dan hasil negatif palsu yang cukup besar membuat pemeriksaan ini mempunyai keterbatasan. (4) *Polymerase chain reaction* (PCR): pemeriksaan *gene amplification* (PCR atau *isothermal*) memiliki sensitivitas yang tinggi dalam mendeteksi kuman TB.

DAFTAR PUSTAKA

- Alagaratnam, T.J. & Ong, G.B. 1980. Tuberculosis of the breast. *Br J Surg*, 67:125-6.
- Banerjee, S.N., Ananthkrishnan, N., Mehth, R.B. *et al.* 1986. Tuberculous mastitis: a continuing problem. *World Journal of Surgery*, 11:105-9.
- Bhatt, G.M. & Austin, H.M. 1985. CT demonstration of empyema necessitates. *J Comput Assist Tomogr*, 9 :1108-09.
- Cooper, A. 1829. *Illustrations of the diseases of the breast*. Part I. London: Longman, Rees, Orme, Brown, and Green.
- Domingo, C., Ruiz, J., Roig, J., Texido, A., Aguilar, X. & Morera, J. 1990. Tuberculosis of the breast: a rare modern disease. *Tubercle*, 71:221-3.
- Dubey, M.M. & Agrawal, S. 1968. Tuberculosis of the breast. *J Indian Med Assoc*, 51:358-9.
- Gupta, R., Gupta, A.S. & Duggal, N. 1982. Tubercular Mastitis. *Int Surg*, 67:422-4.
- Gupta, S., Singh, V.J., Bhatia, G. & Dhuria, K. 2014. Primary tuberculosis of the breast manifested as abscess: a rare case report. *Acta Med Indones*. 46(1):51-3.

- Hale, J.A., Peters, G.N. & Cheek, J.H. 1985. Tuberculosis of the breast: rare but still extant. *Am J Surg*, 150:620-4.
- Hartstein, M. & Leaf, M. 1992. Tuberculosis of the breast as a presenting manifestation of AIDS. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 15(4):692-3.
- Dixon, J.M. 2006. Breast infection. Dalam *ABC of Breast Diseases*. 3rd Ed. hlm. 3. Disunting oleh Dixon JM. Edinburgh: Blackwell Publishing.
- Dharkar, R.S., Kanhere, M.H., Vaishya, N.D. & Baisarya, A.K. 1968. Tuberculosis of the breast. *J Indian Med Assoc*, 50:207-9.
- Hamit, H.F. & Ragsdale, T.H. 1982. Mammary tuberculosis. *J R Soc Med*, 75:764-5.
- Jaideep, C., Kumar, M. & Khanna, A.K. 1997. Male breast tuberculosis. *Postgrad Med J*, 73:428-9
- James, D.G. 2000. A clinicopathological classification of granulomatous disorders. *Postgrad Med J*, 76:457-465.
- Kalac, N., Ozkan, B., Bayiz, H., Dursun, A.B. & Demirag F. 2002. Breast tuberculosis. *Breast*, 11:346-9.
- Katoch, V.M. Newer diagnostic techniques for tuberculosis. *Indian J Med Res*, 120:418-28.
- Kakkar, S., Kapila, K., Singh, M.K. & Verma, K. 2000. Tuberculosis of the breast. A cytomorphologic study. *Acta Cytol*, 44:292-6.
- Mansel, R.E, Webster, D.J.T, Sweeland, H.M. 2009. *Hughes, Mansel & Webster's benign disorders and diseases of the breast*. 3rd ed. Edinburgh: Saunders.
- Mukerjee, P., George, M., Maheshwari, H.B. & Rao, C.P. 1974. Tuberculosis of the breast. *J Indian Med Assoc*, 62:410-2.
- Morgan, M. 1931. Tuberculosis of the breast. *Surg Gynecol Obstet*, 53:593-605.
- McKeown, K.C. & Wilkinson, K.W. 1952. Tuberculous diseases of the breast. *Br J Surg*, 39:420.
- Murthy, D.P., Sengupta, S.K. & Muthaiah, A.C. 1992. Benign breast disease in Papua New Guinea. *Papua New Guinea Medical Journal*, 35:101-5.
- Pagel, W., Simmonds, F.A.H., Macdonald, J. & Nassan, E. 1964. *Pulmonary Tuberculosis*. 4th ed. London: Oxford University Press.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Popli, M.B. 1999. Pictorial essay: tuberculosis of the breast. *Indian J Radiol Imag*, 9:127-32.
- Romero, C., Carreira, C., Cereceda, C., Pinto, J., Lopez, R. & Bolanos, F. 2000. Mammary tuberculosis: percutaneous treatment of a mammary tuberculous abscess. *Eur Radiol*, 10:531-3.

- Rangabashyam, N., Gnanaprakasam, D., Krishnaraj, B *et al.* 1983. Spectrum of benign breast lesions in Madras. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, 28:369-373.
- Raw, N. 1924. Tuberculosis of the breast. *Br Med*, 1:657-8.
- Scott, S.R. 1904. Tuberculosis of the female breast. *St Bartholomew's Hospital Reports*, 40:97-122.
- Sharma, P.K., Babel, A.L. & Yadav, S.S. 1991. Tuberculosis of breast (study of 7 cases). *J Postgrad Med*, 37:24-6.
- Symmers, St. W.C. 1978. The Breasts. Dalam *Systemic pathology*. 2nd ed. vol. 4. hlm. 1759–1861. Disunting oleh W St C Symmers. New York: Churchill Livingstone.
- Shukla, H.S. & Kumar, S. 1989. Benign breast disorders in nonwestern populations: Part II - Benign breast disorders in India. *World J Surg*, 13:746-9.
- Shinde, S.R., Chandawarkar, R.Y. & Deshmukh, S.P. 1995. Tuberculosis of the breast masquerading as carcinoma: a study of 100 patients. *World J Surg*, 19:379-81.
- Tewari, M. & Shukla, H.S. 2005. Breast tuberculosis: diagnosis, clinical features & management. *Indian J Med Res*, 122(2):103-10.
- Tse, G.M., Poon, C.S., Ramachandram, K., Ma, T.K., Pang, L.M., Law, B.K., *et al.* 2004. Granulomatous mastitis: a clinicopathological review of 26 cases. *Pathology*, 36:254-7.
- Wilson, T.S. & MacGregor, J.W. 1963. The diagnosis and treatment of tuberculosis of the breast. *Can Med Assoc J*, 89:1118-24.

Tuberkulosis Urogenital (TBUG)

Fikri Rizaldi & Anugrah Dian Fitriani

EPIDEMIOLOGI

Meskipun infeksi tuberkulosis (TB) telah ada sejak ribuan tahun lalu, namun hingga saat ini TB masih menjadi masalah kesehatan global. Dalam tahun 2015, TB termasuk dalam sepuluh besar penyebab kematian terbanyak di seluruh dunia dan jumlah angka kematian akibat TB tercatat satu peringkat lebih tinggi dibandingkan kematian akibat HIV/ AIDS. Sekitar 1,4 juta orang diperkirakan meninggal dunia akibat TB pada tahun tersebut. Angka tersebut masih belum termasuk 400 ribu kematian pada pasien TB dengan HIV positif, dengan 40.000 diantaranya adalah pasien anak. Selain itu, WHO juga memperkirakan sedikitnya ada 10,4 juta kasus baru sepanjang tahun 2015, dengan 1,2 juta di antaranya adalah pasien dengan HIV positif (WHO, 2016; unaids.org, 2015).

Di Indonesia, terdapat lebih dari 328 ribu kasus TB baru dan relaps dari keseluruhan 330.729 kasus TB yang dilaporkan sepanjang tahun 2015. Mortalitas akibat TB di Indonesia pada tahun 2015 diestimasi mencapai 100 ribu jiwa dan masih ditambah sekitar 26 ribu kasus kematian akibat TB dengan HIV positif (WHO, 2016).

Berdasarkan populasi yang diteliti, persentase kasus TB pulmoner dan ekstrapulmoner dapat bervariasi. Di Indonesia, misalnya, perbandingan TB pulmoner dan ekstrapulmoner pada tahun 2015 diperkirakan sebesar

93% vs 7%. Dari literatur, sekitar 30–40% kasus TB ekstrapulmoner menyerang sistem urogenital (TBUG). Di samping kasus TBUG murni, 2–20% pasien yang menderita TB pulmoner juga terdiagnosis menderita TBUG, di mana di negara maju kejadian tersebut berkisar antara 2–10%, sedangkan di negara berkembang angka tersebut meningkat hingga 15–20%. Selisih angka tersebut tidak mengherankan mengingat, di negara berkembang, TBUG merupakan situs TB ekstrapulmoner terbanyak kedua, setelah TB kelenjar getah bening (WHO, 2016; Chang, 2016; Abbara, 2011).

PATOGENESIS

TBUG dapat mengenai seluruh sistem saluran kemih (ginjal, ureter, buli dan uretra), genitalia pria (prostat, vesikula seminalis, duktus ejakulatorius, dan testis) dan wanita (tuba falopii, ovarium, endometrium, serviks, dan vulva/vagina). Secara garis besar, kuman TB dapat menginfeksi sistem urogenital melalui empat cara yaitu, penyebaran secara hematogen, infeksi *ascending* atau *retrograde*, penyebaran secara *contiguous* dari sistem organ lain danyang paling jarang—inokulasi langsung. (Chang, 2016; Abbara, 2011).

Kuman TB hampir selalu menular melalui infeksi droplet dari satu individu ke individu lain. Dari fokus infeksi di paru, kuman TB dapat terbawa aliran darah dan mengimplantasi organ lain. Pada sistem urogenital, ginjal, prostat, dan epididimis adalah *landing sites* yang khas untuk penyebaran secara hematogen. Dari ketiga tempat tersebut, kuman TB kemudian menyebar *contiguous* ke organ urogenital lainnya. Pasca kolonisasi pada organ tersebut, infeksi TB seringkali tidak selalu langsung berkembang menjadi penyakit aktif. Rentang waktu tersebut disebut juga periode laten dan pada TBUG periode tersebut dapat bervariasi antara 1 hingga 46 tahun, tergantung status imunitas atau komorbid penyerta pada individu tersebut. (Chang, 2016; Patterson, 2012).

Infeksi TB *retrograde* pada sistem urogenital dapat terjadi akibat komplikasi paska pemberian Bacillus Calmette-Guérin (BCG) pada pasien tumor buli. BCG, yang berasal dari *strain Mycobacterium bovis* hidup yang dilemahkan, merupakan imunoterapi pilihan pada pasien tumor buli superfisial dan biasanya diberikan melalui instilasi intravesika. Meskipun pada umumnya dapat ditoleransi dengan baik, namun imunoterapi BCG dapat juga menimbulkan berbagai komplikasi mulai dari yang terbatas pada sistem urogenital (pyelonefritis, abses ginjal, sistitis, prostatitis, epididimo-

orchitis) atau menyebar ke organ lain hingga bahkan menimbulkan sepsis BCG (Chang, 2016; Tejido, 2014; Babjuk, 2017).

Penyebaran infeksi TB dikenal tidak mempunyai batasan anatomi. Dari literatur, penyebaran secara *contiguous* antar sistem organ seperti dari TB psoas/spondilitis TB ke ginjal atau dari traktus gastrointestinal ke ginjal atau buli hingga membentuk fistula enterorenal atau enterovesica sudah pernah dilaporkan. Meskipun jarang, TB juga dapat menular melalui inokulasi langsung seperti TB penis/TB endometrium yang terjadi akibat kontak langsung dengan genital yang terinfeksi atau lesi oral (Chang, 2016; Angus, 2001).

KOMPLIKASI

Dalam tahap lanjut, infeksi TB dapat menyebabkan fibrosis, striktur dan destruksi dari jaringan. Gagal ginjal kronis, abses, fistula dan hipertensi adalah komplikasi TB pada ginjal akibat proses tersebut di atas. Sekitar 33% pasien dengan TBUG dapat mengalami autonefrektomi, baik dalam tipe kaseo-kavernosa atau tipe fibrotik. Pada tipe kaseo-kavernosa, jaringan ginjal akan diganti dengan jaringan granuloma dan terbentuk kavitas yang terisi oleh eksudat inflamasi, baik dengan maupun tanpa kalsifikasi. Sedangkan pada tipe fibrotik, ukuran ginjal akan mengecil/atrofi akibat terbentuknya jaringan parut dan kalsifikasi (Chang, 2016; Patterson, 2012; Kulchavenya, 2016; Teo, 2011).

Selain akibat proses langsung pada sistem pelvikaliseal, gagal ginjal kronis juga dapat terjadi sebagai komplikasi dari ureteritis TB. Dalam perkembangannya, ureteritis TB juga akan mengakibatkan pembentukan jaringan parut dan striktur ureter, yang berujung pada distorsi pada bentuk ureter itu sendiri. Adanya striktur dan distorsi ureter kemudian akan menyebabkan obstruksi dan/atau refluks pada sistem pelvikaliseal sehingga berujung pada kerusakan fungsi ginjal (Chang, 2016; Patterson, 2012).

Tidak berbeda dari TB ginjal dan ureter, proses inflamasi kronis juga akan menyebabkan fibrosis dan penebalan dinding buli sehingga komplians dan kapasitas buli juga ikut menurun. Apabila kapasitas buli menurun hingga kurang dari 100 ml, keluhan iritatif *lower urinary tract symptoms* (LUTS) biasanya juga akan semakin menonjol. Pada keadaan yang sangat parah, kapasitas buli bahkan dapat menurun hingga kurang dari 20 ml atau disebut juga sebagai "*thimble bladder*" (Chang, 2016; Patterson, 2012).

Komplikasi TB pada genitalia pria juga disebabkan oleh proses inflamasi kronis dan fibrosis jaringan. Adanya striktur, fistula, infertilitas, dan disfungsi seksual merupakan komplikasi TB genital yang dapat terjadi (Kulchavenya, 2016).

RINGKASAN

Kuman TB hampir selalu menular melalui infeksi *droplet* dari satu individu ke individu lain. Dari fokus infeksi di paru, kuman TB dapat terbawa aliran darah dan mengimplantasi organ lain. Pada sistem urogenital, ginjal, prostat, dan epididimis adalah *landing sites* yang khas untuk penyebaran secara hematogen. Dari ketiga tempat tersebut, kuman TB kemudian menyebar *contiguous* ke organ urogenital lainnya. Tidak berbeda dari TB ginjal dan ureter, proses inflamasi kronis juga akan menyebabkan fibrosis dan penebalan dinding buli sehingga komplians dan kapasitas buli juga ikut menurun. Apabila kapasitas buli menurun hingga kurang dari 100 ml, keluhan iritatif *lower urinary tract symptoms* (LUTS) biasanya juga akan semakin menonjol.

DAFTAR PUSTAKA

- WHO. 2016. Global Tuberculosis Report 2016. (Global TB Report 2016):214. Diakses dari: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0%0Ahttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+title#0>
- UNAIDS. 2015. Tuberculosis and HIV. Diakses dari: www.unaids.org
- Chang, A.H., Blackburn, B.G. & Hsieh, M.H. 2016. Tuberculosis and Parasitic Infections of the Genitourinary Tract. Dalam *Campbell-Walsh Urology*. 11th ed. hlm. 421–42. Disunting oleh Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Philadelphia: Elsevier.
- Figureiredo, A.A. & Lucon, A.M. 2008. Urogenital Tuberculosis: Update and Review of 8961 Cases from the World Literature. *Rev Urol*, 10(3):207–17.
- Abbara, A. & Davidson, R.N. 2011. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. *Nat Rev Urol*, 8(12):678–88. Diakses dari: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=22157940&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnfile:///Users/leezhao/Documents/Papers2/2011/Abbara/Nat Rev Urol 2011 Abbara Etiology and management of genitourinary tuberculosis.pdf%5Cnpapers2/>

- Davies, P.D.O., Barnes, P.J. & Gordon, S.B.C.N. 2008. *Clinical tuberculosis*. 4th edition. Denver: CRC Press.
- Patterson, I.Y.L., Robertus, L.M., Gwynne, R.A. & Gardiner, R.A. 2012. Genitourinary tuberculosis in Australia and New Zealand. *BJU Int*, 109(SUPPL. 3):27–30.
- Pérez-Jacoiste Asín, M.A., Fernández-Ruiz, M., López-Medrano, F., Lumbreras, C., Tejido, Á., San Juan, R, *et al.* 2014. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Infection Following Intravesical BCG Administration as Adjunctive Therapy For Bladder Cancer. *Medicine*, 93(17):236–54. Diakses dari: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201410030-00001>
- Babjuk, M., Burger, M., Comperat, E., Gontero, P., Mostafid, A., Palou, J, *et al.* 2017. Guidelines on Non Muscle Invasive (Ta, T1 and CIS) Bladder Cancer. Dalam *EAU Guidelines*. hlm. 21–4. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office.
- Angus, B.J., Yates, M., Conlon, C. & Byren, I. 2001. Cutaneous tuberculosis of the penis and sexual transmission of tuberculosis confirmed by molecular typing. *Clin Infect Dis*, 33(11):E132-4. Diakses dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11692317>
- Kulchavenya, E., Naber, K. & Bjerklund Johansen, T.E. 2016. Urogenital Tuberculosis: Classification, Diagnosis, and Treatment. *Eur Urol Suppl*, 15(4):112–21. Diakses dari: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eursup.2016.04.001>
- Teo, Y.E. & Wee, T.C. 2011. Renal tuberculosis. *Images Clin Med*, 365(12):e26. Diakses dari: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02926530>

Tindakan Pembedahan pada Kasus Tuberkulosis Serebral dan Spinal

Tedy Apriawan & Heri Subianto

PENDAHULUAN

Tuberkulosis adalah salah satu penyakit yang masih menjadi masalah utama global dan kesehatan publik (Garcia-Monco, 2007). Penyakit *central nervous system* (CNS) yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis* merupakan penyakit yang jarang terjadi namun sangat mematikan. *central nervous system* (CNS) tuberculosis terjadi pada sekitar 1% kasus tuberkulosis, yang menyebabkan tingginya mortalitas dan kecacatan neurologis (Rock *et al.*, 2008). Tuberkulosis pada otak, dapat bermanifestasi dalam berbagai bentuk. Manifestasi paling sering adalah tuberkulosis meningitis (TBM). Tuberkuloma adalah lesi massa yang terjadi pada otak, merupakan penyebab kedua tersering pada otak (Rajshekhar, 2015).

Manifestasi tuberkulosis ekstrapulmoner lain yang juga sering ditemukan adalah tuberkulosis spinal (TS). TS menyumbang sekitar 1–2% dari kasus tuberkulosis muskuloskeletal (Jevtic, 2004). TS adalah bentuk TB yang destruktif. Ini menyumbang sekitar setengah dari semua kasus tuberkulosis muskuloskeletal. TS lebih sering terjadi pada anak-anak dan dewasa muda. Kejadian tuberkulosis tulang belakang meningkat di negara maju (Apostolou *et al.*, 2015).

EPIDEMIOLOGI KASUS TUBERKULOSIS SUSUNAN SARAF PUSAT

Penyakit tuberkulosis dapat melibatkan berbagai macam organ, salah satunya adalah susunan saraf pusat, baik otak maupun medula spinalis (Raza *et al.*, 2004). Susunan saraf pusat merupakan manifestasi ekstrapulmoner yang paling jarang terjadi. CDC (Communicable Disease Center) pada 2005 melaporkan dari 6,3% dari keseluruhan tuberkulosis ekstrapulmoner merupakan tuberkulosis sistem saraf pusat atau sebesar 1,3% dari keseluruhan kasus tuberkulosis. Pada sebuah studi epidemiologi prospektif terbesar yang dilakukan oleh Kanada menyatakan sebanyak 1% dari kasus tuberkulosis memiliki kemungkinan untuk berkembang menjadi tuberkulosis susunan saraf pusat (Rock *et al.*, 2008).

EPIDEMIOLOGI KASUS TUBERKULOSIS SPINAL

Tuberkulosis Spinal (TS) memiliki insiden yang berbeda di setiap negara dan hal ini umumnya dikaitkan dengan kualitas pelayanan kesehatan di negara tersebut. TS disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Indonesia menempati posisi ketiga di dunia untuk angkat infeksi tuberkulosis setelah India dan Cina. Pada tahun 2015, terdapat 10,4 juta kasus baru tuberkulosis di dunia yang 11% diantaranya adalah pasien dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) positif. HIV dikaitkan memiliki hubungan positif dengan infeksi tuberkulosis karena dikaitkan dengan HIV yang mengurangi imunitas selular. HIV juga meningkatkan reaktivasi dan angka tuberkulosis ekstra paru. Dan untuk tiap tahunnya 1,8 juta orang meninggal karena tuberkulosis (Lange *et al.*, 2016). Tuberkulosis ekstra paru merepresentasikan sekitar 10% dari jumlah total infeksi tuberkulosis yang mana setengahnya adalah infeksi muskuloskeletal. TS menyumbang sekitar 1–2% dari kasus tuberkulosis muskuloskeletal (Gautam *et al.*, 2005). Rerata usia pada kasus TS adalah antara 45–60 tahun tanpa predomnan jenis kelamin. Studi lainnya mengatakan usia puncak dari TS adalah pada 2 kelompok umur yaitu antara usia 20–30 tahun dengan faktor imigran atau infeksi HIV dan antara usia 60–70 tahun (Apostolou *et al.*, 2015). Regio thorakolumbal (*upper lumbar and lower thoracal*) (61,9%) merupakan tempat yang paling sering terlibat karena pada area ini pergerakan dan tekanan dari *weight bearing* mencapai maksimum, lalu diikuti dengan area servikal (11,1%) dan lumbosakral (27%). Di Amerika Serikat pada 10 tahun terakhir, insiden TS menurun secara signifikan yang semula 0,07 per 100.000 kasus

pada tahun 2002 menjadi 0,05 per 100.00 pada tahun 2011 (Gambar 31.1) (De la Garza Ramos *et al.*, 2016).

DERAJAT KEPARAHAN KASUS TUBERKULOSIS SUSUNAN SARAF PUSAT

Tuberkulosis pada susunan saraf pusat merupakan kejadian yang jarang ditemukan namun umumnya memberikan luaran yang buruk dengan tingkat morbiditas yang berat. Meskipun saat ini hanya sekitar 1% dari keseluruhan kasus tuberkulosis, angka kejadian tuberkulosis pada susunan saraf pusat memiliki kecenderungan untuk meningkat setiap tahunnya disertai dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas. Banyak peneliti sepakat bahwa hal ini diakibatkan oleh meningkatnya kejadian AIDS sebagai immunosupresan, munculnya *strain* MDR (*multi-drug resistant*) dan perpindahan penduduk dari daerah endemis (Raza *et al.*, 2004; Cherian and Thomas, 2011).

Tuberkulosis pada susunan saraf pusat merupakan komplikasi terberat dari penyakit tuberkulosis (Tandon, 2018). Lu *et al.* melaporkan hasil penelitian dengan jumlah sampel yang cukup besar di Taiwan dari 1997 hingga 2001 didapatkan sebanyak 1,5% kematian pada tuberkulosis diakibatkan oleh tuberkulosis susunan saraf pusat. Studi lain yang dilakukan di London, Inggris menunjukkan angka mortalitas pada kasus tuberkulosis susunan saraf pusat pada populasi pediatri mencapai 13%, berdasarkan pengamatan selama 20 tahun (Farinha *et al.*, 2000; Rock *et al.*, 2008).

Tuberkulosis pada susunan saraf pusat umumnya meninggalkan sekuel neurologis berat. Beberapa sekuel neurologis yang dilaporkan adalah kelainan motorik termasuk didalamnya adalah hemiparesis/hemiplegia/quadriplegia dan sindroma ekstrapiramidalis, gangguan tajam penglihatan, gangguan perilaku, retardasi mental, paresis nervus fasialis, gangguan pendengaran, gangguan bicara, dan kelainan hipotalamus mayor. Sekuel neurologis berat ini umumnya bersifat permanen. Hal ini menimbulkan bertambahnya beban dari penyakit tuberkulosis susunan saraf pusat (Farinha *et al.*, 2000).

Tuberkulosis secara umum memiliki keterkaitan erat dengan beberapa faktor demografik yang banyak ditemukan pada daerah berkembang dan kurang berkembang, yakni kemiskinan, kepadatan penduduk, malnutrisi dan imunokompromais, di mana ditemukan sekitar 20% kasus tuberkulosis

berkaitan dengan HIV pada Afrika bagian Sub-Sahara (Rock *et al.*, 2008). Khusus pada tuberkulosis susunan saraf pusat didapatkan beberapa faktor risiko tambahan yakni usia di mana anak-anak lebih rentan dibanding dewasa, riwayat campak pada anak-anak, alkoholisme, dan keganasan (Cherian and Thomas, 2011).

URGENSI TINDAKAN PEMBEDAHAN

Terdapat kontroversi kapan dan bagaimana peran pembedahan pada TS. Saat ini sekitar 40% kasus TS dengan paraplegia menunjukkan kesembuhan dengan penanganan antituberkulosis, istirahat dan/atau traksi. The Medical Research Council of the United Kingdom menunjukkan bahwa penanganan antituberkulosis saja bisa efektif, dengan resolusi sekuel neurologis dan progresivitas kifosis. *Cochrane Database Review* menunjukkan bahwa pembedahan rutin pun tidak memiliki bukti yang kuat untuk dilakukan. The Royal College of Physicians mengatakan tidak ada keuntungan tambahan pada fusi spinal anterior rutin dibanding dengan kemoterapi. Namun, dalam beberapa kondisi, pembedahan memiliki manfaat dan indikasi. Potensi keuntungan dari pembedahan adalah mengurangi kifosis, fusi tulang yang lebih cepat, membebaskan kompresi saraf, kurangnya relaps, dan cepatnya penyembuhan. Pembedahan juga mampu mencegah permasalahan neurologis akibat kifosis jika fusi tidak terjadi. Umumnya 2 langkah operasi dilakukan, yang pertama adalah debridement jaringan yang terinfeksi dan yang kedua adalah stabilisasi spinal atau rekonstruksi spinal. Prosedur ini lebih ekstensif karena rekonstruksi umumnya gunakan *bone graft*. Stabilisasi umumnya juga dilakukan menggunakan bahan-bahan artifisial seperti baja, serat karbon, atau titanium (Cherian and Thomas, 2011).

Tuberkulosis Susunan Saraf Pusat

Tuberkulosis dapat menginfeksi di berbagai organ dengan bermacam manifestasi klinis. Proses patogenesis tuberkulosis ekstra-pulmoner tidak selalu diawali oleh manifestasi tuberkulosis pulmoner. Kuman *Mycobacterium tuberculosis* terbawa oleh droplet udara dan memasuki host utamanya melalui inhalasi. Ketika memasuki alveolus, kuman berinteraksi dengan sistem kekebalan tubuh di mana dapat berakhir sebagai penyakit tuberkulosis pulmoner maupun infeksi tuberkulosis tanpa manifestasi

klinis tuberkulosis pulmoner. Kuman yang terdesposisi pada alveolus akan mengalami drainase melalui sistem limfatik. Hal ini mengakibatkan terjadinya bakteremia sehingga dapat terjadi diseminasi secara hematogen ke area tubuh dengan kadar oksigen tinggi. Pada susunan saraf pusat, perjalanan penyakit tuberkulosis dimulai dari terbentuknya fokus tuberkulosis (*Rich focus*) pada serebri, medula spinalis, dan meningen (Rock *et al.*, 2008). *Mycobacterium tuberculosis* secara langsung menginfeksi sel endothelial atau menyusup melalui fagosit yang terinfeksi. Diikuti dengan adanya pembentukan tuberkel, sering kali terjadi pada korteks atau meningen (Marais *et al.*, 2019). TNF alpha mempunyai peran penting pada patogenesis dan menimbulkan terjadinya perubahan *blood brain barrier* dan leukositosis LCS (Goyal, 2017).

Penegakan diagnosis tuberkulosis pada susunan saraf pusat memiliki tantangan tersendiri dikarenakan keberadaan kuman *mycobacterium* pada susunan saraf pusat tidak selalu dapat ditemukan (Farinha *et al.*, 2000).

Kasus Tuberkulosis Susunan Saraf Pusat

Tuberkulosis pada susunan saraf pusat dapat memberikan berbagai macam manifestasi. Manifestasi utama dari tuberkulosis susunan saraf pusat adalah hidrosefalus yang berkaitan dengan meningitis tuberkulosis (TBMH), tuberkuloma baik pada otak maupun medula spinalis, abses otak akibat tuberkulosis, ensefalopati akibat tuberkulosis, dan vaskulopati tuberkulosis (Raza *et al.*, 2004; Cherian A and Thomas SV, 2011; Nelson & Zunt, 2011; Rajshekhar, 2015).

Meningitis Tuberkulosis (TBM)

Pada sebagian besar kasus, pasien dengan TBM menunjukkan gejala klasik meningitis seperti demam, nyeri kepala, dan meningismus disertai dengan ada defisit neurologis fokal, perubahan perilaku, dan adanya gangguan pada kesadaran (Casan, Holt & Kynaston, 2017).

Hemiplegi dapat timbul saat onset ataupun saat fase akhir. Saat fase terminal pasien mengalami koma, *decerebrate*, *decorticate*, dan juga spasme (Raza *et al.*, 2004; Bourgi, Fiske & Sterling, 2017).

Hidrocefalus Berkaitan Meningitis Tuberkulosis (TBMH)

Hidrocefalus merupakan salah satu komplikasi tersering yang didapatkan dari TBM dan hampir selalu ditemukan pada pasien dengan TBM setelah 4–6 minggu. Beberapa peneliti melaporkan kejadian TBMH mencapai 62–95% dari total TBM dengan insiden terbanyak pada kelompok usia anak-anak. TBMH pada anak-anak umumnya memiliki manifestasi klinis yang lebih berat dan muncul pada fase awal terjadinya TBM (Rajshekhar, 2015; Bourgi, Fiske & Sterling, 2017).

Hampir 80% diantara TBMH merupakan tipe komunikan atau non-obstruktif. Hal ini disebabkan oleh blokade jalur cairan serebrospinalis (CSS) akibat eksudat yang tebal pada sisterna subarahnoid (Rajshekhar, 2015).

Tuberkuloma

Tuberkuloma diperkirakan muncul ketika tuberkel di parenkim otak membesar tanpa pecah ke dalam ruang subarahnoid. Dengan demikian, mereka sering terjadi tanpa TBM tetapi tentu dapat terjadi bersamaan dengan TBM. Mereka lebih sering muncul sebagai lesi soliter, tetapi beberapa TB terlihat. Tuberkuloma otak menunjukkan reaksi granulomatosa khas yang terdiri dari sel epiteloid dan sel raksasa yang bercampur dengannya (Rock *et al.*, 2008).

Abses Serebri

Abses serebri akibat tuberkulosis cenderung memiliki ukuran lebih besar dari tuberkuloma, seringkali berdiameter lebih dari 3 cm. Gambaran klinis abses TB biasanya lebih akut daripada TB dan termasuk demam, sakit kepala, dan defisit neurologis fokal (Nelson & Zunt, 2011).

Pada populasi yang terinfeksi HIV, abses TB dapat terjadi lebih sering; beberapa penelitian melaporkan bahwa sekitar 20% orang yang terinfeksi HIV dengan TB (Sistem Saraf Pusat) SSP memiliki abses TB, dibandingkan dengan 4–7,5% pasien HIV-negatif dengan TB SSP. Tidak diketahui apakah peningkatan frekuensi ini adalah efek yang sebenarnya atau karena bias rujukan. Penekanan yang diinduksi HIV dari imunitas yang diperantarai sel dapat menghambat tanggapan intraserebral terhadap basil TB, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya abses dibandingkan pembentukan granuloma. Sebuah tinjauan terhadap 12 pasien HIV-positif dengan abses TB

melaporkan bahwa kejang, sakit kepala, tingkat kesadaran yang berubah, dan hemiparesis adalah gejala yang sering muncul. Tanda dan gejala tersebut umumnya muncul secara bersamaan kecuali pasien memiliki lesi soliter (Nelson & Zunt, 2011).

Tuberkulosis Ensefalopati

Tuberkulosis Ensefalopati (TBE) adalah salah satu manifestasi yang jarang dari TB yang menyerang (sistem saraf pusat) SSP. Biasanya lebih sering terjadi pada populasi yang lebih muda dan ditandai dengan edema otak difus dan demielinasi yang biasanya luas. Secara mikroskopis ditandai dengan nekrosis mikrovaskular dengan reaksi makrofag perivaskular dan demielinasinya bersamaan dengan nodul fial glial pada *white matter* dan kadang-kadang lesi hemoragik. Kombinasi TB progresif bersama dengan keracunan alkohol parah telah ditandai sebagai sindrom ensefalopati toksik akut. Sindrom ini ditandai dengan gangguan kesadaran, kejang epilepsi, koagulasi intravaskular diseminata, tanda, dan gejala meningitis tanpa perubahan cairan tulang belakang. Sindrom ini mungkin menjadi salah satu penyebab utama kerusakan neurologis dan kematian pada pasien TB SSP dengan asupan alkohol yang tinggi (Raza *et al.*, 2004).

Vaskulopati Tuberkulosis

Komplikasi serebrovaskular dari meningitis tuberkulosis yang terjadi secara khas sebagai lesi multipel atau bilateral di wilayah pembuluh darah arteri serebri media disebut sebagai vaskulopati tuberkulosis. Patologi pembuluh tampaknya merupakan konsekuensi dari inflamasi lokal eksudatif. Ditemukan adanya patologi pembuluh berupa infiltrasi, proliferasi, dan nekrosis yang mengarah ke trombosis luminal. Ada beberapa bukti bahwa vasospasme dapat memediasi terjadinya stroke pada fase awal perjalanan penyakit dan penyakit proliferasi pada tunika intima yang kemudian bermanifestasi sebagai stroke (Cherian and Thomas, 2011).

Tindakan Pembedahan Tuberkulosis Susunan Saraf Pusat

Penatalaksanaan tuberkulosis susunan saraf pusat baik otak maupun medula spinalis utamanya menggunakan terapi anti-tuberkulosis, tetapi

pada keadaan tertentu penatalaksanaan tuberkulosis pada susunan saraf pusat memerlukan pembedahan.

Indikasi utama seorang pasien untuk dilakukan operasi adalah sebagai berikut.

1. Untuk menegakkan diagnosis dan jaringan untuk keperluan kultur.
2. Untuk mengurangi peningkatan tekanan intracranial.
3. Abses (Rajshekhar, 2015).
4. *Hydrocephalus (Non-communicating)* (Goyal, 2017).

Dua manifestasi utama dari tuberkulosis susunan saraf pusat yang memerlukan tindakan pembedahan adalah hidrosefalus yang berkaitan dengan meningitis tuberkulosis (TBMH) dan tuberkuloma serebri (Rajshekhar, 2015).

Tata Laksana Pembedahan pada Hidrosefalus akibat Meningitis Tuberkulosis

Kasus tuberkulosis meningitis (TBM) dan tuberkulosis meningitis hidrosefalus (TBMH) dikelompokkan dalam 4 derajat menggunakan sistem kategori Vellore berdasarkan GCS, manifestasi klinis, dan defisit neurologis. Sistem kategori Vellore dapat digunakan sebagai panduan dalam penentuan tata laksana pada TBMH.

Tata laksana dengan medikamentosa merupakan tata laksana lini pertama pada TBMH tipe komunikasi dengan Vellore derajat 1 dan 2. Tata laksana ini termasuk di dalamnya adalah penggunaan mannito, furosemide, dan asetazolamid. Steroid umumnya diberikan pada seluruh kasus TBMH untuk menurunkan keparahan hidrosefalus.

Tabel 31.1 Kategori Vellore.

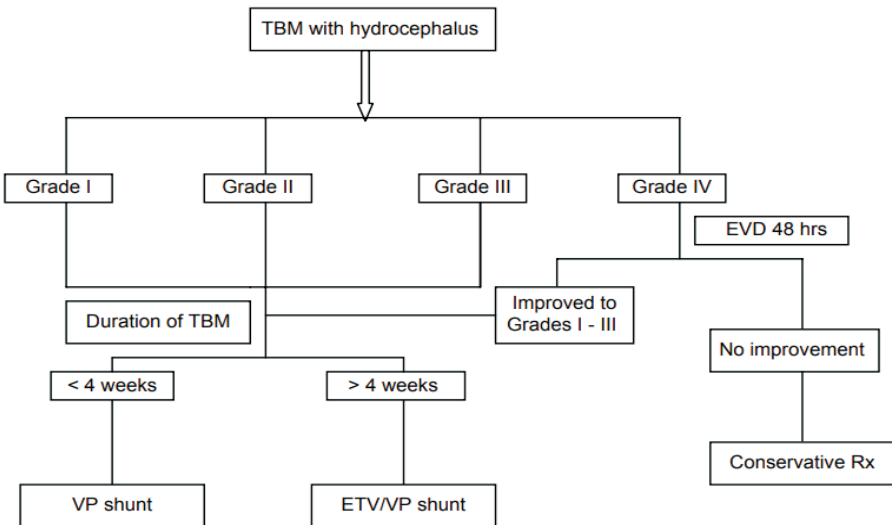
Derajat I	GCS 15 Nyeri kepala, muntah, demam dengan atau tanpa kaku leher Tanpa defisit neurologis
Derajat II	GCS 15 Defisit neurologis (+)
Derajat III	GCS 9-14 Dengan atau tanpa defisit neurologis
Derajat IV	GCS 3-8 Dengan atau tanpa defisit neurologis

Indikasi pembedahan pada TBMH sebagai berikut.

1. **Vellore Derajat 1 dan 2.** Pada kelompok ini, tindakan pembedahan diindikasikan apabila tata laksana medikamentosa tidak memberikan luaran yang baik atau gagal.
2. **Vellore Derajat 3 dan 4.**

Didapatkan beberapa pilihan tindakan pembedahan untuk diversifikasi CSS pada TBMH, diantaranya adalah pemasangan *shunt* dan endoskopi ventrikulostomi ventrikel tiga (ETV). Sejak pertengahan tahun 1980, metode ventrikuloatrial *shunt* (VAS) mulai ditinggalkan dan digantikan dengan ventrikuloperitoneal *shunt* (VPS) dikarenakan tingginya tingkat komplikasi dari VAS. Beberapa peneliti melaporkan tingginya angka komplikasi pemasangan *shunt* pada TBMH dibandingkan dengan kasus lain dengan angka bervariasi dari 20–40%. Komplikasi paling sering yang ditemui adalah obstruksi, *shunt* infeksi, pseudokista pada abdomen, dan erosi pada kulit di atas *shunt*. Hal ini mengakibatkan morbiditas dan revisi *shunt* berulang (Rajshekhar, 2009; Rajshekhar, 2015).

Modalitas lain yang dapat dipertimbangkan adalah endoskopi ventrikulostomi ventrikel tiga (ETV). ETV tampaknya menjadi pilihan yang baik pada pasien dengan yang telah mengalami revisi *shunt* berulang kali. ETV pada fase akut TBMH memiliki tantangan yang besar dan berisiko



Gambar 31.1 Algoritme tata laksana pembedahan pada TBMH

diakibatkan oleh CSF yang keruh menutupi visualisasi ventrikel, tebalnya dasar ventrikel ketiga, banyaknya vaskularisasi yang mudah berdarah saat tersentuh disertai sisterna basalis yang terisi penuh eksudat (Rajshekhar, 2009; Rajshekhar, 2015).

Pemilihan modalitas pembedahan yang paling umum menggunakan algoritma berdasarkan derajat Vellore (Gambar 31.1).

Tata Laksana Pembedahan pada Tuberkuloma

Beberapa pasien dengan TB hadir dengan tekanan intrakranial berat yang mengancam penglihatan mereka (karena papiledema) atau bahkan kehidupan mereka. Ini bisa disebabkan oleh ukuran TB atau lokasinya yang kritis, yang menghalangi jalur CSF dan menyebabkan hidrosefalus. Dalam kedua keadaan tersebut, intervensi pembedahan dapat diindikasikan (Rajshekhar, 2015).

Tidak didapatkan perhatian khusus di dalam kamar operasi pada tindakan pembedahan pasien dengan tuberkuloma. Penyebaran penyakit dari pasien ke ruang operasi sampai saat ini tidak pernah dilaporkan atau ditemukan. Dan juga tidak perlu adanya dekontaminasi lapangan operasi setelah eksisi tuberkuloma, untuk mencegah menyebarnya penyakit tuberkuloma sepanjang jalur operasi, semua pasien yang akan dioperasi sebaiknya diterapi dengan ATT (terapi anti tuberkulosis) (Rajshekhar, 2015).

Beberapa pilihan pembedahan pada kasus tuberkuloma.

a. Stereotaktik Biopsi

Dilakukan ketika didapatkan kecurigaan tuberkuloma terletak di bagian otak yang dalam misalnya di thalamus, basal ganglia atau batang otak. Stereotaktik biopsi juga merupakan prosedur yang ideal bagi pasien yang memiliki risiko untuk general anastesi karena biopsi dapat dilakukan hanya dengan lokal anastesi (Rajshekhar, 2015).

b. Stereotaktik Kraniotomi

Panduan stereotaktik mungkin diperlukan untuk tuberkuloma yang terletak di superfisial dan terlokalisir seperti pada perirolandik area. Lesi yang superfisial dan kecil yang tidak cocok untuk dilakukan stereotaktik biopsi, lebih baik dilakukan eksisi (Rajshekhar, 2015).

c. *Craniotomi* dan mikrosurgical eksisi

Tuberkuloma pada *regio non eloquent* seperti lobus frontalis anterior, *hemisphere cerebellum*, dan lobus temporalis anterior, sebaiknya dilakukan

eksisi yang radikal dan aman, jika bertujuan untuk mengurangi tekanan intrakranial meskipun indikasi operasi tujuan utamanya untuk penegakan diagnosis dan pengambilan jaringan sebagai kultur, pada *regio non eloquent* sebaiknya dilakukan eksisi (Rajshekhar, 2015).

d. Transsphenoidal biopsy

Pada pasien dengan kecurigaan tuberkuloma sellar, *approach transsphenoidal* dan biopsi pada massa sellar merupakan tindakan yang adekuat (Rajshekhar, 2015).

e. Bifrontal Decompressive Craniectomy

Jarang dilakukan, namun pada pasien dengan tuberkuloma kecil multipel, disertai edema dan peningkatan tekanan *intracranial*, *decompressive craniectomy* mungkin dibutuhkan untuk menyelamatkan penglihatan atau nyawa. (Rajshekhar, 2015)

Tuberkulosis Spinal

Tahun 1882 Koch menjelaskan bahwa penyebabnya adalah agen infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Moesbar, 2010). Tuberkulosis disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang memiliki sekitar 60 spesies. Di antaranya *Mycobacterium tuberculosis* adalah yang paling umum. Spesies lain yang mungkin diketahui adalah *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti*, dan *Mycobacterium africanum*. Infeksi spinal selalu merupakan hasil sekunder dan disebabkan oleh diseminasi hematogen basilus dari fokus primer (Rajasekaran *et al.*, 2018).

Manifestasi Tuberkulosis Spinal

Onset klinis dari TS umumnya berkisar 4–11 bulan. Hal tersebut dikombinasikan dengan telatnya mencapai pelayanan kesehatan, terutama di negara berkembang, akan mengakibatkan telatnya proses diagnosis. Penurunan berat badan adalah presentasi klinis yang selalu ada sebagai tanda umum infeksi tuberkulosis. Gejala lain seperti lemas, demam, keringat malam juga mungkin terjadi. TS umumnya ditandai dengan nyeri aksial (80%) di regio yang sakit dengan intensitas bervariasi dari nyeri tumpul hingga nyeri hebat. Penonjolan pada tulang belakang, gibbus, mungkin juga muncul akibat kolapsnya kolumna anterior dan kifosis (Gambar 31.2). Abses paraspinal yang bisa berukuran besar. Ketika infeksi pada vertebra

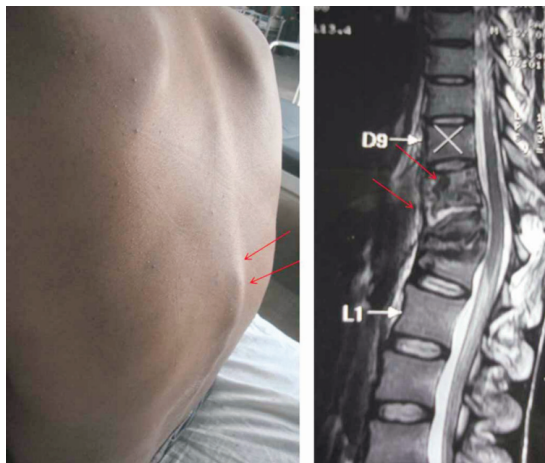
servikal, gejala suara parau, gangguan napas, dan disfagia dapat muncul. Pada infeksi vertebra thorakal jarang muncul presentasi klinis. Pada vertebra lumbal, pembentukan abses pada muskulus psoas akan menyebabkan pembengkakan pada paha hingga ligamen inguinalis atau bagian medial dari paha (Dunn & Ben Husien, 2018). Gejala lain yang muncul tergantung pada segmen vertebra yang terkena (Tabel 31.2).

Defisit neurologis pada TS bervariasi antara 23–76% (Garg and Somvanshi, 2011). Defisit neurologis sering terjadi pada infeksi regio thorakal dan servikal. Kecurigaan tinggi harus diberikan pada pasien dengan nyeri

Tabel 31.2 Gejala TS sesuai segmen vertebra.

Gejala Umum	Servikal	Thorakal	Lumbal
Kelemahan	Disfagia	Kifosis	Paraplegia LMN
Lesu	Parau	<i>Pott's Paraplegia</i>	Abses fossa iliaka
Keringat malam	Stridor		Abses gluteus
Penurunan berat	Kekakuan		
Nyeri punggung	Abses retrofaringeal		
Demam	Abses fossa supraklavikular		
	Quadriplegia		

(Apostolou *et al.*, 2015)



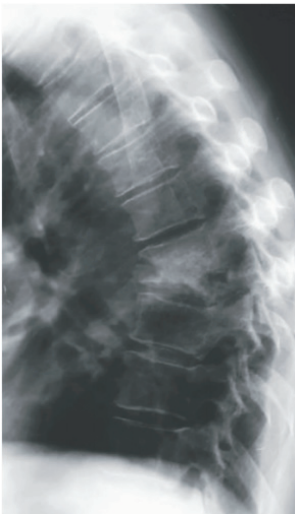
Gambar 31.2 Gibbus pada regio thorakolumbal (kiri) dan pada pemeriksaan MRI (kanan) (Garg & Somvanshi, 2011).

menetap lebih dari satu bulan dan membaik saat istirahat. Beberapa pasien juga dapat hadir dengan *cold abscess* di lokasi seperti trigonum coli posterior (infeksi servikal), sepanjang rusuk (infeksi thorakal), atau regio inguinal (infeksi lumbar).

TS pada fase awal muncul pada porsi inferior anterior dari korpus vertebra. Kemudian menyebar ke bagian tengah dari korpus atau diskus. Berdasarkan lokasi infeksi awal pada korpus vertebra, dikenal 3 bentuk TS menurut Garg & Somvanshi (2011) sebagai berikut.

1. Bentuk paradiskus, merupakan bentuk yang paling sering ditemukan pada orang dewasa, lebih dari separuh jumlah kasus. Pada pasien usia muda, diskus umumnya terlibat karena vaskularisasi yang lebih ketimbang usia tua.
2. Bentuk sentral, infeksi terjadi pada bagian sentral korpus vertebra. Dapat menyebabkan kolaps vertebra dan sering dijumpai pada anak. Pada lesi sentral, diskus tidak terlibat. Kolapsnya korpus vertebra menimbulkan bentuk vertebra plana. Vertebra plana mengindikasikan kompresi komplit pada korpus vertebra.
3. Bentuk anterior, adalah merupakan perambatan perkontinuitatum dari vertebra di atasnya atau di bawahnya.

Pada TS, terdapat keterlibatan lebih dari satu vertebra karena arterise segmental bercabang. Penyebaran infeksi pada ligamen anterior dan posterior melibatkan vertebra terinfeksi multipel. Kurangnya enzim



Gambar 31.3 Destruksi korpus vertebra thorakal yang menyebabkan kifosis, tampak lateral (Dunn & Ben Husien, 2018).

proteolitik pada infeksi *mycobacterium* (dibanding dengan infeksi piogenik) telah dihipotesiskan sebagai penyebab penyebaran subligamentum dari infeksi (Dunn & Ben Husien, 2018).

TS ditandai oleh destruksi paradiskus korpus vertebra yang menyebabkan kifosis dengan tetap mempertahankan kondisi diskus hingga akhir pada perjalanan penyakit (Gambar 31.3). Kifosis dengan pus epidural dan diskus dan debris dapat menyebabkan kompresi korda spinalis dan sekuel neurologis (Dunn & Ben Husien, 2018).

Tindakan Pembedahan Tuberkulosis Spinal

Keputusan untuk dilakukannya intervensi pembedahan juga bergantung pada usia, utamanya karena risiko dari progresivitas deformitas pada anak-anak saat infeksi aktif begitu juga setelah penyembuhan (Tabel 31.3) (Garg & Somvanshi, 2011). Jika muncul *multi-drug resistant* maka sebuah keharusan untuk dilakukan biopsi dan kultur untuk menentukan sensitivitas dan harus dikirim untuk seluruh kasus pembedahan (Chaudhary *et al.*, 2017). Selain itu adanya deformitas, defisit neurologis, abses besar, dan diagnostik

Tabel 31.3 Indikasi dari pembedahan pada TS.

Indikasi untuk pembedahan pada pasien tanpa komplikasi neurologis	Indikasi untuk pembedahan pada pasien dengan komplikasi neurologis
Destruksi tulang progresif walau dalam pengobatan tuberkulosis	Komplikasi neural baru atau memburuk atau kurangnya perbaikan dengan tata laksana konservatif selama periode 6 minggu
Gagal respons terapi konservatif	Paraplegia onset cepat atau berat
Evakuasi dari abses paravertebral ketika ukurannya membesar di samping tata laksana medikamentosa	Paraplegia onset lambat
Diagnosis tidak pasti, untuk biopsi	Penyakit arkus neural
Alasan mekanik: instabilitas spinal disebabkan oleh destruksi atau kolaps, destruksi dari dua atau lebih vertebra, kifosis	Paraplegia yang sangat nyeri pada pasien usia tua
Pencegahan dari kifosis berat pada anak-anak muda dengan lesi dorsal yang meluas	Sindroma tumor spinal (epidural spinal tuberkuloma tanpa keterlibatan osseosa
Abses paraspinal besar	

(Garg & Somvanshi, 2011)

biopsi jika pilihan perkutaneus tidak tersedia menjadi indikasi dari prosedur pembedahan (Dunn & Ben Husien, 2018). Indikasi dari prosedur pembedahan diuraikan dalam Tabel 31.3.

RINGKASAN

Tuberkulosis adalah salah satu penyakit yang masih menjadi masalah utama global dan kesehatan publik. Penyakit *central nervous system* (CNS) yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis* merupakan penyakit yang jarang terjadi namun sangat mematikan. Penyakit tuberkulosis dapat melibatkan berbagai macam organ, salah satunya adalah susunan saraf pusat, baik otak maupun medula spinalis. *Tuberkulosis Spinal* (TS) memiliki insiden yang berbeda di setiap negara dan hal ini umumnya dikaitkan dengan kualitas pelayanan kesehatan di negara tersebut. TS disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Indonesia menempati posisi ketiga di dunia untuk angkat infeksi tuberkulosis setelah India dan Cina. Maka dari itu, harus dilakukan beberapa pilihan pembedahan pada kasus tuberkuloma, seperti (1) dilakukan ketika didapatkan kecurigaan tuberkuloma terletak di bagian otak, (2) panduan stereotaktik mungkin diperlukan untuk tuberkuloma yang terletak di superfisial dan terlokalisir seperti pada perirolandik area. Lesi yang superfisial dan kecil yang tidak cocok untuk dilakukan stereotaktik biopsi, lebih baik dilakukan eksisi, sebaiknya dilakukan eksisi yang radikal dan aman, jika bertujuan untuk mengurangi tekanan intrakranial meskipun indikasi operasi tujuan utamanya untuk penegakan diagnosis dan pengambilan jaringan sebagai kultur, pada region *non eloquent* sebaiknya dilakukan eksisi, pada pasien dengan kecurigaan tuberkuloma sellar, *approach transphenoidal* dan biopsi pada massa sellar merupakan tindakan yang adekuat, jarang dilakukan, tetapi pada pasien dengan tuberkuloma kecil multipel, disertai edema dan peningkatan tekanan intrakranial, serta *decompressive craniectomy* mungkin dibutuhkan untuk menyelamatkan penglihatan atau nyawa.

DAFTAR PUSTAKA

Thomas Apostolou T, Givissis P, Chatziprodromidou I. *et al.* 2015. Spinal tuberculosis. *International Journal of Orthopaedics*, 2(9):89–90. doi: 10.4137/IJEN.S32842.

- Bourgi, K., Fiske, C. & Sterling, T.R. 2017. Tuberculosis Meningitis. *Current Infectious Disease Reports*, 19(11):4–12. doi: 10.1007/s11908-017-0595-4.
- Casanas, B., Holt, D. & Kynaston, K. 2017. Central nervous system tuberculosis. *Global Virology II - HIV and NeuroAIDS*, 11(1):659–674. doi: 10.1007/978-1-4939-7290-6_26.
- Chaudhary K, Dhawale A, Chaddha R, Laheri V. 2017. Spinal tuberculosis -an Update. *Journal of Clinical Orthopaedics*, 2(1):31–42. doi: 10.13107/jcorth.2456-6993.189.
- Cherian, A. and Thomas, S.V. 2011. Central nervous system tuberculosis. *African Health Sciences*, 11(1):116–127. doi: 10.1007/978-1-4939-7290-6_26.
- Dunn, R.N. & Ben Husien, M. 2018. Spinal tuberculosis review of current management. *Bone and Joint Journal*, 100B(4):425–431. doi: 10.1302/0301-620X.100B4.BJJ-2017-1040.R1.
- De la Garza Ramos, R., Goodwin, R., Abu-Bonsrah, N. *et al.* 2016. The epidemiology of spinal tuberculosis in the United States: an analysis of 2002–2011 data. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 26(4):507–512. doi: 10.3171/2016.9.spine16174.
- Farinha, N. J., Razali, K.A. Holzel, H. *et al.* 2000. Tuberculosis of the central nervous system in children: A 20-year survey. *Journal of Infection*, 41(1):61–68. doi: 10.1053/jinf.2000.0692.
- Garcia-Monco, J.C. 2007. Tuberculosis of the central nervous system. *Encephalitis: Diagnosis and Treatment*, (November 1998), pp. 283–303. doi: 10.5005/jp/books/12855_39.
- Garg, R.K. & Somvanshi, D.S. 2011. Spinal tuberculosis: A review. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 34(5):440–454. doi: 10.1179/2045772311y.0000000023.
- Gautam, M. P. *et al.* 2005. Pott's spine and paraplegia. *Journal of the Nepal Medical Association*, 44(2014):106–115. doi: 10.31729/jnma.390.
- Goyal, V. 2017. Approach to Neurotuberculosis. *The Association of Physicians of India*, 24:105–109.
- Jevtic, V. 2004. Vertebral infection. *European Radiology, Supplement*, 14(3):43–52. doi: 10.1007/s00330-003-2046-x.
- Lange, C., Abubakar, I., Alffenaar, J.W. *et al.* 2014. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. Jul;44(1):23-63. doi: 10.1183/09031936.00188313. Epub 2014 Mar 23. PMID: 24659544; PMCID: PMC4076529.
- Marais, S., Van Toorn, R., Chow, F.C. *et al.* 2019. Management of intracranial tuberculous mass lesions: how long should we treat for?, *Wellcome Open Research*, 4:158. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15501.1
- Marx, G.E. & Chan, E.D. 2011. Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview. *Tuberculosis Research and Treatment*, 2011:1–9. doi: 10.1155/2011/798764.

- Moesbar, N. 2006. Infeksi Tuberkulosa pada Tulang Belakang. *Majalah Kedokteran Nusantara*, 39(3):279–289.
- Nelson, C.A. & Zunt, J.R. 2011. Tuberculosis of the central nervous system in immunocompromised patients: HIV infection and solid organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 53(9):915–926. doi: 10.1093/cid/cir508.
- Rajasekaran, S., Soundararajan, D.C.R., Shetty, A.P. *et al.* 2018. Spinal Tuberculosis: Current Concepts. *Global Spine Journal*, 8(4_suppl):96S-108S. doi: 10.1177/2192568218769053.
- Rajshekhar, V. 2009. Management of hydrocephalus in patients with tuberculous meningitis. *Neurology India*, 57(4):368–374. doi: 10.4103/0028-3886.55572.
- Rajshekhar, V. 2015. Surgery for brain tuberculosis: a review. *Acta Neurochirurgica*, 157(10):1665–1678. doi: 10.1007/s00701-015-2501-x.
- Raza, S. *et al.* 2004. Patterns of tuberculosis in the central nervous system. *Infectious Diseases Journal of Pakistan*, 99:99.
- Raza, S., Sadaf, A., Fecto, F. *et al.* 2004. Patterns of tuberculosis in the central nervous system. *Infectious Diseases Journal of Pakistan*, 99-104. Available at: https://ecommons.aku.edu/pakistan_fhs_mc_mc/147
- Rock, R. B., Olin, M., Baker, C.A. *et al.* 2008. Central nervous system tuberculosis: Pathogenesis and clinical aspects', *Clinical Microbiology Reviews*, 21(2):243–261. doi: 10.1128/CMR.00042-07.
- Tandon, P.N. 2018. Management of tuberculosis of the central nervous system: Our experience. *The National Medical Journal of India*, 31(3):151–155. doi: 10.4103/0970-258X.255758.

Pembedahan Toraks pada Penyakit TB di Indonesia

Niko Azhari Hidayat

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) sampai saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia walaupun upaya penanggulangan TB telah dilaksanakan di banyak negara sejak tahun 1995 (Kemenkes, 2016). Menurut laporan WHO tahun 2015, di tingkat global diperkirakan 9,6 juta kasus TB baru dengan 3,2 juta di antaranya perempuan. Dengan 1,5 juta kematian karena TB berjumlah 480.000 kasus adalah perempuan. Dari kasus TB tersebut ditemukan 1,1 juta (12%) HIV positif dengan kematian 320.000 orang (140.000 perempuan) dan 480.000 TB resistan obat (TB-RO) dengan kematian 190.000 orang. Dari 9,6 juta kasus TB baru, diperkirakan 1 juta kasus TB Anak (<15 tahun) dan 140.000 kematian/tahun (Kemenkes, 2016).

Jumlah kasus TB di Indonesia menurut laporan WHO tahun 2015, diperkirakan ada 1 juta kasus TB baru/tahun (399/100.000 penduduk) dengan 100.000 kematian/tahun (41/100.000 penduduk). Diperkirakan 63.000 kasus TB dengan HIV positif (25/100.000 penduduk). Angka Notifikasi Kasus (*case notification rate/CNR*) dari semua kasus, dilaporkan sebanyak 129/100.000 penduduk. Dari jumlah 324.549 kasus, 314.965 diantaranya adalah kasus baru. Secara nasional perkiraan prevalensi HIV di antara pasien TB sebesar 6,2%. Jumlah kasus TB-RO diperkirakan sebanyak 6700 kasus yang berasal

dari 1,9% kasus TB-RO dari kasus baru dan 12% kasus TB-RO dari TB dengan pengobatan ulang (Kemenkes, 2016).

Menurut laporan WHO tahun 2015, Indonesia telah berhasil menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat TB di tahun 2015 dibandingkan tahun 1990. Angka prevalensi TB yang pada tahun 1990 sebesar >900/100.000 penduduk, pada tahun 2015 menjadi 647/100.000 penduduk. Dari semua indikator MDG's untuk TB di Indonesia saat ini baru target penurunan angka insidensi yang sudah tercapai. Untuk itu perlu upaya yang lebih besar dan terintegrasi supaya Indonesia bisa mencapai target SDG's pada tahun 2030 mendatang (Kemenkes, 2016).

DEFINISI

Tuberkulosis (TB) adalah infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium sp.* Saat ini terdapat lima subtipe *Mycobacterium* yang dapat menyebabkan infeksi tuberkulosis, yaitu *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, dan *M. canetti*. Tuberkulosis (TB) disebarkan melalui *droplet* nukleus yang ada di udara (*airborne infection*) atau penularan langsung melalui batuk yang tidak diproteksi yang berasal dari penderita TB (batuk, bersin, dan bicara) (Puruhito, 2013).

Setelah inhalasi, *droplet* akan terbawa masuk dan kemudian berimplantasi pada bronkus atau alveolus. Organisme *Mycobacterium* tersebut akan tumbuh dan bereplikasi selama 2–12 minggu sebelum dapat dideteksi melalui pemeriksaan tes tuberkulin. Orang dengan imunitas tubuh yang baik dapat membatasi multiplikasi dan penyebaran dari bakteri *Mycobacterium* (Puruhito, 2013).

Manifestasi Klinis

Puruhito (2013) dan Pearson *et al.* (2008) menjelaskan manifestasi klinis pada tuberkulosis paru sebagai berikut.

1. Batuk berdahak ≥ 2 minggu.
2. Demam.
3. Keringat di malam hari.
4. Anoreksia.
5. Penurunan berat badan.
6. Hemoptisis.

7. Nyeri saat bernapas (pleuritis).
8. Sesak napas (pneumotoraks atau efusi pleura).

Indikasi Pembedahan

Puruhito (2013) dan Pearson *et al.* (2008) menjelaskan indikasi pembedahan sebagai berikut.

1. Pembedahan untuk keperluan diagnostik dari lesi paru yang tidak diketahui etiologinya.
2. *M. tuberculosis* yang resistan terhadap pengobatan dengan lesi paru yang terbatas.
3. Kavitas paru (*kaverne*).
4. *Destroyed lobe* atau *destroyed lung* (gangrene, nekrosis).
5. Hemoptisis masif.
6. Fistula bronkopleural yang persisten pasca drainase toraks.
7. Stenosis bronkus.
8. TB pleura.
9. TB dengan infeksi sekunder aspergilosis.
10. Terjadi komplikasi akibat pembedahan sebelumnya.
11. Gagal terapi medis (resistan obat).
12. Komplikasi luka (kanker paru, bronkiektasis, sindroma lobus medial).
13. *Extrapulmonary thoracic disease* (TB) jantung dan pembuluh darah besar, malformasi vaskular, *pott's disease*).
14. Infeksi *mycobacteria other than tubercle bacilli* (MOTT).

Tabel 32.1 Indikasi Pembedahan .

Komplikasi akibat Pembedahan terdahulu

Komplikasi akhir dari plompage
 Komplikasi akibat pembedahan yang tidak sesuai

Gagal Terapi Medis

Penyakit yang progresif, paru yang rusak, dan sindroma bronkus kiri
 Gangrene Paru
 Resistansi Obat
 Komplikasi Pengobatan Aspergilosis

Pembedahan untuk Diagnosis

Lesi paru yang belum diketahui penyebab
 Adenopati mediastinum yang belum diketahui penyebab

Komplikasi Jaringan Paru

Hemoptisis Masif

Kavernoma

Kanker Paru

Fistula Trekeoesofageal atau Bronkoesofageal

Bronkiektasis

Obstruksi jalan napas ekstrinsik oleh Kelenjar Getah Bening TB

Tuberculosis endobronkial & bronkostenosis

Sindrom Lobus Medius

Penyakit Toraks Ekstrapulmoner

Tuberculosis Jantung & Pembuluh Darah Besar

Malformasi Vaskular

Pericarditis Konstriktif

Abses Dingin & Osteomyelitis Dinding Dada

Penyakit Pott's

TBC Pleura

Efusi Pleura

Fistula Bronkopleura

Infeksi Mikobakteri selain Baksilus Tuberkuli

(Pearson *et al.*, 2008)

Pemeriksaan Penunjang Prabedah

Puruhito (2013) menjelaskan pemeriksaan penunjang prabedah sebagai berikut.

1. Cek sputum BTA pagi dan sewaktu.
2. Pemeriksaan sputum Gene Xpert.
3. Kultur sputum M. tb.
4. Pemeriksaan tuberkulin/*mantoux test* dengan cara menyuntikkan 5 unit (0,1 cc) PPP secara intradermal, indurasi diukur setelah 2–3 hari.
5. Pemeriksaan radiologis / *X-ray* (tampak infiltrat, hilar adenopati, nodul multipel, kavitasi, fibrosis-kalsifikasi, atelektasis).
6. Pemeriksaan tes fungsi paru untuk mengetahui kapasitas paru penderita untuk menerima pembedahan.

Tata Laksana Prabedah

Puruhito (2013) menjelaskan tata laksana prabedah sebagai berikut.

1. Medikamentosa

Tujuan pemberian medikamentosa adalah menyembuhkan pasien dan

meminimalisasi penyebaran. Dapat dilakukan dengan pemberian OAT (obat antituberkulosis) atau injeksi anti-TB. Terdapat berbagai macam regimen pengobatan TB yang biasanya memiliki fase inisial selama dua bulan dan diikuti oleh fase lanjutan selama 4–7 bulan. Wewenang terapi ini ada di tangan ahli penyakit paru (Puruhito, 2013)

2. Bedah

Tindakan pembedahan ini dilakukan baik untuk tujuan diagnostik maupun kuratif. Terdapat tahapan atau strategi yang harus dilakukan untuk persiapan pembedahan, yaitu pemberian regimen TB secara adekuat selama 2–3 bulan sebelum tindakan operatif, pembedahan untuk menghilangkan fokus infeksi tersisa, obliterasi adanya kelainan pada rongga pleura, dan terakhir dilakukan pemberian kembali regimen OAT (obat antituberkulosis) secara adekuat (Puruhito, 2013).

Teknik Pembedahan

Terdapat empat (teknik) pembedahan yang akan dijelaskan sebagai berikut.

1. Dekortikasi

Dekortikasi adalah tindakan operasi untuk menghilangkan (*peeling*) jaringan fibrosis tebal (*pleural peel, Schwarte*) sehingga paru dapat mengembang dan terjadi obliterasi rongga pleura (tanpa adanya pneumotoraks) (Puruhito, 2013).

Indikasi dekortikasi menurut Puruhito (2013)

- a. Terdapatnya *pleura peel-Schwarte* yang menghalangi pengembangan paru
 - Keganasan pada pleura (mesotelioma pleura).
 - Empiema terlokulasi yang gagal dengan terapi lain untuk mengobliterasi rongga.

Sedangkan syarat untuk tindakan ini dijelaskan oleh Puruhito (2013) sebagai berikut.

- a. Kultur kuman pada pus sebaiknya negatif atau hasil resistansi masih menunjukkan antibiotika yang sensitif
 - Produksi pus minimal < 100 ml/hari.
 - Telah terjadi maturitas dari jaringan (fase organisasi).
 - Minimal 4–6 minggu setelah fase purulent.

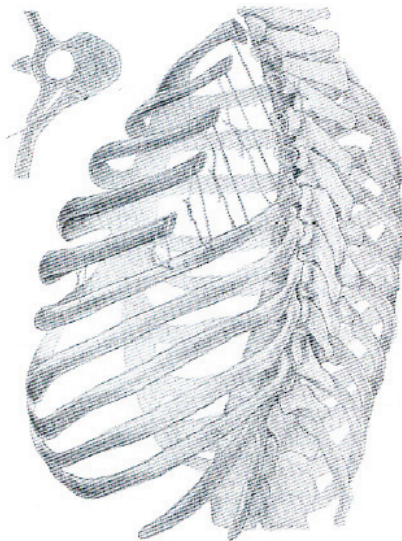
Prosedur pembedahan dilakukan dengan anestesi umum dengan ETT bilumen (*Carlen's tube*) dan paru yang akan dibedah dikempiskan. *Pitfall* dari pembedahan dekortikasi adalah bila ditemukan parenkim paru tidak dapat melebihi 2/3 volume toraks maka tindakan dilanjutkan ke prosedur *collapse therapy*, yaitu melakukan torakoplasti, mereseksi sejumlah iga agar rongga toraks menjadi lebih kecil (Puruhito, 2013).

2. Torakoplasti

Torakoplasti adalah salah satu tindakan *collapse therapy* yang bertujuan untuk mengobliterasi rongga pleura. Tindakan *collapse therapy* dikerjakan apabila masih terdapat *dead space* lebih dari 1/3 volume hemitoraks setelah dilakukan tindakan evakuasi pus (*chest tube drainage, eloesser flap*) dan/atau tindakan dekortikasi. Tindakan ini adalah tindakan yang khusus untuk mengobati penyakit TB sehingga kuman tuberkulosis bersifat obligat aerob sehingga tidak adanya rongga udara di rongga toraks akan menyebabkan kuman mati (Puruhito, 2013).

Torakoplasti dikerjakan dalam tiga tahap untuk mencegah terjadinya pernapasan paradoksal (1) mengangkat iga I-III, (2) mengangkat iga IV-V, (3) mengangkat iga VI-VII. (Puruhito, 2013).

Berdasarkan pengalaman penulis, sebaiknya dikerjakan dalam satu tahap saja dengan dua pilihan mengangkat iga II-V, dengan apikolisis

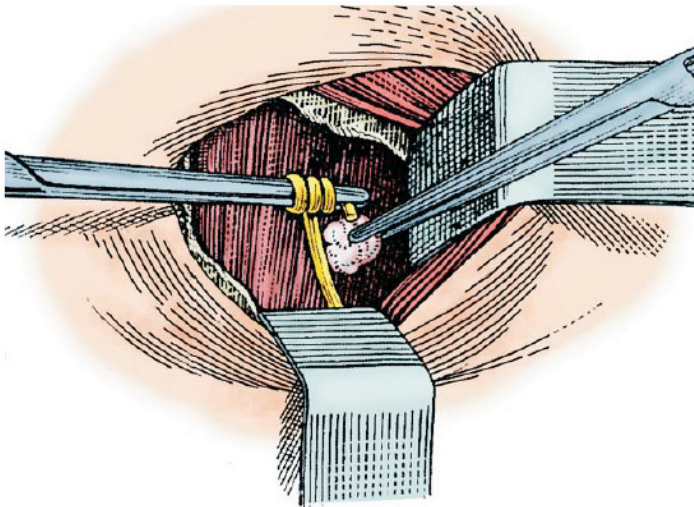


Gambar 32.1 Skema Torakoplasti (Puruhito, 2013)

yaitu apeks paru dibuang atau direseksi. Untuk melakukan torakoplasti, maka iga I tidak diangkat untuk mempertahankan integritas dari leher, *shoulder girdle*, dan apertura toraks anterior. Secara teknis, maka iga VI tidak boleh diangkat tanpa mengangkat iga VII untuk menghindari nyeri akibat gerakan ujung skapula ke depan dan ke belakang bila iga VI diangkat. Untuk kenyamanan penderita pascabedah, sebaiknya tindakan hanya sampai batas bawah iga yang direseksi dan sebaiknya lebih rendah dari rongga *dead space* paru. Pembedahan juga dilakukan dengan anestesi umum dengan ETT bilumen. Stabilisasi rongga toraks pasca bedah dapat dilakukan dengan melakukan fiksasi antar iga dengan kawat atau dengan menerapkan teknik saling-silang antar iga (Puruhito, 2013).

3. *Phrenicectomy*

Pada tahun 1912, teknik ini pertama kali diperkenalkan oleh Stuert yang bertujuan untuk mengurangi gerakan pernapasan dengan cara melumpuhkan diafragma dengan memotong *nervous phrenicus*. Prosedur ini sangat cepat menjadi populer karena ini merupakan operasi kecil tanpa adanya *sequelae*. Sayangnya, imobilisasi teknik ini mayoritas dilakukan pada lobus inferior, padahal lokasi lesi dari *Mycobacterium* mayoritas ada di lobus superior. Saraf ini juga bisa dihancurkan dengan alkoholisasi, yaitu dengan menginjeksi 2 mL alkohol hingga saraf berubah menjadi



Gambar 32.2 Skema *Phrenicectomy* (Pearson *et al.*, 2008).

keputihan. Selagi tindakan ini berlangsung, kain kasa ditaruh disekitar saraf ini sehingga tidak melukai pleksus brakialis. Sering kali dilakukan *scalenotomy* dengan cara imobilisasi dari dua rusuk yang pertama, agar keberhasilan *phrenicectomy* meningkat (Pearson *et al.*, 2008).

4. *Apicolysis*

Teknik ini diperkenalkan oleh Marin Theodore Tuffier pada tahun 1926, prosedur ini dilakukan dengan cara membebaskan apeks paru. Prosedur ini harus dilakukan diluar *endothoracic fascia* dengan tujuan membuat rongga baru yang diisi dengan jaringan lemak dari penderita. Teknik ini menjadi dasar prosedural *extrapleural plombage collapse therapy* yang di mana mengisi rongga ini dengan parafin hangat (*oleothorax* atau *lucite balls*). Setiap tindakan memiliki keuntungan dan kerugiannya masing-masing seperti Tabel 32.2 (Pearson *et al.*, 2008).

Tabel 32.2 *Collapsotherapy*

Prosedur	Keuntungan	Kerugian
Torakoplasti	Toleransi Pasien Baik bila < 6 Iga direseksi	Kolaps yang definitif Deformitas Toraks Sering 2-3 tahap pembedahan
Pneumotoraks Ekstrapleura	<i>Reversible</i> Tanpa Deformitas Keuntungan pada Lesi Ekstensif	Tetap pneumotoraks Infeksi lokal
Plombage Ekstramuskuloperiosteal	Sama dengan Pneumotoraks Ekstrapleura	Infeksi Komplikasi lanjut

(Pearson *et al.*, 2008)

Hasil Pembedahan

Dengan indikasi dan tindakan yang tepat, tindakan pembedahan pada pasien TB dapat menghasilkan rata-rata 90% konversi sputum. Hasil ini sama hasil terapi pada pasien dengan organisme sensitif yang diterapi secara tepat dan adekuat. Dalam pengendalian kasus tuberkulosis, pasien yang akan dioperasi harus diberikan antibiotik yang tepat selama 3 bulan sebelum operasi, dan setelah operasi harus diikuti dengan terapi sampai selesai. Pada pasien dengan imunitas normal, terapi medis pascaoperasi menggunakan setidaknya dua obat (isoniazid dan rifampisin) selama 6

bulan. Sedangkan pada pasien *immunocompromised*, seperti infeksi HIV atau MDRTB dapat diberikan terapi minimal 9–12 bulan (Pearson *et al.*, 2008).

Prinsip pembedahan ini adalah menyingkirkan beban *Mycobacterium* pada pasien yang terinfeksi aktif atau untuk mengobati proses jaringan parut yang terjadi akibat proses penyembuhan infeksi tuberkulosis. Ini termasuk pada kavernoma yang sulit diterapi atau pada jaringan paru yang sudah rusak karena penyakit yang sudah berkembang terlalu luas atau obat yang susah menembus lesi. Setelah perubahan anatomi yang permanen akibat infeksi, terapi medis sangat tinggi kegagalannya dan dengan adanya prosedural pembedahan ini sangat membantu peningkatan penyembuhan penyakit tuberkulosis (Pearson *et al.*, 2008).

Evaluasi preoperatif tentang status pasien sangat perlu dilakukan dengan mensterilisasi sputum pasien dari organisme tuberkulosis sebelum operasi, kecuali pada keadaan gawat darurat seperti hemoptisis masif. Kelayakan pasien untuk dilakukan reseksi atau operasi juga harus dievaluasi seperti, status nutrisi, dan status kardiorespirasi. Sebelum operasi juga perlu dilakukan *CT-scan* untuk memprediksi penyulit operasi dan mengevaluasi status paru kontralateral (Pearson *et al.*, 2008).

Bronkoskopi perlu dilakukan pada pasien yang dicurigai menderita penyakit TB pada endobronkial dan untuk menentukan sejauh mana reseksi harus dilakukan. Pada saat operasi harus menggunakan pipa bilumen endotrakeal, tidak hanya untuk mengempiskan paru tapi juga untuk menghindari kontaminasi pada paru kontralateral dari pus dan debris dari manipulasi pada paru yang dioperasi (Pearson *et al.*, 2008).

Drainase dada yang tepat setelah tindakan operasi pada pasien tuberkulosis juga sangat penting untuk dilakukan. Pipa besar dengan tepi yang berlubang harus digunakan untuk menghindari akumulasi bekuan darah di rongga pleura yang dapat menyebabkan perlengketan paru, empiema, atau bahkan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) (Pearson *et al.*, 2008).

Digitalisasi pada Bidang Kesehatan Toraks

Keterpaduan layanan medis pada penyakit toraks maupun secara khusus penyakit infeksi paru seperti Tuberkulosis yang masih menjadi perhatian nasional bahkan dunia sungguh diperlukan. Keterpaduan atau serentakannya gerak serta motivasi pada baik pengobatan maupun pencegahan demikian utamanya. Keberhasilan dari program pemerintah dalam memberantas



Gambar 32.3 Laman Digital Thorax Indonesia (www.thoraxindonesia.com).

penyakit infeksi TBC perlu didukung dengan berbagai strategi, selain pelayanan sesuai indikasi dan keilmuan yang update adalah teknik atau teknologi dalam informasi & komunikasi kepada masyarakat Indonesia.

Thorax Indonesia (www.thoraxindonesia.com) adalah sebuah *platform* aktivitas digitalisasi Kesehatan khusus bidang penyakit Toraks di inisiasi oleh segenap dokter ahli bidang pembedahan toraks di Indonesia. Peran *platform* ini adalah untuk meningkatkan *Awareness* terhadap pencegahan akan timbulnya penyakit-penyakit pada organ toraks termasuk penyakit infeksi TBC yang masih problematik di Indonesia. Pada *platform website* tersebut berisi tentang informasi maupun kampanye untuk masyarakat dalam menghadapi serta menghindari penyakit infeksi tuberkulosis, serta utamanya menanamkan pemahaman akan pengertian dan waspada oleh masyarakat.

RINGKASAN

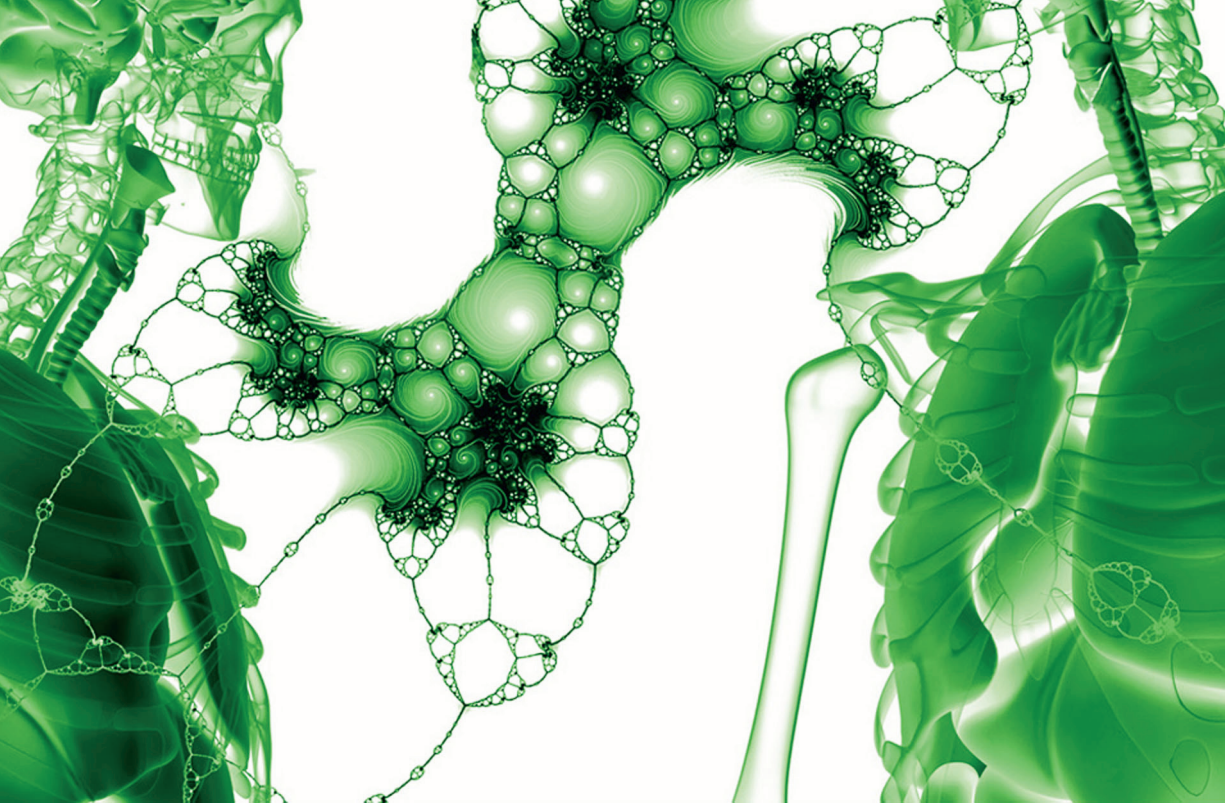
Tuberkulosis (TB) disebarkan melalui *droplet* nukleus yang ada di udara (*airborne infection*) atau penularan langsung melalui batuk yang tidak diproteksi yang berasal dari penderita TB (batuk, bersin, dan bicara), maka dari itu, dapat dilakukan dengan pemberian OAT (Obat Anti Tuberkulosis) atau injeksi Anti-TB. Terdapat berbagai macam regimen pengobatan TB yang biasanya memiliki fase inisial selama dua bulan dan diikuti oleh fase lanjutan selama 4–7 bulan. Atau dengan cara kedua berupa tindakan pembedahan ini dilakukan baik untuk tujuan diagnostik maupun kuratif. Terdapat tahapan atau strategi yang harus dilakukan untuk persiapan

pembedahan, yaitu pemberian regimen TB secara adekuat selama 2–3 bulan sebelum tindakan operatif.

Prinsip pembedahan ini adalah menyingkirkan beban *Mycobacterium* pada pasien yang terinfeksi aktif atau untuk mengobati proses jaringan paru yang terjadi akibat proses penyembuhan infeksi tuberkulosis. Perlu keterpaduan dalam usaha penanganan pemberantasan infeksi tuberkulosis di Indonesia. Selain penanganan sesuai indikasi medis seperti medikamentosa serta pembedahan juga diperlukan usaha dalam mengampayekan untuk mencegah terjadinya infeksi tuberkulosis berkolaborasi bersama dengan ahli paru di Indonesia. Mendukung usaha tersebut, *update* digitalisasi kesehatan bidang toraks oleh *platform Thorax Indonesia*, yang diinisiasi dokter ahli bedah toraks kardiak dan vaskular di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis.
- Puruhito. 2013. *Buku Ajar Primer Ilmu Bedah Toraks, Kardiak, dan Vaskular*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Deslauriers J, Shari Lynn Meyerson, Patterson A, Cooper JD . 2008. *Perason's Thoracic and Esophageal Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.
- Platform Digitalisasi Kesehatan Toraks Indonesia. 2019. Diakses dari: <https://www.thoraxindonesia.com/> pada 2 Maret 2019.



Bagian 6

Tuberkulosis di Bidang Anestesi

Manajemen Anestesi Perioperatif pada Pasien dengan Tuberkulosis

*Herdiani Sulistyono Putri, Lucky Andriyanto &
Prihatma Kriswidyatomo*

PENDAHULUAN

Tuberkulosis masih tetap sebagai salah satu penyakit menular yang paling umum di dunia. Tahun 2017, diperkirakan terdapat 10 juta kasus TB baru (rentang 9-11 juta) setara dengan 133 kasus (rentang 120–148) per 100.000 penduduk di dunia. Di Indonesia sendiri estimasi jumlah kasus TB tahun 2018 (data per Mei 2019). terdapat 842.000 kasus dengan sekitar 32% kasus belum melaporkan. WHO memperkirakan ada 23.000 kasus multi drug resistant (MDR) 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 TB, (perkiraan 2,4% dari kasus baru dan 13% dari pasien TB yang diobati sebelumnya), tetapi cakupan yang diobati baru sekitar 27,36% (Sub Direktorat Tuberkulosis Kemenkes RI, 2019).

Tingginya prevalensi TB di masyarakat memberikan dampak yang signifikan pada manajemen anestesi perioperatif. Dokter anestesi harus menghadapi beberapa tantangan saat memberikan pembiusan pada pasien dengan TB. Pasien dapat muncul gejala paru atau lainnya yang dapat memengaruhi untuk kelayakan baik operasi ataupun pembiusan. MDR memerlukan pengobatan jangka panjang dengan 4 sampai 5 obat yang mengakibatkan meningkatnya biaya dan juga menambah risiko efek samping terhadap organ tubuh lain. Dokter anestesi umumnya terlibat

dalam memberikan sedasi dan pembiusan untuk pasien TB dengan tindakan prosedur baik yang berhubungan dengan penyakit TB nya atau lainnya seperti trauma dan tindakan diagnostik. Risiko infeksi nosokomial terhadap dokter anestesi dan tenaga kesehatan lainnya di kamar operasi menjadi sangat tinggi apabila tidak didukung oleh sistem pengendalian infeksi rumah sakit yang memadai. Evaluasi dan persiapan pre-operatif yang menyeluruh sangat penting dilakukan oleh seorang dokter anestesi mengingat adanya interaksi obat serta efek samping obat TB dengan obat bius yang digunakan. Hal ini sangat berpengaruh terhadap pemilihan teknik pembiusan yang dipakai nantinya (Hiremath, Kurhekar and Kumar, 2016).

PATOFISIOLOGI

Mycobacterium tuberculosis menyebar melalui transmisi udara dalam bentuk tetesan kecil (*droplet*). Biasanya infeksi muncul apabila ada kontak yang berkepanjangan di lingkungan sekitar pasien. Bagaimanapun untuk menjadi sebuah infeksi TB perlu terpapar oleh beberapa bakteri. Karena tekanan oksigen yang cukup tinggi, maka area yang terkena infeksi utamanya adalah lobus atas paru-paru, membentuk fokus Ghon. Bakteri menyerang dan meniru sel di dalam makrofag, kemudian diikuti dengan respons yang dimediasi oleh sel-T, di mana dinding sel terinfeksi dan membentuk granuloma. Bakteri yang berada di dalam granuloma dapat menjadi aktif dan mengakibatkan timbulkan infeksi laten. Pada tahap ini, pasien akan asimtomatik tetapi mungkin dapat berespons positif pada tes kulit tuberkulin (Jackson and Thomas, 2013).

Usia pasien (di bawah 5 tahun), lama waktu terpapar (umumnya 1 tahun pertama) dan sistem imun tubuh yang memegang peranan penting progresivitas penyakit (Hiremath, Kurhekar and Kumar, 2016).

Pasien dapat mengalami hal-hal berikut sebagaimana yang telah dijelaskan (Jackson and Thomas, 2013).

1. Penyakit paru adalah gejala yang paling umum, dengan batuk berdarah dan batuk darah yang kronis. Pembesaran kelenjar getah bening dapat menyebabkan tekanan pada bronkial dengan *wheezing* yang terlokalisir, sedangkan penyebaran hematogen dapat menyebabkan infeksi paru yang meluas, yang dikenal dengan TB milier.
2. Gejala sekunder dari produksi sitokin proinflamasi sering terlihat. Hal ini termasuk demam, keringat di malam hari, penurunan berat badan, atau gagal tumbuh pada anak-anak.

3. Fenomena hipersensitif dapat muncul mengikuti aktivasi sel T. Kondisi ini seperti eritema nodosum, konjungtivitis *phlyctenular*, dan penyakit Poncet.
4. Penyakit ekstrapulmonar dapat bermanifestasi seperti infeksi di hampir semua organ tubuh. Contoh yang paling sering adalah limfadenitis (skrofula), tulang dan sendi, TB abdomen, serta meningitis.

MANAJEMEN ANESTESI PERIOPERATIF

Pasien yang ditemukan basil tahan asam yang positif adalah keadaan infeksius di mana setiap batuk atau bersin maka kuman infeksius akan tersembur keluar dan menular ke orang di sekitarnya. Keadaan ini akan memburuk pada kondisi immunokompresi dan keadaan stress yang dialami seseorang sebelum, selama, dan sesudah operasi. Persiapan operasi pada pasien TB dibagi atas beberapa jenis operasi dan kondisi infeksiusnya (Adam, Rsu and Medan, no date).

Terdapat 3 implikasi mayor yang harus diperhatikan oleh dokter anestesi sebagaimana yang telah dijelaskan oleh (Jackson and Thomas, 2013).

1. Kondisi pasien secara umum dan dampak penyakit TB pada fungsi organ.
2. Pengobatan yang diterima oleh pasien dan pertimbangan adanya potensial interaksi dengan obat bius.
3. Risiko penularan TB kepada tenaga kesehatan dan pasien lain.

Penilaian Pasien

Pasien dapat terlihat sedang sakit (akut), baik akibat dari TB atau infeksi lain. Atau pasien dalam kondisi sakit kronis, malnutrisi dan sering anemia. Penyakit paru kronis seperti bronkiektasis dan fibrosis muncul sebagai akibat dari TB lama. Riwayat penyakit secara keseluruhan, pemeriksaan fisik, dan laboratorium yang relevan sangat diperlukan sesuai dengan kondisi klinis pasien untuk menentukan disfungsi organ hingga sejauh mana (Jackson and Thomas, 2013). Pemeriksaan seperti kultur sputum, foto rontgen dada, tes faal paru, tes fungsi hati, dan analisis gas darah dapat dipertimbangkan. Pasien dengan TB aktif sebaiknya dilakukan pemeriksaan dalam ruangan dengan ventilasi tekanan negatif atau ruang isolasi untuk mencegah penyebaran infeksi melalui udara. Untuk pasien yang sedang

dalam pengobatan, pemeriksaan sputum BTA dalam 3 hari yang berbeda harus dalam keadaan negatif. Lebih baik dilakukan penundaan untuk operasi elektif hingga pasien bebas dari infeksi. Status nutrisi pasien, kadar hemoglobin (Hb), dan temperatur tubuh perlu dievaluasi serta didokumentasikan (Hiremath, Kurhekar and Kumar, 2016).

Interaksi Obat

Obat yang digunakan untuk pengobatan TB mungkin memiliki dampak terbesar pada pembiusan. Riwayat pengobatan termasuk detail pemakaian obat TB dan efeknya pada organ seperti hati (rifampisin), sistem saraf (INH dan *streptomycin*), hematologi (trombositopenia), serta ginjal (*ethambutol*) perlu diketahui sebelum operasi (Hiremath, Kurhekar and Kumar, 2016). Interaksi obat paling sering terjadi karena adanya perubahan farmakokinetik saat induksi karena enzim hati. Rifampisin yang paling sering mengakibatkan interaksi obat. Obat ini merupakan induksi poten terhadap sistem sitokrom P450, khususnya isoenzim 3A4, yang terlibat hampir 50% dalam metabolisme obat di hati. Hal ini mengakibatkan peningkatan metabolisme sehingga menyebabkan efek sub-terapeutik atau meningkatkan produksi racun metabolit. CYP3A4 juga ditemukan di usus kecil. Untuk alasan ini, obat oral lebih berpengaruh daripada yang diberikan secara intravena. Di sisi lain, INH adalah penghambat CYP450. Namun, karena efek diferensial pada isoenzim tertentu, kedua obat ini tidak kemudian saling bertentangan satu sama lain. Potensi untuk interaksi obat lebih lanjut diperparah ketika pasien juga mengambil pengobatan antiretroviral, khususnya protease inhibitor (Handlogten and Johnson, 2018).

Masalah ini ditunjukkan oleh Backman, Olkkola & Neuvonen, yakni midazolam oral diberikan kepada relawan yang sehat setelah lima hari *pre-treatment* dengan baik rifampisin atau plasebo. Mereka menyimpulkan bahwa “midazolam yang diberikan secara oral tidak efektif selama pengobatan rifampisin”. Ini memiliki implikasi yang jelas untuk penggunaan midazolam oral sebagai premedikasi *anxiolytic* pada pasien pada terapi antituberkulosa (Handlogten and Johnson, 2018).

Obat induksi

Pemulihan dari pengaruh obat induksi intravena terutama disebabkan oleh redistribusi. Terapi TB tidak mungkin memiliki efek pada dosis induksi

tunggal, namun peningkatan metabolisme mungkin penting dalam anestesi total intravena dengan potensi yang lebih besar untuk ambang kesadaran. Meskipun tidak ada bukti untuk mendukung hal ini, seseorang harus memperhatikan risiko ini dan mempertimbangkan penggunaan alat monitoring kedalaman anestesi pada pasien ini.

Anestesi lokal

Penggunaan obat anestesi lokal di area operasi cenderung efektif dan membantu untuk menghindari banyak interaksi obat lain dibandingkan dengan opioid. Peningkatan metabolisme dapat menyebabkan penurunan risiko toksisitas anestesi lokal.

Anestesi inhalasi

Halothane dimetabolisme melalui isoenzim CYP2E1 menjadi asam trifluoroasetat. Molekul ini memiliki potensi untuk bertindak sebagai haptan untuk memicu hepatitis dimediasi kekebalan tubuh. CYP2E1 diinduksi oleh INH. Dengan demikian pasien pada terapi TB berpotensi pada peningkatan risiko hepatitis halothane. Metabolisme minimal dari agen inhalasi yang baru membuat mereka menjadi pilihan yang lebih baik.

Obat pelumpuh otot

Efek *suxamethonium* tidak berubah kecuali ada disfungsi hati yang diakibatkan penurunan tingkat pseudo-cholinesterase. Demikian pula *cisatracurium* (metabolisme organ independen) dan *pancuronium* (ekskresi ginjal) minimal dipengaruhi oleh terapi TB. Meskipun tidak ada percobaan secara khusus melihat interaksi dengan pengobatan TB, telah ditunjukkan bahwa efek vekuronium memanjang dengan cimetidine dan dipersingkat oleh induksi enzim fenitoin. Rocuronium kurang terpengaruh, tetapi resistansi terhadap blokade otot telah ditunjukkan dengan *carbamazepine*. *Streptomycin* dapat mempotensiasi efek dari agen non-depol. Oleh karena itu, pelumpuh otot non-depol harus dititiasi, dengan evaluasi menggunakan alat stimulator saraf.

Analgetik

Metabolisme morfin dominan melibatkan tahap II reaksi melalui UDP-glucuronosyltransferase, tetapi TB tampaknya memberikan efek. Hilangnya efek analgesik morfin oral telah ditunjukkan pada riwayat penggunaan rifampisin. Fentanil dan alfentanil keduanya dimetabolisme secara ekstensif oleh CYP450 3A4 sehingga kedua obat ini menunjukkan potensi untuk durasi yang lebih singkat. Yang menarik adalah metabolisme kodein. Efek analgesik dari kodein dimediasi melalui metabolisme untuk morfin melalui CYP450 2D6. Di satu sisi, mungkin diharapkan efek analgesik yang lebih besar setelah induksi enzim. Namun, untuk zat non aktif *norcodeine* juga dimetabolisme melalui isoenzim 3A4, yang mengakibatkan penurunan efek secara keseluruhan. Efek tramadol tidak berubah. Dari obat antiinflamasi nonsteroid, efek diklofenak menurun dengan rifampisin, sedangkan ibuprofen tidak berubah, menjadikannya pilihan yang lebih aman. Dosis analgetik sebaiknya dititirasi dan dilakukan **monitoring** untuk mengetahui efeknya.

Oleh karena itu, pemilihan jenis obat anestesi tergantung pada pasien, prosedur, dan tingkat keparahan penyakit. Anestesi regional sering disukai pada pasien dengan penyakit paru kronis dan untuk menghindari potensi interaksi dengan obat. Namun, hal ini tidak mungkin dilakukan untuk beberapa kasus. Obat anestesi harus disesuaikan dengan interaksi obat TB dan dipantau efek serta manfaatnya. Obat hepatotoksik harus dihindari penggunaannya (Handlogten and Johnson, 2018).

Tabel 33.1 Efek pengobatan TB terhadap berbagai obat anestesi

Jenis Obat	Efek pengobatan TB	Rekomendasi
Obat induksi anestesi	Tidak berubah	Hati-hati risiko pasien tetap sadar dengan anestesi intravena total (diperlukan dosis lebih besar)
Obat inhalasi anestesi	Meningkatkan risiko hepatitis halothane	Jenis obat inhalasi baru lebih disukai
Anestesi lokal	Tidak berubah	Berguna untuk menghindari anestesi umum dan opioid
Obat pelumpuh otot	Meningkatkan metabolisme rocuronium dan vekuronium	Titirasi dan monitor respons pasien menggunakan stimulator saraf
Opioid	Meningkatkan metabolisme, membutuhkan dosis pemberian yang lebih sering	Titirasi efeknya, penggunaan teknik regional dan <i>patient-controlled analgesia</i> lebih direkomendasikan

(Jackson and Thomas, 2013)

Kasus elektif sebaiknya dilakukan apabila pasien sudah tidak infeksius. *Guideline* dari American Society of Anesthesiologists (ASA) menyatakan apabila pasien telah mendapat pengobatan selama 2-3 minggu, secara klinis membaik dan pemeriksaan sputum pada 3 hari yang berbeda dinyatakan negatif, baru dapat dikerjakan kasus elektif (The World Health Organization Europe, 2014).

Operasi elektif sebaiknya dijadwalkan sebagai operasi di ronde terakhir dalam hari tersebut agar tidak mengontaminasi operasi yang lain. Pasien sebaiknya ditransfer dengan menggunakan masker N95 dan langsung dimasukkan ke dalam ruang operasi, tidak menunggu di ruang premedikasi atau area tunggu pasien di mana dapat terpapar dengan pasien yang lain (The World Health Organization Europe, 2014).

Alur di dalam kamar operasi diminimalisasi hanya untuk staf yang diperlukan. Semua staf menggunakan masker N95, khususnya untuk prosedur dengan risiko tinggi seperti intubasi dan bronkoskopi. Dokter anestesi harus memberikan obat induksi yang adekuat dengan pelumpeh otot supaya pasien tidak batuk saat dilakukan intubasi (The World Health Organization Europe, 2014).

Idealnya, pasien berada di ruang pulih sadar tersendiri dan tidak bercampur dengan pasien lain. Atau sebagai alternatif, kamar operasi berfungsi sebagai ruang pulih sadar sebelum pasien langsung ditransfer ke ruang rawat inap sebelumnya. Masker N95 harus segera dipasang ketika pasien sudah tidak memerlukan manajemen pembebasan jalan napas atas. Masker N95 sebaiknya tidak digunakan bila pasien dalam kondisi hipoksia atau sesak napas. Masker dengan tipe ventur besar dapat digunakan dengan tambahan oksigen pada pasien ini (The World Health Organization Europe, 2014).

KOMPLIKASI

Komplikasi yang sering terjadi pasca operasi seperti pneumonia, bronkospasme, atelektasis, hipoksemia, sampai gagal napas yang memerlukan ventilator mekanik jangka panjang. Risiko terjadinya komplikasi paru tertinggi ada pada pasien-pasien yang menjalani pembedahan kardiak, pembedahan toraks, dan abdominal bagian atas dengan komplikasi yang dilaporkan sebesar 9% sampai 76%. Pada pasien yang menjalani pembedahan abdomen bawah dan pelvis bervariasi antara 2% sampai 5% dan pada prosedur pembedahan di ekstremitas kurang 1–3% ketika operasi non elektif (Adam, Rsu and Medan, no date).

PENDEKATAN YANG BERPUSAT PADA PASIEN

Pembedahan adalah langkah yang sangat serius untuk pasien dengan TB, khususnya bagi mereka dengan M/XDR-TB, mengingat sejarah penyakit mereka yang panjang dan sulit diobati. Bagi banyak pasien ini, penyakit mereka akan terlalu luas dan ditandai dengan kerusakan paru dan/atau fungsi paru yang terlalu jelek, membuat mereka tidak cocok untuk operasi. Selain itu, setiap operasi dapat berbahaya dan membawa risiko tertentu. Oleh karena itu, penting untuk mendiskusikan secara individual dengan setiap pasien dan keluarganya semua rincian tentang operasi yang direncanakan dan untuk melakukan semua pemeriksaan dan perawatan praoperasi yang diperlukan. (The World Health Organization Europe, 2014).

Langkah berikut sangat penting

1. Diskusi yang komprehensif dan terbuka harus dilakukan dengan pasien dan keluarga mereka tentang sifat TB mereka dan perlunya intervensi bedah, serta risiko dan manfaat operasi, dan prognosis jangka pendek dan panjang dengan dan tanpa intervensi bedah. Kemungkinan komplikasi dalam hal anestesi dan operasi harus dibahas dengan semua pasien dan kerabat mereka. Persetujuan untuk pembedahan dan anestesi harus diperoleh untuk semua pasien yang menjalani operasi.
2. Pemeriksaan pra operasi berikut perlu dilakukan: analisis darah lengkap, tes biokimia (hati dan ginjal, gula darah, elektrolit dan koagulasi), pengujian HIV, sputum-smear mikroskop, pengujian kultur sputum, X-ray dada dan CT-scan, dan bronkoskopi serat optik (untuk menyingkirkan TB endobronkial, penyakit kontralateral, dan keganasan).
3. Cadangan kardiorespirasi pasien harus dievaluasi dengan cermat berdasarkan uji fungsi paru: pletismografi tubuh (untuk mengevaluasi kapasitas vital, volume ekspirasi paksa dalam satu detik dan difusi paru), elektrokardiogram dan *echocardiogram* (untuk menyingkirkan gagal jantung dan hipertensi pulmoner), skintigrafi paru perfusi (pada pasien dengan hasil spirometrik marginal dan difusi dari paru), analisis gas darah arteri, dan konsultasi kardiologi rutin.
4. Penilaian gizi (indeks massa tubuh) harus dilakukan untuk memastikan pasien dapat mentolerir dan pulih dari operasi.
5. Jalan napas harus dibersihkan: latihan pernapasan, drainase postural dan inhalasi aerosol rutin harus dilakukan, atau nebulizer bronkodilator dan antibiotik digunakan.

6. Pasien harus berhenti merokok (The World Health Organization Europe, 2014).

RINGKASAN

TB adalah masalah umum, terutama dengan munculnya HIV. Ini memiliki implikasi yang signifikan bagi para dokter anestesi. Potensi termasuk interaksi obat adalah penting dan harus dipikirkan. Transmisi TB kepada pasien lain, staf di kamar operasi dan ahli anestesi berpotensi bahaya, serta tindakan aktif pencegahan harus diambil untuk mencegah penularan tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, F. R. H., Rsu, M. and Medan, P. (no date) 'PARU Alwinskyah Abidin , E . N Keliat , Herlina M . Sitorus Divisi Pulmonologi dan Alergi Immunologi Departemen Penyakit Dalam', pp. 1–19.
- Handlogten, K. S. and Johnson, R. L. (2018) *Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease, 7th ed, Anesthesia & Analgesia*. doi: 10.1213/ane.0000000000003539.
- Hiremath, V. R., Kurhekar, P. M. and Kumar, D. (2016) 'Anaesthetic Management in the Patient with Pulmonary Tuberculosis', *International Journal of Contemporary Medical Research*, 3(3), pp. 2454–7379.
- Jackson, T. A. and Thomas, J. M. (2013) 'Tuberculosis: The implications for anaesthesia', *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 19(6), pp. 301–305. doi: 10.1080/22201173.2013.10872945.
- Sub Direktorat Tuberkulosis Kemenkes RI (2019) 'Situasi TBC di Indonesia', *subdit TBC*, 2018.
- The World Health Organization Europe (2014) 'The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB', pp. 1–17. doi: 10.1016/S0042-207X(00)00225-6.

Manajemen Pasien Kritis dengan Tuberkulosis

Lucky Andriyanto & Prihatma Kriswidyatomo

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan yang menjadi tantangan global. Morbiditas TB juga semakin meningkat seiring peningkatan migrasi penduduk, infeksi HIV/AIDS, resistansi obat, dan immunosupresi iatrogenik. Tuberkulosis merupakan salah satu dari 10 penyebab kematian terbanyak akibat penyakit di dunia selain itu TB juga merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi akibat agen infeksi tunggal (WHO, 2019). Secara global diperkirakan 1,7 juta jiwa menderita tuberkulosis, sebagian besarnya adalah penderita dewasa dengan perbandingan laki-laki dibandingkan perempuan adalah 2:1 (WHO, 2019). Indonesia menjadi salah satu negara dengan beban *tuberculosis* yang terbesar di antara negara yaitu mencapai 8%. Insiden tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2017 mencapai 319 per 100.000 penduduk dengan angka kematian mencapai 40 per 100.000 penduduk (RI, 2019).

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi kronis yang dapat manifes secara akut. Bentuk TB akut yang paling sering adalah TB pulmoner, milier, dan meningeal. TB pulmoner dan milier dapat memicu terjadinya akut hipoksia sampai gagal napas akut, TB pada sistem saraf pusat akan menyebabkan terjadinya gangguan kesadaran sampai koma (Rollaz *et al.*, 2015). Manifestasi akut TB abdomen dapat berupa peritonitis, obstruksi atau

perforasi organ berongga (Jacob *et al.*, 2009). Pasien dengan manifestasi akut TB mungkin memerlukan perawatan intensif di *intensive care unit* (ICU). Uraian berikut ini akan membahas tentang manajemen pasien tuberkulosis yang memerlukan tindakan perawatan intensif (RI, 2019).

Indikasi Perawatan Intensif Pada Pasien dengan Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Terapi obat antituberkulosis (OAT) memberikan hasil yang baik, namun jumlah pasien TB (Tuberkulosis) yang memerlukan perawatan di ICU masih tinggi yaitu antara 1–3% dari pasien TB yang dirawat di rumah sakit dengan angka kematian yang juga masih tinggi yaitu mencapai 22,4–65,7% (Erbes *et al.*, 2006; Duro *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2010).

Pasien TB yang dirawat di ICU karena memerlukan monitoring intensif dan terapi suportif gagal organ. Indikasi perawatan intensif pada pasien TB yang terbanyak adalah terjadinya gagal napas yaitu > 90% kasus (Silva *et al.*, 2010). Gangguan neurologis, syok sepsis, gagal ginjal akut, dan gagal organ multipel juga menjadi penyebab pasien TB memerlukan perawatan intensif (Zahar *et al.*, 2001; Duro *et al.*, 2017).

Sebagian besar pasien tersebut menderita banyak komorbiditas, di antaranya adalah HIV/AIDS yaitu mencapai 68,7% dan 40% pada wilayah *high burden* TB dan *low burden* TB (Silva *et al.*, 2010; Zahar *et al.*, 2001). Beberapa studi menunjukkan bahwa kejadian *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) pada pasien TB yang dirawat di ICU dapat mencapai 12–60% (Silva *et al.*,

Tabel 34.1 Indikasi perawatan intensif pada pasien dengan tuberkulosis

Indikasi perawatan intensif pada pasien dengan tuberkulosis
<ul style="list-style-type: none"> • Gagal napas akut • Gagal ginjal • Gangguan fungsi saraf pusat • Syok atau syok sepsis • Gagal organ multipel • Ketoasidosis diabetik • Delirium • Status epileptikus refrakter • Gangguan keseimbangan elektrolit berat • Efek samping OAT • Monitoring pasca operasi

(Passi & Buckley, 2018)

2012). Pasien TB yang mengalami gangguan fungsi liver mencapai 65%, 12,1% menderita pankreatitis kronis, dan 8,6% menderita gagal ginjal kronis (Hagan & Nathani, 2013). Pasien tuberkulosis yang dirawat di ICU juga sering mengalami komplikasi terkait perawatan intensif di antaranya pneumonia nosokomial yang dapat mencapai 65%, pneumothorax 13%, gagal ginjal akut 12,1%, dan gagal organ multipel 3,4% (Hagan & Nathani, 2013).

Diagnosis tuberkulosis ditegakkan bila secara klinis pasien memenuhi kriteria TB menurut World Health Organization (WHO), didapatkan nilai positif pada pemeriksaan *acid-fast smear* spesimen atau didapatkan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* pada biakan spesimen. Pemeriksaan radiologis pasien TB pulmoner aktif menunjukkan gambaran infiltrat, fibrosis, kalsifikasi, dan kavitas pada foto toraks, sedangkan pada pemeriksaan CT-scan toraks adanya gambaran nodul non kalsifikasi juga masuk dalam kriteria diagnosis TB (Hagan & Nathani, 2013).

Penegakan diagnosis tuberkulosis pada pasien yang dirawat di ICU lebih sulit dilakukan. Diagnosis TB terutama berdasarkan pada pemeriksaan klinis dan radiologis karena pemeriksaan kultur spesimen membutuhkan waktu yang cukup lama yaitu sekitar 6–8 minggu. Pada pasien dengan TB ekstra pulmoner penegakan diagnosis melalui pemeriksaan biakan spesimen juga sulit dilakukan karena terkendala sulitnya mendapatkan spesimen pemeriksaan (Silva, Gazzana, & Roth Dalcin, 2012).

Dilain pihak pemeriksaan radiologis pada pasien TB yang dirawat di ICU sering salah diinterpretasikan karena banyak pasien tersebut juga mengalami pneumonia yang berat dan ARDS. Foto thorax pasien TB juga dapat salah diinterpretasikan sebagai gagal jantung kongestif (Silva et al., 2012). Beberapa studi menunjukkan gambaran foto toraks tipikal TB pulmoner jarang didapatkan pada pasien TB di ICU, yaitu hanya 23,5% yang mengarah pada diagnosis TB. Gambaran foto toraks yang paling sering didapatkan pada pasien TB yang dirawat di ICU adalah konsolidasi, ARDS, dan infiltrat noduler pada parenkim paru (Tabarsi et al., 2015) (Wu et al., 2009). Pemeriksaan CT-scan toraks pada pasien TB yang dirawat di ICU menunjukkan gambaran yang paling sering adalah ARDS diikuti dengan gambaran infiltrat noduler pada parenkim paru, kavitas, konsolidasi, infiltrate interstisial, massa kalsifikasi noduler, opasitas ground-glass, dan efusi pleura (Tabarsi et al., 2015).

Beberapa pasien sudah ditegakkan diagnosis TB sebelum masuk unit perawatan intensif, namun terkait dengan sulitnya diagnosis TB pada pasien kritis maka tingkat kecurigaan yang tinggi harus dipertahankan

pada pasien yang telah melakukan kontak dekat dengan orang yang positif TB, atau di mana terdapat faktor risiko spesifik (Tabel 34.2). Meskipun manifestasi TB terbanyak pada pasien yang dirawat di ICU adalah TB pulmoner, klinisi juga harus mempertimbangkan kemungkinan adanya manifestasi TB ekstra pulmoner (Passi & Buckley, 2018).

Angka kematian pasien dengan tuberkulosis yang di ICU masih tinggi dibandingkan dengan angka kematian pasien tuberkulosis di rumah sakit yaitu mencapai 20–70% (Lin et al., 2009; Silva et al., 2010; Lanoix et al., 2014; Balkema et al., 2014). Mortalitas gagal napas akut sekunder akibat pneumonia tuberkulosis secara signifikan lebih tinggi daripada kegagalan pernapasan akut

Tabel 34.2 Indikasi perawatan intensif pada pasien dengan tuberkulosis

Individu dengan risiko tinggi tuberkulosis : faktor prediksi peningkatan risiko menderita atau tertular tuberkulosis

- Kontak TBC
 - *Immunocompromised*
 - Pasien dari negara dengan insiden TB yang tinggi > 40 per 100.000 penduduk
 - Kelompok yang tidak diinginkan:
 - o Tuna wisma
 - o Penyalahgunaan zat/narkoba
 - o Migran yang rentan
 - o Anak-anak di layanan perawatan
-

(Passi & Buckley, 2018)

Tabel 34.3 Faktor prediktor mortalitas pasien dengan tuberkulosis yang dirawat di ICU

Faktor prediktor mortalitas pasien dengan tuberkulosis yang dirawat di ICU

- ARDS
 - Gagal organ multipel
 - Sepsis
 - *Ventilator associated Pneumonia*
 - Infeksi lain
 - Ventilasi mekanik
 - Obat vasoaktif
 - *Renal replacement therapy*
 - Skor *sequential organ failure assessment (SOFA)* tinggi
 - Penundaan terapi (> 30 hari)
-

Sumber: (Passi & Buckley, 2018)

akibat pneumonia non-TB dan lebih mirip dengan mortalitas akibat ARDS (Lin et al., 2009). Prediktor mortalitas pasien TB yang di rawat di ICU ditunjukkan pada Tabel 3. Prediktor tingginya angka mortalitas yang lain adalah rendahnya kadar CD₄ pada pasien HIV, TB milier, Skor acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) yang tinggi, pankreatitis, limfopaenia, hiproteinaemia, dan Glasgow coma scores yang rendah (Erbes et al., 2006; Valade et al., 2012; Balkema et al., 2014; Lanoix et al., 2014).

Masalah Terkait Terapi Tuberkulosis di ICU

Terapi tuberkulosis yang adekuat sangat berpengaruh pada kesembuhan pasien. Di lain pihak, pasien TB (Tuberkulosis) yang dirawat di ICU seringkali mengalami gangguan fungsi sistem pencernaan yang menyebabkan absorpsi dan bioavailabilitas OAT tidak reliabel. Rendahnya kadar serum obat berkaitan dengan terjadinya berbagai efek yang tidak diinginkan seperti obat seperti kegagalan terapi, kekambuhan, resistansi obat, atau kematian. Rendahnya kadar albumin yang sering terjadi pada pasien yang dirawat di ICU juga akan memengaruhi gangguan absorpsi obat dan kadar rimfapisin dan *ethambutol* dalam darah (Silva et al., 2012; Hagan & Nathani, 2013).

Tabel 34.4 Panduan pemberian OAT pada pasien terkait dengan hepatotoksitas dan nefrotoksitas

Panduan pemberian OAT pada pasien terkait dengan hepatotoksitas dan nefrotoksitas

- **Hepatotoksitas :**
 - o Periksa ALT sebelum pemberian OAT
 - o Periksa ALT pada hari ke 14 dan 28
 - o Peningkatan ALT > 3x nilai normal regimen alternatif harus diberikan
 - o Peningkatan ALT > 3x nilai normal pemberian rimfapisin, isoniazid dan piranzinamid harus dihentikan
 - **Nefrotoksitas:**
 - o Periksa urea dan elektrolit, perkiraan laju filtrasi glomerulus, kreatinin sebelum memulai pemberian OAT
 - o Bila kliren kreatinin < 30 ml/min
 - Isoniazid 300 mg/hari
 - Rimfapisin < 50 kg : 450 mg/hari; > 50 kg : 600 mg/hari
 - Pyranzinamide 25–30 mg / kg (3 kali seminggu)
 - Ethambutol 15–25 mg/kg (3 kali seminggu)
-

(Passi & Buckley, 2018)

Terapi anti tuberkulosis termasuk obat rimfapisin dan isoniazid yang tidak tepat akan meningkatkan angka mortalitas pasien TB, namun obat rimfapisin, isoniazid, dan piranzinamid mempunyai efek samping hepatotoksik. Pasien TB yang mendapat OAT harus dilakukan pemeriksaan *alanine aminotransferase* (ALT/SGPT) pada saat terjadinya puncak insiden gangguan liver akibat OAT yaitu pada hari ke-14 dan 28. Regimen alternatif harus diberikan pada pasien dengan gangguan liver dan peningkatan nilai ALT lebih dari tiga kali diatas batas atas normal. Peningkatan nilai ALT lebih dari lima kali batas atas normal pemberian rimfapisin, isoniazid, dan piranzinamid harus dihentikan (Passi & Buckley, 2018; Hagan & Nathani, 2013).

Pirazinamid dan *ethambutol* secara signifikan di ekskresi lewat ginjal maka fungsi ginjal harus diperiksa sebelum terapi diberikan. Pemberian kedua obat tersebut pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (kliren kreatinin < 30 ml/menit) harus dilakukan penyesuaian dosis, sedangkan regimen standar masih bisa dilanjutkan. Panduan terapi OAT pada pasien yang menjalani *continuous renal replacement* belum disepakati (Passi & Buckley, 2018), (Hagan & Nathani, 2013).

Tuberkulosis spesifik organ

Pasien tuberkulosis pulmoner dapat mengalami gagal pernapasan dan memerlukan perawatan di ICU. Keterlambatan terapi TB yang adekuat pada pasien yang dirawat di ICU akibat kesulitan mendiagnosis TB menyebabkan terjadinya gagal multi organ yang progresif (Hagan & Nathani, 2013). Reaksi *pro inflammatory* yang intensif terhadap kerusakan membran kapiler alveolar akibat *M. Tuberculosis* menyebabkan terjadinya peningkatan air ekstraseluler di paru yang mengakibatkan terjadinya *ventilation-perfusion mismatch* dan peningkatan gradien alveolar-arteri. Granuloma interstisial dan *obliterative endarteritis* juga memperberat terjadinya gagal pernapasan akut. Pada kasus yang lanjut terjadi kerusakan ruang alveoli akibat granuloma kaseosa dan lesi fibrokavitas. Secara klinis pasien gagal napas akibat TB manifestasinya mirip dengan ARDS (Otu *et al.*, 2018).

Komplikasi yang sering terjadi pada pasien dengan TB pulmoner diantaranya adalah infeksi bakterial, perdarahan pulmoner, efusi pleura, empiema, dan pneumotoraks. Pasien TB kondisi immunosupresi dan infeksi HIV menyebabkan pasien TB paru sangat rentan mengalami infeksi nosokomial. *Ventilator associated pneumonia* (VAP) dapat terjadi pada 2/3

pasien. Pneumotoraks dilaporkan terjadi pada 13,8% dari pasien TB yang dirawat di ICU yang sebagian besarnya terjadi selama pasien mendapatkan terapi ventilasi mekanik. Hemoptisis masif (> 200 ml batuk darah/24 jam) juga merupakan komplikasi yang sering terjadi pada fase akut dan pasca infeksi TB. Hemoptisis terjadi karena nekrosis dinding vaskuler yang menempel pada ulkus bronkial atau limfonodi yang mengalami proses kaseosa. Komplikasi jangka panjang TB pulmoner di antaranya insufisiensi respirasi kronis akibat fibrosis paru dan lesi kavitas yang ekstensif (Otu *et al.*, 2018).

Tuberkulosis milier adalah bentuk infeksi TB yang menyebar secara hematogen ke berbagai organ dari situs infeksi lokal. Kondisi yang menjadi faktor predisposisi diantaranya adalah diabetes, penggunaan obat steroid, kondisi immunosupresi terkait dengan infeksi HIV atau akibat sebab iatrogenik. Pasien dengan TB milier lebih mudah mengalami ARDS dibandingkan dengan pasien yang hanya menderita TB paru. TB milier jarang memberat menjadi kondisi syok septik dengan manifestasi gagal organ multiple (*Landouzy septicaemia*) yang biasanya terkait dengan infeksi HIV dan terapi antibodi monoklonal pada terapi rheumatoid. Namun, beberapa kasus juga terjadi pada pasien tanpa ada faktor risiko yang jelas. Gagal organ multipel diketahui menjadi penyebab kematian tertinggi pada pasien dengan TB milier. TB milier juga dapat terkait dengan insufisiensi adrenal yang dapat terkait dengan kejadian hipotensi refrakter dan hiponatremia (Hagan & Nathani, 2013).

Patologi sistem saraf pusat terkait dengan tuberkulosis antara lain delirium, meningitis TB, tuberkuloma otak, medula spinalis, dan *stroke*. Meningitis TB adalah gangguan yang paling sering akibat TB di sistem saraf pusat dan sering merupakan komplikasi dari TB milier. Meningitis TB sering terjadi pada anak usia 0,5–5 tahun dan pasien pengidap HIV. Angka kematian meningitis cukup tinggi hingga mencapai 25% dan sekitar setengah pasien meningitis TB yang selamat menderita gangguan neurologis menetap. Infeksi TB pada meningen dan parenkim otak terjadi melalui penyebaran hematologis *M. tuberculosis* dengan penetrasi sekunder ke ruang *subarachnoid*. Area yang sering terinfeksi adalah meningen dan ruang *subarachnoid* infratentorial (Hagan & Nathani, 2013; Passi & Buckley, 2018; Out *et al.*, 2018).

Gejala awal meningitis TB sering tidak spesifik misalnya nyeri kepala, lemah lesu, mual, dan terjadi dalam fase sub akut (2–4 minggu). Agitasi adalah gejala yang sering terjadi pada iritasi meningeal tapi tidak konsisten terjadi. Gangguan saraf kranial terutama *n. abducens* terjadi pada sepertiga

pasien. Sesuai tingkat gangguan kesadaran, adanya defisit neurologis lokal dan faktor lain seperti kejang dan *meningism* berkaitan dengan tingginya angka kematian. Diagnosis meningitis TB memerlukan ketajaman evaluasi klinis dan kecurigaan tinggi pada pasien dengan faktor risiko. Pemeriksaan funduskopi didapatkan papil odema atau neovaskularisasi. Analisis cairan serebro spinal didapatkan peningkatan hitung sel yang didominasi oleh sel limfositik, peningkatan protein (0,5–3 g/L), dan turun nya kadar gula (<50%). Namun pada pasien dengan infeksi HIV bisa didapatkan gambaran hitung sel yang rendah dengan dominasi polimorfonuklear dan kadar gula yang rendah. Hal ini sering disalah diagnosiskan dengan meningitis *cryptococcal*. Pemeriksaan CT-scan atau MRI dapat didapatkan gambaran hidrosefalus atau tuberkuloma pada otak atau medula spinalis. Pemeriksaan pengecatan Ziehl Neelsen memerlukan jumlah sampel cairan serebrospinalis yang besar yaitu sampai 10 ml namun sensitivitasnya rendah (10–60%), tergantung kapabilitas laboratoriumnya (Otu *et al.*, 2018; Passi & Buckley, 2018).

Selain terapi (obat antituberkulosis) OAT, pemberian steroid (*dexamethasone* atau prednisolon) direkomendasikan dan terbukti memperbaiki angka mortalitas pada pasien dengan meningitis TB. Durasi terapi steroid biasanya berlangsung selama dua bulan dengan proses penyapihan dalam periode tersebut. Intervensi bedah saraf mungkin diperlukan untuk evakuasi tuberkuloma pada parenkim otak. Manajemen konservatif hidrosepalus non komunikan pada meningitis TB dapat dilakukan dengan pemberian diuretik azetasolamid namun pada sebagian pasien diperlukan evakuasi berulang cairan serebrospinal melalui lumbar pungsi atau pemasangan drainase ventrikel. Terapi intensif pada pasien meningitis TB diantaranya adalah bantuan ventilasi mekanik, kontrol suhu, rumatan kardiovaskuler dan kontrol glukosa. Asam valproat dapat digunakan sebagai terapi anti kejang pada meningitis TB namun harus diperhatikan efek sampingnya berupa risiko cedera liver terinduksi asam valproat (Otu *et al.*, 2018; Hagan & Nathani, 2013).

Pengendalian Transmisi dan Infeksi Tuberkulosis di ICU

Kemungkinan transmisi tuberkulosis pada pasien lain yang dirawat di ICU dan pada staf ICU harus dipertimbangkan. *M tuberculosis* adalah bakteri aerob, non-spora, dan tumbuh lambat serta resistan terhadap kondisi lingkungan yang buruk. Manusia adalah satu-satunya reservoir untuk *M. tuberculosis*, dan penyebarannya didominasi oleh *droplet* yang keluar dari

pasien dengan TB paru saat berbicara, bersin, atau batuk. *M. tuberculosis* yang terkandung dalam droplet dapat tetap mengudara selama berjam-jam. TB jarang ditularkan melalui pencernaan, inokulasi, atau transmisi vertikal ibu pada bayinya (Otu *et al.*, 2018).

Tata laksana pengendalian transmisi tuberkulosis di ICU dibagi dalam tiga kelompok sebagai berikut.

1. Tata laksana administratif yang meliputi penelitian awal, diagnosis, dan terapi adekuat serta isolasi pasien yang dicurigai menderita TB (Otu *et al.*, 2018).
2. Tata laksana pengendalian lingkungan yang meliputi pengendalian ruang perawatan isolasi dengan tekanan negatif dan penggunaan filter udara partikulat efisiensi tinggi (*High Efficiency Particulate Air/HEPA*) (Otu *et al.*, 2018).
3. Tata laksana perlindungan pernapasan yaitu penggunaan masker N95 oleh tim perawatan kesehatan. Masker harus dikenakan saat menangani sekresi pernapasan, intubasi, atau ekstubasi. Pasien dengan pernapasan spontan harus mengenakan masker bedah saat meninggalkan ruang isolasi (Otu *et al.*, 2018).

Oleh karena itu, dalam manajemen pasien di ICU terutama di daerah endemis, kecurigaan klinis yang tinggi seorang *intensivist* terhadap TB adalah wajib. Pemeriksaan mikroskopik bakteri tahan asam (BTA) dan kultur untuk sekresi pernapasan pada kasus yang dicurigai TB harus dilakukan. Semua kasus yang dicurigai harus ditempatkan di ruang tekanan negatif, dan tindakan pencegahan pernapasan harus dilaksanakan. Pengisapan sekresi endotrakeal dengan sistem tertutup harus digunakan dan filter bakteri harus dipasang pada pipa ekspirasi ventilator (Silva *et al.*, 2012; Otu *et al.*, 2018).

Penurunan isolasi dapat dilakukan bila tiga kali berturut-turut pemeriksaan mikroskop BTA hasilnya negatif. Secara pragmatis, de-isolasi dapat dipertimbangkan setelah dua minggu pemberian OAT, namun pasien diabetes, pasien dengan resistansi obat dapat BTA positif lebih lama dan mungkin memerlukan masa isolasi yang lebih lama. Disinfeksi ruangan tingkat tinggi (termasuk sinar ultraviolet) direkomendasikan untuk dekontaminasi lingkungan yang memadai. Kasus yang dicurigai atau dikonfirmasi harus dilaporkan ke dinas kesehatan dan pelacakan kontak aktif anggota rumah tangga dilakukan (Otu *et al.*, 2018).

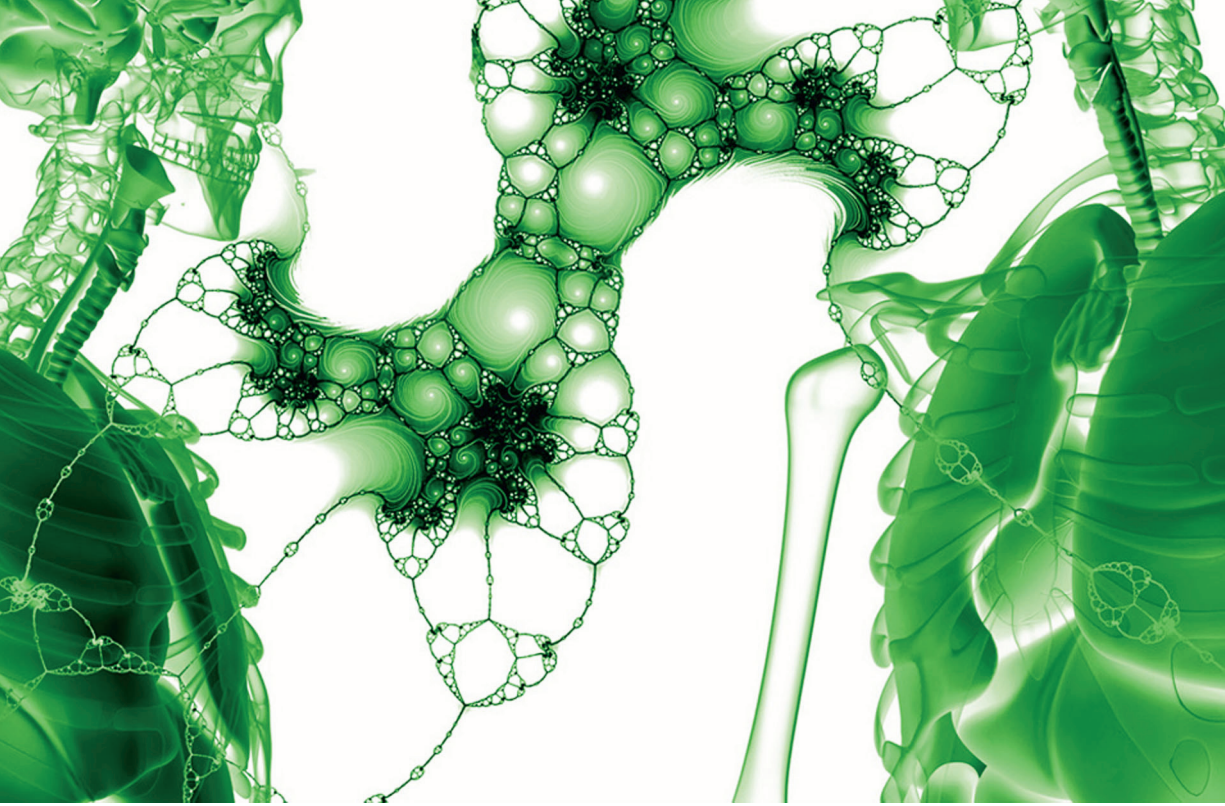
RINGKASAN

Tuberkulosis masih menjadi masalah global dengan proporsi yang sangat besar dengan ditunjang meningkatnya kasus infeksi HIV, migrasi, resistansi obat, dan imunosupresi iatrogenik. Pasien TB memerlukan perawatan intensif terutama karena terjadinya gagal pernapasan, gangguan kesadaran atau gagal organ multipel akibat infeksi TB atau komplikasi terapi TB. Angka kematian pasien dengan tuberkulosis yang dirawat di ICU masih tinggi dan faktor prediktornya antara lain adanya gagal napas dan penggunaan ventilasi mekanik, ARDS, gagal organ multipel dan sepsis. Patologi TB yang sering terjadi pada pasien yang dirawat di ICU diantaranya adalah TB pulmoner, TB milier, dan meningitis TB. Langkah-langkah pencegahan infeksi TB sangat penting dan memerlukan program terintegrasi dalam manajemen perawatan pasien di ICU.

DAFTAR PUSTAKA

- Balkema, C., Irusen, E., Taljaard, J., & Koegelenberg, C. (2014). Tuberculosis in the intensive care unit: a prospective observational study. *Int J Tuberc Lung Dis*, 18(7), 824-830.
- Duro, R., Dias, P., Ferreira, A., Xerinda, S., Alves, C., Sarmiento, A., & Campos dos Santos, L. (2017). Severe Tuberculosis Requiring Intensive Care: A Descriptive Analysis. *Critical Care Research and Practice*, 2017.
- Erbes, R., Oettel, K., Raffenberg, M., Mauch, H., Schmidt-Ioanas, M., & Lode, H. (2006). Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur Respir J*, 27, 1223-1228.
- Hagan, G., & Nathani, N. (2013). Clinical review: Tuberculosis on the intensive care unit. *Critical Care* 2013, 17:240, 17(240), 1-10.
- Jacob, J., Mehta, A., & Leonard, M. (2009). Acute Forms of Tuberculosis in Adults. *The American Journal of Medicine*, 122(1), 12-17.
- Lanoix, J., Gaudry, S., Flicoteaux, R., Ruimy, R., & Wolff, M. (2014). Tuberculosis in the intensive care unit: a descriptive analysis in a low-burden country. *Int J Tuberc Lung Dis*, 18(5), 581-587.
- Lin, S., Wang, T., Liu, W., Chang, C., Lin, H., Liu, C., . . . Kuo, H. (2009). Predictive factors for mortality among non-HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis and respiratory failure S-M. *Int J Tuberc Lung Dis*, 13(3), 335-340.
- Otu, A., Hashmi, M., Mukhtar, A., Kwizera, A., Tiberi, S., Macrae, B., . . . Mer, M. (2018). The critically ill patient with tuberculosis in intensive care: Clinical presentations, management and infection control. *ournal of Critical Care*, 45, 184-196.

- Passi, N., & Buckley, J. (2018). Tuberculosis on the intensive care unit. *British Journal of Hospital Medicine*, March 2018, Vol 79, No 3, 79(3), 142-147.
- RI, K. K. (2019). *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Rollaz, K., Kara, A., Ortac Ersoy, N., Ozmen Suner, K., Gullu, M., Ocal, S., & Topeli, A. (2015). Acute tuberculosis in the intensive care unit. *Turk J Med Sci*, 45, 882-887.
- Silva, D., Gazzana, M., & Roth Dalcin, P. (2012). Severe tuberculosis requiring ICU admission. *J Bras Pneumol.*, 38(3), 386-394.
- Silva, D., Menegotto, D., Schulz, L., Gazzana, M., & Dalcin, P. (2010). Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 10(54), 1-7.
- Tabarsi, P., Hashemian, S., Karam, M., Kahkouee, S., Marjani, M., Jamaati, H., . . . Velayati, A. (2015). Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis in patients of intensive care units. *Int. J. Mycobacteriol.*, 4(3), 233-238.
- Valade, S., Raskine, L., Aout, M., Malissin, I., Brun, P., Deye, N., . . . Megarbane, B. (2012). Tuberculosis in the intensive care unit: A retrospective descriptive cohort study with determination of a predictive fatality score. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 23(4), 173-178.
- WHO. (2019). *Global Tuberculosis Report 2019*. World Health Organization.
- Wu, J., Ku, S., Shu, C., Fan, J., Chen, H., Chen, Y., & Yu, C. (2009). The role of chest radiography in the suspicion for and diagnosis of pulmonary tuberculosis in intensive care units. *Int J Tuberc Lung Dis*, 13(11), 1-7.
- Zahar, J.-R., Azoulay, E., Klement, E., De Lassence, A., Lucet, J.-C., Regnier, B., . . . Bedos, J.-P. (2001). Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. *Intensive Care Med*, 27, 513-520.



Bagian 7

Tuberkulosis di Bidang Obgin

Tuberkulosis dalam Kehamilan

Khanisyah Erza Gumilar

PENDAHULUAN

Insiden Tuberkulosis (TB) di Indonesia mencapai 316 per 100.000 penduduk pada tahun 2018. 37% di antaranya adalah wanita dengan kelompok usia reproduktif berada pada proporsi terbesar (WHO, 2019). Angka tersebut diyakini dapat terus bertambah bila dikaitkan dengan tingkat kemiskinan, kelompok marginal dan populasi yang rentan. Berdasarkan data terakhir, jumlah penduduk miskin di Indonesia sebesar 10,12% di medio September 2017 (BPS Nasional, 2017). Fokus utama penanganan TB secara holistik dan terintegrasi adalah bebas dari kesakitan akibat TB dan nol kematian.

TB belakangan ini mempunyai kebersinggungan dengan beberapa problem seperti *Multi Drug Resistant* (MDR) dan HIV. Fenomena ini menyebabkan penanganan TB menjadi lebih kompleks dan memerlukan kerja sama yang baik antara pemerintah dan masyarakat. Permasalahan ini menjadi semakin berat apabila ditemui pada kehamilan (Friedmann, 2018). Kehamilan akan memperberat status penyakit, demikian pula progresivitas penyakit memengaruhi kondisi ibu dan janin. Terapi yang diberikan pun juga perlu dicermati karena menjadi keadaan yang memerlukan kekhususan. Penanganan multidisiplin menjadi kunci keberhasilan dalam tata laksana TB dalam kehamilan.

PATOGENESIS

Kehamilan memperberat status TB demikian juga sebaliknya. Dalam hal ini keadaan TB dalam kehamilan menyebabkan komplikasi pada dua sisi yaitu ibu dan janin. Komplikasi maternal yang dapat ditemukan adalah keguguran berulang, perdarahan pervaginam dan dicurigai berhubungan dengan meningkatnya risiko preeklampsia (Cunningham, 2014; Creasy, 2014), sedangkan pada sisi feto, TB berkaitan erat dengan tingginya persalinan prematur, berat bayi lahir rendah (BBLR) sampai dengan kelainan kongenital. Terjadinya penyulit pada dua sisi tersebut diawali dengan transmisi vertikal atau *Mother to Child Transmission* (MTCT) (Cunningham, 2014; Creasy, 2014).

Transmisi vertikal adalah penularan dari ibu ke janin yang dapat ditemui pada kasus TB dalam kehamilan. Ada tiga fase yang memungkinkan terjadinya transmisi vertikal. Pada saat di dalam rahim, janin dapat melakukan aspirasi cairan ketuban yang telah terinfeksi. Selain itu secara hematogenik, penyebaran dapat langsung menuju janin melalui placenta melalui mekanisme sirkulasi fetomaternal pada vascular di umbilikalis. Pada saat persalinan, aspirasi cairan ketuban atau aspirasi sekret juga dapat terjadi sehingga meningkatkan kemungkinan penularan. Pasca persalinan pun boleh jadi berpeluang menjadi masa penularan dengan adanya inhalasi droplet dan karena kontak ibu dan bayi (Henderson, 1993). Pada kehamilan dengan HIV(+) risiko transmisi vertikal *in-utero* semakin meningkat. Penurunan risiko dapat terjadi bila pasien mengonsumsi ARV HAART secara rutin (Jones, 2000; Pillay, 2004).

Faktor Risiko

Kebanyakan kasus TB dalam kehamilan tidak ditemukan adanya keluhan (asimtomatis). Dalam sebagian kecil kasus, TB dapat terdiagnosis jika pasien menceritakan riwayat penyakitnya. Faktor risiko TB dapat bermanfaat bagi para klinisi agar memudahkan penatalaksanaan selama hamil.

Tabel 35.1 Faktor Risiko TBC

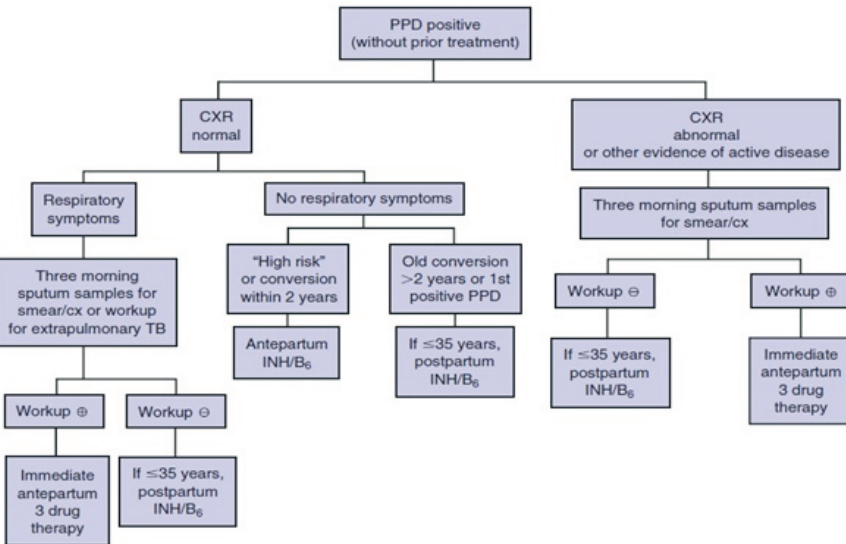
Faktor Risiko TB (Tuberkulosis)

- HIV
- Riwayat kontak dekat dengan penderita TBC atau curiga TBC
- Persalinan di area dengan prevalensi TBC tinggi
- Tidak adanya fasilitas layanan kesehatan
- Status ekonomi tidak mampu
- Pecandu alkohol
- Pengguna narkoba suntik
- Penghuni/pekerja institusi rehabilitasi (RSJ, panti wreda, penjara, dsb.)
- Tenaga medis profesional di area risiko tinggi

(Diadopsi dari Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine 7th, hal 973)

Diagnosis

Jika kita mendapati wanita hamil dengan faktor risiko TB, hendaknya dilakukan pemeriksaan *purified protein derivative* (PPD). Sensitivitas PPD amat tinggi berkisar 90–99%.



Gambar 35.1 Algoritme penanganan TB (Tuberkulosis) dalam kehamilan (Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine 7th edition, hal 975).

Skrining Infeksi TB Laten dan Aktif pada Kehamilan dan Pasca Persalinan

Selama ini TB dapat dikenali dengan mudah karena didapatkan beberapa gejala yang menyertainya. Trias TB yang menjadi pedoman untuk mengenali TB bertujuan agar masyarakat mendapat terapi dengan segera setelah didiagnosis TB. Trias TB tersebut terdiri dari batuk bercampur darah selama berminggu-minggu, penurunan berat badan dan demam, serta keringat dingin pada malam hari (Cunningham, 2014).

Namun, perlu diingat bahwa gejala di atas adalah gejala yang didapatkan dari infeksi aktif TB sedangkan penderita infeksi laten TB menjadi ancaman karena jumlahnya yang teramat besar. Beberapa pemeriksaan digunakan untuk mendiagnosis TB antara lain sebagai berikut.

1. Kultur *M. Tuberculosis* pada sputum.
2. Foto rontgen dada.
3. *Tuberculin skin test* (TST).
4. *Quanti FERON-TB (Tuberkulosis) gold* (IGRA).

Guideline CDC tahun 2005 menyatakan TST dapat digunakan sebagai metode awal diagnosis. Jika hasilnya negatif, tidak diperlukan intervensi yang lain. Jika hasilnya positif dengan menunjukkan lesi dengan diameter > 5 mm, diperlukan evaluasi aktif termasuk dengan melakukan foto rontgen dada (Cunningham, 2014).

Pada penderita dengan faktor risiko sangat tinggi seperti pasien HIV, penderita dengan lesi yang mencurigakan pada foto rontgen dada, atau penderita dengan riwayat kontak positif dengan penderita TB yang lain, lesi >5 mm sudah harus diterapi (Cunningham, 2014).

Pada penderita dengan faktor risiko tinggi, seperti pada pengguna narkoba suntik tapi HIV negatif, penderita dari populasi dengan pendapatan rendah, atau penderita dengan penyakit dasar yang meningkatkan risiko TB, lesi ≥ 10 mm, harus diterapi. Demikian halnya dengan penderita tanpa faktor risiko, lesi > 15 mm, juga harus diterapi (Cunningham, 2014).

Uji *QuantiFERON-TB (Tuberkulosis) gold* (IGRA) direkomendasikan oleh CDC dengan nilai yang sama seperti *skin test* untuk mendiagnosis infeksi laten. Penggunaan uji *QuantiFERON-TB (Tuberkulosis) gold* dan TST telah diteliti dan dilaporkan sangat bermanfaat untuk mengidentifikasi penderita dengan TB laten dan risiko menjadi infeksi aktif. Berbagai pemeriksaan

tersebut dapat membedakan respons imun diakibatkan oleh infeksi atau respons terhadap vaksinasi *Baccille Calmette-Guerin* (BCG) (Ernst, 2007).

Metode laboratorium yang digunakan untuk mendeteksi kedua-dua infeksi laten dan aktif termasuk pemeriksaan mikroskopis, kultur, amplifikasi asam nukleat, dan uji kepekaan antituberkulosis (Cunningham, 2014).

Penatalaksanaan

Pengobatan selama 6 bulan dengan metode *Directly Observed Therapy* (DOT) menyembuhkan hampir 90% kasus baru TB (Tuberkulosis). Namun terjadinya peningkatan kasus *multi drug-resistant tuberculosis* (MDR-TB (Tuberkulosis)), sehingga dianjurkan untuk pengobatan dengan 4 macam obat pada penderita dengan TB (Tuberkulosis) yang simptomatis. Isoniazid (INH), rifampisin, *pyrazinamide*, dan ethambutol digunakan sebagai obat pilihan untuk kasus TB (tuberkulosis). Pengobatan lini kedua mungkin diperlukan. Tes kepekaan obat anti-TB (Tuberkulosis) (OAT) dilakukan pada isolate pertama (Cunningham, 2014).

Terapi pada kehamilan dengan tuberkulosis aktif dimulai dengan INH (300mg/hari) dikombinasi dengan Rifampin (600mg/hari). Resistansi bermula oleh infeksi strain yang resistan (33%) atau saat terapi sedang berlangsung. Terjadinya resistansi kemungkinan besar disebabkan oleh individu yang tidak patuh pada pengobatan. Jika resistansi terhadap INH didapatkan, ethambutol 2,5 g/hari harus diberikan dan lama pengobatan harus diperpanjang menjadi 18 bulan. Ethambutol bersifat teratogenik pada hewan tapi tidak didapatkan pada manusia (Briggs, 2011).

Efek samping penggunaan ethambutol yang paling sering ditemukan adalah neuritis optik. Pada saat kehamilan, penggunaan *streptomycin* harus dihindari karena penggunaan ini berhubungan dengan kerusakan nervus kranialis VIII pada neonatus (Creasy, 2014).

Penggunaan *ethionamide*, *streptomycin*, *capreomycin*, *kanamycin*, *cycloserine*, dan *pyrazinamide* tidak direkomendasikan pada kehamilan. Di sisi lain beberapa laporan kasus menunjukkan penggunaan OAT tersebut dan tidak didapatkan efek yang merugikan pada janin atau neonatus. Tidak didapatkan kelainan kongenital dan luaran kehamilan pada individu tersebut sangat baik. Penanganan pasien hamil dengan *multi-drug resistant tuberculosis* (MDR-TB) harus bersifat individual. Pasien harus diedukasi tentang risiko teratogenisitas dan transmisi yang tinggi pada pasien dengan

tuberculosis kepada bayi yang baru lahir. Pasien dengan status penyakit yang aktif saat melahirkan harus dipisah dari bayinya untuk menghindari terjadinya infeksi pada bayi baru lahir (WHO, 2019; Friedmann, 2018; Creasy, 2014).

Wanita yang sedang diterapi dengan OAT boleh menyusui. Hanya 0,75-2,3% INH dan 0,05% rifampin diekskresikan ke dalam air susu ibu. Ekskresi ethambutol ke dalam air susu ibu juga minimal. Namun, pada bayi yang sedang menjalani pengobatan, menyusui harus dihentikan karena dapat terjadi peningkatan level obat. Bayi yang menyusui pada ibu yang mengonsumsi INH harus mendapatkan suplemen multivitamin termasuk *pyridoxine* (Creasy, 2014).

Bayi dari seorang ibu yang mengonsumsi terapi OAT harus menjalani PPD *skin test* saat lahir dan diulang pada usia 3 bulan. Bayi yang lahir dari ibu dengan status TB aktif dapat diberikan INH profilaksis (10mg/kg/hari) selama 3 bulan kemudian dilakukan kultur sputum maternal untuk memastikan status penyakit ibu telah negatif. Bayi yang lahir dari ibu MDR-TB harus diasuh sementara oleh orang lain sampai dengan ibu sudah tidak dalam status penyakit aktif. Bayi baru lahir juga harus mendapatkan vaksin BCG dan INH profilaksis (Cunningham, 2014; Creasy, 2014).

Tabel 35.2 Obat Anti TBC (OAT)

Jenis Obat	Rute	Dosis harian	Dosis Mingguan	Efek - reaksi
<i>1st Line</i>				
INH	PO, IM	10 mg/kg, up to 300 mg 10 mg/kg, up to 600 mg	15 mg/kg, up to 900 mg 10 mg/kg, up to 600 mg	Peningkatan LFT, neuropati perifer, hipersensitivitas
Rifampin	PO	15-30 mg/kg, up to 2 g 15 mg/kg, up to 2,5 g	50-70 mg/kg, <i>twice</i>	Nausea, muntah, hepatitis, demam, purpura
Pirazinamid	PO	15 mg/kg, up to 1 g	50 mg/kg	Hepatotoksik, hiperuresemia, atralgia
Etambutol	PO		25-30 mg/kg, up to 1 g	<i>Neuritis optic</i> , ruam kulit
Streptomycin	IM			Ototoksik, nefrotoksik
<i>2nd Line</i>				
Capreomycin	IM	15-30 mg/kg, up to 1 g 15-30 mg/kg, up to 1 g		Ototoksik, gangguan keseimbangan, nefrotoksik
Kanamycin	IM	15-20 mg/kg, up to 1 g 150 mg/kg, up to 1 g		Ototoksik, gangguan keseimbangan, nefrotoksik
Ethionamide	PO	15-20 mg/kg, up to 1 g		Gangguan pencernaan, hepatotoksik, hipersensitivitas
p-amino-salicylic acid	PO			Gangguan pencernaan, hepatotoksik, hipersensitivitas
Cycloserine	PO			Psikosis, kejang, ruam kulit

Keterangan: IM = *Intramuscular*; PO = per oral; LFT: *liver function test* (Creasy & Resnik's *Maternal-Fetal Medicine* 7th edition, hal 975)

TB aktif pada bayi baru lahir harus diterapi dengan menggunakan INH dan rifampin sesaat setelah diagnosis ditegakkan atau multi terapi jika kuman yang resistan dapat diidentifikasi. Bayi dan anak yang berisiko tinggi mendapatkan paparan erat dalam jangka waktu yang lama terhadap individu yang tidak diterapi atau tidak diterapi secara efektif, harus mendapatkan vaksin BCG (Creasy, 2014).

Infeksi laten

Pada penderita yang tidak hamil, di bawah usia 35 tahun, dengan tes tuberculin positif, tanpa adanya bukti perjalanan penyakit yang aktif, dianjurkan pemberian INH 300 mg per oral, sehari sekali selama 9 bulan (Cunningham, 2014).

INH sudah digunakan sejak lama dan dilaporkan aman untuk penggunaan saat kehamilan. Kepatuhan terhadap pengobatan merupakan suatu kepentingan. Sebagian ahli merekomendasikan pengobatan INH ditunda setelah kelahiran bayi. Dengan adanya kemungkinan terjadinya *isoniazid-induced hepatitis* pada penderita post partum, beberapa tempat menganjurkan untuk menunda pengobatan sampai 3-6 bulan setelah melahirkan. Tidak dapat dibuktikan metode mana yang lebih bermanfaat untuk menangani infeksi laten. Di San Fransisco, hanya 42% dari 167 kasus tuberculosis yang asimtomatis dalam kehamilan mendapatkan terapi selama 6 bulan setelah kontrol pertama setelah melahirkan (Bogges, 2000).

Ada pengecualian untuk *delayed-therapy* pada kehamilan. Wanita dengan paparan terhadap kasus aktif merupakan salah satu pengecualian karena adanya insidens infeksi aktif sebanyak 0,5% per tahun. Wanita dengan HIV positif juga segera diterapi karena adanya risiko infeksi aktif sebanyak 8% per tahun (Torok, 2011).

Infeksi aktif

Pada TB (Tuberkulosis) dalam kehamilan, direkomendasikan untuk memulai terapi dengan *four-drug regimen* dengan INH, rifampicin, ethambutol dan pyrazinamide. 2 bulan pertama (fase bakterisidal) keempat regimen diberikan yang kemudian dilanjutkan 4 bulan berikutnya (fase kontinu) dengan pemberian INH dan rifampicin. Total periode pengobatan adalah 6 bulan (Cunningham, 2014).

Pemberian air susu ibu (ASI) diperbolehkan sepanjang pengobatan TB. Wanita hamil dengan TB juga harus diberikan pyridoxine 25mg/hari untuk menurunkan kejadian hepatotoksik. Pada wanita dengan HIV, penggunaan rifampicin atau rifabutin mungkin merupakan sebuah kontraindikasi, Jika didapatkan resistansi terhadap rifampisin atau rifabutin, *pyrazinamide* merupakan pilihan selanjutnya. Pengobatan lini kedua dengan menggunakan aminoglikosida seperti streptomycin, kanamycin, amikacin, dan *capreomycin* adalah bersifat *ototoxic* pada janin, dan merupakan kontraindikasi (Briggs, 2011). Konseling dan edukasi menjadi perhatian khusus terkait dengan penggunaan OAT pada kehamilan. Pertimbangan *risk and benefit* dalam memberikan OAT hendaknya menjadi hal utama yang disampaikan kepada pasien dan keluarga.

Laktasi pada keadaan terinfeksi TB (Tuberkulosis)

Menyusui dapat dilakukan pada ibu dengan TB (Tuberkulosis) laten atau pada ibu yang telah mendapat terapi TB (Tuberkulosis) aktif minimal 2 minggu. Konsentrasi rendah dari OAT lini 1 pada ASI tidak memproduksi toksik dan tidak memberi efek terapi pada bayi. Terapi pyridoxine diberikan pada bayi yang mendapat isoniazid langsung (terapeutik) maupun tidak langsung (ibu dengan terapi isoniazid). Menyusui merupakan kontraindikasi bila ibu mendapat terapi rifabutin atau *fluoroquinolone*. Menyusui pada ibu dengan terapi TB (tuberkulosis) lini kedua harus dikonsultasikan dengan ahli pulmonologi (Friedmann, 2018; Kodhadala, 2016).

Tabel. 35.3 Pengelolaan ibu-bayi dengan TB pada kehamilan

Ibu	Bayi	
TB aktif dalam terapi	TB aktif dalam terapi	Rawat gabung
TB aktif dalam terapi	TB laten dalam terapi	Rawat gabung
TB aktif dalam terapi	Tidak TB	Bayi mendapat terapi TB laten selama 3–4 bulan sampai evaluasi ulang
Terdiagnosis atau curiga MDR TB	Tidak TB	Dirawat terpisah sampai ibu tidak infeksius
Curiga TB aktif atau TB aktif tidak dalam terapi	Belum dievaluasi	Dirawat terpisah sampai ibu dinyatakan dengan jelas status penyakitnya.

(American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America, "Treatment of tuberculosis," *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 52, no. 11, pp. 1–77, 2003.)

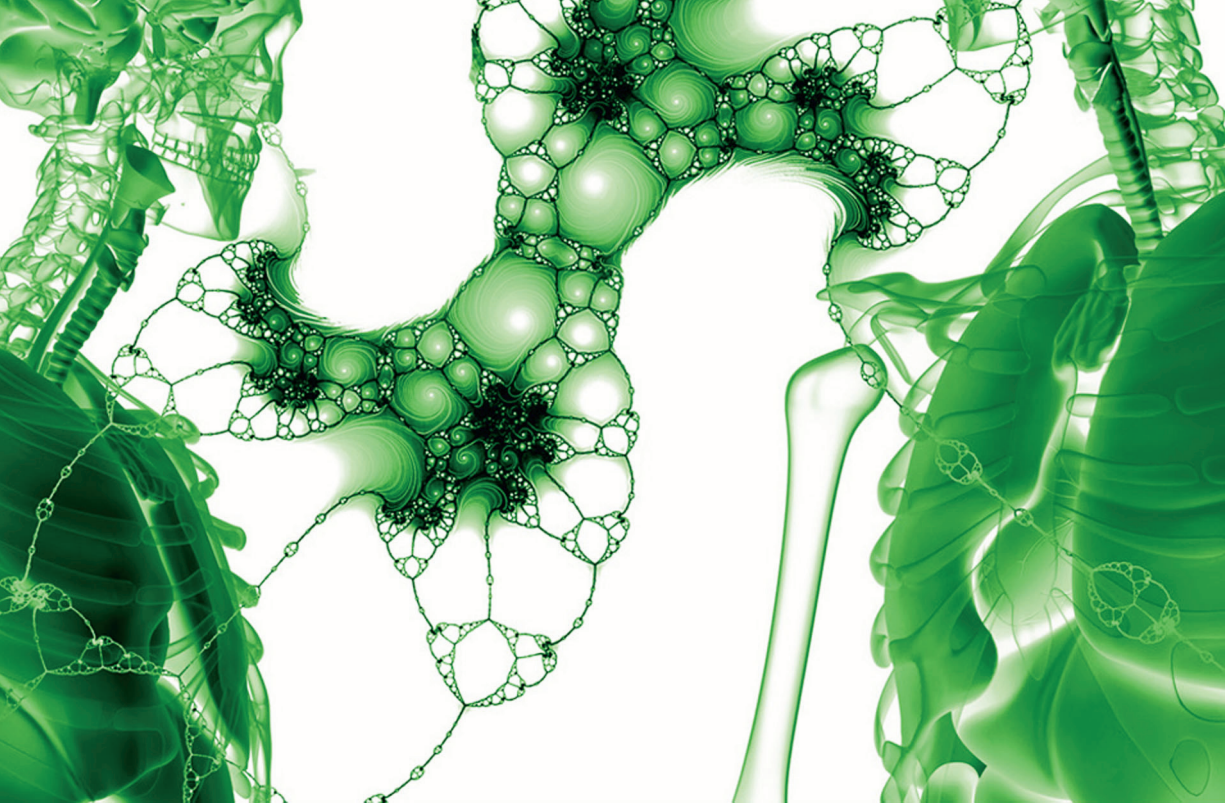
RINGKASAN

Manajemen dan tata laksana TB dalam kehamilan menjadi isu yang penting karena terkait dengan morbiditas bahkan mortalitas ibu dan janin. Pemberian OAT diharapkan dapat mengurangi komplikasi dan memperbaiki luaran maternal serta perinatal. Pada kasus MDR-TB memerlukan penanganan khusus dan multidisiplin ilmu. Secara teori, beberapa OAT menjadi suatu kontraindikasi karena efeknya terhadap janin. Di sisi lain, tanpa pengobatan OAT, kehamilan akan memperberat perjalanan TBC demikian juga sebaliknya. Pada situasi inilah peran konseling dan edukasi menjadi hal yang utama. Asas pemberian obat berdasarkan *risk and benefit* hendaknya dikemukakan kepada pasien dan keluarga.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pusat Statistik Nasional. 2017. *Survei Sosial Ekonomi Nasional (Susenas) 2017*. Jakarta: BPS
- Bogges, K.A. & Myers, E.R. 2000. Hamilton CD: Antepartum or postpartum isoniazid treatment of latent tuberculosis infection. *Obstet Gynecol*, 96:747.
- Briggs, G.G., Freeman, R.K. & Yaffe, S.J. 2011. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Creasy, R.K., Resnik, R., Iams, J.D., Lockwood, C.L., Moore, T.R. & Greene, M.F. 2014. *Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine*. 7th edition. *Chapter 58: Respiratory Diseases in Pregnancy*. Philadelphia: Elsevier.
- Ernst, J.D., Trevejo-Nunez, G. & Banaiee, N. 2007. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. *J Clin Invest* 117(2):1738-45.
- Cunningham, G.F., Leveno, K.J., Bloom, S.L., Spong, C.Y., Dashe, J.S., Hoffman, B.L. & Casey, B.M. Sheffield JS. 2014. *Williams Obstetric*. 24th edition. *Chapter 51: Pulmonary Disorders*. Canada: McGrawHill.
- Friedman, L.N. & Lynn, T.T. 2018. *Tuberculosis in pregnancy*. Diakses dari: www.uptodate.com
- Henderson, C.E., Turk, R., Dobkin, J., Comfort, C. & Divon, M.Y. 1993. Miliary Tuberculosis in pregnancy. *J Natl Med Assoc*, 85:685-687
- Jones, J.L., Hanso, D.L., Dworkin, M.S. & DeCock, K.M. 2000. HIV-associated in the era of highly active antiretroviral therapy. The adult/adolescent spectrum of HIV Disease group. *Int J Tuberc Lung Dis*, 4(11):1026-31.
- Kodhadala, V., Gudeta, A., Zerihun, A., Lewis, O., Ahmed, S., Gajjala, J. & Thmas, A. 2016. Postpartum Tuberculosis: a Diagnostic and therapeutic challenge. *Case reports in pulmonology*, 2016(3793941). Diakses dari: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3793941>

- Pillay, T., Moodley, J., Adhikari, M. & Coovadia, H. 2004. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*, 2994;4(3):155-65.
- Török, M.E., Farrar, J.J., *et al.* 2011. When to start antiretroviral therapy in HIV associated tuberculosis. *N Engl J Med*, 365(16):1538.
- WHO. 2019. *Tuberkulosis*. Diakses dari: www.who.int/TB (Tuberkulosis)/data
- Zumla, A., Raviglione, M., Hafner, R., *et al.* 2013. Tuberculosis. *N Engl J Med*, 368:745. 2013



Bagian 8

Tuberkulosis di Bidang Kulit

Tuberkulosis Kutis

Medhi Denisa Alinda

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih merupakan penyakit utama di seluruh dunia. TB menyerang terutama pada paru, namun organ lain juga dapat terkena (Sethi, 2012). Manifestasi TB pada kulit masih jarang. Terjadinya TB kutis tergantung pada beberapa faktor, meliputi status imunitas individu, jalur inokulasi dan riwayat sensitisasi TB sebelumnya (Lai, 2007).

DEFINISI TUBERKULOSIS KUTIS

TB kutis merupakan suatu penyakit menular inflamasi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) atau strain *mycobacterium* lainnya (Sethi, 2012).

EPIDEMIOLOGI

Distribusi TB kutis di seluruh dunia sangat luas. Dahulu TB kutis terjadi pada daerah beriklim dingin dan lembap, namun saat ini lebih sering terjadi pada daerah tropis. Insiden TB kutis sejalan dengan TB paru di mana paling banyak terjadi pada negara berkembang. Timbulnya resistansi dan

adanya epidemik *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) menyebabkan meningkatnya kasus TB secara keseluruhan (Sethi, 2012). TB kutis memiliki proporsi yang kecil dari seluruh kasus TB (< 1–2%), namun prevalensinya tetap tinggi di negara berkembang (Bravo *et al.*, 2007).

ETIOLOGI

M. tuberculosis merupakan suatu bakteri basil berbentuk batang gram negatif, non motil, tidak bersporulasi, tidak berkapsul, berukuran panjang 1–10 µm dan lebar 0,2–0,6 µm, bersifat intraseluler dan dapat ditemukan di jaringan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011). Sifat yang paling penting adalah basil akan berubah berwarna merah (batang tahan asam/BTA) melalui pengecatan *fuschin* dan tidak berwarna dengan pewarnaan alkohol dan asam. Dinding selnya terdiri dari kadar lemak yang tinggi yang tahan terhadap paparan bahan kimia, kendati demikian basil rentan terhadap agen fisik seperti panas dan sinar ultraviolet (Santos *et al.*, 2014). Terjadinya TB kutis ditentukan oleh patogenesitas organisme penyebab, rute infeksi, sensitisasi individu terhadap TB sebelumnya, dan imunitas seluler individu (Barbagallo *et al.*, 2002).

IMUNOPATOFISIOLOGI

Infeksi *M. tuberculosis* didapatkan secara inhalasi, ingesti, inokulasi dan pada akhirnya akan menyebabkan inflamasi granulomatosa kaseosa yang bersifat destruktif. Pada kulit, selain terjadi pembentukan reaksi granulomatosa, vaskulitis, dan panikulitis juga dapat terjadi (Lai *et al.*, 2007).

Infeksi *M. tuberculosis* dapat menyebar melalui beberapa cara, di antaranya penjaralan langsung ke kulit, inokulasi langsung pada kulit di sekitar orifisium alat dalam, hematogen, limfogen, dan penjaralan langsung melalui mukosa serta kuman juga dapat masuk langsung jika kulit terdapat luka. Pada inokulasi endogen, *M. tuberculosis* dapat terjadi secara autoinokulasi melalui sistem limfatik maupun hematogen yang pada akhirnya akan menyebar serta menyebabkan suatu kondisi yang dinamakan skrofuloderma, abses TB metastasis, lupus vulgaris (LV), TB milier, dan TB orifisial. Inokulasi eksogen dapat memberikan gambaran klinis berupa lesi verukosa di jari yang dinamakan TB *verrucosa cutis* (TVC), terutama menyerang daerah yang mudah terkena trauma pada orang yang telah tersensitisasi dengan TB sebelumnya (Lai *et al.*, 2007).

Tabel 36.1 Klasifikasi Tuberkulosis Kulit

	Status Imunitas Pejamu	Penyakit Klinis
Infeksi endogen	Imunitas <i>naïve</i>	Tuberkulosis inokulasi primer TVC
Penyebaran endogen	Tinggi	LV Skrofuloderma
	Rendah	TB milier akut TB orifisial Abses tuberculosis metastasis (tuberkulosis gumma)
Tuberkulosis akibat BCG	<i>Naïve</i>	<i>Normal primary complex-like reaction</i> Adenitis regional perforasi LV post vaksin
Tuberkulid	Belum jelas	Tuberkulid: <ul style="list-style-type: none"> • Liken skrofulosorum • Tuberkulid papulonekrotik Tuberkulid fakultatif: <ul style="list-style-type: none"> • Vaskulitis nodular • Eritema nodosum

(Sethi, 2014)

Dipandang dari segi imunologi, respons imun terjadinya TB pada dasarnya adalah melalui jalur *T-helper* (Th)1, dengan sedikit ataupun tidak ada keterlibatan Th2. Setelah *mycobacterium* masuk melalui inhalasi, makrofag alveolar akan aktif, agen infeksi akan terisolasi dan agen bakterisidal (misal: nitrogen intermediet) akan terbentuk untuk mengeliminasi basil. Jika *mycobacterium* dapat bertahan, tahap kedua akan dimulai, yaitu bakteri akan terbagi-bagi dalam makrofag. Pada tahap ini, bakteri tidak dapat dieliminasi sehingga akan diproduksi sitokin seperti IL-6, IL-12, IL-1 α dan IL-1 β yang akan menarik monosit, limfosit, netrofil, dan sel dendritik. CD4⁺, CD8⁺ dan sel-NK akan terinduksi oleh IL-12 dan IL-18 yang diproduksi oleh sel dendritik untuk melepaskan IFN γ . IFN γ akan menstimulasi produksi RNI (*reactive nitrogen intermediates*), ROI (*reactive oxygen intermediates*), dan TNF- α . Intensitas IFN- γ inilah yang saat ini merupakan penanda penting keefektifan respons imun terhadap *M. tuberculosis* (baik yang dilemahkan maupun yang tidak) sehingga dapat dijadikan sebagai pedoman diagnosis dan vaksin untuk TB (Santos *et al.*, 2014).

Setelah terjadi kegagalan mekanisme pertahanan awal, tubuh akan memulai mengendalikan pertumbuhan populasi *mycobacterium* melalui pembentukan granuloma yang distimulasi oleh TNF α . Saat ini, makrofag akan melepaskan IL-1, IL-6, RNI, dan ROI lagi. Adanya interleukin-interleukin dalam tubuh yang sangat lama akan menyebabkan makrofag mengalami diferensiasi epiteloid dan *giant cell*, besarnya granuloma tergantung pada faktor pejamu. Pertahanan ini akan menjadi stabil atau menjadi infeksi laten hingga sembuh tanpa menyebabkan kerusakan jaringan atau penyebaran infeksi lebih lanjut. Terjadinya TB kutis dapat disebabkan karena penyebaran hematogen atau limfatik dari fokus TB paru atau dari inokulasi langsung. Jika ada pertumbuhan basil yang baru, maka proses imunologi akan dimulai lagi dari awal dan berlanjut hingga pembentukan granuloma (Santos *et al.*, 2014).

KLASIFIKASI TUBERKULOSIS KUTIS

Sistem klasifikasi awal TB kutis terutama didasarkan pada morfologi lesi kulit. Lesi kulit TB kutis sejati menunjukkan spektrum klinis berupa inflamasi granulomatosa, nekrosis dan vaskulitis yang bervariasi yang terlihat pada pengecatan khusus, kultur, dan *polymerase chain reaction* (PCR). Lesi ini berupa *TB chancre*, TVC, LV, skrofuloderma, TB orofisial, TB milier, abses TB metastasis, dan tuberkulid papulonekrotik. Terdapat juga tuberkulid yang menunjukkan spektrum klinis yang menyerupai TB kutis di atas, namun yang membedakan adalah pada tuberkulid *M. tuberculosis* tidak terlihat pada pengecatan khusus, kultur, maupun PCR. Bentuk tuberkulid meliputi liken skrofulosorum, eritema induratum Bazin, beberapa kasus tuberkulid papulonekrotik, dan phlebitis granulomatosa nodular (Ho, 2003). Klasifikasi TB kutis juga dapat didasarkan pada rute infeksi dan status imunitas pejamu, seperti yang terlihat pada Tabel 36.1 (Sethi, 2014).

Tuberkulosis Inokulasi Primer (*Tuberculosis Chancre*)

TB *chancre* merupakan jenis TB yang jarang ditemui, dapat juga disebut sebagai inokulasi TB *chancre* primer dapat berkembang secara primer pada individu bukan yang sudah tersensitisasi sebelumnya oleh *mycobacterium*. TB *chancre* lebih sering menyerang anak-anak yang tidak divaksinasi dan memiliki kontak dengan pasien TB paru (Dias *et al.*, 2014). Bentuk TB kutis ini menyerang regio nodus kelanjar getah bening (KBG) yang merupakan TB



Keterangan:

Tampak tuberkulosis *chancre* di paha dan didapatkan limfadenopati regional. Didapatkan reaksi tuberkulin positif pada lengan

Gambar 36.1 Tuberkulosis inokulasi primer (Barbagallo, 2002)

kompleks primer pada kulit, muncul di tempat inokulasi awal (2–4 minggu setelah paparan). Tuberkel dari basil memasuki jaringan melalui luka kecil pada kulit. Predileksi yang tersering adalah wajah, termasuk konjungtiva, rongga mulut, namun dapat juga menyerang tangan dan ekstremitas bawah. Gambaran klinis berupa ulkus dangkal yang tidak nyeri, dengan dasar granular disertai mikroabses atau krusta tebal dan tepi tidak teratur. Dapat terjadi limfadenopati regional yang nyeri yang dapat berkembang menjadi fistula dan eritema nodosum, namun jarang terjadi. Pernah juga dilaporkan muncul akibat luka bedah, tato, dan luka tindikan (Lai *et al.*, 2007). Setelah 3–8 minggu dari onset TB *chancre* sering terjadi deseminasi melalui jaringan limfonodi. Kultur jaringan biasanya ditemukan *M. tuberculosis* dan gambaran histologis menunjukkan infiltrate inflamasi disertai basil tuberkel pada awal penyakit. Setelah penyakit berkembang, akan terjadi pembentukan inflamasi granulomatosa disertai dengan penurunan jumlah basil (Sethi, 2012).

Tuberkulosis Verukosa Kutis (TVC)

TVC merupakan bentuk tersering dari TB eksogenus yang merupakan hasil inokulasi sebelumnya dimana individu tersebut sudah tersensitisasi dengan imunitas yang terikat pada *M.tuberculosis*. Pada area tropis TVC sering terjadi pada anak-anak yang mempunyai kebiasaan berjalan tanpa alas kaki yang terkontaminasi dengan sputum TB. TVC merupakan bentuk penyakit pausibasiler yang disebabkan oleh re-infeksi eksogen (inokulasi) pada pejamu dengan status imunitas yang tinggi yang telah tersensitisasi sebelumnya. Inokulasi terjadi pada tempat luka atau sputum pejamu pasien sendiri (jarang). Predileksi lesi adalah tangan, atau pada anak-anak biasanya terjadi di ekstremitas bawah berupa papula atau papulopustula kecil asimtomatik disertai halo berwarna ungu. Lesi ini akan berkembang



Gambar 36.2 Tuberkulosis verukosa kutis pada dorsum tangan (Barbagallo, 2002)

menjadi hiperkeratotik dan sering dianggap suatu kutil (*wart*). Pada pemeriksaan diaskopi akan terlihat tanda *apple-jelly*. Pertumbuhan yang perlahan dan perluasan ke arah perifer menyebabkan timbulnya plak verukosa dengan tepi yang tidak rata. Fisura disertai pus meluas ke dasar lesi yang berwarna merah-kecokelatan hingga keunguan. Lesi biasanya soliter, namun dapat juga multipel. KGB regional jarang terkena. Perkembangan lesi bersifat lambat, jika tidak diobati akan menetap hingga bertahun-tahun dan meninggalkan skar atrofi serta menimbulkan masalah kosmetik yang serius (Lai *et al.*, 2017).

DIAGNOSIS

Diagnosis TB kutis meliputi beberapa tahap yaitu deteksi, identifikasi spesies, hingga penentuan sensitivitas obat (Dias *et al.*, 2014). Diagnosis TB kutis membutuhkan tindak lanjut yang lengkap, meliputi pemeriksaan fisik (termasuk pemeriksaan manifestasi klinis), tes kulit tuberkulin, dan pemeriksaan laboratorium yang lain. Biopsi kulit, analisis histologi dan pemeriksaan BTA juga dapat dilakukan. Kultur *mycobacterium* masih merupakan metode yang terpercaya untuk memastikan adanya bakteri, namun prosedur ini dibutuhkan waktu lama. PCR berguna untuk menegakkan diagnosis TB kutis tipe multibasiler (Frenkel *et al.*, 2009). Beberapa kriteria yang dapat membantu penegakkan diagnosis TB kutis yaitu gambaran histopatologi berupa granuloma tuberkuloid dengan nekrosis pengejuan, granuloma tanpa nekrosis namun hasil TST positif atau terdapat positif TB di tempat lain (Dias *et al.*, 2014).

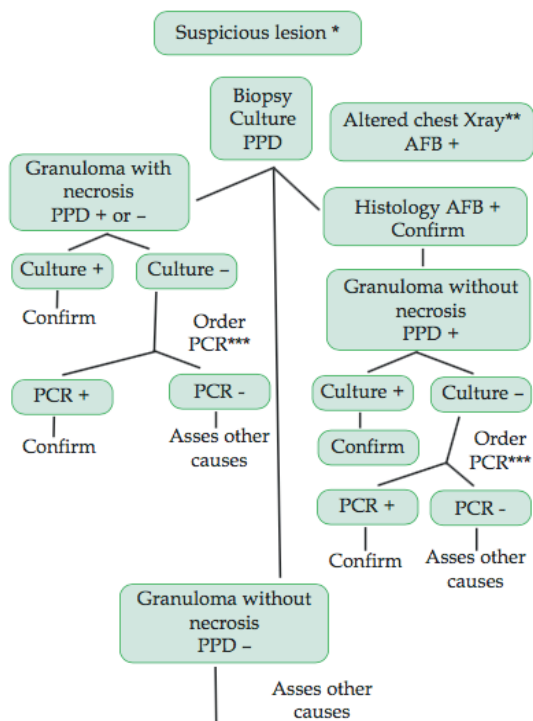
Kriteria untuk menegakkan diagnosis TB kutis sebagaimana yang telah dijelaskan oleh Ho (2003) sebagai berikut.

1. Kriteria Absolut

Kultur. Satu-satunya kriteria absolut adalah ditemukannya *M. tuberculosis* pada kultur dari biopsi dengan menggunakan media Lowenstein-Jensen, kendati demikian dibutuhkan waktu 4–6 minggu untuk pertumbuhan *M. tuberculosis* sehingga akan menyebabkan keterlambatan diagnosis dan pengobatan. Kekurangan kultur adalah insiden kultur positif yang rendah sehingga penegakan diagnosis sering berdasarkan kriteria relatif.

2. Kriteria Relatif

- a. Adanya riwayat TB maupun TB aktif di tempat lain
- b. Pemeriksaan fisik menunjukkan tanda-tanda TB
- c. BTA positif
- d. Granuloma TB pada pemeriksaan histopatologi
- e. Tes Mantoux atau Tes Tuberkulin positif
- f. Terdapat respons dengan pengobatan anti tuberkulosa Obat Anti Tuberkulosis (OAT) (Ho S, 2003).



* Lihat gambaran klinis
 ** Jika PCR tidak tersedia → tes terapeitik
 *** Disarankan untuk TB paru

Gambar 36.3 Algoritme Penatalaksanaan TB Kutis (Kemenkes, 2011)

Algoritme pada Gambar 36.3 dapat membantu memudahkan penegakan diagnosis.

TES TUBERKULIN KULIT

Tes ini adalah untuk mengetahui sensitisasi pasien terhadap *M. tuberculosis*. Tes menjadi positif dalam waktu 2–10 minggu setelah infeksi. Tes ini berupa injeksi bahan *purified protein derivate* (PPD) secara intradermal pada permukaan depan lengan, diikuti pembacaan setelah 48–72 jam. Negatif palsu dapat terjadi pada bayi di bawah 2 bulan, wanita hamil, pasien dengan diabetes, gagal ginjal, atau gangguan imunitas seluler. Vaksinasi (terutama anak di atas 1 tahun), pasien dengan ko-infeksi mikobakteria atipik akan memberikan hasil positif palsu. Pasien dianggap memiliki reaksi yang kuat jika muncul indurasi ≥ 5 mm untuk pasien AIDS dan >10 mm untuk pasien tanpa adanya imunodefisiensi, sehingga akan sangat penting untuk mengevaluasi serologi HIV 1 dan 2 terhadap semua pasien (Santos J, *et al*;2014).

KULTUR

Kultur dan identifikasi spesies (Lowenstein, Bactec, PCR) berguna untuk memastikan diagnosis. Kultur adalah metode diagnosis yang memiliki nilai spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi. Metode klasik yang digunakan adalah menggunakan media Lowenstein–Jensen dan Ogawa Kudoh. Pertumbuhan bakteri akan terdeteksi dalam waktu 14–30 hari, tetapi dapat memanjang hingga 8 minggu (Dias M, *et al*;2014).

HISTOPATOLOGI

Tanda TB dan infeksi dengan beberapa *Mycobacteria* atipikal yang tumbuh lambat adalah tuberkel: akumulasi histiosit epiteloid dengan *Langerhans giant cells* diantaranya dan beragam jumlah nekrosis kaseosa di tengahnya, dikelilingi oleh limfosit dan monosit. Meskipun granuloma tuberkuloid ini khas untuk beberapa bentuk TB, namun gambaran ini bisa menyerupai *deep fungal infection*, sifilis, dan lepra, juga penyakit lain (Sethi, 2012).

PROSEDUR POLYMERASE CHAIN REACTION

PCR biasa digunakan untuk memastikan adanya DNA *mycobacterium* pada spesimen kulit. Meskipun deteksi dari DNA spesifik di jaringan bisa

memberikan informasi penting, namun interpretasi hasil tes ini untuk masing-masing individu masih menjadi masalah. Pada satu penelitian, pasien yang dipastikan atau diduga menderita TB kutis atau dengan eritema induratum, menunjukkan bahwa pejamu memiliki respons terhadap infeksi, uji PCR menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas 100% terhadap penyakit multibasiler, pada penyakit pausibasiler, uji PCR menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas 55%, hanya 80% pasien PCR positif yang respons terhadap terapi antituberkulosis (Sethi A,2012).

QUANTIFERON[®]-TB GOLD (QFT-G) TEST

Tahun 2005, FDA menyetujui QFT-G sebagai peralatan diagnostik in vitro. Meskipun lebih sensitif dari uji tuberkulin kulit, QFT-G bisa negatif pada pasien dengan tuberkulosis aktif awal dan hasil yang tidak pasti biasa didapatkan pada individu yang imunokompromais dan anak kecil. Uji QFT-G diindikasikan untuk mendiagnosis infeksi oleh *M. tuberculosis*, termasuk penyakit TB dan infeksi TB laten. Kapan pun infeksi atau penyakit *M. tuberculosis* terdiagnosis oleh metode apapun, pendekatan optimal adalah koordinasi dengan program kontrol TB (Tuberkulosis) lokal atau regional (Sethi, 2012).

PENATALAKSANAAN

Tujuan pengobatan TB adalah untuk menyembuhkan, mencegah kematian, mencegah kekambuhan, memutuskan rantai penularan, dan mencegah terjadinya resistansi kuman terhadap OAT (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011). Kemoterapi TB yang terdiri dari dua fase: 1) Fase intensif atau fase bakterisidal, yaitu untuk menurunkan jumlah *M. tuberculosis* dalam tubuh dengan cepat dan 2) fase lanjutan atau fase sterilisasi. Obat yang sering digunakan adalah isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin (Tabel 36.2). Setelah terapi selama 8 minggu, pasien sudah dianggap tidak infeksius lagi, namun tetap masih membutuhkan terapi untuk eradikasi kuman. Fase lanjutan atau fase sterilisasi ditujukan untuk menghilangkan bakteri yang masih tertinggal dalam tubuh setelah fase intensif (Sethi, 2012).

Tabel 36.2 Panduan terapi untuk infeksi *Mycobacterium tuberculosis*

Fase awal			Fase lanjutan			Rentang dosis total (Durasi minimal)	Tingkat (Evidence) ^{a,b}	
Regimen	Obat	Interval dan Dosis (Durasi minimal)	Regimen	Obat	Interval dan Dosis (Durasi minimal)		HIV -	HIV +
1	INH	7x/minggu untuk 56 dosis (8 minggu), atau 5x/minggu untuk 40 dosis (8 minggu)	1a	INH/	7x/minggu untuk 126 dosis (18 minggu), atau 5x/minggu untuk 90 dosis (18 minggu) ^e 2x/minggu untuk 36 dosis (18 minggu), 1x/minggu untuk 18 dosis (18 minggu)	184-130 (126 minggu), 92-76 (26 minggu) 74-58 (26 minggu)	A (I)	A (II)
	RIF		1b	RIF			A (I)	A (II) ^c
	PZA		1c ^f	INH/			B (I)	E (I)
	EMB			RIF				
2	INH	7x/minggu untuk 14 dosis (2 minggu) kemudian 2x/minggu untuk 12 dosis (6 minggu), atau 5x/minggu untuk 10 dosis (2 minggu) ^e kemudian 2x/minggu untuk 12 dosis (6 minggu)	2a, 2b ^f	INH/	2x/minggu untuk 36dosis (18minggu), 1x/minggu untuk 18dosis (18minggu)	62-58 (26minggu), 44-40 (26minggu)	A (II)	B (II) ^c
	RIF			RIF			B (I)	E (1)
	PZA			INH/				
	EMB			RPT				
3	INH RIF PZA EMB	3x/minggu untuk 24 dosis (8 minggu)	3a	INH/ RIF	3x/minggu untuk 54 dosis (18 minggu)	78 (26 minggu)	B (I)	B (II)
4	INH	7x/minggu untuk 56 dosis (8 minggu) atau 5x/minggu untuk 40 dosis (8 minggu) ^e	4a	INH/	7 hari/minggu untuk 217 dosis (31 minggu), atau 5 hari/minggu untuk 155 dosis (31 minggu) ^e 2x/minggu untuk 62 dosis (31 minggu)	273-195 (39 minggu), 18-102 (39 minggu)	C (I)	C (II)
	RIF		4b	RIF			C (I)	C (II)
	EMB			INH/				
				RIF				

^a Definisi tingkat evidence: A = lebih disukai; B = dapat diterima sebagai alternatif; C = diberikan jika A dan B tidak dapat diberikan; E=sebaiknya tidak pernah diberikan.

^b Definisi tingkat evidence: I = uji klinis acak; II = data dari uji klinis tidak acak atau dilakukan di beberapa populasi lain; III = pendapat ahli

^c DOT (*Directly Observed Therapy*) di antara pasien dengan tuberkulosis ekstrapulmonal, regimen 1 direkomendasikan sebagai terapi awal kecuali jika organisme tidak diketahui atau diduga kuat resisten terhadap obat-obat lini pertama. Jika PZA tidak digunakan pada fase awal (i.e., regimen 4), fase lanjutan harus ditambah untuk 7 bulan. Dosis pengobatan (dosis maksimal) ketika diberikan harian: INH, isoniazid 5mg/kg (300mg); RIF, rifampin 10mg/kg (600mg); PZA, pyrazinamide 25mg/kg(2000mg); EMB, ethambutol 18mg/kg (1600mg); RPT, rifapentine ketika diberikan 1x/minggu dengan dosis 10mg/kg.

Ketika DOT digunakan, beberapa obat dapat digunakan 5 hari/minggu dan jumlah dosis yang dibutuhkan penyesuaian.

Meskipun tidak terdapat penelitian yang membandingkan 5 dengan 7 hari per minggu, pengalaman yang luas menunjukkan bahwa hal ini akan menjadi latihan yang efektif.

^d Pasien dengan kavitasi pada hasil radiografi toraks awal dan kultur positif pada penyelesaian 2 bulan terapi, sebaiknya menerima 8 bulan (31minggu; salah satu dari 217 dosis (harian); atau 62dosis(2x/minggu)) fase lanjutan.

- ^e Lima hari per minggu pengobatan selalu diberikan oleh DOT. Tingkat *evidence* regimen 5hari/minggu adalah AIII. Tidak direkomendasikan untuk pasien yang terinfeksi dengan hitung sel CD4+ < 100sel/ml.
- ^f Pilihan 1c dan 2b sebaiknya digunakan hanya pada pasien HIV negatif yang hasil pemeriksaan sputumnya negatif dalam jangka waktu terapi lengkap selama 2 bulan dan tidak memiliki kavitasi pada saat pemeriksaan radiograf toraks pertama kali. Untuk penderita yang memulai regimen ini dan ditemukan hasil kultur positif dari spesimen selama 2 bulan, terapi harus diperluas dan diberikan selama 3 bulan.

Dari: *American Thoracic Society, CDC dan Infectious Disease Society of America; Treatment of Tuberculosis. MMWR recomb Rep 2003 ; 52: 1-77.*

Beberapa pertimbangan harus diperhatikan saat pemberian MDT kepada pasien, meliputi 1) kondisi kesehatan pasien secara keseluruhan, terutama status imunitas pasien, 2) bentuk manifestasi klinis TB kutis, 3) stadium penyakit, dan 4) kepatuhan pasien terhadap durasi terapi dan kemungkinan efek sampingnya. Kepatuhan terhadap terapi sangat penting, karena penggunaan obat MDT anti TB yang tidak sesuai akan menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan serta akan menimbulkan keadaan resistansi obat. Oleh karena itu, dibutuhkan *monitoring* terapi oleh tenaga kesehatan untuk meningkatkan kepatuhan pasien agar infeksi dapat terkontrol (Frankel *et al.*, 2009).

Extensively drug resistant (XDR)/resistansi obat luas pada TB didefinisikan sebagai resistansi paling sedikit terhadap rifampisin dan isoniazid di antara obat anti-TB lini pertama (merupakan definisi dari MDR). Selain itu, resistansi terhadap *fluoroquinolone*, paling sedikit ada tiga jenis obat lini kedua obat anti-TB yang digunakan pada terapi TB, yaitu *Capreomycin*, *Kanamycin* dan *Amikacin*. CDC dan WHO telah menggarisbawahi bahwa TB XDR menimbulkan ancaman yang serius pada kesehatan masyarakat global dan memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap kematian karena membuat pasien hampir tidak dapat diobati dengan obat yang tersedia saat ini (Sethi, 2012).

EFEK SAMPING OAT DAN PENANGANANNYA

Efek samping OAT dibagi menjadi efek samping ringan dan berat, secara singkat dapat dilihat pada Tabel 36.3 dan Tabel 36.4 berikut (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011).

Tabel 36.3 Efek Samping Ringan OAT

Efek samping	Penyebab	Penanganan
Nafsu makan berkurang, mual, sakit perut	Rifampisin	Semua OAT diminum sebelum tidur
Nyeri sendi	Pirazinamid	Beri aspirin
Kesemutan hingga rasa terbakar di kaki	Isoniazid	Beri vitamin B (piridoksin) 100 mg/hari
Air seni berwarna merah	Rifampisin	Edukasi

(Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011)

Tabel 36.4 Efek Samping Berat OAT (obat antituberkulosis)

Efek samping	Penyebab	Penanganan
Gatal dan ruam kulit	Semua OAT	Dapat diberi anti histamine, bila keadaan memburuk harus dirujuk
Tuli	Streptomisin	Streptomisin stop, ganti etambutol
Gangguan keseimbangan	Streptomisin	Streptomisin stop, ganti etambutol
Ikterus tanpa sebab lain	Hampir semua OAT	Stop OAT sampai gejala ikterus hilang
Bingung dan muntah	Hampir semua OAT	Stop OAT, cek fungsi hati
Gangguan penglihatan	Etambutol	Stop etambutol
Purpura dan syok	Rifampisin	Stop rifampisin

(Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011)

Pengobatan Tuberkulosis dengan Infeksi HIV/AIDS

Tata laksana pengobatan TB pada ODHA adalah sama seperti pasien TB lainnya. Pada prinsipnya pengobatan TB diberikan segera, sedangkan pengobatan antiretroviral (ARV) dimulai berdasarkan stadium klinis HIV atau hasil CD4. Hal penting yang harus diperhatikan dalam tata laksana TB pada pasien HIV/AIDS adalah apakah orang tersebut sedang mengonsumsi ARV atau tidak. Bila pasien tidak sedang dalam pengobatan ARV maka pengobatan TB harus segera dimulai. Syarat pemberian ARV adalah: 1) semua ODHA dengan stadium klinis dan $CD4 < 350/mm^3$; 2) semua ODHA stadium klinis 3 dengan kehamilan atau menderita TB dan $CD4 < 350/mm^3$; dan 3) semua ODHA stadium klinis 4 tanpa memandang jumlah CD4 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011).

RINGKASAN

Tingginya prevalensi TB ekstrapulmoner merupakan indikator buruknya kontrol TB dan kurangnya pengenalan TB pada suatu komunitas, sehingga terapi yang cepat dan kontrol penelusuran paparan pada seluruh kasus TB sangat dibutuhkan. Pemahaman menyeluruh mengenai manifestasi klinis TB kutis oleh setiap klinisi sangat dibutuhkan pada daerah dengan prevalensi tinggi untuk mencapai target prevensi TB nasional maupun global. TB kutis masih sukar untuk di diagnosis oleh dermatologis di negara berkembang, bukan karena diagnosis banding yang luas seperti leishmaniasis, kusta, aktinomikosis, keganasan kulit dan *deep mycosis*, namun juga kesulitan dalam mendapatkan kepastian pemeriksaan mikrobiologi. Dengan adanya kemajuan dalam bidang mikrobiologi, termasuk teknik canggih seperti PCR, tetapi sensitivitas metode yang baru ini tidak lebih baik dibandingkan dengan metode baku emas yaitu isolasi organisme melalui kultur.

DAFTAR PUSTAKA

- Barbagallo, J., Tager, P., Ingleton, R., Hirsch, R. & Weinberg, J. 2002. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *American Journal Of Clinical Dermatology*, 3(5):319-28.
- Bravo, F. & Gotuzzo, E. 2007. Cutaneous tuberculosis. *Clinics in Dermatology*, 25(2):173-80.
- Dias, M., Bernardes Filho, F., Quaresma, M., Nascimento, L., Nery, J. & Azulay, D. 2014. Update on cutaneous tuberculosis. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 89(6):925-38.
- Frankel, A., Penrose, C. & Emer, J. 2009. Cutaneous tuberculosis: a practical case report and review for the dermatologist. *The Journal Of Clinical And Aesthetic Dermatology*, 2(10):19-27.
- Ho, S. 2003. Cutaneous tuberculosis: clinical features, diagnosis and management. *Dermatol.Venereol.Bull*, 11:130-38.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2011. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Lai-Cheong, J., Perez, A., Tang, V., Martinez, A., Hill, V. & Menage, H. 2007. Cutaneous manifestations of tuberculosis. *Clinical And Experimental Dermatology*, 32(4):461-66.
- Sethi, A. 2012. Tuberculosis and infection with atypical bacteria. Dalam *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. hlm. 2225-40. Disunting oleh Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffel D, Wolff K. United States: The McGraw-Hill Company.

- Santos, J., Oliveira, M., Figueiredo, A., da Silva, P., Ferraz, C. & Medeiros, V. 2014. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspect – part I. *An Bras Dermatol*, 89(2):219-28.
- Yates, V. 2010. Mycobacterial Infections. Dalam *Rook's Text Book of Dermatology*. 8th ed. hlm. 31.1-31.41. Disunting oleh Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editor. United Kingdom: Wiley-Blackwell.

Tuberkulosis Kutis Akibat Penyebaran Infeksi Endogen

Afif Nurul Hidayati

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih merupakan penyakit yang penting dan tersebar luas di dunia. Sepertiga populasi di dunia terinfeksi oleh TB. TB merupakan penyebab utama kematian pasien HIV/AIDS. Orang dengan HIV positif mempunyai kecenderungan menderita TB 20 kali lebih sering dibandingkan orang HIV negatif di negara dengan epidemic HIV generalisata dan 26–37 kali lebih sering di negara dengan prevalensi HIV rendah (Sethi, 2019). TB terutama menyerang paru, tetapi organ lain bisa terinfeksi juga oleh TB. Infeksi kulit oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) mempunyai spektrum klinis yang luas dan memberikan gambaran klinis yang tergantung pada sumber infeksi dan status kekebalan tubuh pejamu (James *et al.*, 2016; Sethi, 2019). TB kutis juga merupakan salah satu manifestasi kelainan kulit yang sering didapatkan pada pasien HIV/AIDS (Hidayati & Barakbah, 2018).

DEFINISI

Tuberkulosis kutis (TB kutis) diklasifikasikan menjadi: (1) infeksi eksogen yang terdiri dari *Primary inoculation tuberculosis* dan *Tuberculosis verrucosa cutis*; (2) penyebaran endogen yang terdiri dari lupus vulgaris (LV),

skrofuloderma, tuberkulosis miliar akut, tuberkulosis orifisial, abses tuberkulosis metastasis (tuberkulosis gumma); (3) tuberkulosis karena basil *Calmette-Guerin*, yang terdiri dari *normal primary complex-like reaction*, *perforating regiona adenitis*, *postvaccination lupus vulgaris*; (4) tuberkulid, yang terdiri dari *lichen scrofulosorum*, *papulonecrotic tuberculid*, *nodular vasculotitis*, *erythema nodosum* (Sethi, 2019). Bab ini hanya membahas TB kutis yang merupakan penyebaran infeksi endogen, sedangkan TB kutis lainnya dibahas di bab lain dalam buku ini. (James *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

EPIDEMIOLOGI

TB kutis tersebar di seluruh dunia, terutama di daerah dingin dan lembap, terbanyak di negara tropis. Insidensi TB kutis paralel dengan TB paru. Strain yang resistan dan keterkaitan epidemis dengan HIV memerlukan perhatian (Santos *et al.*, 2014; Anggraeni, 2019; Sethi, 2019).

Bentuk TB kutis yang sering terjadi adalah lupus vulgaris (LV) dan skrofuloderma. Di negara tropis, LV jarang terjadi, sedangkan skrofuloderma dan tuberkulosis kutis verukosa merupakan TB kutis yang dominan. LV lebih sering terjadi pada semua umur tetapi lebih sering pada wanita. Skrofuloderma biasanya terjadi pada remaja dan orang tua. TB miliar generalisata terjadi pada neonates dan dewasa dengan imunokompromais seperti AIDS (James *et al.*, 2016; Sethi, 2019). Lupus vulgaris merupakan TB kutis yang kronis dan progresif yang terjadi pada individu dengan status imunitas *moderate* sensitivitas tuberkulin sangat tinggi (James *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

ETIOLOGI

Mycobacteria mempunyai reservoir di lingkungan dan berkembang biak intraselular dan ditemukan dalam jumlah yang banyak di jaringan (Sethi, 2019). *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, dan dengan kondisi tertentu, *the attenuated bacilli Calmatte-Guerin* (BCG) merupakan organisme yang menyebabkan Tb kutis (Sethi, 2019). *Mycobacteria atypia* (*Mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis* (MOTT) merupakan penyebab TB kutis yang lebih sering dibandingkan *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) (Dias *et al.*, 2014; James *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

PATOGENESIS

Manusia cukup rentan terhadap infeksi *M. tuberculosis* walaupun kerentanan berbeda di antara populasi dan individu yang berbeda. Populasi yang kontak lama dengan tuberkulosis, biasanya kurang peka daripada populasi yang baru saja kontak, diduga karena sistem imunitas yang berkembang dari infeksi subklinis. Usia, status kesehatan, faktor lingkungan, dan sistem imun merupakan faktor yang penting dalam patogenesis infeksi tuberkulosis (James *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

Penyebaran *Mycobacteria* bisa terjadi melalui penyebaran dari infeksi di dalam tubuh kemudian berlanjut ke kulit (skrofuloderma), melalui kelenjar limfa (lupus vulgaris), atau melalui penyebaran hematogen (tuberkulosis miliar akut di kulit atau lupus vulgaris) (James *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

Lupus vulgaris merupakan TB kutis yang disebabkan setelah infeksi primer, bentuk pausibasilar, yang disebabkan penyebaran hematogen, limfatik, atau penyebaran langsung dari infeksi di dalam tubuh. Involusi spontan bisa terjadi dan lesi baru muncul di atas skar bekas lesi lama. Penyembuhan sempurna jarang terjadi tanpa pengobatan (James *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Tes Tuberkulin (Fenomena Koch)

Ekstrak *M. tuberculosis* (tuberkulin) menyebabkan reaksi kulit yang berbeda pada individu yang telah tersensitisasi dibandingkan pada individu *naïve*. Pemeriksaan ini berdasarkan reaksi *delayed-type hypersensitivity*, diinduksi oleh *M. tuberculosis* selama infeksi primer. “Old tuberculin” digantikan dengan *purified protein derivative* (PPD). Terbaru, *purified species-specific antigens* telah dikembangkan (Sethi, 2019). Injeksi lokal intradermal menyebabkan reaksi tuberkulin lokal, biasanya mencapai intensitas maksimal setelah 48 jam. Tes tuberkulin memberikan gambaran berupa eritema atau indurasi yang berbatas tegas. Individu yang hipersensitif atau dosis yang besar dapat menyebabkan nekrosis sentral yang pucat (Dias *et al.*, 2014; James *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

Sensitivitas tuberkulin biasanya berkembang 2-10 minggu setelah infeksi dan menetap selama hidup. Status kepekaan individu yang terinfeksi menentukan pathogenesis lesi TB kutis. Pasien dengan klinis TB,

peningkatan kepekaan kulit menunjukkan prognosis yang baik, dan TB kutis disertai tingkat kepekaan kulit yang tinggi, biasanya jumlah bakteri di lesi sedikit. Sensitivitas tuberkulin tidak penting untuk imunitas, tetapi, kepekaan dan imunitas tidak selalu paralel (Sethi, 2019).

QuantiFERON-TB Gold Test (QFT-G)

Tahun 2005, FDA menyetujui *Quantiferon-TB Gold Test* (QFT-G) sebagai pemeriksaan diagnostik in vitro. Sampel darah dicampur dengan antigen dan kontrol. Walaupun lebih sensitif dibandingkan tes kulit Tuberkulin, QFT-M bisa negatif pada pasien dengan TB aktif awal dan *indeterminate* dan lebih sering terjadi pada pasien imunokompromais dan anak-anak (Sethi, 2019).

Histopatologi

Penanda TB dan infeksi *Mycobacteria* lain adalah terbentuknya tuberkel yaitu akumulasi histiosit epitel dengan *Langerhans-type giant cells* di sekitarnya dan nekrosis kaseosa di tengah (pusat), dikelilingi oleh limfosit dan monosit. Tetapi gambaran tersebut bisa menyerupai infeksi *deep fungal infections*, sifilis, dan lepra, juga beberapa penyakit lain (Yates *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

Kultur Mikobakterial

Kultur mikobakterial merupakan standar baku emas untuk mendeteksi infeksi tuberkulosis. Pemiakan dilakukan di media Lowenstein Jensen. Kultur dan tes sensitivitas/resistensi obat diindikasikan untuk pasien yang sebelumnya pernah terinfeksi tuberkulosis atau populasi dengan risiko tinggi terinfeksi *M. tuberculosis* yang resisten terhadap terapi (Dias *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2014).

Tes Batang Tahan Asam (BTA)/Acid Fast Bacilli (AFB)

Pemeriksaan BTA sering digunakan karena memberikan hasil lebih cepat dibanding kultur *mycobacteria*. Pewarnaan yang sering digunakan adalah Ziehl Nielsen. Hasil positif terutama pada tuberkulosis dengan *bacterial load* tinggi (multibasiler) seperti tuberkulosis orifisial, tuberkulosis miliar

akut, dan tuberkulosis *gumma*. Tuberkulosis dengan *bacterial load* rendah (pausibasiler) seperti lupus vulgaris sering memberi hasil negatif (Santos *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2014).

Polymerase Chain Reaction (PCR)

PCR digunakan untuk memastikan keberadaan DNA *Mycobacteria* di spesimen kulit. Pemeriksaan ini bukan merupakan pemeriksaan rutin karena mahal dan tidak tersedia luas. Pemeriksaan PCR terutama dilakukan untuk kasus TB kutis dengan lesi khas namun kultur negatif (Yates *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

DIAGNOSIS

Diagnosis Tb kutis berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang terdiri dari pemeriksaan histopatologis, penemuan *M. tuberculosis* di jaringan melalui BTA, kultur, atau PCR dan reaksi pejamu dengan antigen *M. tuberculosis* yaitu tes Tuberkulin atau *QuantiFERON-TB Gold Test (QFT-G)* (Sethi, 2019).

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi TB kutis yang berasal dari penyebaran endogen berupa lupus vulgaris (LV), skrofuloderma, tuberkulosis miliar akut, tuberkulosis orifisial, dan abses tuberkulosis metastasis (tuberkulosis *gumma*) (Sethi, 2019).

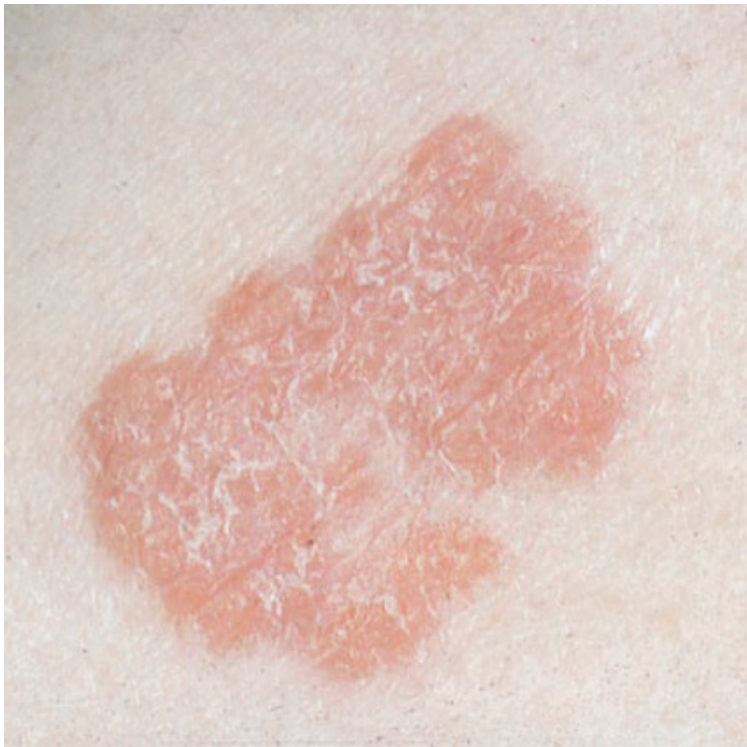
LUPUS VULGARIS (TUBERKULOSIS LUPOSA)

Lesi biasanya soliter, tetapi bisa muncul dua lesi atau lebih yang terjadi secara simultan. Pasien dengan TB paru yang aktif lesi kulit bisa berkembang menjadi multipel fokus. Lesi terdapat di kepala dan leher pada hampir 90% pasien. LV biasanya dimulai di hidung, pipi, cuping telinga, atau *scalp* dan berkembang lambat ke area sekitarnya. Bagian tubuh lain jarang terkena (Sethi, 2019).

Lesi awal berupa makula atau papula berwarna merah keunguan, lunak atau rapuh dengan permukaan halus atau hiperkeratotik. Dengan pemeriksaan diaskopi, infiltrat menunjukkan gambaran berwarna *jelly*

apel yang khas. Lesi bisa berkembang meninggi dengan dasar berwarna keunguan atau membentuk plak. Invulsi di satu area bisa disertai ekspansi lesi di area lain sehingga menghasilkan gambaran seperti garis batas. Bisa terjadi ulserasi. Bentuk hipertropik tampak sebagai nodul atau plak lunak dengan permukaan hiperkeratosis. Mukosa bisa terkena di awal atau akibat perkembangan lesi di kulit. Infeksi dapat muncul sebagai papul, ulkus, atau massa bergranulasi rapuh, kecil, lembut, berwarna keabuan atau merah muda (James *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

Jika terjadi penurunan imunitas, lesi bisa menjadi multipel dan menyebar ke bagian tubuh lain sebagai akibat penyebaran hematogen dari fokus TB laten dari dalam tubuh. Selama dan setelah erupsi, reaksi tuberkulin yang sebelumnya positif bisa menjadi negatif, tetapi akan menjadi positif kembali seiring dengan kondisi umum pasien yang membaik (Sethi, 2019).



Gambar 37.1 Lupus vulgaris: plak agak meninggi berwarna kemerahan dan keunguan (Sethi, 2019)



Gambar 37.2 Plak lupus vulgaris yang besar yang sudah lama diderita yaitu selama 10 tahun yang mengenai pipi, rahang, dan telinga (Sethi, 2019).



Gambar 37.3 Lupus vulgaris yang telah lama diderita dan menyebabkan destruksi hidung. Karsinoma sel skuamosa ulseratif berkembang di bibir atas (Sethi, 2019).

Gambaran histopatologis LV adalah pembentukan tuberkel yang khas. Perubahan sekunder berupa penebalan epidermis dan atrofi atau akantosis dengan hiperkeratosis atau hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Pemeriksaan basil tahan asam (BTA)/*Acid-fast bacilli* (AFB) biasanya tidak ditemukan *mycobacteria*. Reaksi peradangan nonspesifik dapat menutupi sebagian struktur tuberkulosa. Lesi lama terutama terdiri atas sel-sel epitel dan kemungkinan tidak bisa dibedakan dengan infiltrat sarkoidal (Sethi, 2019).

Plak LV yang khas tampak sebagai lesi lunak berwarna merah keunguan dan mengalami evolusi yang lambat. Nodul *jelly* apel dari pemeriksaan diaskopi sangat khas; jika ditemukan gambaran tersebut sangat menentukan diagnosis, terutama di lesi yang ulseratif, berkrusta, atau hiperkeratosis. Hasil tes tuberkulin positif kuat kecuali selama fase awal lupus pasca eksantematosa. Kultur bakteri kemungkinan negatif, dalam hal ini diagnosis klinis dapat ditunjang dengan pemeriksaan PCR yang positif *M. tuberculosis* (James *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

Diagnosis banding LV adalah lupus eritematosus diskoid, sarkoidosis, kusta, leishmaniasis, limfositoma, sifilis tersier, dan blastomikosis atau infeksi jamur sistemik yang lain (Sethi, 2019).

Keterlibatan tulang rawan hidung dan telinga dapat menyebabkan destruksi dan disfigurensi. Skar atropik dengan atau tanpa ulserasi yang mendahului, merupakan komplikasi yang khas. Fibrosis kemungkinan dominan dan multilasi. Rhinitis kering sering merupakan gejala awal LV nasal, tetapi lesi kemungkinan merusak tulang rawan septum nasi. Skar palatum mole dan stenosis laring bisa terjadi (James *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

LV merupakan penyakit yang terjadi dalam jangka waktu lama dan jika tanpa terapi dapat berlangsung selama bertahun-tahun menyebabkan gangguan fungsi dan disfigurasi. LV yang menetap sangat lama dapat mengarah ke keganasan. Karsinoma sel skuamosa dengan risiko metastase tinggi sering terjadi dibandingkan karsinoma sel basal. Pada 40% pasien, terdapat hubungan dengan limfadenitis TB, dan 10-20% mempunyai TB mempunyai TB paru aktif atau TB tulang dan sendi. TB paru 4-10 kali lebih sering terjadi pada pasien LV daripada populasi umum (Sethi, 2019).

SKROFULODERMA (TUBERKULOSIS KOLIKUATIVA KUTIS)

Skrofuloderma merupakan tuberculosis yang mengenai kulit akibat perluasan langsung dari fokus infeksi di dalam tubuh (James *et al.*, 2016).

Skrofuloderma sering terjadi pada anak-anak, remaja, dan usia tua (Sethi, 2019).

Skrofuloderma merupakan tuberkulosis yang mengarah ke pembentukan *cold abscess* dan sekunder terjadi kerusakan kulit di atasnya. Skrofuloderma dapat disebabkan oleh *Mycobacteria* multibasilar atau pausibasilar. Skrofuloderma mewakili gambaran berupa proses keterlibatan kulit di atas bagian tubuh yang terinfeksi, misal TB limfadenitis, TB tulang dan sendi, atau TB epididimis (James *et al.*, 2016; Sethi, 2019).

Skrofuloderma sering terjadi di sekitar kelenjar parotis, submandibular, dan supraklavikula. Skrofuloderma bisa terjadi bilateral. Awalnya, skrofuloderma tampak sebagai nodul subkutan yang berbatas tegas, bisa digerakkan, dan asimtomatis. Seiring dengan membesarnya lesi, lesi akan melunak. Setelah beberapa bulan, terjadi pencairan dengan perforasi yang menyebabkan ulkus dan sinus. Ulkus berbentuk linier atau serpiginosa dengan dasar jaringan granulasi, inversi, dengan tepi lunak dan kebiruan. Dapat terbentuk sinus-sinus dengan salurannya di bawah kulit dan lubang-lubang di sekitar nodul-nodul. Jaringan parut berkembang dan menjembatani daerah useratif atau menyebabkan peregangan kulit normal. Sensitivitas tuberkulin biasanya positif (James *et al.*, 2016; Sethi, 2019).



Gambar 37.4 Skrofuloderma di regio klavikula. Tampak abses, ulkus, dan ekstrusi purulen serta kaseosa (Sethi, 2019).



Gambar 37.5 Skrofuloderma di inguinal (Sethi, 2019).

Gambaran histopatologi skrofuloderma berupa nekrosis luas dan pembentukan abses di pusat lesi merupakan gambaran yang tidak khas. Namun, di tepi abses atau sinus tampak granuloma tuberkuloid (Sethi, 2019).

Jika terdapat limfadenitis TB atau tulang atau sendi, diagnosis skrofuloderma tidak sulit. Kultur yang positif memastikan diagnosis (Sethi, 2019). Diagnosis banding skrofuloderma adalah hidradenitis supurativa, sporotrikosis, aktinomikosis, infeksi *Mycobacterium scrofulaceum*, guma pada sifilis, dan limfadenitis *Mycobacterium avium* (Sethi, 2019).

Penyembuhan spontan dapat terjadi, tetapi perjalanan klinis sangat lama, dan kemungkinan terjadi dalam beberapa tahun untuk menyembuh menjadi jaringan parut. Jaringan parut *cibriform* (bersekat-sekat) yang khas memastikan diagnosis bahkan setelah perjalanan klinis yang tenang/stabil/lambat. LV dapat terjadi di dekat atau di tempat yang sama dengan skrofuloderma (Sethi, 2019). Pernah didapatkan limfangioma vulva pada wanita yang pernah menderita limfadenitis TB di inguinal beberapa tahun sebelumnya (Astari & Hidayati, 2019).

TUBERKULOSIS MILIAR AKUT

Tuberkulosis miliar (TB miliar) terjadi pada TB paru atau meningen yang berat. Umumnya, pasien mempunyai gejala TB diseminata yang berat (Dias *et al.* 2014; James *et al.*, 2016; Yates *et al.*, 2016).

TB miliar tidak umum terjadi pada anak-anak melainkan terjadi pada dewasa. Kebanyakan kasus TB miliar yang dilaporkan terjadi pada pasien AIDS (James *et al.*, 2016). TB miliar merupakan salah satu manifestasi kelainan akibat infeksi oportunistis pada pasien HIV/AIDS (Hidayati & Barakbah, 2018). TB miliar juga bisa mengikuti infeksi yang mengalami penurunan imunitas seperti campak (James *et al.*, 2016).

Pasien umumnya tampak sakit parah. Terdapat gejala sistemik berupa demam, anoreksia, malaise, penurunan berat badan. Lesi terjadi secara generalisata berupa makula atau papula eritematosa, pustula, nodul subkutan, dan vaskulitis pruritus. Bisa terjadi ulserasi dan nyeri di daerah infark yang merupakan gejala yang penting pada TB miliar. Lesi dapat ditemukan di seluruh tubuh, namun tersering di badan, paha, bokong, dan genital (Dias *et al.*, 2014; Santos *et al.*, 2014; James *et al.*, 2016; Yates *et al.*, 2016).



Gambar 37.6 Tuberkulosis miliar akut (Frankel *et al.*, 2009)

Karena infeksi hematogen yang luas dan tidak terkontrol biasanya tes tuberkulin negatif. Biopsi kulit menunjukkan peradangan supuratif difus di daerah dermis dan subkutis dengan sel radang polimorfonuklear yang dominan dan pembentukan abses. Granuloma kaseosa dapat terlihat. Pemeriksaan kuman Batang Tahan Asam (BTA) menunjukkan jumlah yang banyak (James *et al.*, 2016).

TUBERKULOSIS ORIFISIAL (TUBERKULOSA ULSEROSA KUTIS DAN MUKOSA, ULKUS TUBERCULOSIS AKUT)

TB (tuberkulosis) orifisial merupakan bentuk TB kulit yang jarang terjadi. Penyakit ini terjadi di mukosa atau daerah orifisial akibat autoinokulasi *M. tuberculosis* dari TB organ internal yang progresif. TB yang mendasari biasanya TB paru yang berat, TB intestinal, atau yang lebih jarang adalah TB saluran genitaurinaria. *M. tuberculosis* menyebar dari fokus TB yang mendasari dalam jumlah banyak kemudian terjadi autoinokulasi di membran mukosa (Sethi, 2019).

Nodul kecil kekuningan atau kemerahan tampak di mukosa dan pecah membentuk ulkus lunak dengan gambaran khas *punched-out*, *undermined edges*, dan batas yang sirkular atau tidak rata. Dinding ulkus sering menunjukkan tuberkel multipel berwarna kekuningan dan mudah berdarah. Mukosa di sekitarnya edematosa dan mengalami peradangan. Lesi bisa tunggal atau multipel dan sangat nyeri sehingga menyebabkan disfagia. Lidah biasanya terkena terutama bagian ujung dan tepi lidah, tetapi palatum mole dan palatum durum sering tidak terkena. Pada kasus yang berat, bibir bisa terkena, dan kondisi mulut sering menggambarkan perluasan dari TB ulseratif dari faring dan laring. Pada pasien dengan TB intestinal, lesi berkembang di sekitar anus, dan pada wanita dengan penyakit di genitourinaria yang aktif, bisa mengenai vulva (Sethi, 2019).

Gambaran histopatologi tuberkulosa orifisial berupa infiltrat peradangan yang nonspesifik dan nekrosis yang masif, tetapi tuberkel dan kaseosa bisa ditemukan di bagian dalam dermis. *M. tuberculosis* seringkali dalam jumlah banyak dan mudah ditemukan. Diagnosis banding TB orifisial adalah ulkus *aphthae*, sifilis, dan karsinoma sel skuamosa. Tuberkulosis orifisial merupakan gejala dari TB internal yang berat dan biasanya cenderung fatal (Sethi, 2019).



Gambar 37.7 Tuberkulosis orifisial pada pasien Tuberkulosis paru yang berat (Sethi, 2019).

ABSES TUBERKULOSIS METASTASIS (TUBERKULOSIS GUMMA)

Mycobacteria dari fokus primer mengalami penyebaran hematogen yang luas menyebabkan plak atau nodul eritematosa yang berbatas tegas, tidak nyeri. Nodul dapat berkembang menjadi abses, ulkus, dan sinus (Santos *et al.*, 2014; James *et al.*, 2016; Yates *et al.*, 2016;).

TB (Tuberkulosis) kutis bentuk ini biasanya terjadi pada anak-anak, terutama yang mengalami penurunan imunitas, misal malnutrisi, infeksi, atau kondisi imunodefisiensi (James *et al.*, 2016).

Pasien menunjukkan gejala ulkus tuberkulosa kutis dengan atau tanpa bisa diidentifikasi fokus TB di tempat lain. Aerosilisasi *Mycobacteria* dapat terjadi selama insisi atau drainase atau perawatan/kompres pada lesi, menyebabkan penyebaran di antara dokter bedah dan perawat yang merawat ulkus atau abses TB kulit jenis ini (James *et al.*, 2016).



Gambar 37.8 Abses tuberkulosis metastasis (Tuberkulosis gumma) (Yates *et al.*, 2016)

Pemeriksaan penunjang abses tuberkulosis metatstatis (tuberkulosis gumma yang membantu menegaskan diagnosis adalah pemeriksaan histopatologi dan BTA menunjang diagnosis (James *et al.*, 2016).

TERAPI

Pada umumnya, manajemen TB kutis menyerupai TB organ lain. Kemoterapi merupakan pilihan, tetapi pertimbangan tambahan diperlukan. Panduan terapi TB kutis seperti dimuat dalam Tabel 37.1 berikut ini (Sethi, 2019).

Tabel 37.1 Panduan Terapi Infeksi *Mycobacterium tuberculosis*

	Fase Awal		Fase Lanjutan		Kisaran Total Dosis (Waktu Minimal)	Tingkat (Evidence) ^{A,B}		
						HIV-	HIV+	
1	INH	7 hari per minggu untuk 56 dosis (8 minggu) atau 5 hari per minggu untuk 40 dosis (8 minggu) ^e	1a	INH/RIF	7 hari per minggu untuk 126 dosis (18 minggu) atau 5 hari per minggu untuk 90 dosis (18 minggu) ^e	184 -130 (26 minggu)	A (I)	A (II)
	RIF		1b	INH/RIF			A (I)	A (II) ^c
	PZA		1c ^f	INH/RPT	2 kali per minggu untuk 36 dosis (18 minggu) 1 kali seminggu untuk 18 dosis (18 minggu)	92-76 (26 minggu) 74-58 (26 minggu)	B (I)	E (I)
	EMB							
2	INH	7 hari per minggu untuk 14 dosis (2 minggu), kemudian 2 kali seminggu untuk 12 dosis (6 minggu), atau 5 hari per minggu untuk 10 dosis (2 minggu) ^e , kemudian 2 kali per minggu untuk 12 dosis (6 minggu)	2a 2b ^f	INH/RIF	2 kali per minggu untuk 36 dosis (18 minggu) Sekali seminggu untuk 18 dosis (18 minggu)	62-58 (26 minggu) 44-40 (26 minggu)	A (II)	B (II) ^c
	RIF			INH/RPT			B (I)	E (I)
	PZA							
	EMB							

	Fase Awal		Fase Lanjutan		Kisaran Total Dosis (Waktu Minimal)	Tingkat (Evidence) ^{A,B}		
						HIV-	HIV+	
3	INH	3 kali per minggu untuk 24 dosis (8 minggu)	3a	INH/RIF	3 kali per minggu untuk 54 dosis (18 minggu)	78 (26 minggu)	B (I)	B (II)
		RIF						
		PZA						
		EMB						
4	INH	7 hari per minggu untuk 56 dosis (8 minggu) atau 5 hari per minggu untuk 40 dosis (8 minggu) ^e	4a	INH/RIF	7 hari per minggu untuk 217 dosis (31 minggu) atau 5 hari per minggu untuk 155 dosis (31 minggu) ^e 2 kali per minggu untuk 62 dosis (31 minggu)	273–195 (39 minggu)	C (I)	C (II)
		RIF	4b	INH/RIF		118–102 (39 minggu)	C (I)	C (II)
		EMB						

Keterangan:

- Definisi peringkat bukti: A, lebih disukai; B, alternatif yang dapat diterima; C, penawaran saat A dan B tidak bisa diberikan; E tidak boleh diberikan.
- Definisi peringkat bukti: I, uji klinis acak; II, data dari uji klinis yang tidak diacak atau dilakukan pada populasi lain; III, pendapat ahli.
- Terapi observasi langsung (DOT). Di antara pasien dengan tuberkulosis ekstrapulmonal, rejimen 1 direkomendasikan sebagai terapi awal kecuali jika organisme diketahui atau diduga kuat resisten terhadap obat lini pertama. Jika PZA tidak dapat digunakan pada fase awal (yaitu, rejimen 4), fase lanjutan harus ditingkatkan menjadi 7 bulan. Dosis pengobatan (dosis maksimum) bila diberikan setiap hari: EMB (etambutol) 18 mg / kg (1600 mg); INH (isoniazid), 5 mg / kg (300 mg); PZA (pirazinamid), 25 mg / kg (2000 mg); RIF (rifampisin), 10 mg / kg (600 mg); RPT (rifapentin) yang diberikan 1 kali seminggu dengan dosis 10 mg / kg. Jika DOT digunakan, obat dapat diberikan 5 hari / minggu dan jumlah dosis yang diperlukan disesuaikan. Meski belum ada penelitian yang membandingkan 5 dengan 7 dosis harian, pengalaman ekstensif menunjukkan ini akan menjadi praktik yang efektif.
- Pasien dengan kavitas pada radiografi dada awal dan kultur positif setelah menyelesaikan 2 bulan terapi harus menerima 8 bulan (31 minggu; baik 217 dosis [setiap hari] atau 62 dosis [dua kali seminggu]) fase lanjutan.
- Administrasi lima hari seminggu selalu diberikan oleh DOT. Peringkat untuk rejimen 5 hari / minggu adalah AIII. Tidak dianjurkan untuk pasien terinfeksi HIV dengan sel CD4 + jumlah <100 sel / mL.
- Pilihan 1c dan 2b harus digunakan hanya pada pasien HIV-negatif yang memiliki hapusan dahak negatif pada saat menyelesaikan terapi selama 2 bulan dan yang tidak mengalami kavitas pada radiografi dada awal. Untuk pasien yang memulai rejimen ini dan ditemukan memiliki kultur positif dari spesimen 2 bulan, pengobatan harus diperpanjang 3 bulan lagi. (Dari American Thoracic Society, CDC, dan Infectious Disease Society of America. *Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep.* 2003; 52 (RR-11): 1-77) (Sethi, 2019)

Berbeda dengan infeksi TB sistemik yang direkomendasikan terapi dengan tiga obat, LV lokal yang dibuktikan tanpa ada keterlibatan TB paru cukup diterapi dengan Isoniazid selama 12 bulan. Karena *Mycobacteria* hidup ditemukan di lesi yang telah mengalami penyembuhan, terapi sebaiknya dilanjutkan minimal 2 bulan setelah lesi menyembuh sempurna. Intervensi pembedahan cukup menunjang terapi skrofuloderma karena menurunkan morbiditas dan mengurangi waktu terapi yang lama. Lesi LV kecil bisa juga dilakukan eksisi, tetapi tuberkulostatik tetap harus diberikan secara simultan. Operasi plastik penting untuk mengoreksi akibat LV yang berlangsung lama dan terjadi mutilasi (Sethi, 2019).

Kasus-kasus dengan *multidrug-resistant* TB (MDR TB) memerlukan perhatian khusus (Sethi, 2019). TB *multidrug-resistant* (TB MDR) didefinisikan sebagai resistansi terhadap minimal rifampisin dan isoniazid dari obat anti TB yang lini pertama dan ditambah resistansi terhadap florokuinolon, dan paling tidak 1 dari 3 obat injeksi anti-TB lini kedua yang dipakai terapi Tb (capreomycin, kanamisin, dan amikasin) (Sethi, 2019).

PENCEGAHAN

Vaksin TB telah diusahakan tetapi masih belum tersedia (Sethi, 2019).

PROGNOSIS

Perjalanan klinis dan prognosis tergantung pada status imunitas pejamu (Sethi, 2019).

RINGKASAN

TB terutama menyerang paru, tetapi organ lain bisa terinfeksi juga oleh TB. Infeksi kulit oleh *Mycobacterium tuberculosis* mempunyai spektrum klinis yang luas dan memberikan gambaran klinis yang tergantung pada sumber infeksi dan status kekebalan tubuh pejamu. Status kepekaan individu yang terinfeksi menentukan pathogenesis lesi TB kutis. Pasien dengan klinis TB, peningkatan kepekaan kulit menunjukkan prognosis yang baik, dan TB kutis disertai tingkat kepekaan kulit yang tinggi, biasanya jumlah bakteri di lesi sedikit. Vaksin TB telah diusahakan tetapi masih belum tersedia.

DAFTAR PUSTAKA

- American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America. 2003. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*, 52(RR-11):1-77.
- Anggraeni, S. 2019. Tuberkulosis kutis. Dalam *Seri Dermatologi dan Venereologi 1. Infeksi Bakteri di Kulit*. Disunting oleh Hidayati AN, Damayanti, Alinda MD, *et al*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Astari, M. & Hidayati, A.N. 2019. A rare case report: Acquired vulva lymphangioma in a young female post tubercular lymphadenitis. *Dermatology Reports*, 11(s1): 8093.
- Dias, M.F.R.G., Quaresma, M.V, Nery JA, Filho FB, Nascimento LV, Azulai DR. 2014. Update on Cutaneous Tuberculosis. *An Bras Dermatol*, 89(6):925-38.
- Frankel, A., Penrose, C. & Emer, J. 2009. Cutaneous Tuberculosis: A Practical Case Report and Review for Dermatologist. *J Clin Aesthetic Dermatol*, 2(10):19-27.
- Hidayati, A.N. & Barakbah, J. 2018. Informasi Dasar Infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV) dan Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Dalam *Manifestasi dan Tatalaksana Kelainan Kulit dan Kelamin pada Pasien HIV/AIDS*. hlm. 3-16. Disunting oleh Hidayati AN, Daili SF, Niode NJ, *et al*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- James, W.D., Berger, T.G., Elston, D.M, *et al*. 2016. Mycobacterial Diseases. Dalam *Andrews' Diseases of The Skin. Clinical Dermatology*. 12 ed. Philadelphia: Elsevier.
- Santos, J.B., Oliveira, M.H., Figueiredo, A.R., Silva, P.G., Ferraz, C.E. & Medeiros, V.L.S. 2014. Cutaneous Tuberculosis: Epidemiologic, Etiopathogenetic, and Clinical Aspects. Part 1. *An Bras Dermatol*, 89(2):219-28.
- Sethi, A. 2019. *Tuberculosis and Infections with Atypical Mycobacteria*. 9th ed. New York: McGrawHill.
- Yates, V.M. & Walker, S.L. 2016 Mycobacterial Infection. Dalam *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. Disunting oleh Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. UK: Blackwell.

Manifestasi Alergi Obat Tuberkulosis pada Kulit

Novianti Rizky Reza

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit infeksi yang masih menyebabkan kematian secara global. Pemberian obat antituberkulosis masih merupakan terapi pilihan pada saat ini. Obat antituberkulosis terdiri dari obat lini pertama dan kedua. Obat lini pertama memiliki efektivitas yang tinggi dan efek samping yang lebih sedikit. Reaksi terhadap obat anti tuberkulosis lini pertama sering didapatkan dan mengakibatkan dampak yang serius terhadap hasil pengobatan pasien, sedangkan pengobatan lini kedua kurang efektif dan lebih toksik (Nagarajan & Whitaker, 2018). Manifestasi alergi obat tuberkulosis pada kulit merupakan salah satu gejala yang sering ditemukan pada pasien dengan terapi OAT. Gejala pada kulit dapat bervariasi dari ringan sampai gejala kulit yang berat. Selain itu peningkatan kasus tuberkulosis disertai dengan erupsi alergi obat pada kulit juga ditemukan pada kasus HIV/AIDS menjadi tantangan bagi para klinisi (Lehloenya and Dheda, 2012).

Pada studi di Afrika didapatkan prevalensi manifestasi alergi obat pada kulit akibat OAT sebanyak 65 dari 298 pasien. Sebanyak 60/65 pasien didapatkan ko-infeksi tuberkulosis dengan infeksi HIV. Hal ini sesuai dengan hipotesis bahwa reaksi hipersensitivitas obat lebih sering terjadi pada pasien dengan HIV/AIDS (Lehloenya *et al.*, 2011).

Tantangan untuk mengatasi erupsi obat alergi pada OAT terutama pada pasien dengan HIV adalah untuk menghindari interupsi yang terlalu panjang pada pasien dengan tuberkulosis aktif yang berhubungan dengan angka mortalitas yang tinggi. Identifikasi obat penyebab secara aman dan cepat diperlukan agar pasien dapat menerima pengobatan tuberkulosis dengan optimal (Peter & Lehloenya, 2019)

DEFINISI

Alergi obat adalah reaksi yang tidak diinginkan atau reaksi yang berbahaya yang muncul pada dosis pemakaian obat dan berhubungan dengan reaksi imunologis (Pandapotan & Rengganis, 2017).

Obat Antituberkulosis

Obat antituberkulosis (OAT) terdiri dari obat lini pertama dan obat lini kedua. Pada obat lini pertama terdapat antibiotik yang diberikan pada masa intensif dan masa lanjutan. Antibiotik lini pertama pada masa intensif terdiri dari rifampisin, isoniazid, dan pirazinamid yang bersifat bakterisida dan etambutol yang bersifat bakteriostatik yang diberikan selama dua bulan. Sedangkan untuk masa lanjutan terdiri dari rifampisin dan isoniazid yang diberikan selama 4 bulan (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Etiologi

Prevalensi erupsi alergi obat pada kulit akibat OAT lini pertama adalah 2–5% untuk pirazinamid, 1,2–2% untuk rifampisin, 1–1,2% untuk isoniazid, dan 0,3–14% untuk etambutol (Siripassorn *et al.*, 2018).

Bentuk erupsi obat alergi oleh rifampisin yang sering ditemukan pada pasien tuberkulosis berupa *stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis* (SJS/TEN), *fixed drug eruption* (FDE), anafilaktoid, dan vaskulitis kutaneus. SJS/TEN dan Likenoid Drug Eruption sering disebabkan oleh isoniazid dan pirazinamid, Sedangkan etambutol sering ditemukan sebagai agen penyebab pada SJS/TEN (Peter and Lehloenya, 2019).

Patogenesis

Patogenesis reaksi hipersensitivitas pada berbagai obat termasuk antituberkulosis tidak dapat dipahami dengan jelas. Reaksi ini diduga melibatkan berbagai mekanisme imunologi. Teori hapten dengan sebagian kecil obat yang disebut dengan hapten pada keadaan normal tidak bersifat antigenik atau imunogenik, dapat berikatan kovalen dengan protein atau peptide yang lebih besar. Struktur obat inert yang tidak berikatan dengan protein atau peptide dapat berikatan secara langsung dengan reseptor sel T dan molekul MHC via dorongan Van der Waals atau ikatan elektrostatik maupun hidrogen. Obat-obatan ini akan berikatan dengan afinitas yang kuat untuk mengaktivasi sel T. Pada pasien dengan HIV/AIDS ambang aktivasi sel T dapat menurun akibat disregulasi imunitas dan stimulasi sel T. Aktivasi sel T sitotoksik diduga sebagai mekanisme utama kerusakan sel. Reaksi terhadap beberapa jenis obat diduga berhubungan dengan HLA subtype spesifik seperti pada kelompok Han-Chinese. Pada erupsi alergi obat morbiliformis terkait OAT ditemukan hubungan antara sitokrom P450 *drug-metabolizing enzyme polymorphism* (CYP2C19 dan CYP2C9) (Lehloenya & Dheda, 2012).

Manifestasi Klinis

Gambaran klinis pada erupsi kulit akibat OAT dapat bervariasi dari gejala klinis yang ringan berupa erupsi morbiliformis insignifikan sampai toksik epidermal nekrolisis (TEN). Spektrum klinis pada erupsi alergi obat pada kulit akibat OAT yaitu erupsi obat morbiliformis atau disebut juga erupsi maculopapular, *stevens-johnson syndrome* (SJS) and *toxic epidermal necrolysis* (TEN), *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (*dress syndrome*), *lichenoid drug eruption* (LDE) and *fixed drug eruptions* (FDE) (Kakande & Lehloenya, 2015a; Lehloenya & Dheda, 2012).

Erupsi alergi obat pada pasien tuberkulosis berhubungan dengan kejadian eosinophilia pada darah perifer. Studi yang dilakukan oleh Kim dkk menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara peningkatan hitung eosinofil dengan derajat keparahan erupsi obat pada kulit. Pada pasien yang menerima OAT yang mengalami peningkatan hitung eosinofil dan alergi obat alergi perlu mewaspadaai adanya gejala yang berat sehingga memerlukan *monitoring* secara ketat (Lehloenya & Dheda, 2012).

Macam-macam erupsi alergi obat pada anti tuberkulosis diuraikan sebagai berikut.

1. *Erupsi Obat Morbiliformis*

Erupsi obat morbiliformis atau erupsi makulopapular merupakan erupsi alergi obat pada OAT yang paling sering ditemukan. Lesi umumnya berkembang secara sentrifugal dan akan bekonfluensi. Erupsi obat morbiliformis pada umumnya akan sembuh sendiri dan tidak didapatkan adanya keterlibatan sistemik. Namun, klinisi tetap harus mewaspadai gejala awal SJS/TEN yang menyerupai gambaran morbiliformis (Kakande & Lehloenya, 2015b)

2. *Fixed Drug Eruption*

Fixed drug eruption pada umumnya timbul sebagai lesi makul maupun plak eritematosa dengan indurasi berbentuk bulat soliter atau beberapa yang terdapat pada kulit maupun mukosa. Lesi jarang berupa bula. Pada pajanan ulang dengan obat penyebab maka lesi akan terjadi dalam beberapa jam di tempat yang awal. Lesi akan mengalami perbaikan dengan hiperpigmentasi yang menetap (Kakande & Lehloenya, 2015b).

3. *Erupsi Obat Likenoid*

Erupsi Obat Likenoid merupakan erupsi akibat obat berupa macula atau plak *pruritic* keunguan. Interval antara inisiasi obat dengan munculnya gejala bervariasi pada Erupsi obat likenoid. Hal ini mengakibatkan tantangan untuk mengenali obat penyebab pada terapi antituberkulosis. (Kakande & Lehloenya, 2015b).

4. *Stevens-Johnson Syndrome dan Toxic Epidermal Necrolysis*

Stevens-Johnson Syndrome dan *toxic epidermal necrolysis* merupakan erupsi obat pada kulit yang berat. Kedua penyakit ini berada dalam spektrum yang sama. Perbedaan antara keduanya terdapat pada permukaan tubuh yang mengalami nekrosis epidermal dan pelepasan epidermis. Pada SJS didapatkan < 10% permukaan tubuh, sedangkan TEN meliputi > 30% permukaan tubuh, sedangkan SJS/TEN berada di antara kedua spectrum tersebut. Masa inkubasi pada SJS/TEN berkisar antara beberapa hari sampai sekitar 3 minggu, tetapi kurang dari 48 jam pada pasien dengan riwayat alergi terhadap obat yang serupa. Laporan kasus di India pada tahun 2012 melaporkan adanya reaksi simpang berat pada kulit akibat isoniazid pada pasien HIV positif (Viswanath *et al.*, 2012).

Penatalaksanaan pada SJS/TEN berupa penghentian obat yang diduga sebagai penyebab dan rujukan ke pusat kesehatan yang berpengalaman (Kakande & Lehloenya, 2015b).

5. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome*

Drug rash with eosinophilia dan systemic symptoms (DRESS) syndrome disebut juga dengan Drug Hypersensitivity Syndrome. DHS merupakan Erupsi akibat obat yang paling berat. Karakteristik DRESS berupa adanya pruritus, pireksia, demam, edema, limfadenopati, abnormalitas pada pemeriksaan hematologi berupa leukositosis, eosinophilia, dan limfositosis atipikal. Masa laten DRESS pada umumnya lebih dari 3 minggu. Pada DRESS ditemukan adanya keterlibatan organ seperti liver, paru, pancreas, ginjal dan jantung.

Penatalaksanaan pada DRESS berupa penghentian obat yang diduga sebagai penyebab dan pemberian steroid topikal. Pada kasus yang berat dapat diberikan steroid sistemik. Penyebab kematian pada DRESS pada umumnya disebabkan oleh kegagalan hepar dan sepsis (Kakande & Lehloenya, 2015b).

Tabel 38.1 Rangkuman dan gambaran klinis berbagai tipe erupsi alergi obat pada tuberkulosis

Tipe Erupsi	Gambaran Klinis
Erupsi morbiliformis	Pada umumnya didapatkan 7–14 hari setelah pajanan. Gambaran berupa macula dan papula dengan penyebaran sentrifugal dan akan berkonfluensi. Dapat sembuh sendiri namun perlu diwaspadai kemungkinan awal reaksi kulit yang serius
Sindrom Hipersensitifitas Obat	Onset 3 minggu setelah pajanan dengan gambaran klinis demam, edema, macula dan papula eritematosa progresif yang berhubungan dengan eosinophilia dan transaminitis
<i>Stevens-Johnson Syndrome</i> dan Toksik Epidermal Nekrolisis	Onset seringkali mirip dengan infeksi saluran napas bagian atas yang berkembang menjadi papula dan makula eritematosa, yang disertai dengan lesi target, pelepasan epidermal dan mukositis. Lesi berupa eritema yang nyeri dan juga lepuh pada telapak tangan dan kaki
<i>Fixed Drug Eruption</i>	Gambaran awal berupa macula eritematosa soliter, bulat, berbatas tegas yang akan berkembang menjadi lesi hiperpigmentasi. Pada pajanan berulang dengan agen penyebab akan muncul lesi pada area yang sama
Erupsi Obat Likenoid	Lesi berwarna merah muda keunguan dengan permukaan datar, berbentuk polygona, berupa papula berskuama. Pada mukosa dapat ditemukan gambaran seperti <i>white lace</i>
Vaskulitis	Vaskulitis pada umumnya didapatkan pada ekstrimitas bagian bawah. Lesi dapat berupa purpura yang dapat teraba dan dapat terjadi keterlibatan organ lain seperti ginjal dan juga hepar

(Lehloenya and Dheda, 2012; Peter & Lehloenya, 2019).

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang baik *in vitro* maupun berupa tes tempel, ataupun tes tusuk dapat membantu penegakan diagnosis erupsi alergi obat, meskipun pemeriksaan tersebut tidak rutin dilakukan. Pemeriksaan ini membutuhkan persiapan khusus, peralatan yang mahal dan kultur yang steril. Sehingga pemeriksaan ini pada umumnya sulit diakses terutama pada area miskin tempat prevalensi tuberkulosis (Peter & Lehloenya, 2019).

Terapi

Penatalaksanaan pada alergi erupsi obat pada kulit akibat OAT berupa diagnosis dini disertai dengan penghentian obat yang diduga sebagai agen penyebab. Terapi suportif dapat diberikan sesuai dengan gambaran klinis pada pasien. Steroid sistemik dapat diberikan pada lesi eritematosa generalisata atau lesi yang disertai dengan angioedema (Peter and Lehloenya, 2019).

Semua jenis obat antituberkulosis dapat menyebabkan berbagai tipe erupsi obat pada kulit. Sehingga salah satu tantangan dalam mengatasi erupsi obat akibat OAT adalah mengidentifikasi agen penyebab (Kakande and Lehloenya, 2015a). Selain itu Erupsi Alergi obat akibat OAT dapat memengaruhi multi organ sehingga penatalaksanaan multidisiplin yang melibatkan ahli paru, ahli hepatologi, ahli infeksi, dermatologi, dan juga ahli gizi dapat memberikan manfaat bagi pasien (Kakande & Lehloenya, 2015a).

Penggunaan rifampisin dan isoniazid menunjukkan hasil yang baik pada terapi tuberkulosis. Sediaan obat antituberkulosis efektif yang terbatas mengakibatkan dilema bagi klinisi jika obat lini pertama tidak dapat digunakan. Obat anti tuberkulosis lini kedua menunjukkan mortalitas, angka kesembuhan dan kepatuhan yang kurang baik jika dibandingkan dengan terapi standar. Risiko tuberkulosis yang tidak mendapatkan terapi yang adekuat berhubungan dengan mortalitas, resistansi obat, transisi tuberkulosis baik antar pasien, staf rumah sakit, dan juga komunitas (Kakande & Lehloenya, 2015a).

Rechallenge obat untuk mengetahui agen penyebab merupakan pilihan yang dapat dilakukan dan aman. Studi pada 150 kasus dengan erupsi alergi obat akibat OAT menunjukkan tidak ada morbiditas jangka panjang maupun kematian yang disebabkan oleh reaksi tes provokasi. Meskipun demikian, *rechallenge* sebaiknya dilakukan di rumah sakit dengan supervise

oleh para ahli. Berdasarkan hal tersebut hasil pengobatan tuberkulosis akan memberikan keluaran yang baik jika *rechallenge* dilakukan dan hanya agen obat penyebab yang dihentikan (Kakande & Lehloenya, 2015a).

Pada pasien dengan HIV/AIDS terdapat peningkatan mortalitas yang berkaitan dengan tuberkulosis (10–50%) sehingga penatalaksanaan perlu dilakukan dengan tepat. Pada saat ini, obat antituberkulosis lini pertama menunjukkan efektivitas yang baik dan efek samping yang minimal. Sedangkan obat lini kedua memiliki efektivitas yang lebih rendah dengan toksisitas yang lebih tinggi. Sehingga pada manifestasi obat alergi akibat OAT tes provokasi untuk menentukan obat penyebab merupakan salah satu cara untuk mengetahui obat penyebab. Evaluasi antara risiko tes provokasi dan mortalitas serta morbiditas berkaitan dengan penggunaan obat yang kurang efektif terutama pada pasien dengan HIV/AIDS sebaiknya menjadi pertimbangan para klinisi (Lehloenya *et al.*, 2011).

Rechallenge dapat dilakukan sesegera mungkin oleh karena interupsi pada terapi tuberkulosis terutama pada fase intensif berhubungan dengan peningkatan 3 kali risiko kematian. Risiko ini didapatkan semakin meningkat pada pasien dengan HIV (Kakande & Lehloenya, 2015a).

Rechallenge sebaiknya dimulai dengan obat yang paling tidak berpotensi menyebabkan lesi seperti rifampisin, diikuti dengan isoniazid, etambutol, dan pirazinamid. *Rechallenge* dilakukan dengan satu jenis obat pada satu waktu. Jika tidak ada lesi yang timbul setelah tes provokasi tiga obat pertama maka obat keempat sebaiknya tidak diberikan kecuali lesi relatif ringan dan obat ke empat penting dalam pengobatan. Sebaiknya tidak dilakukan setelah reaksi yang serius. Desensitisasi hanya diindikasikan jika tidak ada obat alternatif atau kombinasi obat yang sesuai (misalkan pasien alergi terhadap isoniazid dan atau rifampisin). Desensitisasi dilakukan dengan pemberian harian dengan peningkatan dosis dengan pengawasan ketat sampai dosis terapi tercapai. Pemberian steroid sistemik dapat diberikan selama masa desensitisasi (Tan *et al.*, 2007).

Rechallenge obat antituberkulosis pada pasien HIV dengan TEN dilaporkan pada studi di India. Pada studi tersebut kecurigaan obat penyebab adalah antipiretik dan antituberkulosis. Pasien dilakukan *rechallenge* kedua jenis obat tersebut dan didapatkan reaksi pada kulit berupa SJS pada pemberian dosis kedua isoniazid. Lesi pada *rechallenge* membaik dengan penghentian obat penyebab. Pada HIV/AIDS perjalanan penyakit tuberkulosis dapat terjadi lebih cepat dan berat. Sehingga pemberian antituberkulosis lini pertama terutama Isoniazid dan Rifampisin perlu dilakukan dan penghentian OAT tanpa adanya bukti efek samping yang

serius sebaiknya dihindari. Tes provokasi *rechallenge* untuk mengetahui obat penyebab pada kasus alergi obat berat perlu dilakukan dengan hati-hati dan di bawah pengawasan secara ketat. Dosis pemberian obat dapat dimulai dari 1/10 dosis penuh (Viswanath *et al.*, 2012).

Komplikasi

Sebagian Erupsi Obat pada Kulit akibat obat antituberkulosis pada umumnya bersifat ringan dan dapat sembuh sendiri. Komplikasi dapat terjadi pada alergi obat yang berat seperti DRESS ataupun DHS (Tan *et al.*, 2007).

RINGKASAN

Erupsi obat alergi pada antituberkulosis sering ditemukan pada pasien tuberkulosis terutama yang disertai dengan infeksi HIV. Sebagian besar erupsi obat pada tuberkulosis bersifat ringan dan dapat sembuh sendiri. Tes provokasi untuk mengetahui agen penyebab dapat dilakukan pada pasien dengan pengawasan ketat para ahli. Pengenalan obat penyebab melalui tes provokasi dapat memberikan kesempatan pada pasien untuk tetap mendapatkan obat anti tuberkulosis yang diperlukan. Penghentian obat pada kasus erupsi obat alergi terutama pada kasus tuberkulosis dengan HIV pada umumnya tidak diperlukan sehingga pasien mendapatkan terapi yang optimal dan mencegah terjadinya mortalitas dan morbiditas terkait tuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Kakande, B. & Lehloenya, R.J., 2015a. Drug reactions associated with anti-tuberculosis drugs. *Curr. Allergy Clin. Immunol*, 28:264–268.
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Dir. Jendral Pengendali. Penyakit Dan Penyehatan Lingkungan. Jkt. Indones. ISBN 978–979.
- Lehloenya, R.J. & Dheda, K. 2012. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*, 10:475–486. <https://doi.org/10.1586/eri.12.13>

- Lehloenya, R.J., Todd, G., Badri, M. & Dheda, K., 2011. Outcomes of reintroducing anti-tuberculosis drugs following cutaneous adverse drug reactions. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 15:1649–1657.
- Nagarajan, S., Whitaker, P., 2018. Management of adverse reactions to first-line tuberculosis antibiotics. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*, 18:333–341. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000462>
- Pandapotan, R.A. & Rengganis, I. 2017. Pendekatan Diagnosis dan Tata Laksana Alergi Obat. *J. Penyakit Dalam Indones*, 4:45–52.
- Peter, J. & Lehloenya, R.J. 2019a. Cutaneous Adverse Drug Reactions from Antituberculosis Treatment. Dalam *Advances in Diagnosis and Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions*. hlm. 207–215. Berlin: Springer.
- Siripassorn, K., Ruxrungtham, K. & Manosuthi, W. 2018. Successful drug desensitization in patients with delayed-type allergic reactions to anti-tuberculosis drugs. *Int. J. Infect. Dis*, 68:61–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.01.006>
- Tan, W.C., Ong, C.K., Kang, S.L. & Razak, M.A. 2007. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs. *Med. J. Malaysia*, 62:143.
- Viswanath, B.K., Ranka, P. & Ramanjanayalu, M., 2012. Severe cutaneous adverse reactions due to isoniazid in a HIV positive patient. *Indian J Lepr* 84:227–32.

Tuberkulid

Yuri Widia

PENDAHULUAN

Pada tahun 1896, Darier memperkenalkan konsep tuberkulid untuk menjelaskan kelompok dermatosis dengan gambaran histopatologi tuberkuloid pada individu dengan manifestasi atau riwayat tuberculosis, hasil *tuberculin test* positif kuat tetapi tidak didapatkan bakteri pada spesimen biopsi kulit dan hasil negatif pada pemeriksaan kultur. Awalnya yang termasuk di dalamnya adalah liken skrofulosorum, papulonekrotik tuberkulid, eritema induratum Bazin, *rosacea-like tuberculid*, dan lupus miliaris *disseminates faciei*. Saat pengobatan antituberkulosis efektif tersedia, tuberkulid juga harus memberikan respons baik terhadap pengobatan antituberkulosis, kemudian *rosacea-like tuberculid*, dan lupus miliaris *disseminates faciei* dikeluarkan dari klasifikasi (Victoria & Stephen, 2016; Aisha, 2018).

DEFINISI

Tuberkulid adalah reaksi hipersensitivitas kutaneus akibat penyebaran secara hematogen *M.tuberculosis* atau antigennya dari sumber utama individu dengan imunitas seluler antituberkulosis yang kuat. Klasifikasi

tuberkulid dikelompokkan oleh Victoria & Stephen (2016) menjadi tiga sebagai berikut.

1. *Micropapular: liken* skrofulosorum.
2. *Papular: papulonecrotic tuberkulid*.
3. *Nodular: eritema induratum Bazin* atau nodular tuberkulid.

Tabel 39.1 Tuberkulid

Terminologi: Kaitan dengan tuberkulosis	Manifestasi
Tuberkulid: keadaan di mana <i>M. tuberculosis/ M.bovis</i> menunjukkan peranan penting	Liken skrofulosorum Papulonekrotik tuberkulid
Tuberkulid fakultatif: keadaan di mana <i>M. tuberculosis/ M.bovis</i> merupakan salah satu dari beberapa faktor patogen	Nodular vaskulitis/erythema induratum Bazin Erythema nodosum
Nontuberkulid: keadaan yang sebelumnya ditetapkan sebagai tuberkulid; tidak didapatkan hubungan dengan tuberkulosis	Lupus miliaris <i>disseminates faciei</i> <i>Rosacea-like tuberculid</i> <i>Lichenoid tuberculid</i>

(Aisha, 2018)

EPIDEMIOLOGI

Liken skrofulosorum merupakan tuberkulid saat ini jarang didapatkan di Eropa, kecuali pada imigran. Insiden meningkat di negara berkembang, khususnya di India. Terutama mengenai anak dan remaja. Dapat ditemukan bersama dengan bentuk tubekulosis kutan lainnya seperti lupus vulgaris, *tuberculous gumma* dan tuberkulosis verukosa cutis. Papulonekrotik tuberkulid jarang didapatkan, hanya sekitar 4% dari kutaneus tuberkulosis. Terutama mengenai dewasa muda dan anak. Prevalensi eritema induratum Bazin di seluruh dunia bervariasi. Jarang didapatkan di Inggris, merupakan bentuk tuberkulosis kutaneus yang terbanyak dilaporkan di Hongkong dan Jepang. Terutama mengenai usia muda dan menengah tetapi jarang pada anak. Lebih banyak didapatkan pada wanita. Terutama mengenai etnis Cina, Indian, dan Afrika (Victoria & Stephen, 2016).

ETIOLOGI

Organisme penyebab liken skrofulosorum antara lain adalah *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, dan *M. szulgai*. Papulonekrotik tuberkulid terutama disebabkan oleh *M. tuberculosis*, pada laporan kasus *M. kansassi*, *M. avium*,

M. bovis juga didapatkan sebagai organisme penyebab. Eritema induratum Bazin disebabkan oleh *M. tuberculosis*, *M. bovis*, dan *M. chelonate* (Victoria & Stephen, 2016).

PATOGENESIS

Sampai saat ini masih terdapat kontroversi patogenesis tuberkulid dan hubungannya dengan *M. tuberculosis*.) Namun, ditemukannya DNA *M. tuberculosis* pada pemeriksaan PCR liken skrofulosorum, papulonekrotik tuberkulid, dan eritema induratum Bazin merupakan bukti kuat adanya hubungan yang pasti. Bukti yang paling jelas adalah pada papulonekrotik tuberkulid, dimana sebagian kasus berkembang menjadi lupus vulgaris dan pada liken skrofulosorum sekitar 75% terbukti adanya focus tuberkulosis yang mendasari. Eritema induratum Bazin yang merupakan suatu nodular vaskulitis merupakan kelainan yang disebabkan oleh banyak faktor, tuberkulosis hanya merupakan salah satu diantaranya. Fluktuasi status imunologi pasien dapat menentukan perkembangan dan gambaran erupsi. *Onset liken skrofulosorum* terjadi setelah inisiasi pengobatan antituberkulosis dan mungkin menggambarkan pergeseran status imunitas seluler pasien. Papulonekrotik tuberkulid terjadi pada pasien HIV setelah peningkatan jumlah limfosit T CD4 yang terjadi setelah pemberian obat antiretroviral kedua (Victoria & Stephen, 2016; Aisha, 2018).

MANIFESTASI KLINIS

Pada anamnesis lesi kulit liken skrofulosorum biasanya asimtomatis, tetapi bisa terdapat keluhan terkait fokus tuberkulosis yang mendasari. Pada pemeriksaan fisik erupsi berupa papul likenoid berkelompok (0,5–3 mm), pada dada, punggung, perut, proksimal ekstremitas, dan dapat muncul di wajah, telapak tangan dan kaki, serta area vulva. Biasanya sewarna kulit, tetapi dapat juga berwarna kekuningan atau merah kecokelatan. Pada beberapa keadaan bisa didapatkan krusta atau pustul yang melekat pada papul (Victoria & Stephen, 2016; Aisha, 2018).



Gambar 38.1 *Liken skrofulosorum* pada badan menunjukkan gambaran papul-papul berwarna kulit (Victoria & Stephen, 2016)

Papulo nekrotik tuberkulid terutama mengenai anak-anak dan dewasa muda. Terdiri dari papul atau papulopustul merah, fibrosis, terdistribusi luas dengan pola simetris, dan kambuh-kambuhan. Dapat terjadi ulserasi di tengah. Lesi awal dapat ditemukan pada sisi ekstensor dari ekstremitas dan bokong, kemudian dapat menyebar luas. Tanpa pengobatan lesi baru akan muncul, lesi dapat sembuh secara spontan meninggalkan skar (Victoria & Stephen, 2016; Aisha, 2018).



Gambar 38.2 Papulonekrotik tuberkulid pada lengan (Aisha, 2018)

Eritema induratum Bazin merupakan gambaran tuberkulid yang paling banyak didapatkan. Pada anamnesis lesi biasanya asimtomatis, tetapi nodul yang akut dapat disertai rasa nyeri, dan keluhan tuberkulosis di tempat lain seperti limfadenopati. Pemeriksaan fisik ditandai dengan erupsi nodul atau plak subkutaneus pada ekstremitas bawah wanita usia muda atau menengah. Lesi dapat mengenai ekstremitas atas, paha, bokong, dan badan. Lesi dapat mengalami ulserasi di area sentral, dapat dicetuskan oleh udara dingin atau vena stasis. Ulkus tidak teratur, dangkal dengan tepi kebiruan (Victoria & Stephen, 2016; Aisha, 2018).



Gambar 38.3 Eritema induratum pada tungkai (Victoria & Stephen, 2016).

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Kriteria diagnosis adalah gambaran histologi tuberkulid pada pemeriksaan biopsi kulit, hasil tes Mantoux positif kuat, tidak didapatkan *M. tuberculosis* pada hapusan, hasil kultur negatif, dan perbaikan lesi kulit dengan pengobatan antituberkulosis (Victoria & Stephen, 2016).

Pada *liken* skrofulosoum didapatkan granuloma superfisial dermis yang dikelilingi oleh folikel rambut dan kelenjar keringat serta beberapa papilla dermis. Sel epiteloid, limfosit dan giant cells dapat ditemukan. Biasanya tidak didapatkan adanya pengejuan. *Mycobacteria* biasanya tidak tampak, serta tidak dapat dikultur dari spesimen biopsi. Gambaran utama papulonekrotik tuberkulid menunjukkan subakut limfohistiositik vaskulitis

yang menyebabkan thrombosis dan destruksi dari pembuluh darah kecil dermis. Perubahan ini menyebabkan lesi *wedge-shaped infarct-like* disertai zona sentral luas koagulasi nekrosis yang dikelilingi inflamasi meluas dari superfisial ke lapisan dalam dermis, kadang sampai jaringan subkutan. Palisade histiositik, menyerupai granuloma annulare, tampak pada lesi yang lebih besar. Keterlibatan pembuluh darah kecil tampak mencolok, dimulai dari vasculitis limfositik ringan sampai nekrosis fibrinoid, dan oklusi trombotik. Pada eritema induratum didapatkan panikulitis lobular, meskipun biasanya tuberkuloid granuloma meluas sampai dalam dermis. Diagnosis eritema induratum Bazin ditegakkan berdasarkan karakteristik gambaran klinis, positif *tuberculin test*, dan adanya infeksi tuberkulosis di tempat lain, ditunjang temuan histopatologi. Deteksi DNA *M. tuberculosis* pada pemeriksaan PCR biospi kulit dapat memberikan hasil positif, tetapi hasil negatif tidak menyingkirkan diagnosis. Pemeriksaan IGRAs seperti QuantiFERON-TB *gold test* dapat membantu menegakkan diagnosis pada tuberkulosis laten. Meskipun kasus tuberkulosis aktif jarang pada eritema induratum, pasien harus diperiksa keseluruhan untuk infeksi aktif tuberkulosis subklinis. Diagnosis dapat dikonfirmasi dengan respons baik terhadap pengobatan tuberkulosis. Pemeriksaan histopatologi dapat menunjukkan gambaran fokal atau difus, lobular atau septolobular, dan granulomatous panikulitis terkait neutrofilik vaskulitis dari pembuluh darah besar atau kecil. Terdapat area koagulasi dan nekrosis kaseosa, biasanya jarang terbentuk granuloma, meskipun kadang didapatkan campuran granuloma palisade dan lipofilik. Gambaran histopatologi tergantung dari waktu pengambilan (Victoria & Stephen, 2016; Aisha, 2018).

TERAPI

Pengobatan utama pada liken skrofulosorum, papulonekrotik tuberkulid, dan eritema induratum Bazin, adalah pemberian antituberkulosis sesuai rekomendasi *guidelines* sistemik tuberculosi dengan memperhatikan derajat keterlibatan sistemik, status imun, pasien dan adanya *multidrug resistance* (MDR) antituberkulosis. Pada eritema induratum, pengobatan lini kedua dapat disarankan istirahat, pemberian obat *non-steroidal anti-inflammatory* (NSAID), dan bebat kompresi (Victoria & Stephen, 2016).

KOMPLIKASI

Pada liken skrofulosorum bisa didapatkan adanya infeksi sistemik tuberkulosis yang mendasari. Lesi papulonekrotik tuberkulid dan eritema induratum Bazin dapat sembuh dengan meninggalkan skar hiperpigmentasi (Victoria & Stephen, 2016).

PERJALANAN PENYAKIT DAN PROGNOSIS

Dengan pengobatan antituberkulosis *likem* skrofulosorum lesi biasanya bersih dalam waktu 4 minggu, kadang lebih cepat saat 2 minggu. Sembuh tanpa meninggalkan skar. Tanpa diobati eritema induratum Bazin menjadi kronis ditandai dengan munculnya lesi baru yang rekuren kadang menahun. Respons terhadap pengobatan antituberkulosis dapat terjadi antara 1–6 bulan dan penyembuhan dapat terjadi lambat meskipun dengan pengobatan adekuat, khususnya terkait gambaran eritrosianotik (Victoria & Stephen, 2016).

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding *likem* skrofulosorum termasuk semua lesi folikular di mana lesi ditunjukkan dengan gambaran papul yang cenderung bergerombol. Diantaranya adalah: liken nitidus, lesinya tampak lebih bercahaya, dan ke arah perifer; keratosis spinulosa, lesi berduri diatas papul likenoid; keratosis pilaris, lesi non inflamasi biasanya pada paha atas dan lengan; dan papular atau likenoid sarcoidosis, sifilis sekunder, dan erupsi obat. Lesi anular dapat menyerupai pitriasis rosea. Diagnosis banding papulonekrotik tuberkulid termasuk: *pitryasis likenoides*, lesi lebih tersebar dan mengenai telapak tangan dan kaki; leukositoklastik vaskulitis, lesi lebih *pleomorphic* dan nodular prurigo. Diagnosis banding eritema induratum Bazin termasuk keadaan yang memberikan gambaran nodul pada ekstremitas bawah seperti eritema nodosum, pankreatik panikulitis, poliarteritis nodosa, lupus profundus, subkutaneus sarkoid, kutaneus sel T limfoma, dan perniosis (*chilblains*) (Victoria & Stephen, 2016; Aisha, 2018).

RINGKASAN

Gambaran histopatologi tuberkuloid pada individu dengan manifestasi atau riwayat tuberkulosis, hasil *tuberculin test* positif kuat, tetapi tidak didapatkan bakteri pada spesimen biopsi kulit dan hasil negatif pada pemeriksaan kultur. Awalnya yang termasuk di dalamnya adalah liken skrofulosorum, papulonekrotik tuberkulid, eritema induratum Bazin, *rosacea-like tuberkulid*, dan lupus miliaris *disseminates faciei*. Pengobatan utama pada liken skrofulosorum, papulonekrotik tuberkulid, dan eritema induratum Bazin adalah pemberian antituberkulosis sesuai rekomendasi *guidelines* sistemik tuberkulosis dengan memperhatikan derajat keterlibatan sistemik, status imun pasien dan adanya *multidrug resistance* (MDR) antituberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Victoria, M.Y. & Stephen, L.W. 2016. Mycobacterial infections. Dalam *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. hlm. 25–32. Disunting oleh Christopher EMG, Jonathan B, Tanya B, Robert, C, Daniel C. Oxford: Wiley Blackwell.
- Aisha, S. 2018. Tuberculosis and infections with atypical mycobacterial. Dalam *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. hlm. 2858-75. Disunting oleh Sewon K, Masayuki A, Anna LB, Alexander HENK, David JM, Amy JM, Jeffrey SO. New York: McGraw Hill.
- Bleeker-Rovers, C.P. & De Vries, H.J.C. 2017. *Dermatologic Manifestations of Systemic Infections in Infectious disease*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier.
- James, W.D., Berger, T.G., Elston, D.M., *et al.* 2016. Bacterial Infection. Dalam *Andrew's Disease of the Skin Clinical Dermatology*. 12th ed. hlm. 245–84. Philadelphia: Elsevier.

Tuberkulosis yang disebabkan *Bacille Calmette-Guérin* (BCG)

Dewi Nurarifah

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang menjadi penyebab utama kesehatan yang buruk, salah satu dari 10 penyebab utama kematian di seluruh dunia dan penyebab kematian utama dari kausa 1 agen infeksi (peringkat di atas *Human Immunodeficiency Virus* [HIV] *Acquired Immunodeficiency Syndrome* [AIDS]) (WHO, 2019).

TB disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang menyebar ketika penderita TB mengeluarkan bakteri ke udara misalnya dengan batuk. Hal tersebut dapat menginfeksi paru-paru (TB paru) namun juga dapat memengaruhi tempat lain (TB ekstra paru). Diagnosis yang tepat dan perawatan dengan antibiotik lini pertama selama 6 bulan, kebanyakan orang yang terinfeksi kuman *M.tuberculosis* dapat disembuhkan dan penularan ke orang lain dapat dicegah. Sekitar seperempat populasi dunia terinfeksi *M.tuberculosis* dan karenanya berisiko mengembangkan penyakit TB (WHO, 2019).

Jumlah kasus TB yang terjadi setiap tahun dan jumlah kematian akibat TB juga dapat diturunkan dengan mengurangi faktor risiko terkait kesehatan (misalnya merokok, diabetes, dan infeksi HIV), memberikan perawatan pencegahan kepada penderita infeksi laten TB, serta mengambil tindakan multisektoral secara lebih luas untuk menghilangkan faktor

pemicu infeksi dan penyakit TB (misal kemiskinan, kualitas perumahan yang kurang, dan gizi kurang) (WHO, 2019).

DEFINISI

Vaksinasi *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) untuk perlindungan terhadap TBC telah lama digunakan. Vaksin BCG diperkenalkan ke dunia pada tahun 1921. Vaksin ini dimasukkan dalam Program Perluasan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tentang Imunisasi pada tahun 1974 untuk memperkuat perang melawan meningitis TB dan TB diseminata pada anak kecil dan bayi di negara berkembang. Sampai saat ini, BCG adalah satu-satunya vaksin TB yang tersedia. (Govindarajan, 2011).

BCG dianggap sebagai bagian penting dari tindakan pengendalian TB di daerah endemis. Pada tahun 2004, WHO merekomendasikan vaksinasi BCG umum di negara-negara dengan beban TB yang tinggi. Saat ini, diperkirakan 100 juta anak-anak menerima vaksinasi BCG setiap tahun (WHO, 2004).

Vaksin BCG asli adalah bentuk *Mycobacterium bovis* yang dilemahkan. Empat jenis vaksin BCG utama, yaitu strain Pasteur 1173, strain Denmark 1331, strain Glaxo 1077, dan Tokyo strain 172, merupakan vaksinasi hampir 90% di seluruh dunia. Menurut strain yang berbeda dan produksinya, konsentrasi berkisar dari 50 ribu hingga 3 juta partikel hidup per dosis. Di antara strain BCG yang tersedia, Tokyo 172 strain terdaftar sebagai Strain Referensi Internasional pada tahun 1965 oleh WHO. Menurut Smith dan kawan-kawan, studi imunogenisitas hewan menunjukkan bahwa Glaxo 1077 dan Tokyo 172 adalah strain “lemah”, sedangkan Pasteur 1173 dan Denmark 1331 adalah strain “kuat”; tingkat komplikasi vaksinasi BCG berbeda antara jenis “kuat” dan “lemah” (WHO, 2004).

Epidemiologi

Tuberkulosis tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat global yang memengaruhi manusia dan hewan. Jumlah insiden di seluruh dunia adalah 127 kasus per 100.000 penduduk pada tahun 2013. Tuberkulosis menduduki urutan kedua setelah *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) sebagai pembunuh terbesar di dunia pada tahun 2013. Sembilan juta orang jatuh sakit dan satu setengah juta meninggal karena penyakit tersebut. (WHO,2014).

Angka prevalensi TBC di Indonesia pada tahun 2014 sebesar 297 per 100.000 penduduk. Eliminasi TBC menjadi salah satu fokus utama pemerintah di bidang kesehatan di mana visi yang hendak dicapai yaitu dunia yang bebas dari TBC (Kemenkes, 2018).

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. (www.tbindonesia.or.id).

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 (www.tbindonesia.or.id). Vaksin BCG secara signifikan dapat mengurangi risiko terjangkit tuberkulosis dan sangat efektif terhadap bentuk tuberkulosis diseminata (WHO, 2014).

Insiden komplikasi yang sebenarnya disebabkan oleh organisme BCG sulit dipastikan, tetapi insidennya sangat rendah dibandingkan dengan jumlah vaksinasi yang telah dilakukan di Eropa selama 50 tahun terakhir (Sethi, 2018).

Etiologi

Bacille Calmette-Guérin (BCG) adalah strain *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) yang dilemahkan, merupakan komponen utama dari vaksin tuberkulosis, yang pertama kali digunakan pada manusia pada tahun 1921 dan disebarkan ke seluruh dunia untuk mencegah tuberkulosis. (D'Aleo F,2915). Vaksinasi *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) untuk perlindungan terhadap TB telah lama digunakan. Vaksin BCG diperkenalkan ke dunia pada tahun 1921. Vaksin ini dimasukkan dalam Program Perluasan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tentang Imunisasi pada tahun 1974 untuk memperkuat perang melawan meningitis TB dan TB diseminata pada anak kecil dan bayi di negara berkembang (WHO, 2019).

Patogenesis

Dalam proses normal vaksinasi BCG, papul hasil infiltrasi berkembang setelah sekitar 2 minggu, mencapai ukuran kira-kira 10 mm setelah 6 hingga 12 minggu, berubah menjadi borok, dan kemudian perlahan sembuh, serta meninggalkan bekas luka. Vaksinasi dapat memicu percepatan reaksi pada orang yang sebelumnya sudah terinfeksi. Kelenjar getah bening regional dapat membesar, tetapi biasanya sembuh. Sensitivitas tuberkulin muncul 5 hingga 6 minggu setelah vaksinasi (D'Aleo, 1915).

Manifestasi Klinis

Gambaran klinis yang dapat muncul dijelaskan oleh D'Aleo (1915) sebagai berikut.

1. Lupus vulgaris di area vaksinasi atau dekat lokasi vaksinasi (latensi setelah beberapa bulan sampai beberapa tahun).
2. Fenomena Koch pada individu yang peka terhadap tuberkulin.
3. Adenitis regional, kadang-kadang berat dan disertai gejala sistemik, lebih sering pada anak-anak.
4. Setelah injeksi dalam, abses lokal, muncul borok yang berat.
5. Skrofuloderma dengan nanah selama 6 hingga 12 bulan.
6. Reaksi seperti tuberkulid generalisata (jarang).
7. Adenitis generalisata, osteitis, dan TBC organ (misalnya di sendi) namun jarang.

Diagnosis Banding

Berikut adalah beberapa diagnosis banding diantaranya ulkus aphtous (paling mungkin), lesi sifilis (dipertimbangkan) dan karsinoma sel skuamosa (harus dikesampingkan) (D'Aleo, 2015).

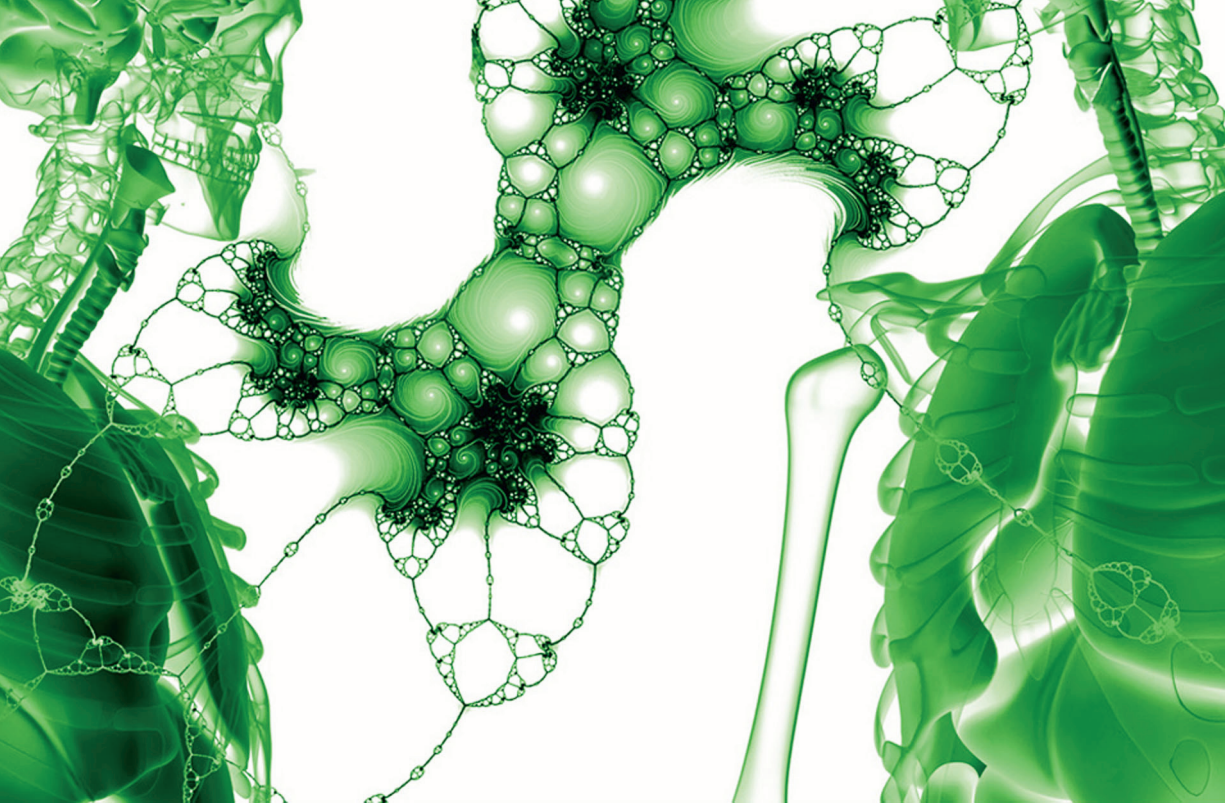
RINGKASAN

TB disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang menyebar ketika penderita TB mengeluarkan bakteri ke udara misalnya dengan batuk. Hal tersebut dapat menginfeksi paru-paru (TB paru) namun juga dapat memengaruhi tempat lain (TB ekstra paru). Dalam proses normal vaksinasi BCG, papul hasil infiltrasi berkembang setelah sekitar 2 minggu, mencapai

ukuran kira-kira 10 mm setelah 6 hingga 12 minggu, berubah menjadi borok, dan kemudian perlahan sembuh, serta meninggalkan bekas luka. Vaksinasi dapat memicu percepatan reaksi pada orang yang sebelumnya sudah terinfeksi.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. 2019. *Global Tuberculosis Report 2019*. Jenewa: WHO.
- Govindarajan, K.K. & Chai, F.Y. 2011. BCG adenitis need for increased awareness. *Malays J Med Sci*, 18(2); 66-9.
- World Health Organization. 2004. BCG vaccine. *Wkly Epidemiol Rec*. 2004;79(4): 27-38.
- World Health Organization. 2014. *Global Tuberculosis Report 2014*. Jenewa: WHO.
- Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kemenkes RI 2018. *Infodatin tuberculosis 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI
- Tb indonesia. Tanpa tahun. Diakses dari: www.tbindonesia.or.id
- Sethi, A. 2018. Tuberculosis and Infections with Atypical Mycobacteria. Dalam *Fitzpatrick's Dermatology*. Volume I. 9thed. hlm. 2867-68. Disunting oleh Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. New York: McGraw Hill.
- D'Aleo, F, Bonanno, R., Constantino, A.L.P., Arena, S., Midiri, A., Mancusi, G. *et al*. 2015. Case report: a case of abscess after BCG vaccine in an immunocompetent child without other clinical signs. *JMM Case Rep*, 2015:1-3.



Bagian 9

Tuberkulosis di Bidang Mata

Penyakit TB pada Mata (Tuberkulosis Okuler)

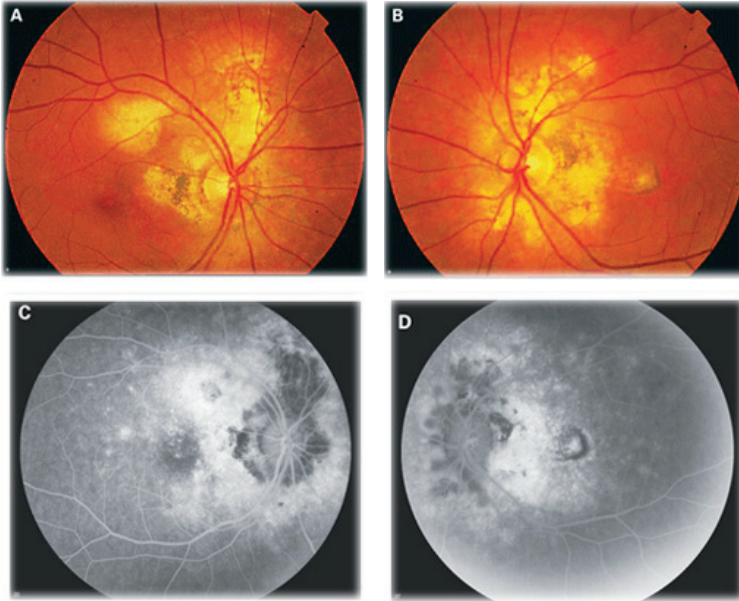
PENDAHULUAN

Di antara penderita tuberkulosis, angka keterlibatan okuler bervariasi. Pada penelitian pada 10.524 pasien di Sanatorium Boston, dilaporkan angka keterlibatan okuler sebesar 1,4%. Berlainan dengan itu, penelitian pada tahun 1997 dari 100 pasien yang dilakukan rawat inap dengan diagnosis tuberkulosis di Spanyol, dilaporkan angka keterlibatan okuler mencapai 18%. Keterlibatan intraokuler diduga berasal dari penyebaran secara hematogen dari paru. Infeksi primer berupa keratitis, konjungtivitis, dan/atau keratitis bisa terjadi namun jarang (Donahue, 1967; Bouza *et al.*, 1997; Gupta & Gupta, 2005).

Manifestasi Okuler

Tuberkulosis dapat memiliki berbagai manifestasi okular, dan akibatnya dapat menyerupai sejumlah penyakit inflamasi okular. Selain itu, tidak adanya tuberkulosis paru tidak mengesampingkan diagnosis tuberkulosis okuler. Secara umum, tuberkulosis muncul sebagai uveitis posterior. Sebuah penelitian terhadap 158 pasien klinik dengan Tuberkulosis intraokular di India selama periode 10 tahun menunjukkan bahwa 42 persen menunjukkan uveitis posterior, 36 persen memiliki uveitis anterior, 11 persen menderita

panuveitis dan 11 persen memiliki uveitis intermediet. Tuberkulosis intraokuler juga dapat bermanifestasi sebagai retinitis, neuropati optik atau endophthalmitis (Gupta & gupta, 2007; Bansal *et al.*, 2008; Donahue, 1967).



Gambar 41.1 Foto fundus (A dan B) dan *fluorescein angiography* (C dan D) pada pasien berusia 21 tahun, tes Mantoux positif, tidak ada riwayat Tuberkulosis paru dan diduga tuberkulosis khoroiditis seperti *serpiginous-like*. Lesi terdiri dari atrofi khoroid *serpiginosa* dengan lesi koroid aktif, lesi satelit, dan hipofluoresensi serta hipofluoresensi pada angiografi.

Uveitis posterior seringkali merupakan indikasi keterlibatan khoroid pada tuberkulosis. Khoroiditis pada tuberkulosis bias memberikan manifestasi berupa *serpiginous-like*, dan diduga terjadi karena reaksi hipersensitivitas terhadap adanya bakteri tahan asam. Tidak seperti khoroiditis *serpiginous*, lesi ini tidak memberikan respons terhadap kortikosteroid. Khoroiditis bentuknya khas, baik fokal maupun difus. Khoroiditis difus berkembang pada bagian tepi, mirip dengan khoroiditis *serpiginous* (Gambar 41.1) (Gupta *et al.*, 2003; Sing *et al.*, 2004; Gupta *et al.*, 2007).

Tipe utama keterlibatan khoroid pada tuberkulosis meliputi khoroiditis, abses subretina, tuberkel, dan tuberkuloma (Gambar 41.2). Keberadaan vitritis dan perdarahan retina seringkali ditemukan berhubungan dengan abses. Jika diberikan waktu untuk berkembang,

abses ini dapat mengalami rupture dan masuk ke vitreus sehingga menjadi endophthlamitis. Walaupun begitu, dengan terapi anti tuberkulosis, abses ini dapat mengalami resolusi dengan meninggalkan jaringan sikatrik (Gupta & Gupta, 2005; Gupta & Gupta, 2007).

Tuberkel khoroid merupakan bentukan kecil berwarna abu-abu keputihan hingga nodul kekuningan yang berukuran lebih kecil dari $\frac{1}{4}$ diameter papil saraf optik. Secara umum, tuberkel ini tidak memiliki hubungan dengan vitritis. Ketika sembuh, tuberkel akan tampak jelas dengan pigmen diselilingnya dan kemudian berkembang menjadi jaringan sikatrik. Tuberkel dapat tumbuh menjadi tumor yang cukup besar hingga 14 mm, yang disebut sebagai tuberkuloma, yang sering kali dikelilingi dengan retinal detachment tipe eksudatif. Diduga bahwa penyakit khoroid dapat berkembang dari bakteri tahan asam yang hidup di epitel pigmen retina (Gupta & Gupta, 2005; Gupta *et al.*, 2007; Rao *et al.*, 2006).

Uveitis anterior dari tuberkulosis sering disertai dengan iridosiklitis bilateral yang terkait dengan keratik presipitat, baik klasik maupun granulomatosa, *mutton-fat*, maupun sinekia posterior. Granuloma tuberkulosis juga dapat ditemukan dalam sudut bilik mata depan atau iris. Kadang-kadang, respons inflamasi yang kuat dan material yang purulen dapat menyebabkan pembentukan hipopion dan mungkin endophthlamitis. tuberkulosis okular juga dapat muncul sebagai uveitis intermedit dalam bentuk pars planitis. Temuan-temuan dari uveitis intermediet termasuk vitritis, "*snowball vitreous*" dan lapisan salju, granuloma perifer dan selubung pembuluh darah, semuanya mungkin dipersulit oleh edema makula sistoid (Tabbara, 2005; Tabbara, 2007; Gupta *et al.*, 2007).

Retina secara tidak langsung dapat terlibat dengan tuberkulosis okular karena khoroiditis yang terkait, tetapi keterlibatan retina langsung jarang terjadi. Dalam kasus keterlibatan retina primer, presentasi dapat berupa vaskulitis retina tuberkulosis yang diduga atau sebagai penyakit Eales, vaskulitis yang dianggap mewakili reaksi hipersensitivitas terhadap tuberkulosis. Vena lebih sering terkena daripada arteri pada vaskulitis retina tuberkulosis, dan terdapat oklusi kapiler perifer. Vitritis, perdarahan retina, dan neovaskularisasi juga secara dikaitkan secara rutin. Periphlebitis sering ditemukan pada penyakit Eales, tetapi tidak ada bukti lain peradangan intraokular. Selain itu, penyakit Eales ditandai oleh non-perfusi perifer dan iskemia, neovaskularisasi, dan perdarahan vitreous berulang (Gupta *et al.*, 2007; Biswas, 2002; Gupta & Gupta, 2005; Tabbara, 2007; Bodaghi & LeHoang, 2000).

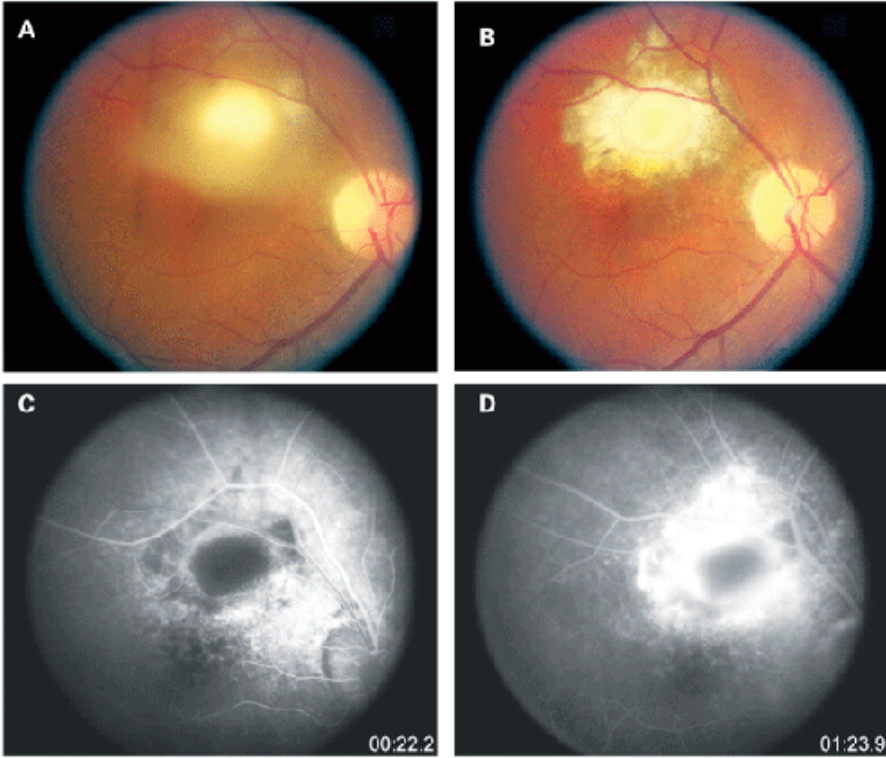
Neuropati optik dapat terjadi dari infiltrasi infeksi atau peradangan di mana saja sepanjang saraf optik, dan dapat muncul sebagai papilledema

atau neuritis optik retrobulbar. Keterlibatan saraf optik ini dapat terjadi dari penyebaran hematogen atau perluasan dari koroid. Neuroretinitis biasanya terjadi dari penyebaran infeksi koroid di daerah peripapiler. (Tabbara, 2007; Bodaghi & LeHoang, 2000).

Diagnosis

Mendiagnosis tuberkulosis okular mungkin sulit, dan karenanya memerlukan banyak bukti. Anamnesis, keadaan klinis, evaluasi laboratorium, hapusan dan kultur, pencitraan, serta patologi semuanya bermanfaat dalam membuat diagnosis seperti itu. Diagnosis pasti tuberkulosis okular ditegakkan dengan kombinasi tanda-tanda klinis yang konsisten dengan pola tuberkulosis okular yang diketahui dan adanya mikobakterium melalui kultur atau amplifikasi DNA dari sampel okular. Diagnosis dapat ditegakkan dengan kombinasi tanda-tanda klinis yang konsisten dengan pola tuberkulosis okular yang diketahui dengan tes tambahan yang bersifat konfirmasi, seperti tes Mantoux, uji interferon-gamma, temuan radiografi dan kultur nonokuler, atau respons positif terhadap 4 hingga 6 bulan percobaan terapi antituberkulosis setelah kemungkinan penyebab lain uveitis telah disingkirkan (Gupta *et al.*, 2007).

Membuat diagnosis pada keadaan klinis saja bisa sulit karena beragamnya manifestasi tuberkulosis. Petunjuk klinis potensial untuk diagnosis meliputi perjalanan klinis yang berlarut-larut atau berulang. Bukti pendukung lainnya juga dapat mengarahkan dokter ke diagnosis yang benar. Tes Mantoux dengan injeksi protein derivatif protein purifikasi (PPD) intradermal dapat dilakukan jika dicurigai tuberkulosis okular. Indurasi yang lebih besar dari 5 mm yang dicatat 48 hingga 72 jam memberikan hasil positif pada pasien HIV. Indurasi lebih dari 10 mm dianggap sebagai hasil positif pada individu berisiko tinggi, seperti pada orang yang tinggal di daerah endemis, pekerja layanan kesehatan dan pasien di panti jompo. Indurasi lebih dari 15 mm dianggap hasil positif dalam semua kasus. Pertimbangan penting dengan pengujian PPD termasuk alergi terhadap protein tuberkulin dan positif palsu dari vaksinasi BCG sebelumnya atau, lebih umum, paparan sebelumnya terhadap mikobakteria non-tuberkulosis. Reaksi positif setelah vaksinasi BCG lebih kecil kemungkinannya salah ketika ukurannya lebih besar, ditemukan pada pasien berisiko tinggi, atau tercatat lebih besar dari 10 tahun setelah vaksinasi. (Gupta *et al.*, 2007; Bodaghi & LeHoang 2000; Gupta & Gupta, 2005).



Gambar 41. 2 Foto fundus seorang pria berusia 40 tahun dengan tes Mantoux positif dan IgG toksoplasmosis positif dengan dugaan TB koroid. Foto Fundus (A) menunjukkan granuloma koroid. Pengobatan untuk toksoplasmosis mengakibatkan peradangan yang persisten. Setelah pengobatan dengan tiga terapi untuk tuberkulosis, peradangan teratasi (B). Angiografi *Fluorescein* (C dan D) menunjukkan hiperfluoresensi sentral dengan cincin bocor di sekitar granuloma.

Tes interferon-gamma yang tersedia secara komersial digunakan sebagai metode yang lebih spesifik untuk mendeteksi tuberkulosis, dan tidak bereaksi silang pada pasien dengan vaksinasi BCG sebelumnya atau mikobakteria non-tuberkulosis. Tes ini secara *in vitro* menggunakan antigen mikobakterium tuberkulosis yang sangat spesifik untuk merangsang sel-T yang peka pada pasien yang terinfeksi dan mengukur jumlah interferon-gamma yang dilepaskan dari stimulasi tersebut. Keterbatasan utama dari strategi diagnostik ini adalah terbatas sediaanannya dan biaya yang mahal. Namun, tes ini sangat membantu pada pasien immunokompromised dan pasien dengan tes Mantoux positif, untuk mengesampingkan hasil positif

palsu dari vaksinasi BCG atau mikobakteria non-tuberkulosis. Deteksi serologis antigen dan antibodi yang terkait dengan tuberkulosis telah dicoba, tetapi saat ini bukan metode klinis yang banyak digunakan karena sensitivitas dan spesifisitas yang rendah (Albini *et al.*, 2008; Helm *et al.*, 1993).

X-ray dada atau *CT-scan* dada dapat mengungkapkan lesi tuberkular yang aktif, telah sembuh atau mengalami reaktivasi, tetapi juga dapat tampak normal. Kehadiran kavitas, konsolidasi atau pembesaran kelenjar getah bening menunjukkan adanya tuberkulosis primer. Penyakit primer dapat terjadi di mana saja di paru-paru, sedangkan penyakit yang diaktifkan kembali memiliki preferensi terdapat di lobus superior paru. Jika hasil rontgen dada positif maka harus segera dilakukan evaluasi sputum (Albini *et al.*, 2008; Helm *et al.*, 1993).

Pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) dari DNA mikobakterium tuberkulosis adalah merupakan metode sensitif dan spesifik untuk deteksi dini dan sering dilakukan pada jumlah kecil cairan intraokular dan jaringan yang dicurigai infeksi mikobakteri. Cairan ini biasanya diperoleh melalui *paracentesis* bilik mata depan, tetapi juga kadang-kadang vitrektomi diagnostik atau biopsi endoretinal (Biswas, 1995)

Angiografi *fluorescein* dapat membantu dalam diagnosis tuberkulosis okular. Tuberkel koroid aktif cenderung menunjukkan gambaran awal hipofluoresen dan hiperfluoresen dalam pemeriksaan berikutnya. Tuberkuloma, sebaliknya, biasanya awal hiperfluoresen dan kemudian bergabung dalam area retinal detachment tipe eksudatif. Khoroiditis yang terkait dengan tuberkulosis memiliki pola fluoresensi yang serupa dengan *choroiditis serpiginous*, yaitu awal hipofluoresensi dan kemudian hiperfluoresensi atau pewarnaan pada tepi batas yang aktif. *Fluorescein* angiografi dalam keadaan retinal vaskulitis menunjukkan adanya kebocoran bahan kontras dari pembuluh darah, dan juga dapat menunjukkan adanya gambaran non-perfusi pada daerah perifer dan neovaskularisasi. Pewarnaan *indocyanine green* dapat juga membantu mendiagnosis lesi koroid. Lesi muncul hipofluoresensi awal dan kemudian memiliki zona sentral hipofluoresensi dikelilingi oleh hiperfluoresensi (Gupta & Gupta 2005; Gupta *et al.*, 2007)

Karena sekuel peradangan mata pada tuberkulosis, gambar dari OCT sering sulit diperoleh dan oleh karena itu dapat memiliki kegunaan terbatas dalam diagnosis. Ketika gambar yang sesuai diperoleh, OCT dapat membantu dalam mendeteksi edema macula terkait uveitis. Ultrasonografi mungkin memiliki kegunaan dalam membedakan tuberkulosis dari tumor.

Massa dapat dicitrakan pada B-scan dan biasanya memiliki reflektivitas internal rendah-menengah pada A-scan (Tabbara 2007; Gupta & Gupta, 2005)

Secara histologis, spesimen dengan tuberkulosis secara klasik menunjukkan peradangan granulomatosa dengan nekrosis pengejuan. Daerah nekrotik dapat mengungkapkan adanya basil tahan asam yang terlihat dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen. Hapusan dengan pewarnaan dan kultur media jaringan dengan Lowenstein-Jensen pada jaringan yang dicurigai akan membantu jika ada temuan semacam itu. Namun, biakan dapat memakan waktu hingga 6 hingga 8 minggu karena bakteri ini tumbuh lambat (Helm *et al.*, 1993; Bramante *et al.*, 2007; Arora *et al.*, 1999).

Selain tanda-tanda klinis dan tes diagnostik ini, penting untuk mengecualikan penyakit lain yang mungkin memiliki penampilan yang mirip dengan tuberkulosis, seperti sifilis dan toksoplasmosis. Respons terhadap pengobatan anti-tuberkulosis juga dapat membantu memastikan diagnosis tuberkulosis. Namun, ini harus dilakukan dengan hati-hati karena perawatan tersebut melibatkan komitmen pasien untuk mendapatkan antibiotik jangka panjang dan risiko efek sampingnya (Gupta *et al.*, 2007).

Pengobatan

Tuberkulosis mata diobati dengan pengobatan obat anti-tuberkulosis medis (OAT) yang serupa dengan tuberkulosis paru. Rekomendasi CDC saat ini untuk tuberkulosis aktif adalah untuk pengobatan 4 obat dengan isoniazid, rifampin, pirazinamid, dan etambutol selama 2 bulan, diikuti oleh regimen alternatif dari obat yang lebih sedikit selama 4 hingga 7 bulan. Regimen alternatif ini mungkin tergantung pada pola resistansi regional, dan lamanya pengobatan dapat diperpanjang dalam pengaturan resistansi multi-obat atau respons yang lambat terhadap pengobatan. Tuberkulosis mata sering memiliki respons yang lambat terhadap pengobatan, dan oleh karena itu mungkin memerlukan durasi pengobatan yang lebih lama. Tuberkulosis laten juga disarankan dilakukan pengobatan dengan regimen isoniazid atau rifampin. Semua keputusan ini harus dibuat bekerja sama dengan dokter penyakit dalam, terutama karena efek samping yang terkait dengan obat-obatan (CDC, 2003).

Kortikosteroid sistemik dapat digunakan bersama dengan OAT untuk mencegah kerusakan jaringan okular akibat respons inflamasi. Namun, pengobatan kortikosteroid saja dapat menyebabkan perkembangan infeksi

lebih lanjut, dan oleh karena itu tidak boleh digunakan tanpa OAT secara bersamaan. Pengobatan seperti rifabutin, fluoroquinolon, interferon-gamma, dan linezolid dipertimbangkan dalam kasus resistansi multi-obat (Gupta *et al.*, 20007; Morimura *et al.*, 2002).

Semua tuberkulosis aktif intraokular disarankan dilakukan pengobatan dengan OAT. Tuberkel koroid dan tuberkuloma umumnya berespons baik terhadap OAT tanpa pengobatan lain. Namun, ketika koroiditis terkait tuberkulosis diobati dengan OAT, pada awalnya mungkin ada pemburukan keadaan, pengobatan bersamaan dengan kortikosteroid oral telah dianggap untuk menghindari fenomena ini. Uveitis anterior yang terkait dengan tuberkulosis diobati dengan *cycloplegics* topikal dan kortikosteroid topikal, bersama dengan OAT. Kortikosteroid oral, depot atau kortikosteroid topikal juga kadang-kadang digunakan sebagai tambahan pada OAT di pengobatan uveitis intermediet untuk mencegah edema makula sistoid. Penatalaksanaan retinal vaskulitis meliputi OAT dan kortikosteroid oral, dapat juga ditambahkan fotokoagulasi laser retina untuk daerah retina yang non-perfusi (Gupta & Gupta 2005; Gupta *et al.*, 2007; Tabbara, 2007; Tabbara, 2005).

Pasien yang menggunakan OAT harus dimonitor efek sampingnya. Etambutol menunjukkan toksisitas yang tergantung pada dosis dan jarang terjadi pada pasien yang menerima kurang dari 15 mg/kg. Neuritis optik, diskromatopsia merah-hijau, skotoma sentral, edema papil, dan papil atrofi diketahui disebabkan karena efek samping etambutol sehingga pasien harus menjalani pemeriksaan mata awal yang berupa ketajaman visus, lapang pandangan dan penglihatan warna, serta harus diikuti dengan seksama saat perawatan. Jika ada efek samping yang terjadi, etambutol harus segera dihentikan, dan penglihatan diharapkan kembali 10 hingga 15 minggu kemudian. Vitamin B12 (hidroksikobalamin) telah digunakan dalam kasus ketika penglihatan tidak kembali, kadang-kadang kehilangan penglihatan dapat permanen. Isoniazid dapat menyebabkan hepatotoksitas dan neuropati perifer. Rifampin dan pirazinamid juga dikaitkan dengan hepatotoksitas; rifampisin juga diketahui meningkatkan metabolisme hati dari banyak obat lain. Rifabutin dapat menyebabkan uveitis anterior yang bermakna, yang merespons kortikosteroid topikal. Tuberkulosis intraokular mungkin sulit didiagnosis dan diobati. Tingkat kecurigaan yang tinggi harus dipertahankan untuk tuberkulosis karena tingkat keparahan penyakit dan manifestasi sistemiknya (Tabbara, 2007; Gupta *et al.*, 2007; Bodaghi & LeHoang, 2000).

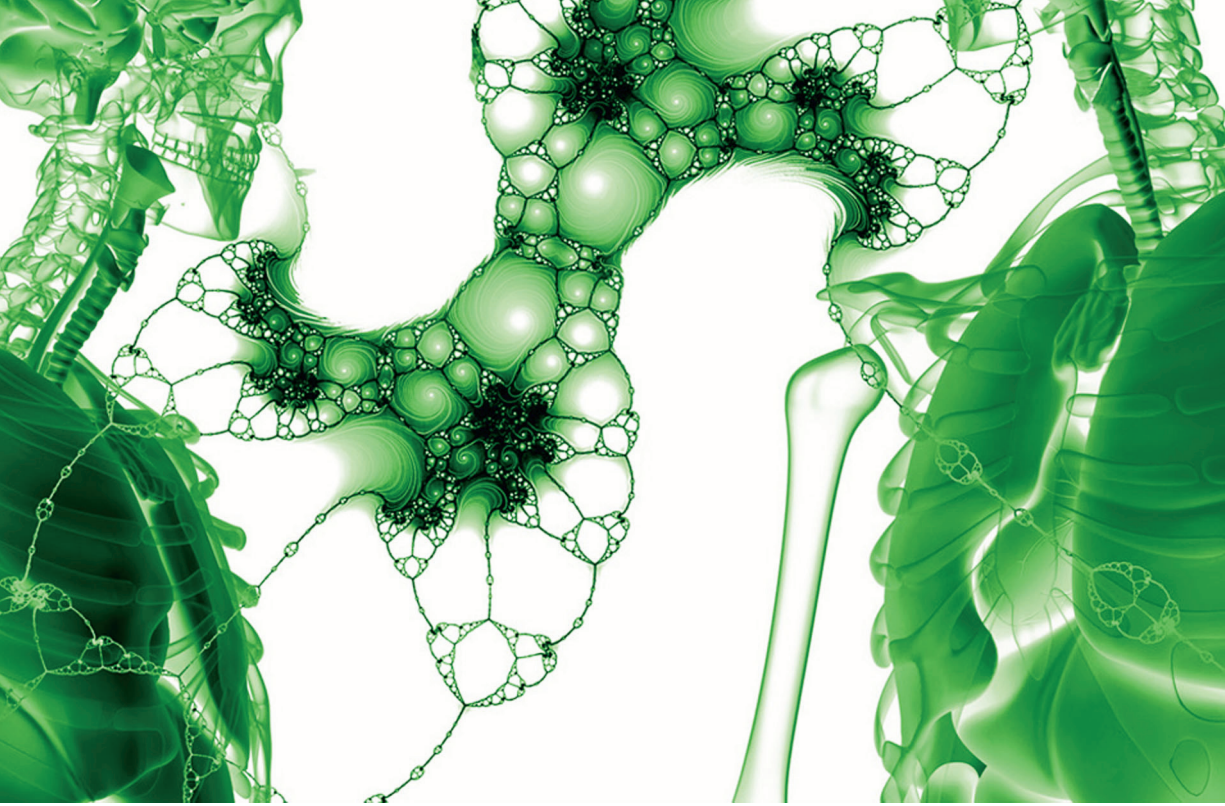
RINGKASAN

Tuberkel khoroid merupakan bentukan kecil berwarna abu-abu keputihan hingga nodul kekuningan yang berukuran lebih kecil dari $\frac{1}{4}$ diameter papil saraf optik. Secara umum, tuberkel ini tidak memiliki hubungan dengan vitritis. Ketika sembuh, tuberkel akan nampak jelas dengan pigmen di sekelilingnya dan kemudian berkembang menjadi jaringan sikatrik. Tuberkel dapat tumbuh menjadi tumor yang cukup besar hingga 14 mm, yang disebut sebagai tuberkuloma,

DAFTAR PUSTAKA

- Abrams, J. & Schlaegel, T.F. Jr. 1982. The role of the isoniazid therapeutic test in tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol*, 94:511-5.
- Albini, T.A., Karakousis, P.C & Rao, N.A. 2008. Interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol*, 146:486-8.
- Arora, S.K., Gupta, V., Gupta, A., Bambery, P., Kapoor, G.S. & Sehgal, S. 1999. Diagnostic efficacy of polymerase chain reaction in granulomatous uveitis. *Tuber Lung Dis*, 79(4):229-33.
- Bansal, R., Gupta, A., Gupta, V., Dogra, M.R., Bambery, P. & Arora, S.K. 2008. Role of anti-tubercular therapy in uveitis with latent/manifest tuberkulosis. *Am J Ophthalmol*, 146:772-9.
- Biswas, J., Madhavan, H.N., Gopal, L. & Badrinath, S.S. 1995. Intraocular tuberkulosis. Clinicopathologic study of five cases. *Retina*, 15:461-7
- Biswas, J., Sharma, T., Gopal, L., et al. 2002. Eales Disease—An Update. *Survey of Ophthalmology*, 47(3):197-214.
- Bodaghi, B. & LeHoang, P. 2000. Ocular tuberkulosis. *Curr Opin Ophthalmol*, 11(6):443-8.
- Bramante, C.T., Talbot, E.A., Rathinam, S.R., Stevens, R. & Zegans, M.E. 2007. Diagnosis of ocular tuberkulosis: A role for new testing modalities? *Int Ophthalmol Clin*, 47(3):45-62.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2003. Treatment of Tuberkulosis. *MMWR Recomm Rep*, 20;52(RR-11):1-77.
- Donahue, H.C. 1967. Ophthalmologic experience in a tuberkulosis sanatorium. *Am J Ophthalmol*, 64(4):742-8.
- Gupta, V., Gupta, A. & Rao, N.A. 2007. Intraocular tuberkulosis—an update. *Surv Ophthalmol*, 52(6):561-87.
- Gupta, A. & Gupta, V. 2005. Tubercular posterior uveitis. *Int Ophthalmol Clin*, 45(2):71-88.

- Gupta, V., Gupta, A., Arora, S., Bambery, P., Dogra, M.R. & Agarwal, A. 2003. Presumed tubercular serpiginous like choroiditis: Clinical presentations and management. *Ophthalmology*, 110:1744-9.
- Helm, C.J. & Holland, G.N. 1993. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol*, 38(3):229-56.
- Rao, N.A., Saraswathy, S. & Smith, R.E. 2006. Tuberculous uveitis: Distribution of Mycobacterium tuberculosis in the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol*, 124:1777-9.
- Singh, R., Gupta, V. & Gupta, A. 2004. Pattern of uveitis in a referral eye clinic in north India. *Indian J Ophthalmol*, 52(2):121-5.
- Tabbara, K.F. 2007. Tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol*, 18(6):493-501.



Bagian 10

Tuberkulosis di Bidang THT

Tuberkulosis Laring

Puguh Setyo Nugroho

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri basil tahan asam atau *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis dibagi menjadi TB pulmonal, atau disebut sebagai TB paru dan TB ekstra pulmonal. Organ yang dapat terlibat pada tuberkulosis ekstrapulmonal, antara lain kelenjar getah bening, rongga sinonasal, hidung, faring, kelenjar liur, otak, tulang temporal, mata, dan termasuk salah satunya laring (Altuntas, Dogan, Muderris & Elagoz, 2009).

Tuberkulosis laring adalah infeksi granulomatosis yang sering terjadi pada laring. Tuberkulosis laring disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis laring adalah suatu manifestasi ekstrapulmonal dan selalu dihubungkan dengan keberadaan tuberkulosis paru aktif sehingga merupakan infeksi sekunder dari tuberkulosis paru, adapun tuberkulosis laring primer jarang ditemukan. Tuberkulosis laring jarang terjadi dan mempunyai prognosis yang baik, akan tetapi di negara berkembang seperti Indonesia, tuberkulosis laring masih sering dijumpai dan mempunyai prognosis yang buruk (Bhat, Latha, Upadhya & Hedge, 2009).

World Health Organization pada tahun 1993 menyatakan tuberkulosis sebagai keadaan kegawatan global, hal ini juga menyebabkan kejadian TB laring meningkat di seluruh dunia. Peningkatan juga karena peranan

epidemi AIDS, jumlah pecandu narkoba serta kemiskinan yang meningkat, persediaan obat antituberkulosis yang kurang, resistansi kuman yang bertambah, migrasi populasi penduduk dari daerah yang terinfeksi tuberkulosis ke daerah yang sehat, dan jangkauan imunisasi BCG yang menurun (World Health Organization, 2012).

Manifestasi klinis TB laring bermacam-macam dengan gejala yang paling sering adalah terjadinya suara parau dalam jangka waktu yang lama, odinofagia, disfagia, otalgia, dan odinofonia. Sumbatan jalan napas dapat terjadi pada stadium lanjut (Fernandez, 2009).

Mengingat adanya manifestasi klinis yang berubah dari gambaran klasiknya maka diperlukan pemeriksaan yang cermat serta alat diagnostik yang tepat untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis laring. Diagnosis pasti TB laring adalah ditemukannya kuman *M. tuberculosis* dari pemeriksaan kultur dan adanya granuloma kaseosa yang khas pada pemeriksaan histopatologi laring (Gupta, Postma, Koufman, 2006; Lim, Kim, Choi, Kim, Kim & Choi, 2006).

Tuberkulosis laring saat ini lebih sering mengenai penderita berusia lebih tua yaitu dekade kelima dan keenam dengan penyakit paru yang minimal dan sering kali penderita memberikan gambaran klinis seperti suatu keganasan atau laringitis kronis non spesifik (Shin, Nam, Yoo & Kim, 2000; Koufman & Belafsky, 2009).

Kewaspadaan terhadap TB laring sangat penting oleh karena penyakit ini sangat menular sehingga diagnosis dini penting agar pasien segera mendapat terapi yang tepat serta meminimalkan kemungkinan komplikasi bagi penderita (Bhat, Latha, Upadhyaya & Hedge, 2009).

DEFINISI

Tuberkulosis laring adalah radang spesifik pada laring yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis laring jarang bersifat primer dan hampir selalu disertai dengan TB paru aktif (Qazi, Masoodi & Derwesh, 2011).

EPIDEMIOLOGI

Tuberkulosis laring lebih sering terjadi pada laki-laki, usia lanjut, terutama pasien-pasien dengan keadaan sosio-ekonomi yang rendah dan keadaan kesehatan yang buruk. Perbandingan laki-laki dan perempuan adalah dua dibanding satu. (Mark & Berkow, 2008).

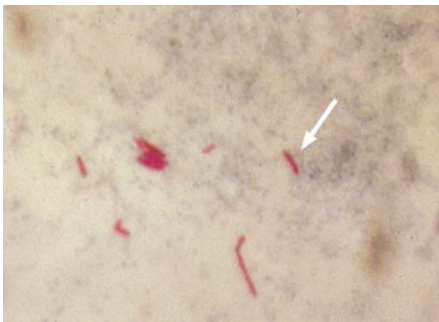
Beberapa data prevalensi TB laring di beberapa rumah sakit antara lain RS. Yang Dong Korea yang ditegakkan dengan gejala klinis dan pemeriksaan videostroboskopi pada periode tahun 1996 sampai 2006 dilakukan pada 60 orang dengan kisaran usia antara 25 tahun sampai 78 tahun dan perbandingan antara wanita dan laki-laki adalah 1 banding 1,9. Insiden TB laring disertai TB paru aktif sebanyak 46,7%, disertai TB paru inaktif 33,3%, tanpa kelainan paru 20% (Lim JY, Kim KM, Choi EC, Kim YH, Kim HS, Choi HS. 2006),

Insiden TB laring di RSUP dr. M. Djamil pada sepuluh tahun terakhir ditemukan 35 kasus TB laring, sementara TB paru tercatat sebanyak 473 kasus diantaranya 303 kasus BTA positif, dan 170 kasus BTA negatif dengan perbandingan laki-laki dan perempuan yaitu dua dibanding satu (Novialdi & Triola, 2010).

Insiden TB laring di Rumah Sakit Universitas Airlangga dalam kurun waktu 2014–2018 didapatkan pada 21 penderita, dengan perbandingan laki-laki dan perempuan sebesar tiga dibanding satu (Rekam Medik, 2018).

ETIOLOGI

Tuberkulosis laring disebabkan oleh *M. tuberculosis*, yang merupakan bakteri tahan asam yang secara sekunder berasal dari tuberkulosis paru. Tuberkulosis laring primer jarang ditemukan. *Mycobacterium tuberculosis* berukuran sangat kecil, berbentuk batang tipis agak bengkok dan bergranular, yang hanya bisa dilihat di bawah mikroskop. Panjangnya 1–4 mikron dan lebarnya antara 0,3–0,6 mikron. Basil tuberkulosis akan tumbuh secara optimal pada suhu sekitar 37°C dengan tingkat pH optimal (pH 6,4–7,0) (Gambar 42.1) (Mark & Berkow, 2008).



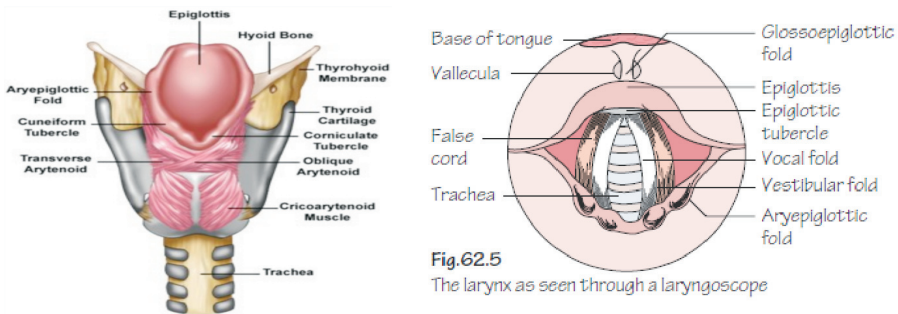
Gambar 42.1 *Mycobacterium tuberculosis* (Mark & Berkow, 2008).

PATOGENESIS

Patogenesis TB laring dapat terjadi karena infeksi primer maupun sekunder. TB laring karena infeksi primer terjadi karena tidak ada keterlibatan tuberkulosis paru dan kuman secara langsung menginfeksi mukosa laring melalui partikel udara dan mengakibatkan terbentuknya granuloma (Probst, Grevers & Iro, 2005). *Mycobacterium tuberculosis* yang terdapat di udara dapat terhirup oleh pasien lain. Faktor utama dalam perjalanan infeksi adalah kedekatan dan lama kontak serta derajat infeksius pasien, semakin dekat seseorang berada dengan penderita TB maka makin banyak kuman *M. tuberculosis* yang mungkin akan terhirup (Bhat, Latha, Upadhy & Hedge, 2009).

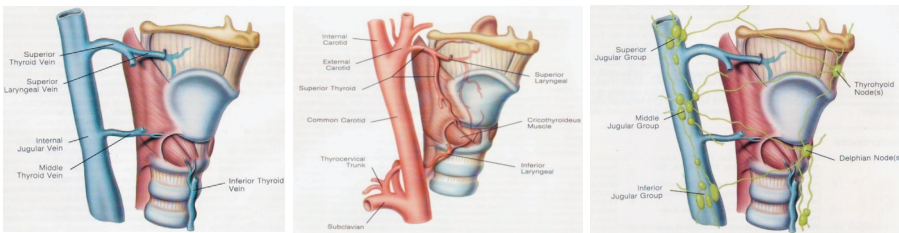
Tuberkulosis laring akibat infeksi sekunder dengan mekanisme penyebaran secara langsung dari TB paru yang aktif, luas dan berkavitas, yang menghasilkan sputum yang sangat infeksius dan keluar dari trakeobronkial. *Mycobacterium tuberculosis* dapat mencapai mukosa laring melalui dua jalur yaitu jalur bronkogenik dan hematogen atau limfogen (Sharma & Mohan, 2004; Koufman & Belafsky, 2009).

Penyebaran melalui jalur bronkogenik terjadi karena kontak dengan sputum yang mengandung *M. tuberculosis*. Sputum yang dibatukkan akan membuat implantasi pada mukosa laring yang sebelumnya telah mengalami mikrolesi (Koufman & Belafsky, 2009). Mukosa saluran pernapasan normal yang intak akan mempunyai daya tahan terhadap serangan *M. tuberculosis*, akan tetapi trauma lokal seperti penggunaan suara yang berlebihan dan malnutrisi merupakan faktor predisposisi terjadinya infeksi TB laring (Gambar 42.2) (Ling, Zhou & Wang, 2010).



Gambar 42.2 Anatomi laring (Omar & David, 2002).

Penyebaran secara hematogen atau limfogen atau terjadi tanpa kontak dengan sputum, melainkan *M. tuberculosis* terdistribusikan melalui pembuluh darah dan pembuluh limfe submukosa dari lokasi infeksi di paru dan kemudian terakumulasi di submukosa laring (Koufman & Belafsky, 2009). Penyebaran ke laring secara hematogen dan limfogen sangat jarang terjadi dan hanya sedikit melibatkan paru atau tuberkulosis miliar. Penyebaran hematogen lebih sering terjadi pada epiglotis, aritenoid, dan plika ariepiglotika meskipun ada juga keterlibatan korda vokalis sejati. Penyebaran ini berkaitan dengan daya tahan tubuh, jumlah, dan virulensi kuman. Penyebaran ini akan mengakibatkan keadaan cukup gawat apabila tidak terdapat imunitas yang adekuat (Gambar 42.3) (Probst, Grevers & Iro, 2005).



Gambar 42.3 Aliran vena, arteri dan limfe pada laring (Omar & David, 2002).

MANIFESTASI KLINIS

Tuberkulosis laring memberikan manifestasi klinis pada stadium dini dengan adanya suara parau yang berlangsung berminggu-minggu, mulanya ringan tetapi dapat progresif menjadi disfonia atau afonia berat pada stadium lanjut. Rasa kering, panas dan nyeri di tenggorokan. Rasa nyeri tidak berat, kecuali jika ada perikondritis yang akan menyebabkan odinofagia berat dan odinofonia yang dapat menjalar ke telinga sehingga terjadi otalgia. Nyeri waktu menelan yang lebih hebat bila dibandingkan dengan nyeri oleh karena radang yang lain merupakan tanda yang khas (Hermani & Abdurrachman, 2001).

Sumbatan jalan napas dapat terjadi pada stadium lanjut TB laring, dan diperkirakan seperempat dari penderita tuberkulosis laring mengalami sumbatan jalan napas pada saat mereka datang pertama kali. Sumbatan jalan napas dapat terjadi akibat udem, tuberkuloma, atau adanya fiksasi pita suara bilateral pada garis median (Hermani & Abdurrachman, 2001; Becker, Naumann & Pfaltz, 2009; Qazi, Masoodi & Derwesh, 2011).

Gejala sistemik tuberkulosis paru biasanya juga ditemukan antara lain berupa keluhan demam, menggigil, berkeringat pada malam hari, berat badan menurun, dan rasa lelah. Batuk dengan sputum yang mukopurulen dan kadang-kadang batuk darah juga dapat terjadi (Becker Naumann & Pfaltz, 2009; Qazi, Masoodi & Derwesh, 2011).

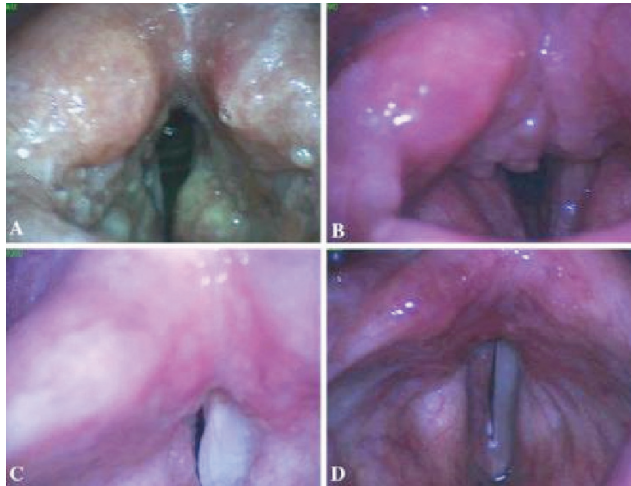
PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan penunjang dapat dilakukan dengan laringoskopi langsung maupun tidak langsung, pemeriksaan patologi anatomi, mikrobiologi, dan foto rontgen toraks (Hermani & Abdurrachman, 2001). Kecurigaan yang tinggi sangat diperlukan untuk mendiagnosis suatu TB laring. Laringoskopi langsung dan biopsi harus dilakukan pada semua kasus untuk menegakkan diagnosis TB laring dan untuk menyingkirkan ada tidaknya karsinoma atau penyakit lain (Fernandez, 2009).

Pemeriksaan laring dapat terlihat mukosa yang udem, hiperemis, dan difus pada sepertiga posterior laring atau terlihat lesi eksofitik granular yang menyerupai gambaran suatu karsinoma. Wang *et al* menyatakan lesi yang terjadi pada laring berupa ulkus yang multipel dan tersebar, serta lesi hipertrofi pada laring. Kelainan laring pada penderita TB laring menunjukkan gambaran lesi putih pada mukosa (38,5%), terdapat ulkus (13,50%), massa granulomatosa (13,50%), peradangan nonspesifik (26,9%), terdapatnya semua gambaran klinis (53,8%), dan tidak ada pergerakan pita suara (11,5%) (Wang, Lin, Wang, Liu & Jiang, 2007).

Pada kasus tidak terdapat pergerakan pita suara yang terjadi bilateral diperlukan tindakan trakeostomi untuk mengatasi obstruksi jalan napas atas. Dari 26 pasien yang menderita TB laring, Wang melaporkan lesi pada laring sering terjadi pada pita suara asli (80,8%), komisura posterior (38,5%), pita suara palsu (38,5%), epiglottis (26,9%), dan subglottis (3,8%) (Wang, Chen, Chen & Lin, 2009).

Tuberkulosis laring secara makroskopis dibagi menjadi 4 tipe, yaitu tipe granulomatous, tipe polipoid, tipe ulseratif, dan tipe nonspesifik (Gambar 42.4). (Lim, Kim, Choi, Kim, Kim & Choi, 2006; Wang, Lin, Wang, Liu & Jiang, 2007).



Gambar 42.4 Hasil pemeriksaan laringoskopi pada tuberkulosis laring (A) Tipe ulseratif, pada rongga laring (B) Tipe granulomatosa, pada bagian posterior glottis (C) Tipe polipoid, pada pita suara palsu kanan (D) Tipe nonspesifik, pada pita suara kanan (Lim, Kim, Choi, Kim, Kim & Choi, 2006).

Pemeriksaan foto toraks hampir selalu memperlihatkan kelainan dan seharusnya selalu dilakukan sejak awal karena adanya hubungan dengan tuberkulosis paru sangat tinggi, dan adanya gambaran abnormal di paru mengingatkan perlunya tindakan pencegahan saat akan dilakukan laringoskopi untuk mencegah paparan dari organisme yang sangat menular (Gambar 42.5). (Gupta, Postma & Koufman, 2006; Wang, Chen, Chen & Lin, 2009). Wang *et al* melaporkan hasil pemeriksaan radiologis dari 26 kasus TB laring ditemukan sebanyak 92,3% dengan kelainan di paru pada rontgen toraks dan 7,2% dengan gambaran paru yang normal. Gambaran radiologi berupa infiltrasi pada daerah apikal, lesi fibrokalsifikasi, terdapat kavitas, adanya gambaran granuloma nodular, atau terdapat gambaran opak pada lapangan paru (Wang *et al.*, 2009).

Pemeriksaan bakteriologis merupakan pemeriksaan untuk diagnosis pasti TB, namun tidak semua penderita TB mempunyai pemeriksaan bakteriologis positif. Bilasan bronkus, jaringan paru, cairan pleura, cairan serebrospinal, urine, feses, dan jaringan biopsi dapat digunakan untuk pemeriksaan bakteriologis dengan menggunakan pewarnaan Ziehl Neelson, selain pemeriksaan pada sputum. Pada penelitian dari 11 kasus TB, hanya 7 kasus yang memiliki hasil positif kuman *M. tuberculosis* pada pemeriksaan sputum dengan pewarnaan Ziehl Nielsen, sedangkan sisanya memberikan hasil negatif terhadap kuman *M. tuberculosis*. (Wang *et al.*, 2009).

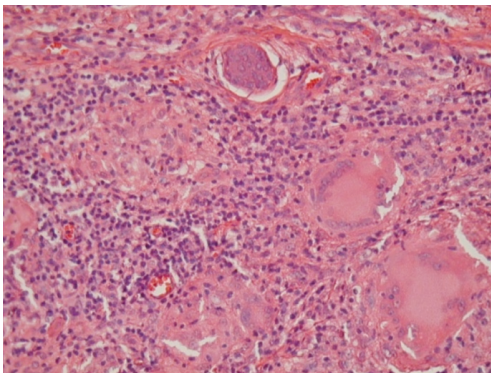


Gambar 42.5 Foto rontgen toraks
(Wang *et al.*, 2009)

Pemeriksaan biakan kuman *M. tuberculosis* pada sputum memerlukan waktu beberapa hari untuk mendapatkan hasil pemeriksaan. Hasil positif pada biakan kuman penderita TB memiliki tingkat keakuratan yang cukup tinggi 84,6%. (Wang, Lin, Wang, Liu & Jiang, 2007).

Pemeriksaan histopatologis jaringan dengan biopsi laring oleh dokter ahli Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher menjadi standar baku emas pada TB laring ataupun keganasan laring. Pemeriksaan biopsi laring dilakukan dengan anastesi umum ataupun anastesi lokal. Pemeriksaan histopatologi jaringan biopsi laring dilakukan untuk membedakan antara TB laring dan keganasan, walaupun pemeriksaan sputum dan ronsen toraks sudah cukup membantu (Nishike, Nagal, Nakagawa, Konishi, Sakata, Aihara & Harada, 2006; Cantarella, Pagani & Fasano, 2007).

Gambaran mikroskopis pada TB memperlihatkan suatu kelompok sel epitel numerous dan sel *Giant Langhans* multipel dengan menggunakan pewarnaan HE, sedangkan basil tahan asam akan terlihat dengan pewarnaan Ziehl Nielsen. (Gambar 42. 6) (Wang *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2009).



Gambar 42.6
Sel Langhans (Wang *et al.*, 2009)

Pemeriksaan uji tuberkulin kurang berarti sebagai alat bantu diagnostik. Dasar dari pemeriksaan ini adalah timbulnya reaksi hipersensitivitas terhadap tuberkuloprotein akibat terjadinya suatu proses infeksi di dalam tubuh (Wang *et al.*, 2007). Kandiloros melaporkan dari 9 kasus TB laring, ditemukan 2 kasus dengan hasil pemeriksaan tuberkulin negatif (Kandiloros, Nikolopoulos & Ferekidis, 1995). Agarwal melaporkan dari 31 kasus yang diteliti didapatkan 25 kasus dengan hasil pemeriksaan tuberkulin positif dan 15 kasus dengan riwayat menderita TB (Agarwal & Bais, 1998).

Pemeriksaan lainnya yang dapat dilakukan pada tuberkulosis laring yang disertai pembesaran kelenjar getah bening, dilakukan pemeriksaan histopatologi biopsi aspirasi jarum halus. Pemeriksaan serologis juga dapat dilakukan seperti pemeriksaan PCR (*polymerase chain reaction*) dan PAP (*peroksidase anti peroksidase*) (Tesis, 2006).

TERAPI

Pemberian obat antituberkulosis (OAT) pada TB bertujuan menurunkan mata rantai penularan, mengobati infeksi yang terjadi, mencegah kematian, dan mencegah kekambuhan atau resistansi terhadap OAT (Yelken, Guven, Guven & Gultekin, 2008; World Health Organization, 2012; Taskin, Yimaz, Elbistanli, Aksoy & Karaaslan, 2010). American Thoracic Society (ATS) menyatakan prinsip pengobatan TB ekstrapulmonal tidak berbeda dengan TB pulmonal, dalam hal ini termasuk pengobatan untuk TB laring (Sharma & Mohan, 2004). Pada kasus-kasus TB dengan penyulit terdapat perbedaan dari dosis, waktu pengobatan, dan kombinasi obat, seperti TB meningitis dan TB tulang memiliki penanganan berbeda (World Health Organization, 2012). Pemberian terapi selama 6 bulan merupakan standar yang dipakai untuk pengobatan TB pulmonal dan TB ekstrapulmonal secara umum (Fernandez, 2009). Dosis OAT adalah dosis individual yang sesuai dengan berat badan (Fernandez, 2009; Isbaniyah, Thabrani, Soepandi, Burhan, Reviono, Soedarsono, Sugiri, Iswanto, *et al.*, 2011) (Tabel. 42.1).

Tabel 42.1 Dosis dan efek samping dari obat anti tuberkulosis lini pertama

Nama Obat	Dosis Harian	Efek Samping
Isoniazid	4–6 mg/kgBB (maks. 300 mg)	Hepatitis, neuropati perifer, kulit memerah, demam, agranulositosis, ginekomastia
Rifampisin	8–12 mg/kgBB (maks. 600 mg)	Hepatitis, gangguan pencernaan, demam, kulit memerah, trombositopenia, nefritis interstitial, sindrom flu
Pirazinamid	20–30 mg/kgBB	Hepatitis, hiperurisemia, muntah, nyeri sendi, kulit memerah
Streptomisin	15–18 mg/kg	Ototoksik, nefrotoksik
Etambutol	15–20 mg/kg	Neuritis retrobulbar, nyeri sendi, hiperurisemia, neuropati perifer

(Isbaniyah *et al.*, 2011).

Evaluasi keteraturan berobat merupakan salah satu faktor yang harus diperhatikan dalam pengobatan TB. Ketidakteraturan konsumsi obat akan menyebabkan timbulnya masalah resistan multi obat *multi drug resistance* (MDR) (Yelken *et al.*, 2008). Selain tidak teraturnya konsumsi obat, faktor HIV dan faktor kuman juga dapat menyebabkan MDR (Isbaniyah *et al.*, 2011). Respons pengobatan pada TB laring dapat terjadi dalam 2 minggu. Suara parau yang terjadi karena hipertrofi dapat mengalami perbaikan, tetapi pergerakan pita suara yang terbatas akibat fibrosis dapat bersifat menetap (Fernandez, 2009). Yelken *et al.* (2008) melaporkan respons (obat antituberkulosis) OAT terhadap laring cukup baik rata-rata 2 bulan dan sebagian kasus lesi yang terjadi sebelumnya tidak terlihat lagi. Pemberian kortikosteroid pada kasus-kasus dengan fiksasi pita suara dapat diberikan untuk mencegah fibrosis yang dapat menyebabkan sumbatan jalan napas atas. Berdasarkan Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan TB di Indonesia, menyatakan kortikosteroid tidak memberikan peranan penting pada TB laring. Kortikosteroid berperan pada kasus-kasus TB yang disertai faktor-faktor penyulit, seperti pada TB milier, TB meningitis, TB dengan efusi pleura, dan TB disertai sepsis dan keadaan umum yang buruk (Isbaniyah *et al.*, 2011).

KOMPLIKASI

Penyebaran kuman *M. tuberculosis* secara limfogen atau hematogen dapat terjadi, sehingga dapat menyebabkan timbulnya komplikasi akibat meluasnya penyebaran fokus primer ke bagian tubuh lain. Komplikasi

di paru dapat berupa kelainan paru yang luas, kavitas, efusi pleura, empiema, endobronkitis, atelektasis, penyebaran milier, dan bronkiektasis. Selain komplikasi yang terjadi di paru, komplikasi di laring dapat terjadi, diantaranya stenosis laring, fiksasi dari krikoaritenoid akibat fibrosis, subglotis stenosis, gangguan otot laring, dan paralisasi pita suara ketika krikoaritenoid atau nervus laringeal rekuren mengalami trauma dan memerlukan tindakan bedah untuk menanggulangnya (Lim, Kim, Choi, Kim, Kim & Choi, 2006; Koufman & Belafsky, 2009).

PENCEGAHAN

Memutus rantai penularan dengan melakukan deteksi dini dan pencegahan penularan dari individu yang menderita TB dengan individu yang sehat (Burke, 2003).

EDUKASI

Penyuluhan dan edukasi terhadap penderita TB agar rutin dan disiplin dalam mengonsumsi OAT dengan tujuan mengatasi infeksi sehingga gejala klinis dapat berkurang secara bermakna dan tidak terjadi komplikasi (Burke, 2003).

RINGKASAN

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang menimbulkan efek pada pulmonal, namun juga dapat meluas ke ekstrapulmonal salah satunya yaitu laring. Tuberkulosis laring terjadi karena penyebaran kuman melalui hematogen, limfogen, dan bronkogenik. Keluhan yang sering muncul pada penderita TB laring yaitu suara parau yang diikuti nyeri menelan dan sukar menelan pada beberapa kasus disertai batuk dan stridor yang disebabkan obstruksi jalan napas akibat lesi yang hipertrofi atau fiksasi dari krikoaritenoid. Peranan ahli THT KL sangat penting dalam menegakkan diagnosis pasti dari TB laring dengan ditemukan kuman *Mycobacterium tuberculosis* pada pemeriksaan histopatologi atau biopsi laring yang dilakukan dalam anestesi umum ataupun anestesi lokal. Beberapa kendala tindakan biopsi laring dalam bius umum sering terjadi sehingga perlu kerja sama dan

multi disiplin dengan bagian lain agar kriteria untuk dilakukan biopsi laring dengan bius umum dapat terpenuhi sehingga diagnosis TB laring dapat segera ditegakkan dan mendapatkan tata laksana yang sesuai. Pada prinsipnya, pengobatan Tuberkulosis pulmonal dengan tuberkulosis ekstrapulmonal khususnya TB laring tidaklah berbeda sehingga perlu penyuluhan dan edukasi terhadap penderita TB agar rutin dan disiplin dalam mengonsumsi OAT dengan tujuan mengatasi infeksi sehingga gejala klinis dapat berkurang secara bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, P. & Bais, A.S. 1998. A Clinical and Videostroboscopic Evaluation of Laryngeal Tuberculosis. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 112:45-8.
- Altuntas, E.E., Dogan, M., Muderris, S. & Elagoz S. 2009. Extranodal Tuberculosis of Head and Neck: A Report of Four Cases. *Cumhuriyet Tıp Derg*, 31:60-5.
- Becker, W., Naumann, H.H. & Pfaltz, C.R. 2009. Chronic laryngitis. Dalam *Ear, nose, and throat diseases*. hlm. 315-7 Disunting oleh Becker W, Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T, Swift A. New York: Thieme Medical Publishers Inc.
- Bhat, V.K., Latha, P., Upadhya, D. & Hedge, J. 2009. Clinicopathological review of tubercular laryngitis in 32 cases of pulmonary Kochs. *Am J Otolaryngol*, 30:327-30.
- Burke, J.P. 2003. Infection control: a problem for patient safety. *N Engl J Med*, 348:651-656.
- Cantarella, G., Pagani, D. & Fasano, V. 2007. *Glottic tuberculosis masquerading as early multifocal carcinoma*. Diakses dari: http://www.tumoronline.it/alle_rgari/00280_2007_03/fulltext/3_02-304_cantarella.pdf. Accessed August 10, 2010
- Omar, F. & David, M. 2002. The pharynx and larynx. *Anatomy at a Glance*. Journal Wiley, p. 138-9.
- Fernandez, G.P. 2009. Tuberculosis Infections of the Head and Neck. *Acta Otorinolaringol Esp*, 60(1):59-66
- Gupta, S.K., Postma, G.N. & Koufman, J.A. 2006. Laryngitis. Dalam *Head and Neck Surgery Otolaryngology*. 4th ed. Vol. 1. hlm. 829 – 32. Disunting oleh Bailey BJ, Johnson JT. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Hermani, B. & Abdurrachman, H. 2001. Kelainan laring. Dalam Buku ajar

- Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala Leher. Edisi 5. hlm. 195–200. Disunting oleh Soepardi EA, Iskandar N. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Isbaniyah, F., Thabrani, Z., Soepandi, P.Z., Burhan, E., Reviono., Soedarsono., Sugiri, Y.J., Iswanto, *et al.* 2011. Pengobatan Tuberkulosis Pada Keadaan Khusus. Dalam *Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia*. hlm 39. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Kandiloros, D.C., Nikolopoulos, T.P. & Ferekidis, E.A. 1995. Laryngeal Tuberculosis at the End of the 20th Century. *The Journal of Laryngology and Otology*, 109:5-13.
- Koufman, J.A. & Belafsky, P.C. 2009. Infectious and inflammatory diseases of the larynx. Dalam *Ballenger's otorhinolaryngology head and neck surgery*. 17th ed. hlm. 1199–200. Disunting oleh Snow JB, Wackym PA. Hamilton: BC Decker Inc.
- Lim, J.Y., Kim, K.M., Choi, E.C., Kim, Y.H., Kim, H.S. & Choi, H.S. 2006. Current Clinical Propensity of Laryngeal Tuberculosis: Review of 60 Cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 263:838-42.
- Ling, L., Zhou, A.H. & Wang. 2010. Changing Trends In The Clinical Features of Laryngeal Disease. *International Journal of Infectious Disease*, 14:230-5.
- Mark, B. & Berkow, R. 2008. *Tuberculosis*. Diakses dari: http://medical_dictionary.thefreedictionary.com/Tuberculosis.
- Nishike, S., Nagal, M., Nakagawa, A., Konishi, M., Sakata, Y., Aihara, T. & Harada, T. 2006. Laryngeal Tuberculosis Following Laryngeal Carcinoma. *The Journal of Laryngology and Otology*, 1120:151-3.
- Novialdi, T.S. 2010. *Tuberkulosis Laring*. Padang: Universitas Andalas/ RSUP. Dr. M. Djamil Padang.
- Probst, R., Grevers, G. & Iro, H. 2005. Laryngitis in chronic infectious diseases. Dalam *Basic otolaryngology*. hlm. 360-1. Disunting oleh Iro H, Waldfahrer F. New York: Thieme Medical Publishers Inc.
- Qazi, I.I., Masoodi, A.I. & Derwesh I. 2011. Tuberculosis of Larynx. *SAARC Journal of Tuberculosis, Lung Disease And HIV/AIDS*, 8(1):41-3.
- Kelompok Staf Medis Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Rumah Sakit Universitas Airlangga. 2018. *Rekam Medik*. Surabaya: Rumah Sakit Universitas Airlangga.
- Sharma, S.K. & Mohan, A. 2004. Extrapulmonary Tuberculosis. *Indian J Med Res*, 120:316-353.
- Shin, J.E., Nam, S.Y., Yoo, S.J. & Kim, S.Y. 2000. Changing trends in clinical manifestations of laryngeal tuberculosis. *Laryngoscope*, 110:1950-3.

- Taskin, U., Yimaz, F., Elbistanli, S., Aksoy, F. & Karaaslan, O. 2010. Treatment of Tuberculosis Disease. Dalam *Management of Tuberculosis*. hlm. 15-8. USA: Federal Bureau of Prisons Clinical Practice Guidelines.
- Tesis, V.L. 2006. Laryngeal tuberculosis: a report of three cases. *The Internet Journal of Otorhinolaryngology*, 4:4-9
- Wang, C.C., Lin, C.C., Wang, C.P, Liu, S.A. & Jiang, R.S. 2007. Laryngeal Tuberculosis: A Review of 26 Cases. *Otolaryngology Head And Neck Surgery*, 137:352-8.
- Wang, W.C., Chen, J.Y., Chen, Y.K. & Lin LM. 2009. Tuberculosis of the Head And Neck: A Review of 20 Cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 107:3816.
- World Health Organization. 2012. *Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents*. Jenewa: WHO.
- Yelken K., Guven, M., Guven, M. & Gultekin, E. 2008. Effect of Antituberculosis Treatment on Safe Assessment, Perceptual Analysis and Acoustic. *Analysis of Voice Quality In Laryngeal Tuberculosis*, 122:378-82.

Gangguan Pendengaran dan Keseimbangan pada Penderita Tuberkulosis

Rosa Falerina

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) (Lucena *et al.*, 2015). Tuberkulosis adalah penyakit infeksi kedua di dunia yang menyebabkan kematian. Dilaporkan di Asia 55% dan Afrika 31% (Kwon, 2012). Menurut laporan WHO tahun 2012 didapatkan 84.137 kasus TB baru di dunia (Lucena *et al.*, 2015). Pengobatan TB lini pertama terdiri dari isoniazid, rifampisin, pyrazinamide, dan ethambutol (Seddon *et al.*, 2012)

Multidrug resistant (MDR) TB adalah penderita TB yang resistan terhadap pengobatan rifampisin dan isoniazid (Seddon *et al.*, 2012). Menurut WHO ada 650.000 kasus MDR TB di dunia. Pengobatan MDR TB menggunakan regimen lini kedua yaitu antibiotik golongan aminoglikosida (*streptomycin*) dan polipeptida yang berisiko terhadap fungsi ginjal, pendengaran, dan sistem keseimbangan (Seddon *et al.*, 2012; Seddon *et al.*, 2013; Pereira *et al.*, 2015). Gangguan terhadap fungsi ginjal bisa bersifat *reversible*, gangguan pendengaran dan sistem keseimbangannya bersifat *irreversible* (Seddon *et al.*, 2012).

Selain paru, TB dapat menyerang organ lain seperti telinga tengah (*otitis media/ OM*) dan mastoid. Rubio *et al.* (2015) melaporkan bahwa 83,3% pada penderita TB *otic* tanpa disertai kelainan pada paru (Rubio, *et al.*,

2015). Kwon *et al.* (2010) melaporkan bahwa 15% penderita TB adalah ekstrapulmoner dan 0,9% adalah TB OM (Kwon *et al.*, 2012).

Gangguan pendengaran yang terjadi pada penderita TB bersifat sensorineural bila disebabkan regimen pengobatan (*cochleotoksik*) atau konduktif-campuran pada TB OM dengan berbagai tingkatan ambang pendengaran, sedangkan gangguan sistem keseimbangan yang terjadi bersifat perifer (*vestibulotoksik*) (Seddon *et al.*, 2012; Rubio, *et al.*, 2015).

Pendengaran dan sistem keseimbangan pada manusia memegang peranan yang penting. Pendengaran dan sistem keseimbangan membantu manusia beradaptasi dengan lingkungan sekitar dan lebih waspada bila ada tanda bahaya (Alshuaib, 2015). Gangguan pendengaran dapat menyebabkan gangguan komunikasi dengan sekitar sehingga penderita merasa rendah diri sedangkan gangguan sistem keseimbangan menyebabkan penurunan kualitas hidup karena mengganggu aktivitas sehari-hari. Pentingnya deteksi dini gangguan pendengaran dan sistem keseimbangan pada penderita TB dilakukan pada anak dan dewasa. Untuk meningkatkan kualitas hidup penderita (Seddon *et al.*, 2012).

DEFINISI

Gangguan pendengaran sensorineural (*sensorineural hearing loss/SNHL*) adalah gangguan pendengaran yang disebabkan oleh kerusakan pada sel rambut luar pada rumah siput (koklea) dan saraf auditori untuk fungsi pendengaran (Alshuaib, 2015).

Gangguan pendengaran konduktif adalah gangguan pendengaran yang disebabkan kelainan pada telinga luar atau telinga tengah sehingga gelombang suara tidak dapat diteruskan ke rumah siput. Sedangkan gangguan pendengaran campuran adalah gabungan komponen sensorineural dan konduktif (Alshuaib, 2015).

Gangguan keseimbangan perifer adalah gangguan sistem keseimbangan yang berada di telinga dalam ditandai dengan gejala pusing berputar (*vertigo*), mual, dan muntah (Alshuaib, 2015).

EPIDEMIOLOGI

Sogebi *et al.* (2017) melaporkan hasil penelitian di Brazil bahwa dari 132 penderita MDR TB dan 104 penderita (78,8%) mengalami gangguan pendengaran sensorineural. Seddon *et al.* tahun 2013 melaporkan hasil

penelitiannya di Afrika pada anak-anak dengan MDR TB didapatkan 64% mengalami gangguan pendengaran sensorineural setelah menyelesaikan pengobatan (Sogebi, 2017).

ETIOLOGI

Gangguan pendengaran sensorineural dan gangguan keseimbangan perifer yang terjadi dapat disebabkan oleh efek ototoksik regimen obat TB seperti streptomycin. Sedangkan gangguan pendengaran konduktif atau campuran pada TB OM disebabkan kelainan pada telinga tengah dan telinga dalam akibat perjalanan penyakit dan juga regimen obat yang diberikan (Pereira, 2015).

PATOGENESIS

Regimen antibiotik TB injeksi (aminoglikosida dan polipeptida) secara selektif dapat merusak sel rambut luar pada membran basilar rumah siput yang berfungsi pada pendengaran di frekuensi tinggi. Hal ini disebabkan karena proses oksidasi. Regimen antibiotik tersebut juga dapat merusak sel rambut pada sistem keseimbangan di telinga dalam (Seddon *et al.*, 2012; Pereira, 2015).

DIAGNOSIS

Diagnosis gangguan pendengaran dan sistem keseimbangan didapatkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang.

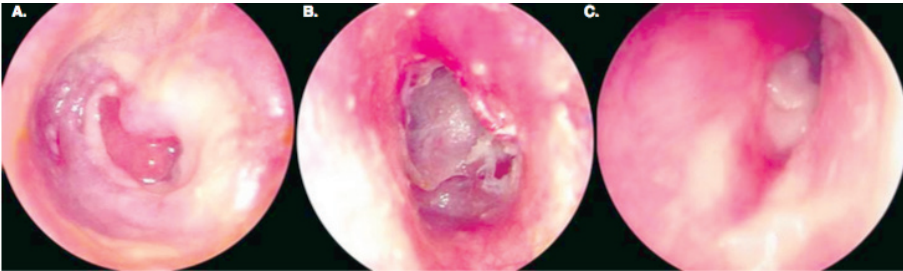
Anamnesis

Anamnesis yang teliti mengenai onset (tiba-tiba atau tidak), perjalanan penyakit (tetap atau memberat), gejala yang menyertai (tinnitus, vertigo, keluar cairan), serta riwayat penyakit dan pengobatan penting untuk mengarahkan diagnosis. Keluhan gangguan pendengaran bisa pada satu atau dua sisi telinga dengan derajat bervariasi ringan sampai sangat berat (Assuiti *et al.*, 2013). Beratnya gangguan pendengaran dipengaruhi oleh beratnya penyakit. Riwayat pengobatan menggunakan regimen TB lini pertama atau kedua dan sudah berapa lama juga perlu ditanyakan. Keluhan

pusing berputar dan sempoyongan yang bisa disertai mual dan muntah. (Assuiti *et al.*, 2013).

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan otoskopi dilakukan untuk menilai keadaan telinga luar, gendang telinga, dan telinga tengah (Harris, 2012). Untuk pemeriksaan pendengaran, pastikan tidak ada serumen, infeksi telinga luar, apabila ditemukan maka perlu diatasi terlebih dahulu (Seddon *et al.*, 2012). Pada kasus TB OM didapatkan kelainan pada membran timpani dan kavum timpani. Sekret mukopurulen, perforasi membran timpani, jaringan granulasi (Kwon, 2012).



Gambar 43.1 Otoskopi pada TB OM (Kwon, 2012)

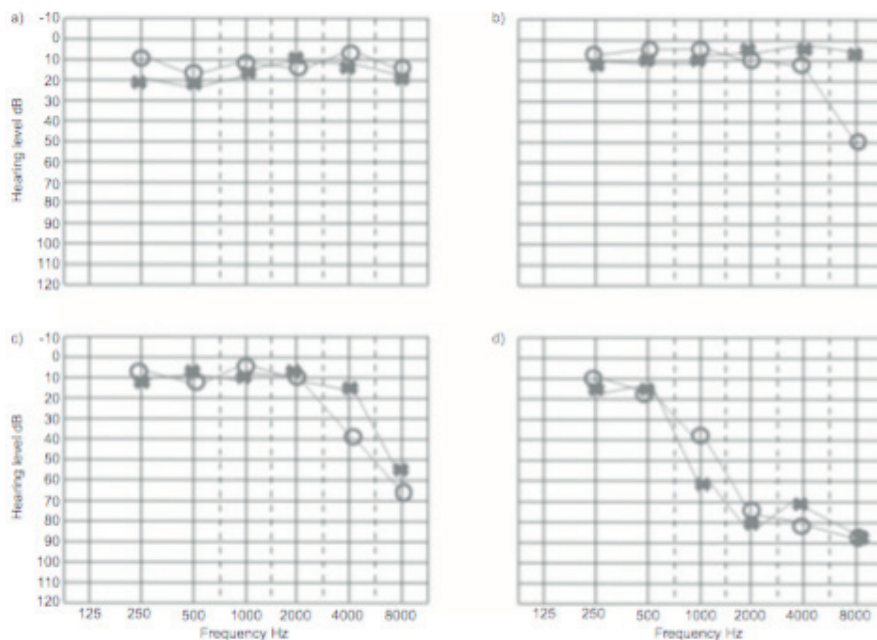
Pemeriksaan pendengaran sederhana dapat menggunakan tes garpu tala, pada gangguan pendengaran sensorineural didapatkan hasil Rinne positif dan Schwabach memendek. Pada gangguan pendengaran konduksi didapatkan hasil Rinne negatif dan Schwabach memanjang (Seddon *et al.*, 2012).

Tes sistem keseimbangan menggunakan tes yang sederhana seperti tes Romberg dan tes *sharpened* Romberg.

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang audiologi dilakukan untuk penegakan diagnosis, yakni satu pemeriksaan dengan pemeriksaan yang lainnya saling melengkapi. Pemeriksaan lebih baik dilakukan sebelum, selama, dan sesudah terapi (Seddon *et al.*, 2012). Pemeriksaan audiologi yang dapat dilakukan adalah sebagai berikut.

1. Pemeriksaan timpanometri untuk memastikan adakah faktor ketulian konduksi yang memengaruhi gangguan pendengaran (Harris, 2012; Seddon *et al.*, 2012). Hasil pemeriksaan timpanometri bisa didapatkan tipe A, tipe Ad, tipe As, tipe B, dan tipe C. Tipe A adalah normal, tipe Ad adanya diasartikulasi tulang pendengaran, tipe As pada fiksasi tulang pendengaran, tipe B menunjukkan adanya otitis media efusi, perforasi gendang telinga, serumen, sedangkan tipe C menunjukkan adanya gangguan pada *tuba eustachius* (Shanks, 2009).
2. Dengan hasil audiogram gangguan pendengaran sensorineural (SNHL) terutama peningkatan desibel di frekuensi tinggi (2.000–8.000 Hz) Gangguan pendengaran sensorineural ditandai dengan nilai hantaran udara (*air conduction/AC*) dan hantaran tulang (*bone conduction/BC*) lebih dari 25 dB dan berhimpit (tidak ada *air bone gap*) (Schlauch, 2009). Derajat gangguan pendengaran mulai dari ringan (26–40 dB), sedang (41–55 dB), sedang berat (56–70 dB), berat (71–90 dB), dan sangat berat (> 90 dB) (Schlauch, 2009).
Pada kasus TB OM bisa didapatkan hasil audiogram adalah gangguan pendengaran konduktif atau campuran (Kwon, 2012). Gangguan pendengaran konduktif ditandai dengan nilai BC normal (0–25 dB) dan nilai AC > 25 dB serta didapatkan *air bone gap* (ab-gap) > 10 dB (Alshuaib, 2015). Sedangkan pada gangguan pendengaran campuran, nilai AC dan BC > 10 dB dan didapatkan ab-gap > 10 dB (Alshuaib, 2015).
3. Pemeriksaan dapat dilanjutkan dengan audiometri tutur (*speech audiometry*) untuk cross cek validitas hasil audiogram nada murni dan evaluasi alat bantu dengar (ABD) (Harris, 2012; McArdle, 2009). Penderita akan dinilai kemampuan mengerti kata-kata dengan menggunakan stimulus kata-kata (nilai persepsi tutur/ NPT dan nilai diskriminasi tutur/NDT) (McArdle, 2009).
4. Pada kasus anak yang belum dapat dilakukan pemeriksaan audiometri, dapat dilakukan pemeriksaan *brainstem evoked response audiometry* (BERA). Untuk mengetahui ambang dengar (Seddon *et al.*, 2012). Penilaian ambang dengar sesuai dengan kriteria pada pemeriksaan audiometri (Seddon *et al.*, 2012).
5. Pada kasus yang dicurigai sebagai efek samping obat yang bersifat *ototoxic*, dapat dilakukan pemeriksaan *otoacoustic emission* (OAE) untuk mengetahui fungsi sel rambut luar pada rumah siput (Harris, 2012; Seddon *et al.*, 2012). Hasil pemeriksaan adalah *pass* (lulus) atau *refer* (tidak lulus) . Hasil *Pass* berarti tidak ada faktor ketulian konduksi yang signifikan dan ambang pendengaran diatas 35 dB. Hasil *refer*



Gambar 43.2 Audiogram sebelum dan setelah pemberian obat pada penderita MDR TB, SNHL terutama pada frekuensi tinggi (Seddon *et al.*, 2012).

kemungkinan ada faktor ketulian konduksi atau ada *SNHL*. Pada kasus *ototoxic* biasanya didapatkan kerusakan dari sel rambut luar rumah siput (hasil *Refer*) (Harris, 2012). Adanya kelainan atau faktor ketulian konduksi pada telinga tengah dapat memengaruhi hasil pemeriksaan OAE (Harris, 2012; Prieve, 2009). Pada pemeriksaan OAE tidak dapat diketahui ambang dengar pasti penderita (Prieve, 2009).

6. Penegakan diagnosis TB OM dengan dilakukan biopsi jaringan yang muncul dalam kavum timpani (Kwon, 2012) .

TERAPI

Pengobatan pada TB OM menggunakan regimen yang sama dengan TB paru. WHO merekomendasikan isoniazid, rifampisin, ethambuthol, dan *pyrazinamide* selama 2 bulan dilanjutkan isoniazid dan rifampicin selama 4 bulan atau isoniazid dan ethambuthol selama 6 bulan (Kwon, 2012).

Gangguan pendengaran dan sistem keseimbangan pada penderita TB bersifat *irreversible*. Pada gangguan pendengaran sensorineural, alat bantu dengar (ABD) dapat dicobakan kepada penderita dengan pilihan sesuai derajat gangguan pendengarannya (Valente, 2009). Fungsi ABD adalah untuk mengeraskan suara dari luar dan meredam bunyi tinnitus pada penderita. Tidak semua tingkatan gangguan pendengaran dapat menggunakan ABD (Valente., 2009; Seddon *et al.*, 2012). Pada gangguan pendengaran sangat berat (>90 dB) ABD tidak begitu membantu. Untuk gangguan pendengaran sangat berat bisa dilakukan implan koklea dengan operasi (Valente., 2009; Seddon *et al.*, 2012).

Pada gangguan sistem keseimbangan dapat dikurangi gejalanya dengan pemberian obat seperti betahistin.

PENCEGAHAN

Dilakukan *monitoring* terhadap gangguan pendengaran berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan audiometri. Bila gangguan pendengaran terdeteksi lebih awal, dosis obat TB bisa diturunkan atau diubah ke regimen obat TB yang lain bila memungkinkan (Seddon *et al.*, 2012). Pemeriksaan audiometri dapat dilakukan sebelum pengobatan TB diberikan dan dilakukan secara berkala (Seddon *et al.*, 2012).

EDUKASI

Menjelaskan kepada penderita TB dan MDR TB yang sedang menjalani pengobatan tentang efek samping obat yang bersifat ototoksik serta bagaimana menjaga kebersihan telinga (Harris, 2012) .

RINGKASAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) (Lucena *et al.*, 2015). Tuberkulosis adalah penyakit infeksi kedua di dunia yang menyebabkan kematian. Dilaporkan di Asia 55% dan Afrika 31% (Kwon., 2012). Menurut laporan WHO tahun 2012 didapatkan 84.137 kasus TB baru di dunia (Lucena *et al.*, 2015). Pengobatan TB lini pertama terdiri dari isoniazid, rifampisin, *pyrazinamide*, dan ethambutol.

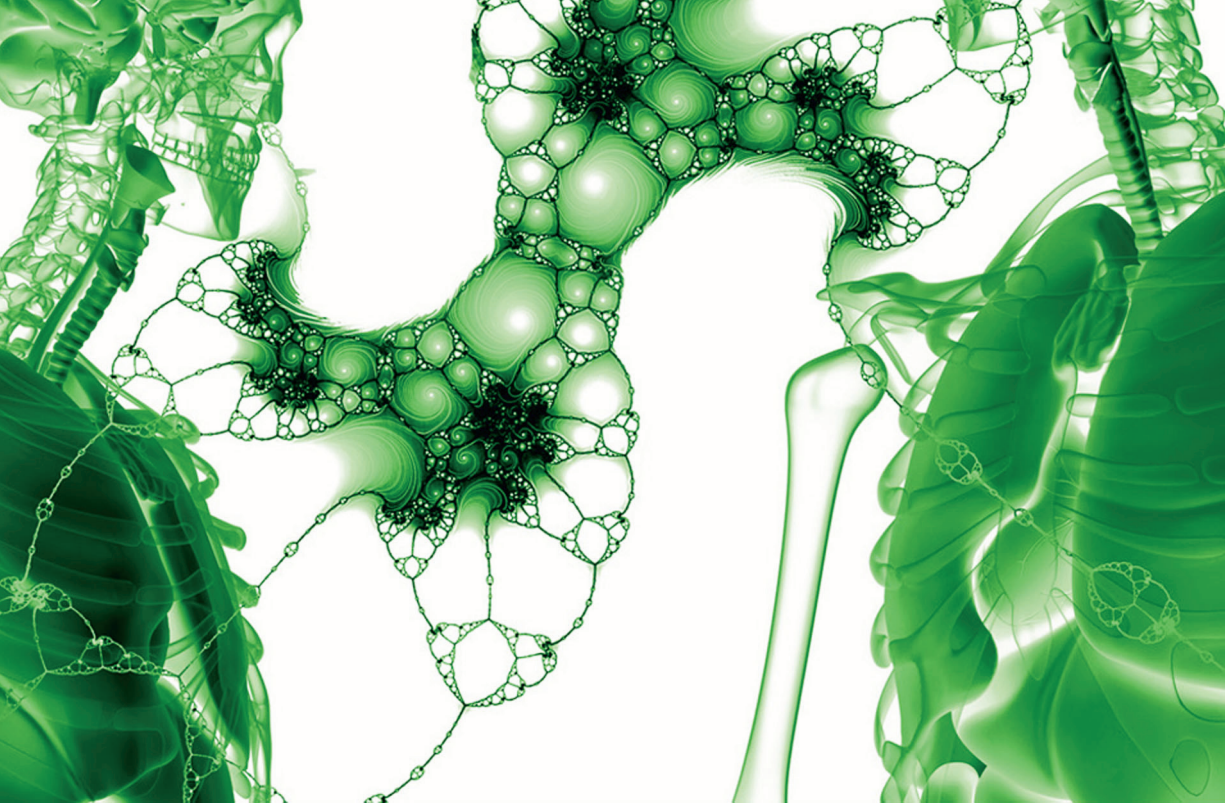
Pengobatan MDR TB menggunakan regimen lini kedua yaitu antibiotik golongan aminoglikosida (*streptomycin*) dan polipeptida yang berisiko terhadap fungsi ginjal, pendengaran dan sistem keseimbangan (Seddon *et al.*, 2012; Pereira *et al.*, 2015). Gangguan terhadap fungsi ginjal bisa bersifat *reversible*, gangguan pendengaran dan sistem keseimbangannya bersifat *irreversible* (Seddon *et al.*, 2012).

Pentingnya deteksi dini gangguan pendengaran dan sistem keseimbangan pada penderita TB dilakukan pada anak dan dewasa. Untuk meningkatkan kualitas hidup penderita (Seddon *et al.*, 2012). Pemeriksaan penunjang audiologi dilakukan untuk penegakan diagnosis, satu pemeriksaan dengan pemeriksaan yang lainnya saling melengkapi. Pemeriksaan lebih baik dilakukan sebelum, selama dan sesudah terapi (Seddon *et al.*, 2012).

DAFTAR PUSTAKA

- Alshuaib, W.B., Al-Kandari, J.M. & Hasan, S.M. 2015. Classification of Hearing Loss. Dalam *Update on Hearing Loss*. Disunting oleh Bahmad F. Intech, hlm. 29-36.
- Harris, T. & Heinze, B. 2012. Tuberculosis (TB), Aminoglycoside and HIV-Related Hearing Loss. *S Afr Med J*, 102(6):363–6.
- Kwon, M., Choi, S. H., & Chung, J. W. (2010). Roles of an anti-tuberculosis medication and surgery in patients with tuberculous otitis media. *Acta Oto-Laryngologica*, 130(6), 679–686. doi:10.3109/00016480903311260
- Lucena, M.M., Silva, F.S., Costa, AD., *et al.* . 2015. Evaluation of Voice Disorders in Patients with Active Laryngeal Tuberculosis. *Journal Pone*, 5:1–7.
- McArdle, R. & Chisolm, T.H. 2009. *Speech Audiometry*. Dalam *Handbook of Clinical Audiology*. 6th ed. hlm. 64–79. Disunting oleh Katz, J., Medwetsky, L., Burkard, R., Hood, LJ. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Pereira, L.V. & Bahmad, F. 2015. Up to date on Etiology and Epidemiology of Hearing Loss. Dalam *Update on Hearing Loss*. hlm. 39-51. Disunting oleh Bahmad F. Brasil: *University of Brasilia*.
- Prieve, B. & Fitzgerald, T. 2009. *Otoacoustic Emission*. Dalam *Handbook of Clinical Audiology*. 6th ed. hlm. 497–528. Disunting oleh Katz, J., Medwetsky, L., Burkard, R., Hood, LJ. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

- Rubio, J.M., Alacron, A.V., Diaz, M.P., *et al.* 2015. Neuro-otologic manifestations of tuberculosis. "The great imitator". *American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery*, 36:467-71.
- Schlauch, R.S. & Nelson, P. 2009. *Puretone Evaluation*. Dalam *Handbook of Clinical Audiology*. 6th ed. hlm. 38-40. Disunting oleh Katz, J., Medwetsky, L., Burkard, R., Hood, L.J. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Seddon, J.A., Faussett, P.G., Jacobs, K., *et al.* 2012. Hearing loss in patients on treatment for drug-resistant tuberculosis. *Ear Respir J*, 40:1277-86.
- Seddon, J.A., Thee, S., Jacobs, K., *et al.* 2013. Hearing loss in children treated for multidrug resistant tuberculosis. *Journal Of Infection*, 66:320-29.
- Shanks, J. & Shohet, J. 2009. Tympanometry in Clinical Practice. Dalam *Handbook of Clinical Audiology*. 6th ed. hlm. 157-89. Disunting oleh Katz, J., Medwetsky, L., Burkard, R., Hood, L.J. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Sogebi, O.A., Fadeyi, M.O., Adefuye, B.O., *et al.* 2017. Hearing threshold in patients with drug-resistant tuberculosis: baseline audiogram configuration and associations. *J Bras Pneumol*, 43:195-201.
- Valente, M. 2009. Hearing Aid Fitting for Adults: Selection Fitting, Verification and Validation. Dalam *Handbook of Clinical Audiology*. 6th ed. hlm. 846-70. Disunting oleh Katz, J., Medwetsky, L., Burkard, R., Hood, L.J. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.



Bagian 11

Tuberkulosis di Bidang Saraf

Bangkitan Epileptik dan Tuberkulosis

Wardah Rahmatul Islamiyah

PENDAHULUAN

Infeksi tuberkulosis (TB) pada sistem saraf pusat yang paling sering adalah meningitis (Patwari *et al.*, 1996; Christie *et al.*, 2008). Meningitis TB adalah salah satu infeksi sistem saraf pusat yang paling sering dijumpai di negara berkembang. Pasien meningitis TB datang dengan keluhan demam, nyeri kepala, muntah, defisit neurologi fokal atau perubahan kesadaran. Bangkitan epileptik pada meningitis TB ditemukan pada 17–93% pasien. Bangkitan epileptik yang muncul bisa fokal dengan atau tanpa menjadi bilateral, atau general tonik klonik. Pasien terkadang datang dalam kondisi status epileptikus (Misra, Kumar & Kalita, 2018). Bangkitan epileptik merupakan 1% kasus yang menyebabkan seseorang masuk rumah sakit dan 3% kasus yang menyebabkan seseorang datang ke instalasi gawat darurat (Mayo clinic, 2019). Etiologi bangkitan epileptik pada meningitis TB multifaktorial dan berhubungan dengan iritasi meningeal, edema otak, tuberkuloma, infark, hidrosefalus, dan hiponatremi. Bangkitan epileptik pada meningitis TB dapat terjadi kapan pun sepanjang perjalanan penyakit, baik pada fase akut maupun sebagai gejala sisa meningitis. Bangkitan epileptik pada meningitis TB memerlukan strategi penatalaksanaan yang berbeda, karena adanya interaksi obat antara antikejang dan antituberkulosis (Misra, Kumar & Kalita, 2018). Oleh karena itu, diperlukan pemahaman terkait klasifikasi

bangkitan epileptik, patogenesis, hasil pemeriksaan penunjang, pemahaman farmakologi obat-obat yang diberikan dan prognosis kasus bangkitan epileptik pada TB (tuberkulosis) (Patwari *et al.*, 1996; Christie *et al.*, 2008)

DEFINISI

Menurut International League Against Epilepsy (ILAE), perlu dibedakan istilah *seizure* dan *convulsion*. *Seizure* diterjemahkan menjadi bangkitan epileptik. Bangkitan epileptik merupakan tanda atau gejala sesaat yang terjadi akibat aktivitas neuronal abnormal atau sinkronisasi yang berlebihan di otak. Bangkitan epileptik bisa berupa gangguan motorik, sensorik, otonom, dan psikis. Bangkitan epileptik yang gejalanya tampak secara kasat mata, atau berupa gerakan motorik disebut dengan istilah *convulsion*. *Convulsion* diterjemahkan menjadi kejang, sedangkan epilepsi adalah suatu penyakit di otak yang menyebabkan bangkitan epileptik dengan risiko kekambuhan yang tinggi dalam sepuluh tahun ke depan (minimal 60%). Penentuan definisi ini sangat diperlukan agar diperoleh klasifikasi diagnosis dan penatalaksanaan yang tepat (Mayo clinic, 2019).

Bangkitan epileptik dikelompokkan menjadi dua bagian, yaitu *acute symptomatic seizure* (ASS) dan *unprovoked seizure*. ASS disebut juga *provoked seizure*. ASS disebabkan karena kerusakan akut pada sistem saraf pusat akibat gangguan metabolik, toksik, lesi struktural, infeksi atau inflamasi. Batasan “akut”, kejadiannya bisa dalam minggu pertama stroke, trauma kepala, atau ensefalopati anoksik. Sedangkan pada kasus infeksi adalah pada fase aktif infeksi sistem saraf pusat (berdasarkan gejala klinis, laboratorium atau pencitraan) yang tidak melebihi 24 jam untuk gangguan metabolik berat. Pada kasus ketergantungan alkohol, Batasan waktunya antara 7 sampai 48 jam sejak konsumsi alkohol terakhir. *Unprovoked seizure* (disebut *remote symptomatic seizure*) adalah bangkitan epileptik tanpa adanya faktor pencetus dan bisa disebabkan oleh karena cedera statis atau progresif. *Unprovoked seizure* sangat terkait dengan epilepsi (Murthy and Yangala, 1999; Mayo clinic, 2019).

Epilepsi didefinisikan minimal adanya salah satu gejala berikut: (1) dua atau lebih *unprovoked seizure* (atau bangkitan refleks), dengan jarak kejadian antar bangkitan adalah lebih dari 24 jam, (2) Satu *unprovoked seizure* (atau bangkitan refleks) yang memiliki tingkat kekambuhan 60% dalam 10 tahun mendatang, atau (3) sudah terdiagnosis sindroma epilepsi (Kobylarek *et al.*, 2019).

EPIDEMIOLOGI

TB merupakan penyakit infeksi yang dijumpai di seluruh dunia. Ditemukan 8,8 juta kasus baru pada tahun 2005, 84% ditemukan di Asia dan sub-Sahara Afrika. Sekitar 1% kasus TB menyerang sistem saraf pusat, dengan manifestasi tersering adalah meningitis TB (Moog, Kakooza & Tin, 2017). Bentuk infeksi TB pada sistem saraf pusat lainnya adalah tuberkuloma. Tuberkuloma bisa terjadi pada semua kelompok usia. Akan tetapi insiden tertinggi kejadiannya adalah pada populasi pediatri (Danciu & Bistriceanu, 2015).

Satu dari 10 orang pernah mengalami bangkitan epileptik sepanjang hidupnya. Sekitar 40–50% bangkitan epileptik pertama kali disebabkan karena ASS (Mayo clinic, 2019). Bangkitan epileptik pada meningitis TB ditemukan pada 17–93% pasien (Shah *et al.*, 2016; Misra, Kumar & Kalita, 2018). Risiko ASS lebih tinggi pada kasus ensefalitis daripada meningitis (14 kali lipat) (Mayo clinic, 2019). Gejala sisa neurologis sering kali dijumpai pada 78,5% pasien meningitis TB yang dapat bertahan hidup. Gejala sisa tersebut dijumpai dalam setahun setelah terkena meningitis TB. Gejala sisa tersering pada pasien meningitis TB anak adalah bangkitan epileptik (Kalita, Misra & Ranjan, 2007). Pada sebuah studi disebutkan bahwa kejadian epilepsi lebih sering pada kelompok pasien meningitis TB yang mengalami bangkitan lebih dari sekali selama perawatan di rumah sakit dan memiliki hasil pemeriksaan EEG dan CT-scan yang abnormal (Patwari *et al.*, 1996). Status epileptikus terjadi pada 5% kasus infeksi TB sistem saraf pusat (Murthy & Yangala, 1999). Angka kejadian dan tipe bangkitan epileptik pada kasus meningitis TB bisa dilihat pada Tabel 44.1.

Tabel 44.1 Distribusi kasus bangkitan epileptik pada meningitis TB

Tipe bangkitan	Total kasus		Waktu terjadinya bangkitan epileptik						Frekuensi masuk rumah sakit karena bangkitan epileptik			
			Sebelum masuk rumah sakit		Setelah masuk rumah sakit				Sekali		Berulang/ <i>intractable</i>	
	Jumlah kasus	%	Jumlah kasus	%	Jumlah kasus	%	Jumlah kasus	%	Jumlah kasus	%	Jumlah kasus	%
Fokal	38	27,9	30	78,9	4	10,5	4	10,5	3	37,5	5	62,5
General tonik klonik	59	43,4	27	45,8	25	42,4	7	11,8	10	31,1	22	68,7
Tonik spasm	4	2,9	-	-	2	50,0	2	50,0	-	-	4	100

(Patwari *et al.*, 1996)

Sesuai dengan Tabel 44.1, studi terbaru menyebutkan bahwa bangkitan epileptik dijumpai pada 34,2% pasien meningitis TB. Kebanyakan (63%) terjadi sebelum pasien masuk rumah sakit (*pre-hospital*). Sekitar 22,2% mengalami bangkitan dalam satu minggu setelah masuk rumah sakit sementara 14,8% mengalami bangkitan lebih dari 1 minggu. Bila ditinjau dari tipe bangkitan berdasarkan klasifikasi ILAE 2017, tipe bangkitan pada meningitis TB adalah fokal onset (15,2%), *focal to bilateral* (10,1%) dan general tonik klonik (8,9%) (Misra, Kumar & Kalita, 2018). Angka kejadian bangkitan epileptik akibat tuberkuloma dengan atau tanpa meningitis TB sebelumnya adalah 17,8%. Bila pasien mengalami meningitis TB dan tuberkuloma, maka angka kejadiannya 8,3%. Akan tetapi bila pasien tidak mengalami meningitis (hanya tuberkuloma saja), angka kejadiannya 25% (Shah *et al.*, 2016).

ETIOLOGI

Bangkitan epileptik pada infeksi TB sistem saraf pusat disebabkan karena peningkatan tekanan intrakranial (TIK), edema otak luas, hidrosefalus, tuberkuloma, infark dan *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone* (SIADH) (Patwari *et al.*, 1996). Beberapa penyebab bangkitan epileptik pada infeksi TB bisa dilihat pada Tabel 44.2 dan 44.3.

Tabel 44.2 Penyebab bangkitan epileptik dan *outcome*

Penyebab	Total kasus		Kematian	
	Jumlah	%	Jumlah	%
Edema cerebral	58	57,4	22	37,9
Hiponatremi	48	47,5	3	6,25
SIADH	35	34,6	3	8,6
Hidrosefalus	32	31,7	18	56,3
Fokus elektrik abnormal	25	24,7	6	24,0
Infark serebral	13	12,9	5	38,5
Belum teridentifikasi	12	11,9	1	8,3
Total	101	-	29	28,7

(Patwari *et al.*, 1996)

Tabel 44.3 Temuan MRI dengan kejadian bangkitan epileptik pada pasien meningitis TB

Parameter	Bangkitan awal < 1 bulan (%)	Bangkitan lambat > 1 bulan (%)	P
Infark	25	57,9	0,21
Hidrocefalus	50	73,7	0,38
Tuberkuloma	50	94,7	0,006
Eksudat	37,5	84,2	0,03
Hiponatremi	37,5	84,2	0,03
<i>Cerebral salt wasting</i>	12,5	73,7	0,008

(Misra, Kumar & Kalita, 2018)

Tipe bangkitan fokal seringkali disebabkan karena tuberkuloma, infark, dan hiponatremi. Anak-anak lebih mudah mengalami bangkitan epileptik karena kematangan otak masih belum sempurna. Bangkitan epileptik dapat terjadi sepanjang perjalanan infeksi TB sistem saraf pusat. Bangkitan pada awal perjalanan penyakit berkaitan dengan edema serebral dan iritasi meningeal. Sementara bangkitan epileptik yang terjadi di fase lanjut penyakit berhubungan dengan kejadian hidrocefalus, infark, dan tuberkuloma (Misra, Kumar & Kalita, 2018).

Beberapa laporan kasus menyebutkan kejadian bangkitan epileptik yang disebabkan oleh karena intoksikasi obat antituberkulosis yaitu Isoniazid (INH) (Lahlou *et al.*, 2019). Laporan kasus menyebutkan kejadian kejang pasca terapi isoniazid (INH), tanpa ada riwayat kejang atau riwayat kejang pada keluarga sebelumnya. Kejadian kejang akibat terapi INH ini dijumpai pada pemberian INH dosis tunggal konvensional, bukan akibat *overdose* atau kondisi penyerta lainnya. Kejang menghilang ketika INH dihentikan dan muncul kembali ketika INH diberikan. Efek samping INH dibagi menjadi efek toksik, idiosinkrasi dan hipersensitif. Pada pasien yang menerima terapi INH dosis konvensional rendah, gejala kejang biasanya tidak muncul sampai enam bulan. Ketika diberikan dosis tinggi, gejala sering kali muncul dalam tiga sampai lima minggu terapi. Dosis 1,5 gr INH dapat menyebabkan toksisitas ringan pada dewasa. Dosis lebih dari 30 mg/kg berat badan dapat memunculkan kejang dan biasanya tidak mempan (refrakter) terhadap antikejang. Terapi INH lebih dari 80–150 mg/kgBB dapat menimbulkan kematian (Puri *et al.*, 2012).

PATOGENESIS

TB adalah penyakit infeksi pada manusia yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (M. Tb). Penyakit ini merupakan infeksi dengan cara penularan melalui udara. Pintu masuk pertama adalah melalui infeksi paru (Vinny & Vishnu, 2019). Pada awalnya, infeksi mengalami replikasi di paru kemudian berpindah ke limfonodi. Penyebaran kuman TB melalui darah menyebabkan kejadian TB ekstrapulmonal, termasuk meningitis TB. Kuman menetap dan membentuk granuloma di meningen atau area parameningeal. Pecahnya fokus granuloma ini menyebabkan kuman masuk ke rongga subarachnoid masuk dalam parenkim otak dan pembuluh darah. Keterlibatan parenkim otak menyebabkan tuberkuloma atau abses. Inflamasi meningen menyebabkan terbentuknya eksudat di area basalis otak dan menyebabkan inflamasi pembuluh darah (vaskulitis). Vaskulitis akan mengakibatkan gambaran oklusi arteri pembuluh darah dan menimbulkan gejala stroke. Pembuluh darah yang paling sering terkena adalah arteri serebri media sehingga menyebabkan gambaran infark di ganglia basalis dan kaspula interna. Kondisi iskemia akan memperburuk tekanan intrakranial dan hidrosefalus akibat obstruksi aliran cairan serebrospinal oleh eksudat basal (Moog, Kakooza & Tin, 2017; Vinny & Vishnu, 2019).

Pada kasus meningitis TB anak dan disertai koinfeksi HIV-1, dapat terjadi penyebaran infeksi awal. Ko-infeksi HIV-1 banyak dijumpai pada kasus TB ekstrapulmonal, terutama meningitis TB yang disertai penyakit meningeal dan hasil kultur darah positif (40%). Pasien yang mengalami ko-infeksi dengan HIV-1 seringkali mengalami meningitis TB terkait *immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS) ketika awal diberikan terapi antiretroviral. Hal ini kemungkinan disebabkan karena adanya penyakit meningeal yang tersembunyi (Vinny & Vishnu, 2019).

Patogenesis meningitis TB berupa replikasi bakteri di otak dan disregulasi respons imun yang menghasilkan radikal bebas. *M.TB* dibawa mikroglia menembus sawar darah otak. Multiplikasi kuman dalam mikroglia memicu produksi sitokin dan kemokin. Beberapa pasien mengalami disfungsi kelenjar pituitari sehingga menjadi pertimbangan pemberian steroid pada meningitis TB. Sitokin yang ditemukan terkait dengan imunitas dan kemampuan bertahan meningitis TB adalah *interferon gamma* (IFN- γ), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), *interleukin-1 β* dan *matrix metalloproteinase* (Vinny & Vishnu, 2019).

Polimorfisme genetik pada berbagai gen respons *host* dapat memodulasi respon imun pada meningitis TB. Polimorfisme *single*

nucleotida leukotrin A4 *hydrolase* (LTA4H) menyebabkan keseimbangan antara proinflamasi leukotriene B4 dan immunosupresif *lipoxin A4*. Polimorfisme LTA4H berhubungan dengan keterlibatan berbagai sel inflamasi, kemampuan bertahan pasien meningitis TB, dan respons pasien terhadap terapi antiinflamasi (Vinnny & Vishnu, 2019).

Cedera yang ditimbulkan *M. Tb* pada sistem saraf pusat bisa dijumpai pada semua kelompok usia. Akan tetapi kelompok usia terbanyak adalah kelompok usia muda. Sekitar 60–70% kasus terjadi pada usia kurang dari 20 tahun. Tuberkuloma intrakranial adalah jaringan granulomatus yang menimbulkan efek desak ruang. Tuberkuloma disebabkan proses penyebaran kuman *M. Tb* secara hematogen dari sumber infeksi TB. Secara histologi, tuberkuloma yang matang tersusun atas jaringan nekrosis kaseosa pada bagian tengahnya, dan dikelilingi kapsul yang mengandung fibroblas, sel epiteloid, *Langhans giant cell*, dan limfosit (Danciu & Bistriceanu, 2015; Khasawneh, 2015). Tuberkuloma menyerupai abses dengan bentuk likuifaksi. Tuberkuloma dapat pecah dan isinya menuju rongga subarachnoid dan menyebabkan meningitis sekunder (Khasawneh, 2015).

Tuberculous granuloma (Tuberkuloma) adalah bentuk lesi parenkim tersering. Tuberkuloma paling sering ditemukan pada area penghubung korteks dan medula (*cortico-medullary junction*) dan periventrikular. *M.TB* bisa mencapai area ini, diduga akibat penyebaran hematogen. Pada anak-anak, tuberkuloma banyak dijumpai di area infratentorial, sedangkan pada dewasa di area supratentorial. Tuberkuloma parenkimal bisa tunggal atau multipel. Baik tuberkuloma parenkim maupun intraventrikular dapat menyebabkan hidrosefalus. Tuberkuloma dapat berkembang dan membesar walaupun pasien sedang dalam terapi antituberkulosis. Bahkan tuberkuloma dapat menimbulkan keluhan neurologis baru, terutama tanda atau gejala fokal akibat peningkatan tekanan intrakranial. Beberapa ahli menduga bahwa terjadi pengeluaran masif komponen kuman basil tahan asam ini, yaitu *peptidoglycan* dan *mucopetide*. Pengeluaran komponen tersebut terjadi segera setelah terapi antituberkulosis diberikan dan merupakan salah satu reaksi inflamasi (Danciu & Bistriceanu, 2015).

Terdapat beberapa laporan kasus yang menyebutkan kejadian tuberkuloma pascaterapi antituberkulosis usai. Tuberkuloma muncul satu tahun setelah antituberkulosis selesai. Beberapa ahli menduga ini merupakan akibat reaksi imunologis. Respons komplet setelah terapi meningitis TB tentu saja sudah menyingkirkan kemungkinan resistansi obat. Diduga terjadi fenomena reaktif. Supresi sel T dan tidak adanya energi selama TB aktif diduga menjadi penyebab munculnya tuberkuloma tipe

lanjut. Fenomena ini terjadi akibat produksi interleukin-10 oleh limfosit T darah perifer selama TB aktif. Setelah terapi antituberkulosis selesai, limfosit T tidak lagi mengeluarkan interleukin-10. Hal ini dikenal dengan istilah *down-regulates T-helper cell activity*. Sehingga tidak mengejutkan bila terapi yang sukses sekalipun dapat memicu aktivitas sel T (Danciu & Bistriceanu, 2015). Banyak manifestasi berlawanan pada pasien meningitis TB non HIV. Manifestasi berlawanan ini memperburuk lesi tuberkulosis yang telah ada atau menyebabkan lesi baru pada pasien yang sebelumnya telah membaik dengan terapi antituberkulosis. Fenomena manifestasi berlawanan ini disebabkan respons imun berlebihan terhadap antigen *M. Tb* (Moog, Kakooza & Tin, 2017; Misra, Kumar & Kalita, 2018).

Bangkitan epileptik pada meningitis TB dapat terjadi pada berbagai waktu. Waktu terjadinya bangkitan epileptik pada meningitis TB memiliki perbedaan patofisiologi. Pada bangkitan epileptik yang muncul di awal penyakit, disebabkan oleh karena edema serebral dan iritasi meningeal. Sementara bangkitan epileptik yang terjadi di fase lanjut meningitis TB disebabkan oleh karena hidrosefalus, infark, dan tuberkuloma. Pada sebuah studi disebutkan bahwa 29,6% pasien mengalami bangkitan epileptik di awal penyakit meningitis TB. Iritasi meningeal merupakan penyebab yang paling terkait dengan kejadian bangkitan epileptik di awal penyakit (68,4%). Sedangkan tuberkuloma, infark, dan hiponatremi seringkali berhubungan dengan bangkitan epileptik pada fase lanjut (25%). Tuberkuloma ditemukan pada 38,5% kasus bangkitan epileptik pada meningitis TB, kebanyakan ditemukan di supratentorial, yaitu frontal, temporal, parietal, dan multipel. Bangkitan epileptik berkaitan dengan perburukan paradoksial penyakit dan tuberkuloma multipel (Misra, Kumar & Kalita, 2018).

Infark dijumpai pada 39% pasien dan sebagian menyebabkan klinis bangkitan epileptik. Pada kasus anak, 13% kasus bangkitan epileptik disebabkan karena infark dan mayoritas berupa infark tunggal. Infark bisa terjadi pada area kortikal maupun subkortikal. Kejadian infark akibat meningitis TB bisa memberikan klinis stroke (37,5%), tetapi bisa juga asimtomatis (72%). Stroke dapat terjadi pada tiga bulan onset meningitis TB (44%) dan setelah tiga bulan (19%) (Misra, Kumar & Kalita, 2018).

Penyebab bangkitan epileptik akibat efek samping INH diduga karena penurunan bioavailabilitas *gamma-aminobutyric acid* (GABA). Metabolit INH seperti *isoniazid hidrazone*, menghambat *pyridoxine phosphokinase*. Enzim ini mengubah *pyridoxine* (vitamin B-6) menjadi bentuk aktif yaitu *pyridoxal-5-phosphate*. *Pyridoxal 5 phosphate*, kofaktor enzim *glutamic acid decarboxylase* diperlukan untuk sintesis GABA. Efek lanjut dari penurunan GABA memicu

terjadinya bangkitan epileptik. Atas dasar patogenesis ini, efek samping neurologis akibat INH dapat diatasi dengan pemberian *pyridoxine* (Puri *et al.*, 2012; Lahlou *et al.*, 2019). Pemberian INH pada dosis 35–40 mg/kgBB (8 tablet yang berukuran 300 mg = 2400 mg) dapat menyebabkan bangkitan epileptik. Konsumsi lebih dari 1,5 gram menyebabkan toksisitas minor, sementara konsumsi lebih dari 6–10 gram (100–150 mg/kgBB, 20–30 tablet ukuran 300 mg) menimbulkan efek fatal (Lahlou *et al.*, 2019).

MANIFESTASI KLINIS

Bangkitan epileptik dijumpai pada 17–93% pasien meningitis TB. Bangkitan epileptik yang ditimbulkan bisa fokal dengan atau penyebaran menjadi bilateral, general tonik klonik dan status epileptikus. Diagnosis meningitis TB didasarkan pada kriteria gambaran klinis, pencitraan dan hasil pemeriksaan cairan serebrospinal (Misra, Kumar & Kalita, 2018).

1. Kriteria utama

Terdapat gejala meningitis seperti nyeri kepala, mudah marah, muntah, demam, penurunan berat badan, kaku kuduk, kejang, defisit neurologi fokal, atau perubahan kesadaran lebih dari 5 hari.

2. Kriteria pendukung

- a. Sel cairan serebrospinal: 10–500/ μ L (>50% limfosit), protein 1 g/L dan dari kultur tidak ditemukan bakteri dan jamur.
- b. Hasil pemeriksaan *CT-scan* dan MRI kepala menunjukkan gambaran eksudat, infark, hidrosefalusm atau tuberkuloma. Bisa ditemukan sendiri-sendiri atau ditemukan bersamaan.
Tuberkulosis ekstra sistem saraf pusat: tuberkulosis aktif pada hasil radiografi dada atau dari CT/MRI/USG atau didapatkan pertumbuhan kuman *M.tuberculosis*
- c. dari hasil kultur sputum, limfonodi, kumbang lambung, kultur urine, atau pus.
- d. Tidak ditemukan diagnosis alternatif (Misra, Kumar & Kalita, 2018).

Kebanyakan (63%) pasien meningitis TB mengalami bangkitan epileptik sebelum dibawa ke rumah sakit (prehospital), 22,2% terjadi satu minggu setelah opname dan 14,8% terjadi *bangkitan* lebih dari satu minggu setelah opname. Bila didasarkan pada klasifikasi ILAE 2017, tipe bangkitan epileptik yang ditemukan pada pasien meningitis TB adalah tipe fokal onset

(15,2%), *focal to bilateral* (10,1%), dan *general tonik klonik* (8,9%) (Misra, Kumar & Kalita, 2018).

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Deteksi kuman TB dengan pengecatan *Ziehl-Neelsen* pada meningitis TB merupakan metode awal untuk menegakkan diagnosis TB. Akan tetapi sensitivitas metode tersebut hanya 10–20%. Sensitivitas hasil pemeriksaan mikroskopis cairan serebrospinal akan meningkat bila dilakukan pengambilan cairan dalam jumlah besar (10 ml), disentrifus pada kecepatan 3.000 rpm, dan pemeriksaan dilakukan dalam waktu 30 menit oleh ahli mikrobiologi berpengalaman. Hasil kultur memerlukan waktu 10 hari pada media cair dan 8 minggu pada media padat. Oleh karena itu, kultur pada meningitis TB jarang membantu dalam pengambilan keputusan penentuan terapi (Vinny & Vishnu, 2019).

Beberapa pemeriksaan amplifikasi asam nukleat terus dikembangkan, akan tetapi masih sedikit yang tervalidasi. *GeneXpert* adalah pemeriksaan *real-time polymerase chain reaction* untuk mendeteksi kuman M. TB pada spesimen dan juga mendeteksi mutasi akibat resistansi rifampisin. Metode ini memiliki sensitivitas 60% dan spesifisitas mendekati 100%. Pemeriksaan ini sebaiknya digunakan untuk menentukan dan bukan menyingkirkan diagnosis meningitis TB. *GeneXpert Ultra* adalah jenis pemeriksaan generasi kedua untuk mendeteksi dan amplifikasi *multicopy gene target* dan menurut WHO memiliki sensitivitas 95% (Vinny & Vishnu, 2019)

IFN- γ release assay darah dan cairan serebrospinal memiliki sensitivitas 78% di darah dan 77% di cairan serebrospinal. Sedangkan spesifisitas di darah 61% dan di cairan serebrospinal 88%. Hasil pemeriksaan *adenosine deaminase* (ADA) cairan serebrospinal 1–4 U/l memiliki sensitivitas >93% dan spesifisitas <80%, sementara bila hasil ADA cairan serebrospinal >8 U/l maka sensitivitasnya >96% dan spesifisitasnya <59%. Nilai batas hasil pemeriksaan ini tidak konsisten antara meningitis TB dan meningitis bakterial (Vinny & Vishnu, 2019).

Pemeriksaan penunjang utama kasus bangkitan epileptik dengan dugaan meningitis TB adalah pemeriksaan pungsi lumbal. Pada pasien yang bukan meningitis TB, terkadang bisa ditemukan abnormalitas pada cairan serebrospinal pasca bangkitan epileptik pertama kali. Temuan abnormalitas bisa berupa *hyperproteinorrachia* (30%), *pleocytosis* (10%, rata-rata jumlah sel 10,2 sel/mm³). Abnormalitas ini bisa disebabkan karena kerusakan sawar

darah otak pasca bangkitan. Sehingga para klinisi harus teliti dalam melakukan interpretasi hasil cairan serebrospinal (Mayo, 2019). Terkadang cairan serebrospinal tidak menunjukkan gambaran kuman TB (Vu *et al.*, 2019). Lumbal pungsi harus dihindari pada dugaan peningkatan tekanan intrakranial karena berisiko menyebabkan herniasi serebri (Salway *et al.*, 2015). Penegakan pasti dari hasil biopsi otak bersifat invasif dan memiliki risiko yang tinggi, sehingga seringkali menjadi pemeriksaan yang tidak ideal pada berbagai skenario. Biopsi otak stereotaktik juga berbahaya bila dilakukan pada area tertentu (Vu *et al.*, 2019).

Deteksi kelainan penyebab bangkitan epileptik pada kasus meningitis TB dengan menggunakan pencitraan memiliki tingkat spesifisitas yang tinggi, akan tetapi sensitivitasnya rendah. Kombinasi temuan eksudat basal, hidrosefalus dan infark pada CT-scan kepala memiliki spesifisitas yang tinggi (95–100%), akan tetapi gambaran tersebut seringkali tidak ditemukan pada stadium awal penyakit, sehingga menurunkan sensitivitasnya menjadi 40%. MRI sangat membantu dalam menentukan tuberkuloma dan infark (Vinny and Vishnu, 2019). Diagnosis tuberkuloma intrakranial masih menantang. Pada umumnya penegakan diagnosisnya berdasarkan kombinasi temuan klinis, pencitraan, dan laboratorium. Pencitraan saja tidak cukup dalam menentukan diagnosis. Temuan MRI kepala berupa *enhancement ring* perifer bisa mendukung diagnosis, akan tetapi tidak khas (Vu *et al.*, 2019).

Pemeriksaan laboratorium seperti hemoglobin, laju endap darah, bilirubin serum, *alkaline phosphatase*, transaminase, *creatinine*, gula darah puasa dan 2 jam postprandial, serologi HIV, radiografi toraks, dan ultrasonologi abdomen membantu dalam mencari sumber infeksi TB dan menyingkirkan penyebab bangkitan epileptik lainnya (Misra, Kumar & Kalita, 2018).

Gambaran elektroensefalografi (EEG) pada kasus bangkitan epileptik karena infeksi TB sistem saraf pusat tidak khas. Gambaran EEG bisa normal pada 15% kasus, perlambatan general (gelombang teta) pada 55% kasus, perlambatan delta pada 20% kasus, *intermittent rhythmic delta activity* regio frontal pada 10% kasus, dan *spike wave* fokal pada 10% kasus (Misra, Kumar & Kalita, 2018), sedangkan gambaran EEG pada meningitis anak menunjukkan abnormalitas pada 75% kasus. Kebanyakan (77%) menunjukkan gambaran abnormal III. Aktivitas *epileptiform* kebanyakan ditemukan di regio frontal dan temporal. Deskripsi EEG tergantung pada lokasi proses inflamasi. Pada kasus meningitis basalis, EEG bisa normal dan hanya menunjukkan perubahan ringan yang tidak spesifik. Perlambatan

ringan hingga berat pada latar belakang EEG dapat disebabkan karena keterlibatan gangguan kortikal dan meningeal. Derajat perlambatan tergantung pada kecepatan progresivitas penyakit, keterlibatan kortikal luas, faktor metabolik, pengobatan, dan derajat kesadaran. EEG selain menentukan diagnosis dan manajemen bangkitan epileptik pada kasus meningitis TB, juga memiliki peran dalam menyingkirkan diagnosis gejala yang bukan bangkitan epileptik dan prediktor keluaran klinis. Hasil EEG berhubungan dengan keluaran klinis dalam tiga bulan ke depan. Gambaran EEG abnormal berkorelasi dengan *outcome* yang buruk (Gunawan, 2015).

TERAPI

Bangkitan epileptik pada meningitis TB bersifat multifaktorial dan beberapa kasus memiliki fokus abnormal yang terus memicu gangguan kejang. Meskipun frekuensi bangkitan epileptik lebih sering pada fase akut, akan tetapi insidennya terjadinya bangkitan epileptik pada meningitis TB adalah 8–12%. Pasien dengan riwayat hanya satu kali bangkitan epileptik dan tidak ditemukan lesi yang menyebabkan pada gambaran pencitraan dan EEG, tidak memerlukan obat antiepileptik (obat antiepilepsi/OAE) jangka panjang. Oleh karena itu, selain pemeriksaan klinis, pemeriksaan EEG, dan *CT-scan* diperlukan untuk menyingkirkan adanya lesi di otak yang menyebabkan epilepsi sekunder. Tuberkuloma, infark serebri, dan fokus elektrik abnormal dapat menyebabkan epilepsi sekunder (Patwari *et al.*, 1996).

Pengambilan keputusan pemberian obat antiepilepsi (OAE) jangka panjang tidak tergantung hanya pada hasil EEG atau temuan *CT-scan* kepala. Akan tetapi, didasarkan adanya keterkaitan bentuk klinis bangkitan epileptik dengan lokasi temuan EEG dan *CT-scan* kepala. Risiko kejadian bangkitan epileptik berulang di kemudian hari sering ditemukan pada pasien meningitis TB dengan serangan kejang berulang saat opname selama minggu pertama dan ditemukan abnormalitas pada EEG dan *CT-scan* kepala. Pada kasus ini para ahli sepakat untuk diberikan (obat antiepilepsi) OAE jangka panjang. Sedangkan pada pasien yang memiliki riwayat bangkitan epileptik saat opname tanpa ada abnormalitas pada EEG dan *CT-scan* tidak diperlukan pemberian (obat antiepilepsi) OAE jangka panjang. Apalagi pada pasien meningitis TB yang tanpa klinis bangkitan epileptik. Keputusan dibuat dengan mempertimbangkan efek samping penggunaan obat antiepilepsi (OAE) jangka panjang serta kemungkinan interaksi antara obat antiepilepsi (OAE) dan obat antituberkulosis. Pemberian obat

antiepilepsi (OAE) jangka panjang juga meningkatkan biaya terapi dan memengaruhi kepatuhan pasien minum obat (Patwari *et al.*, 1996).

Banyak literatur yang menyebutkan adanya interaksi antara antituberkulosis dan obat antiepilepsi (OAE) (Danciu & Bistriceanu, 2015). Interaksi antara obat antiepilepsi (OAE) dan antituberkulosis bisa berupa interaksi farmakokinetik maupun farmakodinamik. Interaksi farmakokinetik bisa berupa interaksi pada absorpsi, ikatan obat, metabolisme, ekskresi, dan sistem transport. Obat dimetabolisme melalui dua tipe reaksi, reaksi fase I yang melibatkan oksidasi, reduksi, atau hidrolisis sehingga obat berubah menjadi bentuk polar. Reaksi fase II menyebabkan terjadinya pasangan antara obat dengan substansi lain (seperti asam glukoronik) yang menyebabkan komponen tidak aktif. Reaksi ini akan menyebabkan obat lebih mudah untuk dikeluarkan. Interaksi obat dapat meningkatkan atau menurunkan jumlah obat melalui inhibisi atau induksi metabolisme, sedangkan interaksi farmakodinamik adalah perubahan efek obat oleh karena adanya obat lain pada sisi aktif tanpa mengubah kadar obat. Efek dari interaksi farmakodinamik adalah sinergisme, antagonis, mengubah transport obat, dan interaksi akibat gangguan keseimbangan cairan serta elektrolit (Swart & Harris, 2005).

Beberapa obat antiepilepsi (OAE) yang dapat berinteraksi dengan antituberkulosis adalah *carbamazepine*, *phenytoin*, dan asam valproat. Antituberkulosis yang berinteraksi adalah rifampisin. Beberapa studi menyebutkan adanya peningkatan kadar dan toksisitas *carbamazepine* ketika diberikan bersama dengan INH dan rifampisin. Kemungkinan karena terjadi inhibisi metabolisme *carbamazepine*. Rifampisin menurunkan kadar *phenytoin* serum melalui mekanisme induksi enzim. Ketika rifampicin dikombinasi dengan INH, *clearance* *phenytoin* tidak terlalu meningkat, tidak seperti bila *phenytoin* hanya dikombinasi dengan rifampisin. Rifampisin dapat menurunkan kadar valproat dengan cara meningkatkan *clearance* (Swart & Harris, 2005; World Health Organization, 2010). *Carbamazepine*, *phenytoin*, phenobarbital, dan primidone menstimulasi aktivitas sitokrom P450, *glucuronyl transferase* (GT), dan *epoxide hydrolase*. Enzim tersebut terlibat dalam biotransformasi obat antituberkulosis sehingga pada pasien yang mengonsumsi obat antiepilepsi (OAE) jenis ini, metabolisme antituberkulosis menjadi meningkat yang mengakibatkan kadar antituberkulosis dalam darah cepat habis. Valproat bersifat inhibitor enzim sitokrom P450 sehingga penggunaan obat ini bersama antituberkulosis akan meningkatkan kadar antituberkulosis karena metabolismenya menjadi lambat (Perucca, 2005). Obat antiepilepsi (OAE) juga berinteraksi dengan antiretroviral. Hal ini perlu

diperhatikan pada pasien meningitis TB dengan ko-infeksi HIV (Birbeck, French & Perucca, 2012).

Rekomendasi untuk penanganan interaksi obat antara phenytoin dan rifampisin adalah monitor kadar obat dalam serum. Baik kadar *phenytoin* maupun rifampisin. Selain itu juga monitor klinis bangkitan epileptik. Setelah 10 hari (puncak) terapi kombinasi *phenytoin* dan rifampisin, perlu dipertahankan kadar *phenytoin* total dan bebas sambil dilakukan titrasi dosis (Berkel, Hurdle & Twilla, 2013).

Obat antiepilepsi (OAE) generasi baru tidak terlalu berinteraksi dengan antituberkulosis. Levetiracetam adalah obat antiepilepsi (OAE) yang paling tepat pada kasus meningitis TB karena risikonya yang paling rendah dengan antituberkulosis. Sekitar 18,5% pasien memerlukan dua jenis obat antiepilepsi (OAE) yaitu levetiracetam dan clobazam. Beberapa pasien memerlukan lebih dari dua jenis obat antiepilepsi (OAE). Biasanya obat antiepilepsi (OAE) ketiga yang digunakan adalah lacosamide atau valproate. Pasien meningitis TB yang mengalami bangkitan epileptik karena hiponatremi, perlu dikoreksi dengan infus *normal saline* 3% (Misra, Kumar & Kalita, 2018).

Penanganan intoksikasi INH yang menyebabkan bangkitan epileptik adalah dengan dekontaminasi gastrointestinal, yaitu kubah lambung dengan *charcoal* aktif, stabilisasi tanda vital dengan menjaga patensi saluran napas dan pemberian *sodium bicarbonate* intravena, pemberian cairan intravena, serta *vasopressor*. Pemberian *pyridoxine* intravena sangat efektif dalam menangani intoksikasi INH dan harus diberikan pada semua pasien yang telah menunjukkan gejala bangkitan epileptik. Dosis *pyridoxine* disesuaikan dengan jumlah gram INH yang diberikan. Untuk keamanan diberikan dengan kecepatan 5 gram per 3 menit pada pengenceran 50 mL. Tidak diperlukan pemeriksaan kadar INH karena pemeriksaan ini tidak rutin dilakukan di unit gawat darurat dan sering tidak berhubungan dengan gejalanya. Perlu disiapkan antidot dari *pyridoxine*, yaitu diazepam (0,1 mg/kg BB) intravena. Lebih baik bila pemberiannya dicabang. Pemberian *pyridoxine* per oral bisa diberikan bila tidak tersedia sediaan *pyridoxine* intravena. INH juga dapat dibersihkan dengan cara cuci darah sedini mungkin (Lahlou *et al.*, 2019). Jika dosis INH tidak diketahui, bisa diberikan *pyridoxine* dengan dosis 5 gram intravena dalam waktu 5–10 menit. Pemberian *pyridoxine* berulang bisa dilakukan bila dijumpai bangkitan epileptik yang menetap (Puri *et al.*, 2012).

KOMPLIKASI

Komplikasi bangkitan epileptik pada meningitis TB adalah 10% pasien meninggal di rumah sakit. Angka mortalitas di rumah sakit pada pasien meningitis baik yang dengan bangkitan epileptik maupun tidak dalam tiga dan enam bulan sama. Angka kematian dalam tiga bulan adalah 55,6% pada pasien meningitis TB dengan bangkitan epileptik dan 32,7% pada pasien meningitis tanpa bangkitan epileptik ($P = 0,05$), sedangkan angka kematian dalam enam bulan pada pasien meningitis TB dengan epilepsi adalah 51,9% dan 27,1% pada pasien meningitis TB tanpa bangkitan ($P = 0,03$). Status epileptikus dijumpai pada 31,57% pasien meningitis TB dengan komplikasi tuberkuloma multipel, hidrosefalus, dan infark. Sekitar 5,26% pasien mengalami status epileptikus karena hiponatremia (kadar serum < 120 mEq/L) (Misra, Kumar & Kalita, 2018).

PENCEGAHAN

Interaksi obat hanya salah satu dari banyak faktor yang dapat mengubah respons pasien terhadap terapi. Akan tetapi ketika klinisi menjumpai adanya efek tidak diduga, interaksi obat harus dipertimbangkan sebagai penyebabnya. Ketika ditemukan interaksi obat, maka perlu dipertimbangkan penggunaan obat antiepilepsi (OAE) lain yang tidak berinteraksi (terutama generasi baru). Akan tetapi, bila tidak memungkinkan, bisa dilakukan penyesuaian dosis atau modifikasi terapi (Swart & Harris, 2005).

EDUKASI

Pasien dan keluarga pasien perlu diberitahu bahwa bangkitan epileptik merupakan komplikasi meningitis TB, sebagai akibat adanya tuberkuloma, infark, dan hiponatremia. Bangkitan bisa terjadi di awal maupun di kemudian hari pasca didiagnosis meningitis TB. Bangkitan epileptik juga bisa ditemukan pada kondisi pasien yang sudah lama terdiagnosis epilepsi, di usia dewasa baru terkena TB. Baik TB sebagai penyebab terjadinya bangkitan epileptik maupun TB sebagai komorbid epilepsi, keduanya mengharuskan pasien mengonsumsi obat antiepilepsi (OAE) dan antituberkulosis secara bersamaan. Besar kemungkinan pasien harus mengonsumsi dalam jangka lama, terutama bila ditemukan abnormalitas pada EEG dan CT-scan/MRI kepala. Pasien perlu diberi informasi bahwa

kedua obat bisa saling berinteraksi. Oleh karena itu, pasien diingatkan risiko atas gejala efek toksik atau penurunan efek terapeutik baik obat antiepilepsi (OAE) maupun antituberkulosisnya. Bila memungkinkan, pasien diharuskan melakukan pemeriksaan kadar obat antituberkulosis dan obat antiepilepsi (OAE) secara berkala. Selain itu pasien perlu diberitahu bahwa obat INH bisa memicu terjadinya bangkitan epileptik pada dosis tertentu. Oleh karena itu disarankan pemberian *pyridoxine* pada pasien yang mengkonsumsi INH. Pasien juga diberi informasi bahwa antituberkulosis juga bisa memberikan efek paradoksal, yaitu perburukan kondisi klinis pascaprogram antituberkulosis selesai (Misra, Kumar & Kalita, 2018).

RINGKASAN

Bangkitan epileptik adalah gejala dari penyakit epilepsi dan *acute symptomatic seizure* (ASS). Tuberkulosis (TB) bisa mengenai sistem saraf pusat dan menimbulkan gejala berupa bangkitan epileptik yang bisa bersifat sementara atau permanen, tergantung pada kemungkinan sembuh kerusakan di sistem saraf pusat. Baik TB menyebabkan ASS maupun epilepsi, menyebabkan pasien harus mengonsumsi kombinasi obat antiepilepsi (OAE) dan antituberkulosis dalam jangka waktu tertentu. Kombinasi keduanya berisiko tinggi menyebabkan interaksi obat. Efek interaksi obat bisa efek toksik atau menurunnya efek terapeutik keduanya. Oleh karena itu, perlu dilakukan monitoring ketat kadar obat dalam darah dan klinis kemungkinan adanya efek toksik atau menurunnya efektivitas obat. INH sebagai salah satu antituberkulosis juga berisiko menyebabkan bangkitan epileptik sebagai akibat defisiensi *pyridoxine*. Dengan demikian, pada pengguna INH wajib diberikan *pyridoxine* sebagai terapi pencegahan munculnya bangkitan epileptik. Jangka waktu pemberian obat antiepilepsi (OAE) tergantung pada temuan hasil EEG dan CT-scan/MRI kepala. Bila kerusakan yang terjadi permanen maka terapi diberikan jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

- Berkel, M.A. Van Hurdle, A.C. & Twilla, J.D. 2013. Phenytoin-Rifampin Drug Interaction in a Hypoalbuminemic, Renal Failure Patient: A Complex Clinical Case. *Pharmacotherapy*, 33(6):e96–e100. doi: 10.1002/phar.1239.
- Birbeck, G.L., French, J.A. & Perucca, E. 2012. Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS : Report

- of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Neurology*, 78:139–145. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823efcf8.
- Christie, L.J., Loef, A.M., Honarmand, S, Flood, J.M., Baxter, R., Jacobson, S., Alexander, R. & Glaser, C.A. 2008. Diagnostic Challenges of Central Nervous System Tuberculosis. *Emerging Infectious Disease*, 14(9):1473–1475. doi: 10.3201/eid1409.070264.
- Danciu, F.A. & Bistriceanu, C.E. 2015. Cerebral tuberculosis and secondary epilepsy - Interactions between antiepileptic and antituberculous treatment. *Archive of Clinical Cases*, 2(1):24–29.
- Gunawan, P.I. 2015. Seizure increases electroencephalographic abnormalities in children with tuberculous meningitis. *Universa Medicina*, 34(3):161–167. doi: 10.18051/UnivMed.2015.v34.161-167.
- Kalita, J., Misra, U. K. & Ranjan, P. 2007. Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *European Journal of Neurology*, 14:33–37. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01534.x.
- Khasawneh, F. 2015. Clinical picture New onset seizures and CNS tuberculoma. *Q J Med*, 108:261–262. doi: 10.1093/qjmed/hcu200.
- Kobylarek, D., Iwanowski, P., Lewandowska, Z., Limphaibool, N., Szafranek, S., Labrzycka, A. & Kozubski, W. 2019. Advances in the Potential Biomarkers of Epilepsy. *Frontier in Neurology*, 10(685):1–26. doi: 10.3389/fneur.2019.00685.
- Lahlou, A., Berdai, M.A. & Harandou, M. 2019. Case Report Seizures following Intoxication with a Common Antituberculosis Drug. *Case Reports in Pediatrics*, pp. 10–13.
- Mayo, J.J.V. 2019. iMedPub Journals A Clinical Review of First Seizures in Adult Patients. *Medical & Clinical Reviews*, 5(2):1–10.
- Misra, U.K., Kumar, M. & Kalita, J. 2018. Seizures in tuberculous meningitis. *Epilepsy Research*. Elsevier, 148:90–95. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.10.005.
- Moog, J.C., Kakooza, A. & Tin, C. 2017. Epilepsy in the tropics: Emerging etiologies. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 44:108–112. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.032.
- Murthy, J.M.K. & Yangala, R. 1999. Acute symptomatic seizures —incidence and etiological spectrum: a hospital-based study from South India. *Seizure*, 8:62–165.

- Patwari, A.K., Aneja, S., Chandra, D. & Singhal, P.K. 1996. Long-term Anticonvulsant Therapy in Tuberculous Meningitis—a Four-year Follow-up. *Journal of Tropical Pediatrics*, 42:98–103.
- Perucca, E. 2005. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 61(3):246–255. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x.
- Puri, M. M., Kumar, L, Vishwakarma, P.D. & Behera, D. 2012. Seizures with Single Therapeutic Dose of Isoniazid. *Indian J Tuberc*, 59:100–102.
- Salway, R.J., Sangani, S., Parekh, S. & Bhatt, S. 2015. Tuberculoma-Induced Seizures. *Western Journal of Emergency Medicine*, 16(5):625–628. doi: 10.5811/westjem.2015.7.27758.
- Shah, I.A., Asimi, R.P., Kawoos, Y., Wani, M. & Sarmast, A.F. 2016. Tuberculomas of the Brain with and without Associated Meningitis: A Cohort of 28 Cases Treated with Anti-Tuberculosis Drugs at a Tertiary Care Centre. *International Journal of Contemporary Medical Research*, 3(12):3484–3487.
- Swart, A. & Harris, V. 2005. Drug Interaction with Tuberculosis Therapy. *CME*, 23(2):56–60.
- Vinny, P.W. & Vishnu, V.Y. 2019. Tuberculous meningitis: A narrative review. *Journal of Current Research in Scientific Medicine*, 5(1):13–22. doi: 10.4103/jcrsm.jcrsm.
- Vu, K., Adler, H., Gibbons, E., Pearson, J. & Betz, W. 2019. Intracerebral tuberculomas: A rare cause of seizure in an immunocompetent young male. *IDCases*, 18:e00599. doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00599.
- World Health Organization. 2010. *Treatment of Tuberculosis Guidelines*. Jenew: WHO.

Stroke dan Tuberkulosis

Yudhi Adrianto

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan salah satu masalah kesehatan yang utama pada seluruh negara di dunia. Kaitan antara tuberkulosis, aterosklerosis, dan stroke telah lama diduga berhubungan dengan dampak tuberkulosis pada sistem saraf pusat (Anuradha, 2010; Lammie, 2009).

Stroke sering terjadi pada kasus meningitis tuberkulosis, dengan angka kejadian sekitar 20% kasus, di mana 13–35% terbukti melalui gambaran *CT-scan*, sekitar 57% terbukti melalui MRI dan 22–56% terbukti melalui temuan hasil otopsi. (Misra, 2011). Stroke pada meningitis TB terjadi pada 15–57% kasus terutama pada stadium lanjut dan severitas berat (Anuradha, 2010; Lammie, 2009).

Komplikasi pada vaskuler serebral tidak hanya sering, tetapi juga berdampak serius. Infark serebral merupakan salah satu prediktor utama hasil luaran klinis pada banyak studi. Mortalitas pada meningitis TB meningkat 3 kali lipat jika dibandingkan dengan meningitis TB tanpa infark serebral (Misra, 2011).

Kaitan Tuberkulosis dengan Vaskuler

Mayoritas distribusi tuberkel pada pembuluh darah pial dan terkadang terkumpul di salah satu teritori arterial bersama dengan massa kaseosa. Virchow menyebutkan adanya tuberkel pada adventisia pembuluh darah pial. Tuberkel milier pada meningitis TB tidak hanya ikut membentuk lapisan luar vaskuler tapi juga berada pada lapisan endotel (Misra, 2011).

Patologi Stroke Pada Meningitis TB

Patologi tersering pada meningitis TB ialah meningoensepalitis kaseosa seringkali berupa eksudat leptomeningeal berlokasi pada fossa interpedunkularis. Eksudat menyebar menuju anterior mengitari kiasma optika dan pembuluh darah serebral anterior dan menuju lateral ke dalam *fisura sylvii* membungkus arteri serebri media beserta cabang-cabangnya. Selain itu, eksudat juga melingkupi pontomesencepalik, medula, dan sisterna serebularis sehingga menyumbat foramen *luschka* (Lammie, 2009).

Material kaseosa di antaranya terdiri dari sel-sel inflamasi. Secara umum diketahui bahwa infark serebral pada meningitis TB disebabkan vaskulitis atau intimal proliferasi. Patologi vaskuler yang diakibatkan meningitis TB ada 3, yakni infiltratif (inflamasi; vaskulitis), proliferaatif, dan nekrosis lesi vaskuler. Nekrosis fibrinoid dilaporkan terjadi pada meningitis TB. Kuman TB dapat ditemukan pada adventisia dan jarang pada media dan intima (Lammie, 2009).

Infiltratif (Inflamasi; Vaskulitis)

Vaskulitis mencakup lesi vaskuler yang diakibatkan inflamasi, mayoritas dipicu infeksi maupun *immune-mediated*. Vaskulitis serta proliferasi intima lanjutan merupakan respons dari implantasi langsung tuberkel basilus pada aliran darah. Pembuluh darah yang paling terdampak ialah pada basis serebral dan *fisura sylvii*, dimana merupakan lokasi utama eksudat. Tunika adventisia dan intima lebih terdampak dibandingkan media (Anuradha, 2010; Lammie, 2009).

Proliferatif

Stenosis atau oklusi akibat penebalan intima sering terjadi dan berpotensi menjadi komplikasi pada kasus meningitis TB, terutama pada kasus yang kronis dan *partially treated*. (Lammie, 2009).

Nekrosis

Nekrosis pembuluh darah disebut juga saat ini sebagai nekrosis fibrinoid. Nekrosis terutama terjadi pada lapisan intima, namun bisa terjadi juga pada media, maupun pada nekrosis. Terjadi akibat infiltrasi sel inflamasi pada pembuluh darah. (Anuradha, 2010; Lammie, 2009).

Trombosis Vaskuler Intrakranial

Peran trombosis arterial sebagai penyebab infark pada meningitis TB masih belum jelas. Beberapa studi melaporkan kejadian tersebut jarang terjadi dan sulit dibuktikan. Berbeda pada vena serebral, trombosis merupakan penyebab yang signifikan (Sheu, 2010)

Pathological changes in cranial blood vessels in tuberculous meningitis.

- A) Common
 - a. Arteritis
 - i. Infiltrative
 - ii. Proliferative
 - iii. Necrotizing
 - b. Fibrinoid necrosis
 - B) Uncommon
 - a. Aneurismal dilatation
 - b. Mycotic aneurysm
 - C) Thrombus formation
 - D) Venous sinus thrombosis
-

Tabel 45.1 Perubahan patologi pembuluh darah serebral pada meningitis TB (Lammie, 2019).

Durasi meningitis TB berpengaruh pada frekuensi terjadinya fase infiltratif, proliferasif, dan perubahan nekrosis pada pembuluh darah serebral. Fase lesi infiltratif berubah mayoritas menjadi proliferasif setelah 2–3 minggu seiring dengan meningkatnya produk eksudat. Infark kortikal pada meningitis TB seringkali disebabkan oklusi pada pembuluh darah berkaliber kecil sampai sedang baik akibat infiltrasi maupun proliferasi intima. Infark serebral yang disebabkan trombotik pada cabang-cabang arteri serebri media menunjukkan adanya vaskulitis dan proliferasi intima pada pasien meningitis TB yang meninggal. Lesi perdarahan pada meningitis TB merupakan kejadian yang jarang dan kemungkinan disebabkan nekrosis fibrinoid. Mayoritas infark serebral pada kasus meningitis TB disebabkan hipoperfusi hemodinamik yang merupakan kombinasi dari vasospasme, proliferasi intima, dan trombotik (Anuradha, 2010; Lammie, 2009).

Patogenesis Molekuler Stroke pada Meningitis TB

Sitokin merupakan *hormone like protein* dan bekerja dengan berikatan pada reseptor yang spesifik. Beberapa sitokin dikeluarkan dari astroglia, sel endotel, dan terutama monosit melalui interaksi dengan komponen dinding sel bakteri. Sitokin memperkuat dan memperlama proses inflamasi. Dalam waktu 24 jam setelah stimulasi sitokin, terjadi migrasi neutrofil menuju cairan serebrospinal dan melepaskan *vasoactive lipid autocooids* (*platelet activating factor*, *leucotrienes*, dan *prostaglandins*) dan *toxic oxygen species*. Rangkaian proses inflamasi yang terjadi menyebabkan kerusakan pada *blood brain barrier* (BBB), munculnya edema serebri. (Misra, 2011).

VEGF (*vascular endothelial growth factor*) ialah 46 kDa *glycosylated homodimeric protein*, merupakan protein yang poten dalam meningkatkan permeabilitas dan angiogenesis. VEGF berperan penting pada edema serebral pada iskemia, trauma, tumor, dan meningitis. VEGF keterkaitan dengan vaskulitis dan berlokasi pada pembuluh darah kecil dan sel perivaskuler pada meningitis TB. TNF α memicu VEGF dan efek pro trombotiknya menurunkan aliran darah serebral dan memproduksi *nitric oxide* dan radikal bebas (Misra, 2011).

Pemeriksaan Radiologis Kasus Stroke Pada Meningitis TB

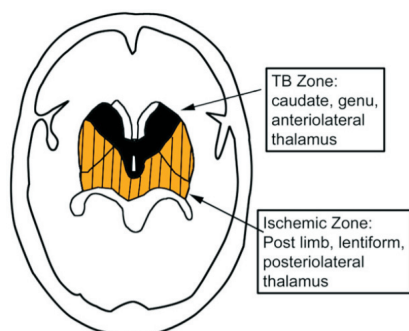
Angiografi

Evaluasi vaskuler pada meningitis TB dengan pemeriksaan menggunakan angiografi serebral. Temuan utama pada angiografi serebral berupa stenosis segmental dan irregular pada segmen supraklinoid dari arteri karotis interna, pada arteri serebral anterior dan arteri serebral media. Total oklusi atau parsial pada pembuluh darah diakibatkan proliferasi *fibrous* subintimal. Trias ciri khas angiografi pada meningitis TB diantaranya stenosis segmental pada segmen supraklinoid dari arteri karotis interna, mayoritas mengenai arteri perikalosal atau vena talamostriata, dan sirkulasi arteri serebri media yang terlambat dengan kolateral yang minimal serta *draining vein* yang cepat muncul (Misra, 2011; Tai, 2016).

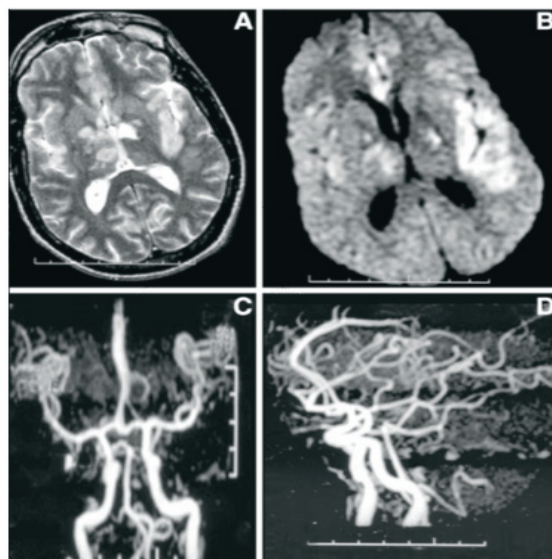
Digital subtraction Angiogram (DSA) serebral dilakukan pada pasien meningitis TB dan dibandingkan dengan temuan MRI. Temuan abnormal DSA ditemukan pada 46% pasien berupa irregularitas segmental, sirkulasi kolateral, penyempitan konsentrik, dan drainase vena yang muncul awal. Temuan tersebut ditemukan sering pada arteri serebri anterior dan media, juga pada arteri serebri posterior serta segmen supraklinoid arteri karotis interna. Temuan MRI abnormal sekitar 82% pada DSA yang abnormal. Temuan DSA bukanlah patognomonik untuk meningitis TB, mengingat juga ditemukan pada pasien dengan perdarahan subarachnoid, aterosklerotik hipertensif, dan fungal meningitis. (Misra UK,2011).

CT-scan Kepala dan MRI Kepala

Studi CT-scan menunjukkan infark serebral pada 15–57% kasus meningitis TB. MRI lebih superior dibanding CT-scan untuk mendeteksi infark akut, khususnya sekuen DWI (*diffusion weighted imaging*). Infark basal ganglia merupakan yang tersering karena melibatkan *perforating vessels*. Sekitar 75% infark berlokasi di zona *tubercular* meliputi *caput nucleus kaudatus*, *thalamus anteromedial*, dan kapsula interna anterior serta genu disebabkan terimbasnya arteri talamoperforator dan arteri striata talamotuberus medial (Misra, 2011; Tai, 2016).



Gambar 45.1
Zona TB dan zona iskemik (Lammie, 2009).



Gambar 45.2 MRI dan MRA kepala dengan meningitis menunjukkan infark multipel pada basal ganglia bilateral dan infark kortikal kiri, teritori arteri serebri media yang tampak pada T2 (A) dan DWI. Angiografi masih tampak normal (C dan D) (Anuradha, 2010; Misra, 2011).

Trombosis sinus venosus serebral

Trombosis sinus venosus jarang pada meningitis TB, biasanya mengenai sinus sagitalis superior dan sinus transversus. Diagnostik menggunakan DSA serebral dan MR venografi (MRV) (Lammie, 2009).

Manifestasi Klinis Stroke Pada Meningitis TB

Studi AHA/ASA tentang faktor risiko stroke pada kasus tuberkulosis menunjukkan bahwa selama 3 tahun *follow-up*, risiko stroke iskemik meningkat 1,52 kali lipat. Meningitis TB terkait stroke mayoritas memiliki tampilan klinis deficit neurologis fokal di antaranya hemiplegia atau kuadriplegia. Defisit neurologis fokal lainnya yaitu gangguan sensoris, ataksia, kejang, *movement disorder*, gangguan saraf kranial, afasia, apraksia, dan lain-lain bergantung lokasi infark. Stroke yang luas dapat menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial dengan implikasi klinis berupa dekortikasi atau deserebrasi (Lammie; 2009; Tai, 2016).

Defisit neurologis fokal yang disebabkan oleh vaskulitis akibat meningitis TB berkembang perlahan. *Transient ischemic attack* (TIA) dan *reversible ischemic neurological deficit* (RIND) jarang pada meningitis TB, sedangkan lesi perdarahan sangat jarang. Stroke dianggap sebagai komplikasi yang muncul terkait durasi dari meningitis TB, manakala stroke terjadi seiring dengan derajat keparahan yang terjadi. Komplikasi vaskuler lebih sering terjadi pada meningitis kronis dibandingkan dengan meningitis akut yang diobati secara maksimal sejak awal. Oklusi pembuluh darah kecil sering muncul pada fase awal meningitis TB dengan manifestasi klinis monoplegia, sedangkan arteri serebri media atau arteri karotis interna yang oklusi menyebabkan hemi atau kuadriplegia (Lammie, 2009; Misra, 2011).

Manajemen Stroke pada Meningitis TB

Belum ada pengobatan spesifik pada kasus stroke pada meningitis TB. Pasien mendapat pengobatan standar antituberkuler dengan simtomatik dan suportif. Deksametason memiliki efek anti inflamasi dan memperbaiki hasil luaran klinis pada meningitis TB. Studi observasional pada 43 pasien meningitis TB, frekuensi infark pada grup deksametason ialah 27% dibandingkan 58% pada plasebo (Misra, 2011).

Review Cochrane menyebutkan bahwa kortikosteroid mereduksi mortalitas dan *sequel* pada meningitis TB. Pada studi besar RCT deksametason menunjukkan bahwa belum ada manfaat yang signifikan pada grup deksametason yang muncul gejala hemiparese atau paraparese saat awal terapi dibandingkan plasebo. Dalam waktu 9 bulan, 75% pasien dengan hemiparese yang mendapat deksametason mengalami perbaikan, dibanding 81% pasien grup plasebo. Pada pasien tanpa hemiparese saat awal, 6,2% pasien muncul hemiparese dalam 9 bulan pada grup

deksametason dibanding 4,7% grup plasebo. Mortalitas secara signifikan mereduksi meningitis *stage* 1 pada grup deksametason. Status protrombosis kasus meningitis TB (Misra, 2011).

Status protrombosis pada meningitis TB telah diketahui, meski risiko stroke thrombosis dapat direduksi dengan pemberian antiplatelet. Aspirin diketahui memiliki efek antiplatelet, antiagregasi, antiinflamasi, dan antioksidan. Aspirin telah digunakan luas sebagai antiplatelet pada kasus stroke iskemik. Studi RCT pada 118 pasien meningitis TB menunjukkan bahwa aspirin menghasilkan *absolute risk reduction* stroke 19,1% dan secara signifikan mereduksi mortalitas dibandingkan plasebo. (Lammie; 2009; Misra, 2011).

RINGKASAN

Perkembangan terbaru yang menjelaskan mekanisme molekuler lesi vaskuler meningkatkan pemahaman terjadinya stroke pada meningitis TB. Modalitas teknik *imaging* di antaranya MRI, MRA, SPECT, dan PET meningkatkan pemahaman perubahan struktur dan fungsional lebih baik. Perlu uterasi dikembangkan strategi pengobatan dan prevensi pada vaskulitis tuberculosis. Temuan stroke merupakan prediktor yang buruk pada meningitis TB.

DAFTAR PUSTAKA

- Anuradha, H.K., Garg, R.K., Agarwal, A., Sinha, M.K., Verma, R., Singh, M.K., *et al.* 2010. Predictors of stroke in patients of tuberculous meningitis and its effect on the outcome. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 103(9):671-8.
- Misra, U.K., Kalita, J. & Maurya, P.K. 2011. Stroke in tuberculous meningitis. *Journal of the neurological sciences*, 303(1-2):22-30.
- Lammie, G.A., Hewlett, R.H., Schoeman, J.F. & Donald, P.R. 2009. Tuberculous cerebrovascular disease: a review. *The Journal of infection*, 59(3):156-66.
- Sheu, J.J., Chiou, H.Y., Kang, J.H., Chen, Y.H. & Lin, H.C. 2010. Tuberculosis and the risk of ischemic stroke: a 3-year follow-up study. *Stroke*, 41(2):244-9.
- Tai, M.S., Viswanathan, S., Rahmat, K., Nor, H.M., Kadir, K.A.A., Goh, K.J, *et al.* 2016. Cerebral infarction pattern in tuberculous meningitis. *Scientific reports*, 6:38802.

Neuropati Perifer pada Penderita Tuberkulosis

Fidiana

PENDAHULUAN

Neuropati perifer sering terjadi pada penderita dengan tuberkulosis (TB), hal ini dapat disebabkan beberapa hal, TB itu sendiri, efek samping pengobatan, ataupun kondisi komorbid penderita, contohnya malnutrisi, diabetes melitus (DM), ataupun *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (Mafukidze, Calnan & Furin, 2016).

DEFINISI

Neuropati perifer adalah kondisi di mana didapatkan gangguan pada sistem saraf tepi, yang dapat mengenai sistem saraf sensoris, motoris, maupun otonom, dengan gejala yang bervariasi. Neuropati perifer ada beberapa macam, mononeuropati, yaitu apabila didapatkan gangguan pada satu saraf saja, mononeuropati multipleks, yaitu bila didapatkan gangguan beberapa saraf dengan area yang berbeda pada tubuh, dan polineuropati, yaitu bila didapatkan gangguan pada banyak saraf pada area tubuh yang sama atau disebut juga polineuropati simetris (Mafukidze, Calnan & Furin, 2016; Warpe, 2017).

EPIDEMIOLOGI

Pada tahun 2018, didapatkan 10 juta penderita tuberkulosis (TB) di seluruh dunia, dengan Indonesia menempati posisi ketiga dengan penderita TB terbanyak setelah India dan Cina. Di Indonesia sendiri, jumlah penderita TB mencapai 845.000 jiwa pada tahun 2018 (WHO, 2018).

Secara umum, angka kejadian neuropati perifer pada penderita TB akibat efek samping pengobatan, terutama isoniazid pada beberapa literatur disebutkan berkisar 1–10% dan pada penggunaan linezolid kurang dari 1% (Kass & Shandera, 2010).

Penelitian kohort dengan 250 pasien di Swaziland, menemukan kejadian neuropati pada pasien tuberkulosis sensitif obat adalah 12%, di mana laki-laki 18% dan wanita 7%; dan pada penderita usia > 45 tahun, angka kejadian neuropati sebesar 20%, sedangkan pada penderita berusia < 45 tahun sebesar 9,6%. Pada penderita TB dengan HIV, tidak didapatkan perbedaan kejadian neuropati yang signifikan (Mafukidze, Calnan & Furin, 2016).

Data kejadian neuropati perifer pada *multi drug resistant*-(Tuberkulosis) TB (MDR-(Tuberkulosis) TB) secara umum atau khusus di Indonesia belum ada, namun sebuah penelitian di Peru menyebutkan bahwa angka kejadian neuropati perifer pada MDR-(Tuberkulosis) TB sebesar 13–16,7%, sedangkan di Johannesburg, Afrika Selatan sebesar 24,4% (Furin *et al.*, 2001; Shin *et al.*, 2003; Conradie *et al.*, 2014).

ETIOLOGI

Penyebab neuropati TB pada prinsipnya dibagi menjadi tiga, yaitu TB itu sendiri, faktor komorbid penderita, dan efek samping pengobatan TB.

1. Tuberkulosis (TB)

Diduga disebabkan mekanisme terkait imun, termasuk granuloma dan penyakit deposisi. Bila terjadi neuropati maka sebaiknya dicari penyebabnya selain TB, namun apabila disebabkan karena TB maka gejala akan membaik dengan pengobatan. Penderita TB juga dapat mengalami neuropati inflamasi lain seperti sindroma terowongan karpal (Marques *et al.*, 2010; Mafukidze, Calnan & Furin, 2016).

2. Faktor komorbid

Terdapat berbagai faktor komorbid yang juga meningkatkan risiko terjadinya neuropati TB, antara lain HIV, DM, alkohol, ataupun

malnutrisi. Faktor komorbid yang paling sering ditemukan adalah HIV. Selain risiko menderita (Tuberkulosis) TB meningkat, risiko neuropati juga meningkat karena terjadi efek neurotoksik yang dapat diakibatkan HIV itu sendiri ataupun efek terapi antiretroviral (Schütz & Robinson-Papp, 2013).

Diabetes melitus (DM) adalah faktor risiko penting terjadinya TB, dan dapat memengaruhi perjalanan penyakit dan respons pengobatan. Sebaliknya, TB dapat memicu intoleransi glukosa dan memperburuk kontrol gula pada penderita DM. Penderita DM yang tidak terkontrol dengan baik, dapat menyebabkan berbagai komplikasi, termasuk penyakit vaskuler, neuropati, dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi. DM dapat meningkatkan kerentanan terhadap TB melalui beberapa mekanisme, yaitu hiperglikemi dan insulinopeni selular, atau juga efek tidak langsung pada fungsi limfosit dan makrofag yang dapat menyebabkan menurunnya kemampuan mengisolasi organisme. Diabetes memengaruhi kemotaksis, fagositosis, presentasi, dan aktivasi antigen oleh fagosit sebagai respons terhadap M. tuberkulosis. Pada penderita DM, kemotaksis monosit terganggu dan defek ini tidak membaik dengan pemberian insulin. Salah satu studi pada penderita TB yang mengidap diabetes, didapatkan makrofag alveolar kurang teraktivasi dan terjadi penurunan produksi hidrogen peroksida. Diabetes juga dapat memengaruhi produksi sel T terhadap interferon γ , dan pertumbuhan, proliferasi, dan fungsi sel T. Pada sebuah studi ditemukan terjadi penurunan interferon γ , dan produksi *nitric-oxide synthase* oleh makrofag rendah (Dooley & Chaisson, 2009).

Alkohol dapat mengakibatkan efek toksik langsung pada sistem imun dan mengakibatkan penderita lebih rentan terhadap TB. Studi pada hewan menemukan imunitas seluler dan fungsi makrofag terganggu pada pasien yang mengonsumsi alkohol akut maupun kronis. Salah satu mekanisme adalah dengan menghambat respons *tumor necrosis factor* (TNF). Alkohol juga menurunkan respons sistem *nitric oxide* (NO) terhadap infeksi mikobakterial. Pada tikus percobaan ditemukan juga bahwa alkohol menghambat pembentukan granuloma, produksi interleukin-2, produksi interferon gamma, dan proliferasi CD4. Selain itu alkohol juga dapat merusak sistem imun secara tidak langsung melalui defisiensi mikro dan makronutrien. Di sisi lain, alkohol juga dapat menyebabkan neuropati melalui beberapa mekanisme, antara lain aktivasi mikroglia medula spinalis pada konsumsi alkohol kronis, *stress* oksidatif yang menyebabkan radikal bebas merusak jaringan

saraf, aktivasi reseptor mGlu5 pada medula spinalis, serta aktivasi simpatoadrenal dan hipotalamus-pituitari-adrenal aksis (HPA aksis). Defisiensi nutrisi, terutama thiamin, dan/atau efek toksik langsung dari alkohol atau keduanya juga berperan pada nyeri neuropatik terinduksi alkohol (Lönnroth *et al.*, 2008; Chopra & Tiwari, 2012).

3. Efek samping terapi (Tuberkulosis) TB

Drug susceptible-TB (DS-TB) biasanya mendapatkan pengobatan yang terdiri dari 4 regimen, isoniazid (H), rifampisin (R), *pyrazinamide* (Z), Ethambutol (E), dan di antara keempatnya, H dan E adalah yang paling sering menyebabkan neuropati. Mekanisme kerja H terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) menyebabkan deplesi piridoksin (vitamin B6), dan ini bersifat neurotoksik. Neurotoksisitas H dapat dikurangi dengan suplemen piridoksin, meskipun beberapa sumber menyebutkan dosis tinggi piridoksin, yaitu di atas 50 mg per hari juga bersifat neurotoksik. Terapi MDR-TB lebih rumit dibandingkan DS-TB, dan biasanya memerlukan obat-obatan lini kedua yang diberikan selama 18–24 bulan. Banyak dari regimen lini kedua ini yang dihubungkan dengan neuropati, antara lain *cycloserine* (Cs), *ethionamide* (Ethio), dan golongan *fluoroquinolones* (FQs). Clofazimine (CFZ) juga sering dikaitkan dengan neuropati pada beberapa laporan kasus, biasanya karena akumulasi bahan kimia pada saraf tepi. *Linezolid* (Lzd) juga merupakan salah satu regimen pengobatan TB yang sering dilaporkan menyebabkan neuropati perifer dengan angka kejadian dilaporkan sekitar 10–40%. Angka kejadian neuropati perifer meningkat dengan dosis 600 mg per hari, dan bila dosis diturunkan menjadi 300 mg per hari, gejala neuropati dilaporkan membaik. (Koh *et al.*, 2012; Mafukidze, Calnan & Furin, 2016).

GAMBARAN KLINIS

Pada penderita (Tuberkulosis) TB, neuropati perifer bisa asimtomatis, atau dengan gejala klinis sensoris yang menonjol, seperti parestesia, rasa tebal, ataupun nyeri (contoh: rasa terbakar atau tertusuk) dengan distribusi *stocking-glove* (seperti memakai kaus kaki dan sarung tangan). Keluhan sensoris ini memberat pada malam hari. Umumnya, gejala ini sensoris ini terjadi lebih dahulu dibandingkan gejala motoris dan propioseptif. Menurunnya sensoris untuk getar, posisi dapat mengakibatkan gangguan koordinasi. Untuk deteksi dini, sebaiknya dilakukan anamnesis rutin

mengenai gejala sensoris yang dapat terjadi (rasa kesemutan, terbakar), masalah saat berjalan atau sering terjatuh, dan adanya luka pada kaki yang tidak kunjung sembuh. Gejala motorik yang dapat terjadi adalah kelemahan otot, menurunnya refleks tendon, atrofi otot, gangguan postur dan keseimbangan. Gangguan otonom yang sering didapatkan pada neuropati adalah gangguan kontrol kandung kemih, perubahan tekanan darah dan denyut nadi, juga penurunan kemampuan berkeringat (Mafukidze, Calnan & Furin, 2016; Warpe, 2017).

DIAGNOSIS

Pada dasarnya, anamnesis, dan pemeriksaan fisik dapat menegakkan adanya neuropati secara klinis pada penderita TB sehingga direkomendasikan untuk memeriksa adanya neuropati pada penderita TB secara rutin. Pemeriksaan sederhana yang dapat dikerjakan adalah tes sensorik, kekuatan motorik, refleks tendon dan inspeksi kondisi tangan dan kaki apakah terdapat luka, ataupun ulkus. Apabila serabut saraf besar yang terkena, maka pada pemeriksaan akan ditemukan gangguan raba halus dan getaran. Untuk memeriksa rasa getar dapat digunakan garpu tala dengan frekuensi 128 Hz. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan juga untuk memeriksa fungsi serabut saraf besar dan bermielin adalah pemeriksaan kecepatan hantar saraf (KHS) dan elektromiografi (EMG). Neuropati perifer yang mengenai sistem saraf otonom cenderung mengenai serabut saraf kecil dan tidak bermielin. Tes keringat dan *tilt-table test* dapat membantu diagnosa neuropati. Biopsi kulit setebal 3mm dapat diambil untuk pemeriksaan densitas serabut saraf intraepidermal, apabila didapatkan neuropati maka akan terjadi penurunan serabut saraf kecil di epidermis. Selain dilakukan pemeriksaan tersebut, direkomendasikan juga untuk skrining faktor komorbid lain, seperti DM, HIV, hipotiroid, malnutrisi, dan penggunaan alkohol (Mafukidze, Calnan & Furin, 2016; Warpe, 2017).

Pada umumnya, tidak semua fasilitas kesehatan memiliki modalitas pemeriksaan yang canggih untuk neuropati perifer, walaupun ada, biasanya di rumah sakit subspesialis dengan biaya yang mahal, sehingga direkomendasikan menggunakan gambaran klinis sebagai panduan tata laksana. Salah satunya dengan menggunakan *Subjective peripheral neuropathy score (SPNS)*, **di mana penderita ditanyai berbagai pertanyaan dan disuruh menjawab dalam skala 1 sampai 10. Namun perlu diingat, skala**

ini belum tervalidasi untuk penderita TB (Mcarthur, 1998; Mafukidze, Calnan & Furin, 2016).

Tabel 46.1 *Subjective Peripheral Neuropathy Score (Spns)*

Selalu normal	Saat ini tidak ada keluhan	Ringan-Berat
11	00	01-10

Gejala	Kanan	Kiri
Nyeri, atau rasa terbakar di telapak kaki, tungkai		
Rasa tertusuk di telapak kaki, tungkai		
Rasa tebal di telapak kaki, tungkai		

Keterangan: apabila seluruh skor “00” atau “11”, maka skor neuropati subjektif adalah sama dengan 0.

SPNS berdasarkan derajat keparahan tertinggi:

01-03 = *grade 1*

04-06 = *grade 2*

07-10 = *grade 3*

Tes Sensoris Kuantitatif

Tes ini menggunakan beberapa alat terkalibrasi untuk menilai berbagai modalitas sensoris. Fungsi serabut kecil dinilai dengan persepsi terhadap suhu dan aliran listrik. Fungsi serabut besar dinilai melalui persepsi terhadap getaran, tekanan dan posisi sendi. Penilaian batas persepsi getaran adalah pengukuran tes sensori kuantitatif yang paling sering pada praktik klinis menggunakan alat yang dinamakan biothesiometer. Pengait alat ini ditempatkan pada ujung jempol kaki dan persepsi getaran diukur dalam volt. Persepsi getaran abnormal apabila pada tiga kali pemeriksaan rata-rata voltase lebih dari 25 milivolt (Iyagba & Onwuchekwa, 2016).

Kecepatan Hantar Saraf (KHS)

Pemeriksaan ini tidak harus dilakukan untuk mendiagnosis penderita neuropati TB, tetapi dapat berguna untuk menyingkirkan penyakit lainnya. Abnormalitas yang ditemukan adalah perpanjangan latensi distal akibat lesi *demyelinating*, atau bisa juga didapatkan menurunnya amplitudo saraf yang disebabkan oleh lesi aksonal (Iyagba & Onwuchekwa, 2016).

TATALAKSANA

Prevensi

Pada prinsipnya semua penderita TB seharusnya mendapatkan suplemen piridoksin 10–50 mg per hari untuk mencegah neuropati. Hal ini perlu diperhatikan oleh karena dosis piridoksin lebih dari 50 mg dapat berakibat toksik pada saraf. Regimen piridoksin sebaiknya diberikan sendiri dan bukan dalam bentuk vitamin B kompleks karena efektivitasnya berbeda (Nisar *et al.*, 1990; Bhargava & Bhargava, 2018).

Rekomendasi dosis piridoksin untuk profilaksis neuropati TB adalah 50 mg per hari untuk tiap 250 mg *Cycloserine* (Cs) bagi yang diterapi Cs, 50 mg per hari untuk seluruh penderita yang mendapatkan *linezolid* (Lzd), dan 10 mg per hari untuk penderita yang mendapatkan terapi *Isoniazid* (H) (Francis & Rich, 2017).

Perhatian dan penanganan khusus juga harus diberikan kepada penderita TB dengan komorbid lain, seperti HIV, DM, penggunaan alkohol, ataupun malnutrisi, karena hal tersebut juga meningkatkan risiko neuropati (Mafukidze, Calnan & Furin, 2016).

Terapi

Sampai saat ini, terapi yang ada untuk neuropati difokuskan pada penyebab dan memperbaiki gejala sensorik dari neuropati, bukan memperbaiki disfungsi serabut saraf, ataupun membantu meregenerasi sel saraf (Brannagan, 2012).

Seluruh dosis obat dan durasi harus dievaluasi, dan bila mungkin tanpa mengurangi integritas regimen pengobatan TB, harus dilakukan penyesuaian. Seringkali dalam banyak kasus, khususnya pasien dengan MDR-TB, penurunan dosis atau penggantian obat tidak dapat dilakukan, sehingga tatalaksana harus berfokus pada minimalisasi gejala dan memelihara fungsi (Mafukidze, Calnan & Furin, 2016).

Apabila penderita (Tuberkulosis) TB mengalami neuropati, sebaiknya diberikan piridoksin 100 sampai 200 mg per hari sampai gejala klinis membaik, bagi yang mendapatkan Lzd, sebaiknya dihentikan dan tidak digunakan kembali. Bila penderita mendapatkan *Kanamycin* (Km) dan sensitif terhadap *Capreomycin* (Cm), pertimbangkan mengganti Km dengan Cm. Pada penderita dengan komorbid (contoh: DM, malnutrisi, dsb.) maka kondisi komorbid harus diperbaiki. Penggunaan antiinflamasi nonsteroid

dapat membantu meringankan gejala. Fisioterapi pada area yang terkena dapat memperbaiki gejala. Apabila hal di atas tidak cukup, dapat diberikan obat golongan antidepresan trisiklik, antikonvulsan, *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs), dan gabanergik (Tabel 46.2) (Mafukidze, Calnan & Furin, 2016; Francis & Rich, 2017).

Tabel 46.2 Regimen pengobatan neuropati

Golongan Obat	Obat	Dosis	Efek Samping	Keterangan
Antidepresan Trisiklik	Amitriptilin	10–25mg malam hari	Penyakit kardiovaskular, efek antikolinergik, berinteraksi dengan obat yang di metabolisme oleh sitokrom p450	Jangan digunakan bersamaan dengan Lzd. Penggunaan belum didukung uji klinis
Antikonvulsan	<i>Carbamazepine</i>	100-200 mg 2x per hari bisa sampai 3x200mg per hari	Kemerahan pada kulit	Penggunaan belum didukung uji klinis
SSRIs	<i>Duloxetine</i>	60-120 mg per hari	Sindroma Serotonin, kenaikan berat badan	Hindari penggunaan dengan Lzd; didukung uji klinis onkologi
Gabanergik	Gabapentin	100-300 mg malam hari atau 100-300 mg 3x sehari	Mengantuk, pusing, edema ringan, gangguan kognitif, gangguan gaya berjalan, gangguan gastrointestinal	Uji klinis mendukung penggunaan 1800-3600 mg per hari
	Pregabalin	25-30 mg 3x sehari	Mengantuk, pusing, <i>xerostomia</i> , edema, penglihatan kabur, gangguan konsentrasi	Uji klinis yang mendukung penggunaannya masih sedikit
Topikal	Capsacin			Penggunaan belum didukung uji klinis
	Lidokain <i>patch</i> 5%	3 buah <i>patch</i> per hari	Eritema	Penggunaan belum didukung uji klinis

Selain dengan medikamentosa, fisioterapi dengan latihan sederhana di rumah dapat membantu. Latihan tersebut dapat difokuskan meningkatkan kekuatan otot, mempertahankan *range of motion* dan pencegahan kontraktur sendi, serta gerakan adaptif untuk membantu aktivitas sehari-hari (Toftthagen, Visovsky & Berry, 2012; Suzuki, 2013).

Penderita neuropati sebaiknya diberikan sepatu anti selip dengan sol tebal yang dapat melindungi dari luka, dan ulkus. Akupunktur dapat memperbaiki gejala klinis dan kecepatan hantar saraf. Alat bantu seperti tongkat atau kruk dapat digunakan pada kasus yang lebih berat. Latihan pada kaki juga dianjurkan untuk memperbaiki sirkulasi dan mencegah pembengkakan pada kaki, yaitu dengan mengangkat kaki bila duduk, menghindari kaki menyilang, dan latihan kaki sederhana, seperti menggerakkan jari-jari kaki, menekuk pergelangan kaki ke bawah dan ke atas beberapa kali sehari (Schröder *et al.*, 2007; Anastasi, Capili & Chang, 2013).

RINGKASAN

Neuropati perifer sering didapatkan pada penderita TB dengan berbagai etiologi, sehingga memerlukan tata laksana yang bervariasi dengan prognosis tergantung penyebabnya. Bila tidak ditangani, neuropati perifer dapat menyebabkan disabilitas pada penderita TB. Preventif dan skrining rutin sebaiknya dilakukan agar neuropati perifer dapat ditangani sedini mungkin dan dengan tepat.

DAFTAR PUSTAKA

- Anastasi, J. K., Capili, B. & Chang, M. 2013. HIV Peripheral Neuropathy and Foot Care Management: A Review of Assessment and Relevant Guidelines. *AJN, American Journal of Nursing*, 113(12):34–40. doi: 10.1097/01.NAJ.0000438867.67777.69.
- Bhargava, M. & Bhargava, A. 2018. Pyridoxine for patients suffering from drug-susceptible tuberculosis in India. *Public Health Action*, 8(2):97–97. doi: 10.5588/pha.18.0017.
- Brannagan, T.H. 2012. Current issues in peripheral neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 17(2):1–3. doi: 10.1111/j.1529-8027.2012.00387.x.

- Chopra, K. & Tiwari, V. 2012. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(3):348–362. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x.
- Conradie, F. Mabiletsa, T, Sefoka, M. *et al.* 2014. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant (Tuberculosis) TB. *South African Medical Journal*, 104(1):24–26. doi: 10.7196/SAMJ.6455.
- Dooley, K. E. & Chaisson, R.E. 2009. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *The Lancet Infectious Diseases*, 9(12):737–746. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70282-8.
- Francis, V. & Rich, M.L. 2017. Management of common adverse effects in adults on DR-(TUBERKULOSIS) TB regimens. Dalam *Tuberculosis Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries*. hlm. 288–289. Disunting oleh Grouzard, V. Jenewa: Médecins Sans Frontières and Partners In Health.
- Furin, J.J. *et al.* 2001. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 5(7):648–655.
- Iyagba, A. & Onwuchekwa, A. 2016. Diagnostic Modalities for HIV Distal Symmetrical Peripheral Neuropathy: A Review. *International Journal of Health Sciences and Research*, 6(12):97–301.
- Kass, J.S. & Shandera, W.X. 2010. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*, 24(8):655–667. doi: 10.2165/11534340-000000000-00000.
- Koh, W.J. Kang, Y.R, Joen, K., *et al.* 2012. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: Updated analysis of 51 patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(6):1503–1507. doi: 10.1093/jac/dks078.
- Lönnroth, K. William., B.G, Stadin, S., *et al.* 2008. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - A systematic review. *BMC Public Health*, 8. doi: 10.1186/1471-2458-8-289.
- Mafukidze, A.T., Calnan, M. & Furin, J. 2016. Peripheral Neuropathy in Persons with Tuberculosis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 2, pp. 4–11. doi: 10.1016/j.jctube.2015.11.002.
- Marques, V. B. H P Vieira, A C C Alcantara. *et al.* 2010. Tenosynovitis and carpal tunnel syndrome from mycobacterium tuberculosis - a rare manifestation of extrapulmonary tuberculosis. *Acta reumatológica portuguesa*, 35(1):82–84

- Mcarthur, J.H. 1998. The reliability and validity of the subjective peripheral neuropathy screen. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, 9(4):84–94. doi: 10.1016/S1055-3290(98)80048-4.
- Nisar, M. Nisar, M., Watkin, S. W., Bucknall, R. C. *et al.* 1990. Exacerbation of isoniazid induced peripheral neuropathy by pyridoxine. *Thorax*, 45(5):419–420. doi: 10.1136/thx.45.5.419.
- Schröder, S., Liepert, J., Remppis, A. *et al.* 2007. Acupuncture treatment improves nerve conduction in peripheral neuropathy. *European Journal of Neurology*, 14(3):276–281. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01632.x.
- Schütz, S.G. & Robinson-Papp, J. 2013. HIV-related neuropathy: Current perspectives. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, Dovepress. pp. 243–251. doi: 10.2147/HIV.S36674.
- Shin, S.S. , A M Hyson, C Castañeda, *et al.* 2003. Peripheral neuropathy associated with treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 7(4):347–353.
- Suzuki, M. 2013. Peripheral neuropathy in the elderly. Dalam *Handbook of Clinical Neurology*. 1st ed. London: Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00046-1.
- Toftthagen, C., Visovsky, C. & Berry, D.L. 2012. Strength and balance training for adults with peripheral neuropathy and high risk of fall: Current evidence and implications for future research. *Oncology Nursing Forum*, 39(5). doi: 10.1188/12.ONF.E416-E424.
- Warpe, B.M. 2017. Peripheral Neuropathy Due to Tuberculosis. Dalam *Tuberculosis of the Central Nervous System*. 1st ed. hlm. 339–350. Disunting oleh Turgut, M. *et al.* Cham, Switzerland: Springer.

Reaksi Paradoksikal Tuberkulosis pada Sistem Saraf Pusat

Bimo Dwi Lukito

PENDAHULUAN

Kewaspadaan terhadap reaksi paradoksikal (RP) pada Tuberkulosis (TB) sistem saraf pusat sangat penting. Reaksi paradoksikal TB dapat menyebabkan pengambilan kesimpulan yang salah bagi dokter seperti kesalahan diagnosis, kemungkinan kegagalan terapi, resistansi obat *mycobacterial*, keracunan obat atau munculnya keganasan. Hal ini dapat menyebabkan kesalahan dalam pengambilan keputusan. Perburukan secara klinis atau radiologis dapat disalahartikan sebagai resistansi obat atau kegagalan terapi dan mendorong dokter untuk mencari alternatif diagnosis. Pemahaman tentang reaksi paradoksikal diperlukan untuk menghindari dari kesalahan-kesalahan tersebut. Reaksi paradoksikal (RP) pada tuberkulosis adalah perburukan lesi tuberkulosis yang sudah ada atau munculnya lesi baru pada pasien yang secara klinis simtom membaik dengan obat anti-tuberkulosis Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Reaksi paradoksikal pada pasien dengan meningitis tuberkulosis ditunjukkan dengan perburukan/perberatan lesi tuberkulosis yang ada pada sistem saraf pusat atau munculnya lesi baru. Lesi baru yang melibatkan sistem saraf pusat (SSP) dapat bermacam-macam seperti tuberkuloma otak, abses paraspinal, *arachnoiditis*, dan gangguan SSP lainnya (Singh *et al.*, 2016).

Pada tahun 1974, Thrush dan Barwick untuk pertama kali mendokumentasikan reaksi paradoksikal pada pasien dengan TB SSP, yang mempunyai tuberkuloma *multiple* dan muncul tuberkuloma baru selama perawatan anti-TB (tuberkulosis) (Thrush & Barwick, 1974).

Reaksi paradoksikal pada pasien TB dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) disebut dengan *immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS). Perburukan proses infeksi yang sedang berlangsung setelah pasien yang mendapat obat *anti-retroviral* (ARV). TB-IRIS adalah perburukan gejala klinis dan karakteristik *imaging* dari TB pada permulaan terapi *antiretroviral* setelah mulai membaik dengan terapi anti-tuberkulosis. Reaksi paradoksikal dapat disertai gejala klinis maupun tidak. Tetapi ketika sistem saraf pusat terkena dapat menimbulkan komplikasi yang serius dikarenakan terbatasnya ruang intrakranial (Meintjes *et al*, 2010; Garg *et al*, 2014).

EPIDEMIOLOGI

Reaksi paradoksikal dilaporkan pada umumnya muncul antara 2 minggu sampai 18 bulan setelah terapi TB dimulai, bahkan laporan kasus oleh Machida *et al.* (2018) melaporkan onset lambat reaksi paradoksikal muncul setelah 10 tahun (Machida *et al*, 2018; Garg *et al.*, 2014).

Insiden reaksi paradoksikal pada pasien meningitis TB antara 4,5% sampai 28% (Kingsley *et al.*, 1987; Ranjan *et al.*, 2003; Kalita *et al.*, 2014). Kalita *et al* pada studinya melaporkan 64,7% pasien meningitis TB mempunyai reaksi paradoksikal. Tingginya insiden reaksi paradoksikal yang dilaporkan terkait dengan penggunaan MRI sebagai diagnostik *imaging* yang lebih akurat mendeteksi tuberkuloma kecil dari pada CT-scan (Kalita *et al.*, 2014).

MANIFESTASI

Reaksi paradoksikal dapat muncul dengan disertai manifestasi klinis maupun tidak. Ketika SSP terdampak, bisa menyebabkan komplikasi yang berbahaya. Perburukan secara klinis yang ditemui pada reaksi paradoksikal adalah demam, nyeri kepala, gangguan sensoris, gangguan motorik, gangguan penglihatan, *palsy* nervus kranialis dan kejang. Perbesaran kelenjar getah bening, gangguan LCS yang ditandai dengan peningkatan jumlah sel dan protein. *Arachnoiditis optokiasmatik* juga manifestasi yang umum terjadi yang secara klinis dikeluhkan pada pasien yaitu gangguan penglihatan (Singh *et al*, 2016).

Manifestasi TB-IRIS pada sistem saraf pusat adalah meningitis, tuberkuloma serebral, abses otak, komplikasi ke medula spinalis seperti mieloradikulopati, dan abses epidural spinal (Garg *et al*, 2014).

Tuberkuloma Serebri

Reaksi paradoksikal sistem saraf pusat pada meningitis TB yang paling sering dilaporkan adalah pembesaran tuberkuloma serebri yang sudah ada atau kemunculan baru tuberkuloma. Kemunculan tuberkuloma bervariasi dari 4 minggu hingga 18 bulan (median 4 bulan) dan pembesaran ukuran tuberkuloma antara 2 minggu hingga 27 bulan (median 10 minggu). Pada kebanyakan kasus RP terjadi dalam 6 minggu (Garg *et al*, 2014).

Eksudat Serebri Basal

Reaksi paradoksikal yang paling ditemukan selanjutnya pada kasus meningitis TB adalah eksudat pada sisterna basalis (di bawah lobus frontal dan temporal, serebelum superior dan dasar dari ventrikel keempat); juga pada sisterna interpendunkular disekitar kiasma optikum (Garg *et al*, 2014).

Hidrosefalus

Neuroimaging dari hidrosefalus sering disertai temuan kelainan radiologis lainnya seperti eksudat basal, tuberkuloma, dan infark. Hidrosefalus terkait dengan prognosis yang buruk. Hidrosefalus terkait Meningitis TB biasanya tipe komunikan sekitar 80% dari kasus (Garg *et al*, 2014).

Vaskulitis dan Infark Serebri

Eksudat basal mengeluarkan perubahan inflamasi di pembuluh darah terutama di daerah sirkulus wilisi. Komplikasi vaskuler terjadi secara paradoksikal dan bermanifestasi sebagai stroke. Daerah periventrikel seperti basal ganglia atau kapsula internal adalah lokasi infark yang sering dijumpai (Garg *et al*, 2014).

Manifestasi di Medula Spinalis

Reaksi paradoksikal yang melibatkan medula spinalis seperti radikulomielitis TB, tuberkuloma spinalis, myelitis *syriogomyelia*, TB vertebral, dan abses TB spinalis. Ruang *subarachnoid* antara duramater spinal dan leptomeninges dapat berisi eksudat gelatin tebal. Eksudat membungkus medulla spinalis dan *radix* secara parsial ataupun penuh (Garg *et al.*, 2014).

Perubahan Cairan Serebrospinal

Cairan serebrospinal pada pasien dengan meningitis TB didominasi oleh sel limfositik. Namun setelah terapi diberikan, cairan serebrospinal dapat berubah ke predominan *polymorphonuclear*. Perubahan ini dapat terjadi dalam 4–108 hari setelah terapi dimulai. Perubahan paradoksikal cairan serebrospinal ini tidak terkait dengan perburukan klinis dan radiologis (Garg *et al.*, 2014).

PATOGENESIS

Transmisi penularan TB melalui inhalasi droplet penderita TB paru aktif. *Mycobacterium TB* yang masuk ke paru bereplikasi di alveolar makrofag *soon bacilli*, melalui darah menyebar ke otak dan tempat ekstrapulmoner lainnya. Di otak *Mycobacterium TB*, memproduksi granuloma kaseosa kecil di regio *subpial* parenkim otak. Kuman akan dorman berbentuk *focus Rich* dalam waktu lama lalu dapat berubah menjadi kaseosa dan melepaskan *Mycobacteria* di ruang *subarachnoid* (Garg *et al.*, 2014)

Sel mikroglia adalah sel target *Mycobacterium TB* di otak dan medulla spinalis. Sel mikroglia melepaskan *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) yang memainkan peran penting dalam proses melokalisir infeksi, formasi granuloma, gangguan permeabilitas sawar darah otak dan leukositosis cairan serebrospinal (Rock *et al.*, 2004).

Reaksi paradoksikal diakibatkan oleh reaksi inflamasi berlebihan terhadap antigen *mycobacterial*. Antigen dinding sel *mycobacterial* muncul pada jaringan otak yang terdampak dan memicu reaksi inflamasi yang berlebihan setelah mendapat terapi anti-tuberkulosis yang efektif bukan karena replikasi progresif *mycobacterial* yang tidak terkontrol (Hawkey *et al.*, 2005). Manifestasi reaksi paradoksikal juga disebabkan oleh disregulasi reaksi imun seluler menyebabkan pembentukan dan reaktivasi pada TB laten (Sáenz *et al.*, 2013).

Selain itu juga terjadi peningkatan limfosit darah dan peningkatan reaksi kulit tuberkulin selama reaksi paradoksikal yang menyatakan bahwa respons imun ini mirip dengan IRIS pada pasien dengan HIV. Pergeseran paradoksikal komponen seluler cairan serebrospinal (dari predominan limfosit ke predominan *polymorph*), neutrofil juga berperan pada patogenesis reaksi paradoksikal meningitis TB (Cheng *et al.*, 2003).

FAKTOR RISIKO

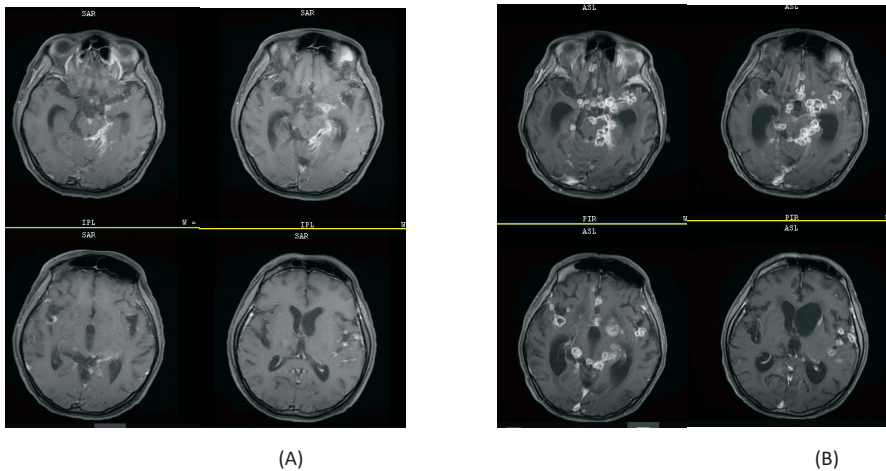
Disseminated disease yang diartikan sebagai infeksi TB di beberapa lokasi dan TB ekstrapulmoner, yang disebabkan beban antigen *mycobacterial* yang besar. TB pada sistem saraf pusat (SSP) mempunyai kemungkinan terjadinya reaksi paradoksikal lebih besar. Jenis kelamin perempuan, konkomitan infeksi HIV dan pendeknya durasi penyakit merupakan prediktor reaksi paradoksikal pada pasien dengan meningitis TB. Perempuan menunjukkan respons kekebalan tubuh yang lebih kuat terhadap tantangan antigen seperti infeksi dan vaksin dibandingkan laki-laki. Ekspresi sel imun reseptor spesifik hormon perempuan dan lebih respons terhadap perubahan tingkat hormon. Hormone perempuan menurunkan sel *nature killer* (NK) dan aktivitas makrofag pada suatu eksperimental studi. Pasien dengan penyakit ekstrapulmoner TB mempunyai beban antigen basiler lebih tinggi. Durasi penyakit yang pendek merupakan salah satu faktor risiko timbulnya reaksi paradoksikal pada pasien meningitis TB, kemungkinan karena beban *mycobacterial* dan pelepasan antigen *mycobacterial* akibat terapi anti-TB. Prediktor lainnya juga rendahnya kadar limfosit *baseline* dan peningkatan drastis kadar limfosit setelah dimulai mendapatkan terapi anti-TB. Sedangkan faktor risiko TB-IRIS yang terjadi pada pasien HIV faktor risikonya adalah rendahnya kadar CD4 dan tingginya beban virus HIV (Walker *et al.*, 2018)

PROGNOSIS

Stadium tiga meningitis TB yaitu disertai gejala penurunan kesadaran, adanya hidrosefalus merupakan prognosis yang buruk pada pasien dengan meningitis TB tetapi keterlibatan reaksi paradoksikal tidak ada perbedaan bermakna dengan pasien tanpa reaksi paradoksikal. Suatu studi oleh Singh *et al.* dengan 141 pasien tidak ditemukan perbedaan bermakna untuk prognosis pasien dengan reaksi paradoksikal maupun tidak (Singh *et al.*, 2016).

PEMERIKSAAN RADIOLOGIS

CT-scan dan MRI kepala dengan kontras dapat digunakan untuk membantu diagnostik TB SSP maupun reaksi paradoksikal pada sistem saraf pusat. MRI kepala sangat baik untuk mendeteksi tuberkuloma kecil yang sering tidak terlihat pada CT-scan. MRI juga baik untuk melihat gangguan medula spinalis akibat TB. Perburukan *neuroimaging* yang sering ditemui reaksi paradoksikal TB SSP ditandai dengan eksudat basal yang menyengat, infark, hidrosefalus, *arachnoiditis* optikiasma, perbesaran tuberkuloma atau muncul tuberkuloma baru selain yang sudah ada (Garg *et al.*, 2014).



Gambar 47.1 (A): Foto MRI pasien di RS UNAIR dengan HIV-AIDS dan Meningitis TB. Gambar Kiri(A): didapatkan penyengatan kontras, eksudat basal dan tuberkuloma dibasal dan temporal. (koleksi pribadi) **(B):** setelah pengobatan 3 bulan obat anti-TB, didapatkan banyak tuberkuloma baru dan ukuran tuberkuloma yang lama juga membesar serta *optochiasmatic arachnoiditis* dan hidrosefalus (koleksi pribadi)

TERAPI

Mycobacterium Tuberculosis (M. Tuberculosis) yang diambil dari cairan serebrospinalis pasien dengan reaksi paradoksikal sensitif terhadap obat anti-TB. Menurut rekomendasi WHO (WHO, 2010), regimen obat anti-TB untuk pasien reaksi paradoksikal TB dapat tetap diberikan tanpa diubah. Ketika reaksi paradoksikal pada keadaan eksaserbasi akut dan mengancam nyawa dapat diberikan obat-obatan imunomodulator. Penggunaan kortikosteroid pada reaksi paradoksikal terkait SSP dianjurkan (Garg *et*

al., 2014; Meintjes *et al.*, 2010). Kortikosteroid sebagai terapi pada reaksi paradoksikal TB-IRIS didukung oleh satu-satunya studi RCT yang ada saat ini yang dilakukan oleh Meintjes *et al.* (2010).

Terapi imunomodulator yang dapat dipertimbangkan pada pasien dengan reaksi paradoksikal TB tanpa infeksi HIV seperti *Thalidomide*, *Interferon- γ* , *Cyclophosphamide* dilaporkan pada laporan kasus, serial kasus dan studi non-RCT untuk kasus reaksi paradoksikal yang berat (Garg *et al.*, 2014).

Prosedur intervensi bedah yang paling sering dilakukan adalah pemasangan *Ventriculo-peritoneal shunt* untuk terapi hidrosefalus akibat reaksi paradoksikal. Eksisi, *debulking* dan *drainage* dari abses tuberkuloma dan lesi granuloma lainnya saat ini jarang dilakukan. Namun, pada pasien dengan lesi tuberkeloma spinal masih dapat dipertimbangkan (Cheng *et al.*, 2003).

RINGKASAN

Reaksi paradoksikal pada pasien dengan gangguan sistem saraf pusat yang disebabkan oleh TB berhubungan dengan perburukan klinis. Hal ini bukan disebabkan oleh kegagalan terapi dan terapi anti-TB tidak perlu diubah. Reaksi paradoksikal TB pada sistem saraf pusat lebih sering terjadi daripada TB paru. Beberapa bentuk reaksi paradoksikal TB pada sistem saraf pusat adalah *arachnoiditis* optokiasmatik, *arachnoiditis* spinalis, tuberkuloma, meningitis TB, abses paraspinalis, dan lainnya. Pemberian kortikosteroid dapat dipertimbangkan mempunyai manfaat pada pasien dengan keluhan simtomatis. Terapi imunomodulator *Thalidomide*, *Interferon- γ* , dan *Cyclophosphamide* juga dapat dipertimbangkan untuk diberikan pada kasus yang berat.

DAFTAR PUSTAKA

- Cheng, V. C. C. Yam, W.C, Woo, P.C.Y., *et al.* 2003. Risk Factors for Development of Paradoxical Response During Antituberculosis Therapy in HIV-Negative Patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* , 22(10):597–602. doi: 10.1007/s10096-003-0998-z.
- Garg, R.K., Malhotra, H.S. & Kumar, N. 2014. Paradoxical reaction in HIV negative tuberculous meningitis. *Journal of the Neurological Sciences*, 340(1):26–36. doi: 10.1016/j.jns.2014.03.025.

- Hawkey, C. R. Yap. T., Pereira, J., *et al.* 2005. Characterization and Management of Paradoxical Upgrading Reactions in HIV-Uninfected Patients with Lymph Node Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 40(9):1368–1371. doi: 10.1086/429317.
- Kalita, J., Prasad, S. & Misra, U.K. 2014. Predictors of paradoxical tuberculoma in tuberculous meningitis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 18(4):486–491. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0556>.
- Kingsley, D. P. Hendrickse, W.A., Kendall, B. E., *et al.* 1987. Tuberculous meningitis: role of CT in management and prognosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 50(1):30 LP – 36. doi: 10.1136/jnnp.50.1.30.
- Machida, A. Ishihara. T, Amano. E., *et al.* 2018. Late-onset paradoxical reactions 10 years after treatment for tuberculous meningitis in an HIV-negative patient: a case report. *BMC infectious diseases*, 18(1):313. doi: 10.1186/s12879-018-3229-z.
- Ranjan, P., Kalita, J. & Misra, U.K. 2003. Serial study of clinical and CT changes in tuberculous meningitis. *Neuroradiology*, 45(5):277–282. doi: 10.1007/s00234-003-0958-4.
- Rock, R. B. gekker. G, Hu. S., *et al.* 2004. Role of microglia in central nervous system infections. *Clinical microbiology reviews*, 17(4):942–964. doi: 10.1128/CMR.17.4.942-964.2004.
- Sáenz, B. Hernandez-Pando. R, Fragoso. G., *et al.* 2013. The dual face of central nervous system tuberculosis: A new Janus Bifrons? *Tuberculosis*, 93(2):130–135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.11.011>.
- Singh, A.K. Malhotra.H. S., Gang, R. K., *et al.* 2016. Paradoxical reaction in tuberculous meningitis: presentation, predictors and impact on prognosis. *BMC infectious diseases*, 16:306. doi: 10.1186/s12879-016-1625-9.
- Thrush, D.C. & Barwick, D.D. 1974. Three patients with intracranial tuberculomas with unusual features. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 37(5):566 LP – 569. doi: 10.1136/jnnp.37.5.566.
- Walker, N.F. Stek. C., Wasserman, S., *et al.* 2018. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. *Current opinion in HIV and AIDS*, 13(6):512–521. doi: 10.1097/COH.0000000000000502.
- World Health Organization. 2010. *Treatment of tuberculosis: guidelines*. 4th ed. (WHO/HTM/ TB/2009.420). bisa diakses https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf;jsessionid=70DE854ACE6DDB9FD535CD58A10BA86B?sequence=1

Multi Drug Resistant (MDR) Meningitis TB

Abdulloh Machin

PENDAHULUAN

Mycobacterium tuberculosis (M.Tb) adalah penyebab mortalitas dan morbiditas utama di dunia. M. Tb telah ada sejak > 150 juta tahun yang lalu, namun sekitar 3 juta tahun yang lalu didapatkan infeksi M.Tb pada manusia di daerah afrika timur (Byrd & Davis, 2007; Thwaites *et al.*, 2009). Sekitar 2 miliar (33%) populasi di dunia terinfeksi TB, namun terdapat beberapa negara termasuk Indonesia infeksi ini memiliki insiden dan prevalensi yang lebih tinggi (Al-Tawfiq & Memish, 2017; Byrd & Davis, 2007; Vinny & Vishnu, 2019). *Outbreak* infeksi HIV telah meningkatkan insiden TB dan pada puncaknya pada awal tahun 2000-an (Byrd & Davis, 2007). Dua kasus infeksi ini menjadi penyebab kematian utama di dunia. Di dunia terdapat penurunan insiden TB sekitar 1,5% per tahun dan pada penderita HIV di daerah subsahara terdapat 20% kasus yang berhubungan dengan infeksi HIV (Daikos, Cleary, Rodriguez & Fischl, 2003; Meybeck *et al.*, 2007; Padayatchi, Bamber, Dawood, & Bobat, 2006; Patel *et al.*, 2004; Silber, Sonnenberg, Saffer, & Koornhof, 1998; Vinnard, Winston, Wileyto, MacGregor & Bisson, 2011). Komplikasi CNS pada infeksi TB adalah meningitis TB yang terjadi pada 1% dari semua kasus TB dan 5% dari semua kasus TB ekstra paru (Al-Tawfiq & Memish, 2017; Byrd & Davis, 2007).

Secara umum, kuman TB memiliki respons yang bagus dengan berbagai macam antibiotika, terutama INH dan rifampisin yang merupakan terapi utama infeksi TB, namun dalam 2 dekade terakhir terdapat peningkatan resistansi terhadap terapi standar TB. Data dari WHO memperkirakan sekitar 400.000 penderita TB memiliki TB MDR. TB MDR didefinisikan sebagai *isolate* TB yang resistan terhadap minimal INH dan rifampisin. Terdapat 13.767 kasus TB MDR di Amerika Serikat (Al-Tawfiq & Memish, 2017; Vinnard *et al.*, 2011). Terdapat pula TB yang *extensively drug resistant* (XDR-TB) yaitu M. TB yang resistan terhadap INH, Rifampisin dan semua jenis *fluoroquinolone* ditambah dengan setidaknya satu dari tiga antibiotik injeksi lini kedua (misalnya *kanamycin*, amikacin atau *capreomicyn*). Perkiraan penderita XDR TB bervariasi antarnegara, namun dapat mencapai 50.000 orang yang merupakan sekitar 15% penderita TB. Data dari tahun 2000–2004, laporan survei yang dilakukan oleh CDC dan WHO pada 17.690 isolat TB ditemukan 20% merupakan MDR TB dan 2% adalah XDR TB dan yang tertinggi adalah pada daerah Afrika dan Asia (Daikos *et al.*, 2003; Meybeck *et al.*, 2007; Padayatchi *et al.*, 2006; Patel *et al.*, 2004; Silber *et al.*, 1998).

Pada pasien HIV terdapat sinergistik antara infeksi HIV dengan infeksi TB. Hal ini berdasarkan fakta bahwa infeksi TB pada pasien HIV akan menyebabkan infeksi TB paru menjadi semakin aktif dan akan mempercepat fase laten HIV pada sebagian besar pasien imunokompeten. Pada pasien HIV yang terinfeksi TB yang tidak terdeteksi pada fase awal dan mengalami misdiagnosis atau di terapi dengan tidak adekuat maka akan mengalami potensi untuk terjadinya penyebaran MDR TB. Sebagai tambahan, MDR TB pada pasien yang terinfeksi juga dapat menyebar dan menular kepada individu yang sehat termasuk pekerja kesehatan (Byrd & Davis, 2007; Daikos *et al.*, 2003; Meybeck *et al.*, 2007).

Meningitis TB yang disebabkan oleh strain MDR juga dapat terjadi, pada penelitian seri terhadap 350 kasus meningitis TB di Afrika Selatan didapatkan 9% resistan terhadap INH dan rifampisin dan juga terdapat resistansi terhadap terapi TB lini ke-2. Laporan di Vietnam didapatkan 2,5% isolat cairan likuor serebropinal (CSS) menunjukkan resistansi terhadap berbagai varian obat anti TB. Laporan di Amerika Serikat, menunjukkan adanya meningitis MDR-TB bahkan meningitis XDR-TB pada pasien imunokompeten maupun imunokompromized, dan ada tahun-tahun yang akan datang insiden ini akan meningkat (Byrd & Davis, 2007; Daikos *et al.*, 2003).

PATOGENESIS

Pada TB paru didapatkan respons *imun innate* terutama oleh makrofag dan sel dendritik di alveolus yang dikenal memiliki bagian yang dapat mengenal banyak bakteri atau dikenal sebagai PAMP (*pathogen associate molecular pattern*) dengan menggunakan reseptor spesifik seperti *Toll-like receptors* (TLR2, TLR4, TLR9), mannose, C3, atau IgGfC. Beberapa reseptor ini juga berpartisipasi pada aktivasi makrofag yang disebabkan oleh sitokin atau *chemokine*. Epitel jalan napas juga merespons M TB dengan memproduksi murine-b-defensine-3 (mBD3) dan mBD4 yang mungkin ikut berkontribusi untuk membunuh bakteri. Multiplikasi bakteri tampaknya tetap berlangsung, walaupun telah dihancurkan oleh macrophage melalui asidifikasi *lysosome* atau menghindari kematian dengan berada di dalam macrophage alveolus dengan melalui mekanisme apoptosis. imunitas adaptif terhadap M.TB dimulai dari jaringan paru-paru dan kelenjar regional paru. Sel dendritik akan mentransfer kuman dari paru-paru menuju kelenjar pada daerah mediastinum. Jalur ini dikontrol oleh reseptor *chemokine* (CCR5 dan CCR7). Aktivasi dan proliferasi sel T dan monosit oleh sel dendritik dengan peran sitokin termasuk TNF- α , IL-1 dan IL-12 yang akan memproduksi inflamasi yang berlebihan dan menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan lokal. Untuk menjaga dari kerusakan jaringan maka sitokin antiinflamasi (IL-10 dan TGF- β) akan di produksi untuk membatasi inflamasi yang juga akan berperan dalam proliferasi bakteri yang difasilitasi sistem imun (Bosaeed & Alothman, 2017; Byrd & Davis, 2007).

Reaksi imun pada sistem saraf pusat juga digambarkan selektif dan mengurangi kerusakan jaringan. Studi tentang respons imun system saraf pusat terhadap TB menunjukkan adanya konsentrasi sitokin yang tinggi seperti IFN- γ , TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, dan IL-10 tidak berhubungan terhadap keparahan infeksi TB dan kemungkinan inflamasi ini terjadi secara persisten. Penelitian lain menunjukkan bahwa IFN- γ pada CSS dan TNF α meningkat sebelum diterapi dan tidak terdeteksi setelah 6 bulan terapi apabila antibiotik dan steroid diberikan dalam 2 bulan terapi. Salah satu studi ini menunjukkan bahwa peningkatan IFN- γ yang diukur pada setelah 1 bulan terapi memprediksikan adanya granuloma intrakranial (Bosaeed & Alothman, 2017; Byrd & Davis, 2007).

Sawar darah otak adalah proteksi fisik primer pada jaringan otak terhadap pathogen yang disebarkan secara hematogen. Pada prinsipnya sawar darah otak terdiri atas endotel mikrovaskuler otak yang rapat. Walaupun sangat rapat, namun beberapa bakteri dan virus patogen dapat melaluinya yang akan menyebabkan terjadinya infeksi pada parenkim otak

dan meningen (Bosaeed & Alothman, 2017; Byrd & Davis, 2007; Mauro, Cavalcanti, Ledonne, Giraldi & Sperli, 2012; Thwaites *et al.*, 2009).

M. Tb menunjukkan kemampuan secara *in vitro* untuk melakukan invasi pada mikrovaskuler jaringan otak. Dapat diyakini bahwa *M. Tb* dapat menembus sawar darah otak dalam bentuk bebas. Satu laporan menggunakan tikus yang mengalami defisiensi CD18, menunjukkan bahwa *M. avium* setelah dilakukan injeksi intra vena menyebabkan inflamasi kronis dan bukan inflamasi akut (Bosaeed & Alothman, 2017; Byrd & Davis, 2007).

Pemahaman tentang patogenesis meningitis TB pada awalnya dilakukan oleh penelitian yang dilakukan oleh Rich dan McCordock dengan menggunakan model hewan yang dilakukan injeksi M.TB tidak menunjukkan adanya meningitis segera setelah injeksi. Mereka menemukan bahwa setelah terjadinya *bacterimea* didapatkan *Rich's foci* pada meningen lapisan *subpial* atau *subependym* pada jaringan otak dan akan dorman dalam beberapa tahun. Pecahnya *foci* dan pelepasan *mycobacteria* pada *subarachnoid* atau sistem ventrikel akan menyebabkan terjadinya meningitis, tergantung pada virulensi kuman TB, dan jumlah *Foci* yang pecah dan status imunitas pada inang (Bosaeed & Alothman, 2017).

Meningitis TB memiliki karakteristik terjadinya meningitis yang mengenai meningen dan parenkim otak serta pembuluh darahnya. Setelah pelepasan tuberkel basil dari lesi granuloma pada rongga *subarachnoid*, akan terbentuk eksudat seperti gelatin yang terletak pada daerah fossa interpedunkularius dan supra sel pada daerah anterior dan akan meluas sampai dengan sisterna prepontine dan sekitar medula spinalis. Pada pemeriksaan mikroskop didapatkan eksudat luas yang terdiri atas lekosit PMN, makrofag, limfosit, dan *erythrocyte* dengan jumlah basil yang bervariasi dengan jaringan fibrin yang renggang. Seiring dengan progresivitas penyakit maka limfosit dan elemen jaringan ikat akan lebih menonjol. Juga akan terjadi eksudat pada sekitar pembuluh darah kecil dan sedang yang mengalami inflamasi sehingga terjadi vaskulitis yang berisiko menyebabkan *ischemia* jaringan otak. Konsekuensi meningitis TB yang paling serius adalah apabila terjadi vaskulitis pada sirkulus willis, sistem vertebrobasilar, dan arteri perforate pada cabang arteri serebri media yang akan menyebabkan infark pada teritoti arteri tersebut. Hidrosefalus (sering jenis komunikan) berhubungan dengan infeksi kronis yang akan mengganggu aliran likuor. Hidrosefalus kronis akan menyebabkan terjadinya atrofi pada perbatasan *grey* dan *white matter* yang bila tidak dilakukan terapi akan menyebabkan *Border zone Encephalitis* (Bosaeed & Alothman, 2017).

Gejala Klinis

Pasien meningitis TB termasuk yang disebabkan oleh strain resistan akan mengalami gejala meningitis sub akut sekitar 1–3 minggu. Sedikit pasien yang mengalami meningitis akut. Pada negara berkembang meningitis TB sering terjadi pada anak-anak, tetapi pada negara maju sering terjadi pada remaja dan dewasa. Pada orang dewasa yang memiliki penyakit penyerta seperti infeksi HIV memiliki peningkatan insiden untuk mengalami MDR-TBM (*tuberculous meningitis*) (Thwaites *et al.*, 2009; Vinny & Vishnu, 2019).

Pasien biasanya mengalami malaise yang memberat, *drowsiness*, subfebris, nyeri kepala, anoreksia, meningismus, dan beberapa variasi kebingungan. Setelah penyakit meningitis memberat maka akan terjadi gangguan saraf kranial yang merupakan konsekuensi dari meningitis basalis dan *baal arachnoiditis*. Sebagai tambahan gejala fokal neurologis seperti hemiparese atau *aphasia* dapat terjadi secara akut yang disebabkan oleh trombosis pembuluh darah arteri otak dan papil edema, stupor, serta semi koma yang merupakan konsekuensi dari hidrosefalus obstruktif. Kejang umum dapat terjadi karena *hyponatremia*, *tuberculoma*, hidrosefalus, infark otak atau nekrosis jaringan otak, dan edema otak. Menariknya terjadinya ko-infeksi dengan HIV tidak memperberat gejala klinis, temuan LCS, atau data laboratorium lainnya, namun akan mempercepat progresivitas penyakit (Byrd & Davis, 2007; Davis, Meintjes, & Wilkinson, 2018; Vinny & Vishnu, 2019).

Pemeriksaan Laboratorium

Darah lengkap dapat normal atau menunjukkan adanya anemia, peningkatan lekosit ringan. *Hyponatremia* terjadi pada separuh pasien. Hasil tes tuberkulin yang positif sering membuat pasien khawatir, walaupun tes tersebut negatif pada 50%. Pada anak yang sebelumnya mendapatkan imunisasi BCG biasanya tes tuberkulin kulit akan negatif pada saat remaja, jadi kalau hasilnya positif tentu bermakna secara klinis. Pada negara berkembang yang memiliki prevalensi TB yang tinggi maka kemungkinan tes tuberkulin positif menjadi tinggi. Tes tuberkulin haruslah dilaksanakan bersamaan dengan tes lain untuk pasien yang mengalami anergi (Byrd & Davis, 2007; Davis *et al.*, 2018; Thwaites *et al.*, 2009).

Sekitar 50% pasien dewasa memiliki hasil foto thorax yang abnormal, namun hanya sekitar 20–30% memiliki TB paru. Akhir-akhir ini banyak pasien dengan MDR-TBM memiliki TB paru aktif dengan organisme yang

resistan, terutama pada pasien dengan AIDS. Pemeriksaan LCS selalu abnormal. Tekanan pembukaan meningkat pada sebagian besar pasien dan kadang-kadang sangat meningkat. Lekosit LCS meningkat antara 30 sampai dengan 1.000 lekosit/mL terdapat kombinasi limfosit dan neutrofil dengan dominan limfosit pada umumnya. Pada stadium awal protein meningkat antara 60–500 mg/dL, namun apabila terdapat obstruksi LCS, kadar protein dapat 1 g/dL atau lebih besar. Pada lebih dari 85% pasien glukosa menurun < 40 mg/dL. Apabila kadar glukosa sangat rendah (<10mg/dL) tidaklah umum pada meningitis TB dan mungkin disebabkan oleh meningitis *pyogen*. Pengecatan kuman tahan asam pada sedimen LCS didapatkan kuman *mycobacteria* pada 5–30% kasus. Pada TB-MDR masih terdapat informasi yang minim, namun memiliki hasil yang mirip dengan meningitis TB pada umumnya (Byrd & Davis, 2007; Thwaites *et al.*, 2009; Vinny & Vishnu, 2019).

Pemeriksaan neuroimaging menggunakan CT Scan maupun MRI dengan kontras biasanya menunjukkan hasil yang abnormal dengan MRI yang lebih sensitive daripada CT Scan. Abnormalitas tersering adalah penyangatan pada meningen yang mengindikasikan adanya inflamasi pada meningen. Penyangatan ini terjadi pada daerah sisterna basalis atau pada konveksitas serebri. Infark, perdarahan juga dapat terlihat terutama pada kapsula interna atau pada teritori arteri serebri anterior atau media. MR Angiografi atau arteriografi serebri menunjukkan adanya penyempitan pada arteri terutama pada segmen terminal arteri karotis interna dan proksimal arteri serebri anterior atau media terutama pada pasien dengan usia di atas 50 tahun (Byrd & Davis, 2007; Davis *et al.*, 2018; Vinny & Vishnu, 2019).

Tuberkuloma dapat terlihat pada sekitar 10–20% pasien di Amerika, namun pada negara berkembang dapat lebih tinggi. Tuberkuloma biasanya terletak pada korteks serebri atau basal ganglia (Byrd & Davis, 2007; Davis *et al.*, 2018).

Diagnosis

Diagnosis pasti M TB adalah ditemukannya kuman M. Tb pada likuor. Diperlukan sekitar 10^4 organisme untuk dapat mendeteksi kuman M. Tb dengan pengecatan Ziehl-Neelsen, oleh sebab itu diperlukan pemeriksaan kultur kuman M. Tb, pemeriksaan kultur ini memerlukan waktu 4–8 minggu. Sekitar 25–85% pasien yang memberikan hasil Kultur M.TB positif. Pada penderita M. Tb dapat terjadi perkembangan klinis yang cepat padahal kultur yang dilakukan memakan waktu yang relatif lama sehingga

keputusan untuk mengobati pasien yang dicurigai menderita Meningitis TB didasarkan oleh keputusan klinis tanpa menunggu hasil pemeriksaan laboratorium. Pada saat ini telah dikembangkan metode kultur dengan menggunakan BACTEC yang dapat memberikan hasil dalam waktu 7–10 hari (Byrd & Davis, 2007; Vinny & Vishnu, 2019).

Pemeriksaan serologi tidak terlalu menunjang penegakan diagnosis M. Tb sehingga pemeriksaan antibodi terhadap M. Tb tidaklah rutin dilakukan, studi terbaru pemeriksaan antibodi M. Tb menunjukkan hasil yang menjanjikan pada kasus M. Tb disertai dengan TB paru (Byrd & Davis, 2007; Davis *et al.*, 2018; Thwaites *et al.*, 2009; Vinny & Vishnu, 2019).

Pemeriksaan adenosine deaminase (ADA), enzim yang menginduksi respons *cell-mediated* pada likuor berguna dalam mendeteksi meningitis TB, walaupun peningkatan ADA juga dapat terjadi pada penyakit CNS lain, seperti *lymphoma*, *brucellosis*, SAH, ataupun sarkoidosis. Nilai ADA dapat meningkat pada minggu 1–2 setelah terapi lalu kemudian menurun secara progresif (Byrd & Davis, 2007; Thwaites *et al.*, 2009).

Gambaran Likuor CSS

Karakteristik meningitis TB adalah adanya limfositik pleositosis dengan rata-rata jumlah sel adalah 200 *cell/μL*, peningkatan konsentrasi protein (sekitar 200 mg/dl) dan konsentrasi glukosa yang rendah. Pada 20–25% pasien non-HIV didapatkan dominasi neutrofil dalam 24–48 jam. Dapat pula terjadi gambaran *mononuclear pleocytosis* pada awal penyakit dan berubah menjadi dominasi PMN saat dilakukan terapi awal. Terjadinya paradoks terapi ini oleh sebagian penulis dikatakan sebagai patognomonis meningitis TB. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa rata-rata konsentrasi protein, lebih tinggi pada stadium 3 dibandingkan pada stadium 1 dan 2 (Davis *et al.*, 2018; Thwaites *et al.*, 2009; Vinny & Vishnu, 2019).

Pada penderita HIV dapat terjadi dominasi neutrofil lebih sering (sekitar 40%) dibandingkan pada pasien non-HIV. Gambaran CSS aselular dapat menunjukkan *pleocytosis* bila di ulang dalam 24 sampai 48 jam kemudian (Byrd & Davis, 2007; Vinny & Vishnu, 2019).

Dengan berjalannya waktu kadar glukosa CSF dapat kembali normal, diikuti dengan jumlah sel dan kadar protein. Gambaran kuman tahan asam pada CSS dapat ditemukan pada 5–25% pasien dan kultur positif pada 60% pasien. Kadar *adenosine deamine* sering meningkat pada CSS dan memiliki nilai diagnosis (Davis *et al.*, 2018; Vinny & Vishnu, 2019).

Karakteristik M TB yang unik dengan sulitnya untuk mendapatkan kuman dan lamanya kultur, maka diperlukan cara lain untuk mendeteksi M. Tb yaitu dengan menggunakan PCR. Beberapa literature menunjukkan PCR dari CSF memiliki nilai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi. Secara umum pemakaian *sequence IS6 110* memiliki sensitivitas yang tinggi. Primer lain yang dipakai dalam PCR memiliki sensitivitas antara 50–100% dan sensitivitas antara 94–10% (Thwaites et al., 2009; Vinny & Vishnu, 2019).

Neuroimaging

Gambaran CT-scan dan MRI pada meningitis TB didapatkan adanya kontras enhancement pada daerah sisterna basalis. Selain daerah sisterna basalis juga didapatkan pada daerah fossa interpedunkularis, sisterna ambiens, dan daerah *chiasma*. Hidrosefalus juga didapatkan pada gambaran CT-scan dan MRI terutama tipe *communicating hydrocephalus*. *Hydrocephalus non-communicating* juga dapat terjadi karena lesi parenkim fokal dan berhubungan dengan adanya efek massa. Pada beberapa kasus didapatkan hipertrophik pachimeningitis (Al-Edrus, Sobri, Nordiyana, & Merican, 2007; Chugh et al., 2009; Garg, Malhotra, & Jain, 2016; Sobri, Merican, Nordiyana, Valarmathi & Ai-Edrus, 2006).

Manajemen

Tidak didapatkan studi *controlled trial* untuk terapi meningitis TB sehingga terapi meningitis TB meningitis merupakan ekstrapolasi pada studi TB paru terapi meningitis TB tampak pada Tabel 48.1. Rekomendasi dari America Thoracic Society and Infectious Disease society of America merekomendasikan terapi selama 9 sampai 12 bulan pada non-MDR-TB. Pada non-MDR-TB terapi yang direkomendasikan adalah INH, rifampisin, *pyrazinamide*, dan etambutol untuk 2 bulan pertama diikuti dengan INH dan rifampisin untuk durasi sisa terapi (Byrd & Davis, 2007; Thwaites et al., 2009; Vinny & Vishnu, 2019).

Terapi adjuvant dengan menggunakan steroid juga direkomendasikan sebagai terapi meningitis TB. Studi pada 545 pasien meningitis TB dewasa di Vietnam menunjukkan adanya manfaat terapi dalam arti survival, namun tidak pada kecacatan jangka panjang. Pada analisis sub group tidak didapatkan manfaat yang jelas pada pasien dengan meningitis TB yang menjadi ko-infeksi pasien HIV, walaupun populasi pasien ini terlalu kecil

pada studi ini. Pada pasien HIV juga direkomendasikan mendapatkan steroid (Huynh, Vosu, Marais, & Britton, 2019; Padayatchi *et al.*, 2006; Patel *et al.*, 2004; Silber *et al.*, 1998; Thwaites *et al.*, 2009).

Terapi TB menjadi semakin kompleks pada penderita MDR-TB maupun XDR-TB. Prinsip umum terapi TB adalah bahwa INH dan rifampicin merupakan terapi utama TB. Resistansi pada kedua regimen tersebut adalah hal yang serius yang menyebabkan terapi menjadi sub optimal dan kemungkinan perlunya pembedahan dan akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas. Sebagai tambahan dari regimen INH dan rifampisin, lini pertama terapi TB adalah etambutol dan *pyrazinamide*. Obat tersebut poten dan *reliable* serta telah terstandardisasi secara *in vitro* untuk mengetahui sensitivitas obat tersebut serta obat tersebut memiliki tolerabilitas yang masuk akal (Byrd & Davis, 2007; Daikos *et al.*, 2003; Thwaites *et al.*, 2009).

Terapi lini kedua dibagi menjadi beberapa kategori termasuk diantaranya golongan *fluroquinolon* antara lain *moxifloxacin*, *gatifloxacin*, *ofloxacin*, *levofloxacin*, dan *ciprofloxacin*, serta kelompok obat injeksi antara lain *aminoglicosida* (*amikacin*, *kanamycin* dan *streptomycin*) dan golongan *glicopeptida capreomicyn*. Kelompok yang lain adalah golongan bakteriostatik oral (*ethionamide*, *protonamide*, *cycloserine*, *para-aminosalicylic acid*, *thiothiazosone*). Golongan yang efektifitasnya belum jelas seperti *clofazimine*, *amoxiclav*, *claritromycin*, dan *linezolid*. Sayangnya, spektrum antibiotika yang bisa digunakan sebagai terapi meningitis TB masih sangat terbatas, hal ini dapat disebabkan obat tersebut sulit menembus sawar darah otak dan hanya beberapa yang dapat menembus sawar darah otak dengan mudah (INH, rifampisin, *pyrazinamide*, *gatifloxacin*, *ofloxacin*, *ciprofloxacin*, *ethionamide*, *prothionamide*) dan ada beberapa obat yang hanya dapat menembus meningen ketika ada inflamasi (*levofloxacin*, *amikacin*, *kanamycin*, dan *capreomicyn*) (Byrd & Davis, 2007).

Saat ini, belum ada konsensus untuk terapi optimal pasien meningitis TB, tetapi menggunakan terapi yang disepakati pada pasien dengan MDR-TB. Terapi haruslah didasarkan pada hasil uji sensitivitas obat, tetapi diagnosis MDR-TB harus berdasarkan riwayat pasien. Pemilihan terapi spesifik haruslah berdasarkan terapi yang didapat sebelumnya dan uji resistansi obat. Regimen terapi pasien haruslah minimal terdiri atas lima obat aktif sehingga dokter haruslah mempertimbangkan lima hal berikut ini.

1. Pertimbangkan untuk menggunakan terapi oral lini pertama (INH, rifampisin, etambutol, dan/atau *pyrazinamide*) (Byrd & Davis, 2007).

Tabel 48.1 Regimen Terapi Meningitis TB

Anti-Tuberculous Therapy (ATT)	Dose recommended by WHO in adults	Duration of treatment (WHO recommendation)	CSF penetration	Adverse events
First-line drug				
RIF	10 mg/kg (range 8-12 mg/kg); maximum 600 mg	12 months	10%-20%	Hepatotoxicity, orange urine, many drug interactions
Isoniazid	5 mg/kg (range 4-6 mg/kg); maximum 300 mg	12 months	80%-90%	Hepatotoxicity, peripheral neuropathy, lupus-like syndrome, confusion, seizures
Pyrazinamide	25 mg/kg (range 20-30 mg/kg)	First 2 months	90%-100%	Hepatotoxicity, arthralgia, gout
Ethambutol	15 mg/kg (range 15-20 mg/kg)	First 2 months	20%-30%	Dose-related retrobulbar neuritis, more common in renal impairment
Streptomycin	15 mg/kg (range 12-18 mg/kg)	First 2 months	10%-20%	Monitor plasma concentrations when possible; causes nephrotoxicity and ototoxicity
Second-line drugs				
Levofloxacin	10-15 mg/kg	Throughout treatment	70%-80%	Nausea, headache, tremor, confusion, tendon rupture (rare)
Moxifloxacin	400 mg	Throughout treatment	70%-80%	Nausea, headache, tremor, confusion, tendon rupture (rare)
Amikacin	15 mg/kg maximum 1 g IV or IM	Intensive phase only	10%-20%	Monitor plasma concentrations when possible; causes nephrotoxicity and ototoxicity
Kanamycin	15 mg/kg maximum 1 g IV or IM	Intensive phase only	10%-20%	Monitor plasma concentrations when possible; causes nephrotoxicity and ototoxicity
Capreomycin	15 mg/kg maximum 1- g IV or IM	Intensive phase only	No data	Monitor plasma concentrations when possible; causes nephrotoxicity and ototoxicity
Ethionamide	15-20 mg/kg maximum 1 g	Throughout treatment	80%-90%	Anorexia, nausea, vomiting, gynecomastia, hypothyroidism, confusion, seizures
Cycloserine	10-15 mg/kg maximum 1 g	Throughout treatment	80%-90%	CNS toxicity; depression, seizures, neuropathy; coadministration with pyridoxine recommended
Linezolid	600 mg	Throughout treatment	30%-70%	Myelosuppression, optic neuropathy; peripheral neuropathy, coadministration with pyridoxine recommended
Other drugs used in multi-drug resistant TB (uncertain benefit in TBM)				
Clofazimine	100-200 mg OD	No recommended Duration	Limited data (probably low)	Skin discoloration (orange/red), photosensitivity
p-aminosalicylic acid	8-12 g	No recommended Duration	No data (probably very low)	Vomiting, diarrhea, reversible hypothyroidism (increased risk with ethionamide)
Bedaquiline	400 mg for 2 weeks, followed by 200 mg thrice weekly	New drug. Limited availability	Probably very low (but data from one patient only)	Nausea, vomiting, arthralgia, QT prolongation; metabolized through CYP3A4; RIF halves concentrations
Delamanid	200 mg	New drug. Limited availability	No data	Nausea, vomiting, dizziness rarely; QT prolongation

TB: Tuberculosis, ATT: Antitubercular treatment, TBM: Tuberculous meningitis, IV: Intravenous. IM: Intramuscular, CSF: Cerebrospinal fluid, RIF: Rifampicin

(Vinny & Vishnu, 2019)

2. Pertimbangkan untuk menggunakan obat injeksi (*Capreomicyn* dan/ atau aminoglikosida) yang didasarkan hasil sensitivitas isolate dan pemberian obat injeksi ini setidaknya diberikan selama 6 bulan setelah perubahan hasil kultur *isolate*. Hal ini didasarkan pada keadaan biasanya yang hanya diberikan dua kelompok bakterisidal sebagai regimen terapi (Byrd & Davis, 2007).
3. Pertimbangkan pemberian golongan *fluoroquinolon* apabila hasil *isolate sensitive* (Byrd & Davis, 2007).

4. Pertimbangkan pemberian obat bakteriostatik lini kedua bilamana diperlukan untuk mencapai jumlah regimen sebanyak lima buah. Di antara obat lini kedua, *ethionamide* dan *cycloserine* adalah yang paling sering digunakan. PAS adalah regimen yang paling sering digunakan bila pasien mengalami resistansi derajat tinggi (Byrd & Davis, 2007).
5. Pertimbangkan penggunaan obat lain yang belum terbukti efektivitasnya seperti *clovazimine* dan *clavulanate* (Byrd & Davis, 2007).

Pertimbangan tambahan untuk terapi MDR-TB termasuk diantaranya melakukan observasi resistansi *streptomycin* bukan berarti golongan aminoglikoside lain juga resistan, sehingga dapat diganti dengan *kanamycin* atau *amikacin* (Davis *et al.*, 2018; Thwaites *et al.*, 2009; Vinny & Vishnu, 2019).

Terapi meningitis TB juga harus mempertimbangkan kemampuan obat untuk menembus sawar darah otak, lama pemberian terapi saat ini juga tidak ada standar, namun terapi haruslah diberikan setidaknya selama 18 bulan dengan mempertimbangkan klinis dan hasil evaluasi LCS (Byrd & Davis, 2007; Wasserman, Davis, Wilkinson & Meintjes, 2019).

Pasien yang mengalami immunosupresi dengan infeksi HIV akan berisiko untuk menyebarkan meningitis TB dari organ lain dalam tubuh, sehingga selain pasien perlu mendapatkan regimen TB yang efektif juga perlu untuk diberikan ARV untuk meningkatkan status imunokompeten pasien. Hal yang juga perlu dipertimbangkan adalah ARV juga akan memengaruhi metabolisme obat TB yang lain. Pada pasien HIV juga memerlukan durasi terapi yang lebih lama (Byrd & Davis, 2007).

Manajemen pasien meningitis XDR-TB saat ini memerlukan penggunaan agen bakteriostatik lini kedua dan hal ini haruslah disesuaikan dengan hasil sensitivitas dan juga peta resistansi yang didapatkan pada daerah tersebut (Byrd & Davis, 2007; Davis *et al.*, 2018; Vinny & Vishnu, 2019; Wasserman *et al.*, 2019).

Saat ini diperlukan pengembangan regimen dan obat anti-TB baru yang efektif untuk terapi MDR-TB dan XDR-TB. Terdapat dua obat baru (Nitromidazopyran PA-824 dan *diaryquinoline*) yang sedang dilakukan penelitian dan mungkin memiliki manfaat. Pengembangan farmaseutika juga perlu dikembangkan agar kadar obat bisa lebih tinggi pada target organ yang dilakukan terapi TB (Byrd & Davis, 2007).

Pasien MDR-TB juga berisiko untuk secara cepat mengalami hidrocephalus obstruktif, sehingga perlu pengawasan ketat untuk mendeteksi klinis hydrocephalus pada pasien tersebut. Apabila didapatkan gejala hidrocefalus baik berdasarkan klinis maupun neuroimaging maka perlu dilakukan VP *shunt* (Al-Edrus *et al.*, 2007; Byrd & Davis, 2007; Vinny & Vishnu, 2019).

Pemberian steroid pada pasien meningitis MDR-TB maupun XDR-TB haruslah dilakukan dengan hati-hati karena kortikosteroid akan menekan respons imun inang dan apabila terapi regimen TB diberikan tidak adekuat akan menyebabkan perkembangan meningitis TB menjadi lebih berat (Byrd & Davis, 2007).

Prognosis

Penilaian *outcome* meningitis TB MDR atau XDR dinilai dengan menggunakan GOS (Tabel 48.2). Prognosis meningitis TB MDR maupun XDR dipengaruhi oleh usia, lama gejala, dan defisit neurologis pada pasien tersebut. Mortalitas lebih tinggi pada pasien usia kurang 5 tahun atau lebih tinggi dari 50 tahun. Apabila penyakit yang berjalan lebih 2 bulan maka prognosinya jelek. Status neurologis juga dikembangkan untuk mengetahui stadium meningitis TB sebagai berikut.

1. Stadium 1: pasien sadar dan tidak didapatkan defisit neurologis fokal maupun hidrocefalus.
2. Stadium 2: pasien mulai gelisah atau didapatkan defisit neurologis fokal.
3. Stadium 3: pasien stupor atau didapatkan paraplegia atau hemiplegia yang nyata.

Pada stadium 1 pasien yang mendapatkan terapi adekuat akan segera pulih. Prognosis terjelek pada stadium 3 di mana pasien akan meninggal atau hidup dengan defisit neurologis yang berat. Prognosis ini sama pada pasien dengan HIV, walaupun insiden terbentuknya massa intrakranial lebih tinggi pada kelompok ini (Byrd & Davis, 2007).

Tabel 48.2 Penilaian *outcome* pasien meningitis TB MDR atau XDR

Glasgow outcome scale [75]		
1	Death	Severe injury or death without recovery of consciousness
2	Persistent vegetative state	Severe damage with prolonged state of unresponsiveness and a lack of higher mental functions
3	Severe disability	Severe injury with permanent need for help with daily living
4	Moderate disability	No need for assistance in everyday life, employment is possible but may require special equipment
5	Low disability	Light damage with minor neurological and psychological deficits
Modified Vellore grading scale for TBM-induced hydrocephalus [76]		
Grade	Glasgow Coma Scale	Clinical features
I	15	Headache, vomiting +/- neck stiffness No neurological deficit
II	15	Neurological deficit present
III	9–14	Neurological deficit may or may not be present
IV	3–8	Neurological deficit may or may not be present

RINGKASAN

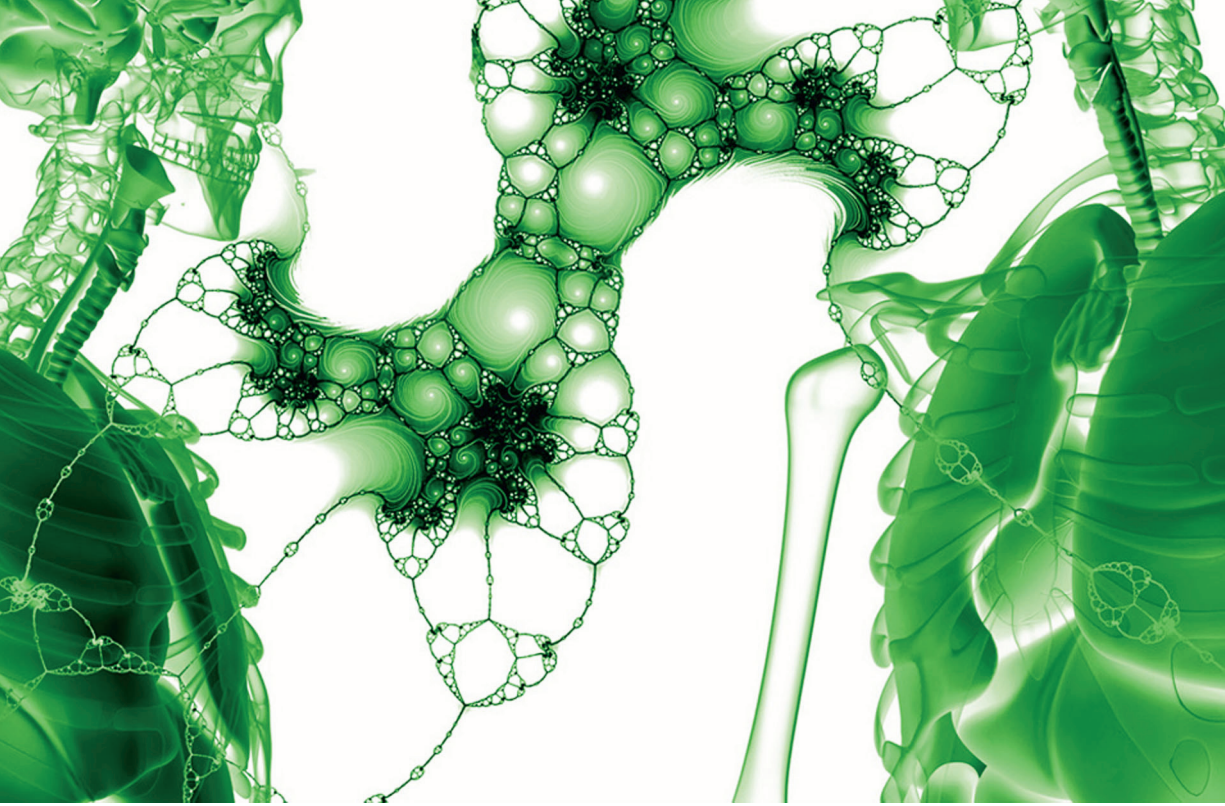
TB-MDR adalah penyakit yang membahayakan dengan implikasi global. Meningitis TB-MDR walaupun memiliki insiden yang rendah, namun kemungkinan akan meningkat pada decade yang akan datang. Terapi menggunakan lini kedua walaupun belum ideal namun dapat efektif dan memerlukan kerja sama tim untuk melakukan pendekatan medis, sosial, dan ekonomi.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Edrus, S. A., Sobri, M., Nordiyana, M., & Merican, J.S. 2007. Tuberculous meningitis: neuroimaging features, clinical staging and outcome. *Neuroradiol J*, 20(5):517–524. doi:10.1177/197140090702000508
- Al-Tawfiq, J.A. & Memish, Z.A. 2017. Historical Preview and Epidemiology of Tuberculosis. Dalam *Tuberculosis of the Central Nervous System: Pathogenesis, Imaging, and Management*. hlm.pp. 3-10. Disunting oleh M. Turgut, A. Akhaddar, A. T. Turgut & R. K. Garg. Switzerland: Springer International Publishing
- Bosaeed, M.A. & Alothman, A. 2017. Pathogenesis of Tuberculosis of the Nervous System. Dalam *Tuberculosis of the Central Nervous System: Pathogenesis, Imaging, and Management*. hlm. 23–32. Disunting oleh M. Turgut, A. Akhaddar, A. T. Turgut & R. K. Garg. Switzerland: Springer International Publishing.

- Byrd, T.F. & Davis, L.E. 2007. Multidrug-resistant tuberculous meningitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7(6):470–475. doi:10.1007/s11910-007-0073-8
- Chugh, A., Husain, M., Gupta, R. K., Ojha, B. K., Chandra, A. & Rastogi, M. 2009. Surgical outcome of tuberculous meningitis hydrocephalus treated by endoscopic third ventriculostomy: prognostic factors and postoperative neuroimaging for functional assessment of ventriculostomy. *J Neurosurg Pediatr*, 3(5):371–377. doi:10.3171/2009.1.PEDS0947
- Daikos, G.L., Cleary, T., Rodriguez, A. & Fischl, M.A. 2003. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in patients with AIDS. *Int J Tuberc Lung Dis*, 7(4):394–398. doi <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12729347>
- Davis, A., Meintjes, G. & Wilkinson, R.J. 2018. Treatment of Tuberculous Meningitis and Its Complications in Adults. *Curr Treat Options Neurol*, 20(3):5. doi:10.1007/s11940-018-0490-9
- Garg, R.K., Malhotra, H.S. & Jain, A. 2016. Neuroimaging in tuberculous meningitis. *Neurol India*, 64(2):219–227. doi:10.4103/0028-3886.177608
- Huynh, J., Vosu, J., Marais, B. J., & Britton, P.N. (2019). Multidrug-resistant tuberculous meningitis in a returned traveller. *J Paediatr Child Health*, 55(8):981–984. doi:10.1111/jpc.14387
- Mauro, M.V., Cavalcanti, P., Ledonne, R., Giraldi, C. & Sperli, D. 2012. Description of primary multidrug-resistant tuberculous meningitis in an Italian child. *Microb Drug Resist*, 18(1):71–73. doi:10.1089/mdr.2011.0045
- Meybeck, A., Calbet, J., Ruimy, R., Mashri, K., Jachym, M., Joly, V. & Yeni, P. 2007. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in an HIV-positive patient: a challenging disease. *AIDS Patient Care STDS*, 21(3):149-153. doi:10.1089/apc.2006.0058
- Padayatchi, N., Bamber, S., Dawood, H. & Bobat, R. 2006. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in children in Durban, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*, 25(2):147-150. doi:10.1097/01.inf.0000199314.88063.4c
- Patel, V.B., Padayatchi, N., Bhigjee, A.I., Allen, J., Bhagwan, B., Moodley, A.A. & Mthiyane, T. 2004. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clin Infect Dis*, 38(6):851–856. doi:10.1086/381973
- Silber, E., Sonnenberg, P., Saffer, D. & Koornhof, H.J. 1998. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in a health care worker. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2(9):774. doi <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9755934>
- Sobri, M., Merican, J. S., Nordiyana, M., Valarmathi, S. & Ai-Edrus, S.A. 2006. Neuroimaging features of tuberculous meningitis. *Med J Malaysia*, 61(1):36–40. doi <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16708732>

- Thwaites, G., Fisher, M., Hemingway, C., Scott, G., Solomon, T., Innes, J. & British Infection, S. 2009. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect*, 59(3):167–187. doi:10.1016/j.jinf.2009.06.011
- Vinnard, C., Winston, C.A., Wileyto, E.P., MacGregor, R.R. & Bisson, G.P. 2011. Multidrug resistant tuberculous meningitis in the United States, 1993-2005. *J Infect*, 63(3):240–242. doi:10.1016/j.jinf.2011.07.005
- Vinny, P.W. & Vishnu, V.Y. 2019. Tuberculous meningitis: A narrative review. *Journal of Current Research in Scientific Medicine*, 5:13–22. doi:10.4103/jcrsm.jcrsm_17_19
- Wasserman, S., Davis, A., Wilkinson, R.J. & Meintjes, G. 2019. Key considerations in the pharmacotherapy of tuberculous meningitis. *Expert Opin Pharmacother*, 20(15):1791–1795. doi:10.1080/14656566.2019.1638912



Bagian 12

Tuberkulosis di Bidang Gigi

Perawatan Gigi pada Pasien Penderita Tuberkulosis (Tb)

Andra Rizqiawan

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting di dunia ini. Diperkirakan angka kematian akibat TB adalah 8.000 setiap hari dan 2–3 juta setiap tahun. Laporan WHO tahun 2004 menyebutkan bahwa jumlah terbesar kematian akibat TB terdapat di Asia tenggara yaitu 625.000 orang atau angka mortaliti sebesar 39 orang per 100.000 penduduk. Untuk saat ini, negara kita, Indonesia, masih menempati urutan ke-3 di dunia untuk jumlah kasus TB setelah India dan China. Di Indonesia tuberkulosis adalah pembunuh nomor satu diantara penyakit menular dan merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit jantung dan penyakit pernapasan akut pada seluruh kalangan usia.

Profesi dokter gigi tidak terlepas dari kemungkinan untuk berkontak secara langsung ataupun tidak langsung dengan mikroorganisme dalam darah dan saliva pasien. Penyebaran infeksi dapat terjadi secara inhalasi yaitu melalui proses pernafasan atau secara inokulasi atau melalui transmisi mikroorganisme dari serum dan berbagai substansi lain yang telah terinfeksi. Dilihat dari jumlah prevalensi penderita TB di Indonesia yang tinggi, tidak menutup kemungkinan dokter gigi berperan dalam penyebaran TB, seperti penyebaran secara langsung melalui tangan operator, alat-alat gigi yang tidak disterilkan, percikan darah, saliva, dan percikan tersebut

dapat mengenai luka yang terdapat pada kulit atau mukosa mata atau terhirup melalui pernapasan (Anggraeni, 2011). Oleh karena itu, seorang dokter gigi pun harus paham mengenai seluk-beluk dari penyakit ini, mulai dari penatalaksanaan dental pasien hingga upaya pencegahan penularan infeksi silang antara pasien dan dokter.

Infeksi merupakan bahaya yang sangat nyata pada praktek pelayanan kedokteran gigi. Pada kenyataannya, prosedur kebersihan tangan merupakan komponen paling penting diantara program pencegahan dan pengendalian infeksi. Tujuan Pencegahan dan Pengendalian Infeksi pada fasilitas pelayanan kesehatan gigi dan mulut adalah untuk mencegah penularan infeksi baik kepada pekerja layanan kesehatan maupun pasien ketika sedang dilakukan perawatan kesehatan gigi dan mulut.

Infeksi pada gigi

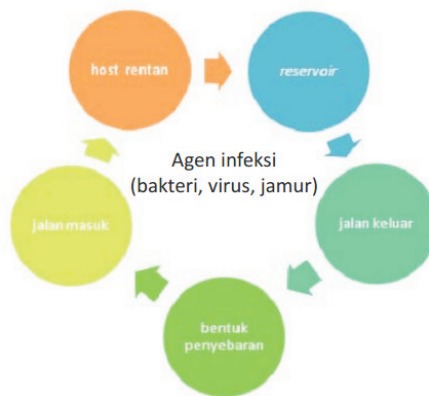
Infeksi dalam pelayanan kesehatan gigi ditularkan dari satu orang ke orang lain melalui tiga model penyebaran infeksi sebagai berikut.

1. Penularan melalui kontak
 - a. Langsung dengan mikroorganisme pada sumber infeksi, contoh mulut pasien.
 - b. Tidak langsung dengan permukaan benda mati, misalnya: instrumen, alat, dan permukaan terkontaminasi.
2. Penularan melalui *droplet* yaitu percikan saliva yang mengandung mikroorganisme.
3. Penularan melalui udara yang terkontaminasi mikroorganisme, misalnya aerosol.

Cara terbaik untuk memutus siklus penularan penyakit adalah dengan mengikuti kewaspadaan isolasi. Kontaminasi silang dari mikroorganisme yang kemungkinan dapat terjadi di tempat pelayanan kesehatan gigi adalah sebagai berikut.

1. Pasien ke tenaga pelayanan kesehatan gigi
Infeksi ini dapat berasal dari penularan melalui kontak langsung, tidak langsung, penyebaran *droplet* dan melalui udara yang terkontaminasi mikroorganisme.
2. Tenaga pelayanan kesehatan gigi ke pasien
Infeksi dapat berasal dari tenaga pelayanan kesehatan gigi yang tidak menggunakan Alat Pelindung Diri (APD).

3. Pasien ke pasien
 Infeksi dapat berasal dari kontak tidak langsung pada peralatan kedokteran gigi yang tidak dilakukan sterilisasi dengan sempurna dan permukaan peralatan dental unit yang terkontaminasi yang paling sering disentuh tenaga pelayanan kesehatan gigi.
4. Tempat pelayanan kesehatan gigi ke komunitas masyarakat, termasuk di dalamnya keluarga dari tenaga pelayanan kesehatan gigi.
 - a. Infeksi dapat berasal dari kontak tidak langsung karena tidak menggunakan APD misalnya melalui baju, *handphone*, dan sebagainya yang terkontaminasi.
 - b. Limbah medis (cair dan padat) yang tidak dikelola sesuai aturan yang benar sehingga perlu memiliki instalasi pengelolaan limbah medis.
5. Komunitas ke Pasien
 Infeksi dapat berasal dari sumberair yang digunakan di tempat pelayanan kesehatan gigi.



Gambar 49.1 Siklus Penularan Penyakit (Yee, 2006)

Penularan Penyakit Tuberkulosis

Penularan penyakit tuberkulosis pada hakikatnya didasarkan pada proses penularan mikroorganisme yang menyebabkannya, yakni *Mycobacterium tuberculosis complex*, bakteri berbentuk batang yang di dalamnya mencakup bakteri *M. tuberculosis*, varian Asia, varian African I, varian African II, dan *M. bovis* yang mana secara ringkas, proses penularannya dapat melalui tiga jalur sebagai berikut.

1. Inhalasi, yakni melalui aerosol (droplet nuclei) yang dikeluarkan oleh penderita melalui batuk atau material tinja yang terhirup, kemudian masuk ke paru-paru.
2. Inokulasi, yakni melalui kulit atau mukosa yang tidak utuh, masuk ke jaringan ikat di bawahnya.
3. Ingesti, yakni melalui saluran pencernaan dari susu yang terkontaminasi.

Pada kasus disebutkan bahwa pasien telah didiagnosa menderita penyakit Tuberkulosis paru, artinya bakteri *M. tuberculosis* telah berdiam di dalam paru-parunya sehingga bila dilihat dari proses penularannya maka penularan bakteri *M. tuberculosis* pada kasus terjadi melalui proses inhalasi.

PATOGENESIS PENYAKIT TUBERKULOSIS

Patogenesis tuberkulosis terbagi atas dua tahapan yang diuraikan sebagai berikut.

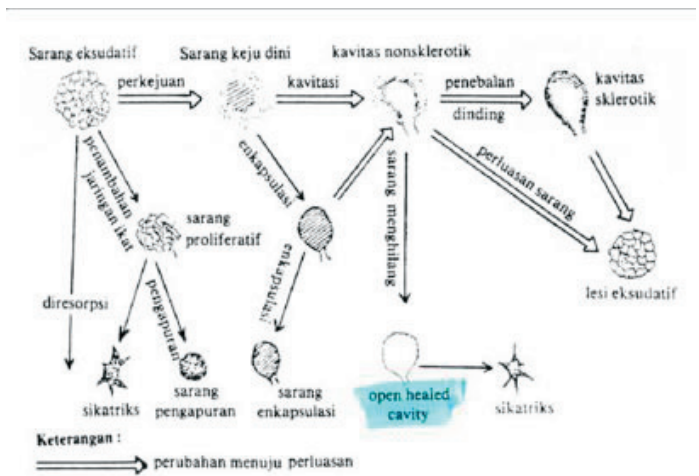
1. Tuberkulosis primer

Pada tuberkulosis primer, bakteri *M. tuberculosis* yang masuk melalui inhalasi menempel pada saluran napas atau jaringan paru. Selanjutnya, masuknya bakteri ini direspon oleh neutrofil dan dilanjutkan dengan makrofag. Bila makrofag tidak mampu membunuhnya, maka bakteri tersebut akan menetap di jaringan paru dan akan berkembang biak di dalam sitoplasma makrofag. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* kemudian akan membentuk suatu sarang pneumonik di jaringan paru yang disebut sarang primer atau afek primer atau sarang fokus *Ghon*. Sarang primer ini dapat timbul di bagian mana saja dalam paru. Dari sarang primer akan kelihatan peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis regional). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). Sarang primer limfangitis lokal dan limfadenitis regional dikenal sebagai kompleks primer (Ranke). Semua proses ini memakan waktu 3–8 minggu. Kompleks primer ini selanjutnya dapat menjadi:

- a. sembuh sama sekali tanpa meninggalkan cacat;
 - b. sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas;
 - c. serkomplikasi dan menyebar.
- ### 2. Tuberkulosis pasca primer (sekunder)

Pada tuberkulosis pasca primer, kuman yang telah *dormant* pada tuberkulosis primer akan muncul bertahun-tahun kemudian sebagai infeksi endogen menjadi tuberkulosis dewasa yang dimulai dengan sarang dini yang berlokasi di region atas paru. Sarang dini ini mula-mula berbentuk sarang pneumonia kecil. Dalam 3–10 minggu sarang ini menjadi tuberkel. Selanjutnya sarang dini ini dapat menjadi keadaan berikut.

1. Direabsorpsi kembali dan sembuh tanpa meninggalkan cacat.
2. Sarang yang mula-mula meluas, tetapi segera menyembuh dengan serbukan jaringan fibrosis. Ada yang membungkus diri menjadi keras
3. Menimbulkan perkapuran. Sarang dini yang meluas sebagai granuloma berkembang menghancurkan jaringan ikat sekitarnya dan bagian tengahnya mengalami nekrosis menjadi lembek membentuk jaringan keju. Bila jaringan keju dibatukkan keluar akan terjadilah kavitas. Kavitas ini mula-mula berdinding tipis, lama-lama dindingnya menebal karena infiltrasi jaringan fibroblas dalam jumlah besar sehingga menjadi kavitas sklerotik (kronik). Terjadinya perkejuan dan kavitas adalah karena hidrolisis protein lipid dan asam nukleat oleh enzim yang diproduksi oleh makrofag, dan proses yang berlebihan antara sitokin dengan TNF-nya terlihat pada Gambar 49.2.



Gambar 49.2 Diagram Patogenesis Tuberkulosis (Amin Z, 2009)

PROSEDUR DIAGNOSIS KASUS DI RONGGA MULUT

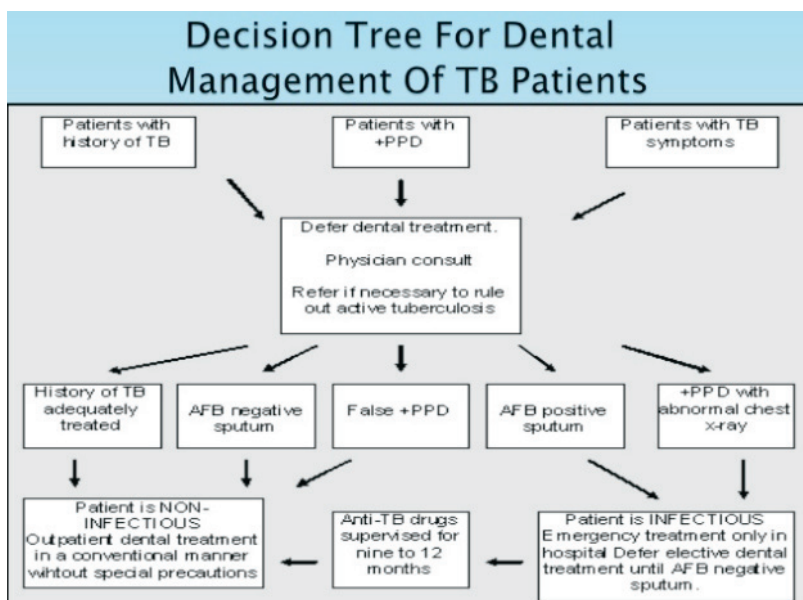
Prosedur diagnosa kasus di rongga mulut terdiri atas empat tahap,

1. Melakukan anamnesis dan mencatat riwayat pasien
Pada kasus di dalam pemicu dari anamnesa dapat diperoleh data yakni berupa data rutin/identitas pasien, keluhan utama, riwayat penyakit yang diderita, riwayat medik, dan kebiasaan pasien.
2. Melakukan pemeriksaan terhadap pasien dan pemeriksaan pendukung laboratorium
Pada kasus pemeriksaan yang dilakukan terhadap pasien adalah sebagai berikut.
 - a. Pemeriksaan fisik, yakni meliputi pemeriksaan ekstra oral dan intra oral yang mana dari pemeriksaan ini diperoleh data seperti yang tertera pada kasus.
 - b. Pemeriksaan penunjang. Pada kasus, pemeriksaan ini berfungsi untuk memastikan diagnosa tuberkulosis di rongga mulut. Pemeriksaan yang diperlukan yakni berupa pemeriksaan histopatologi yaitu biopsi, kultur, dan pewarnaan *Zeihl-Neilsen*.
 - c. Menganalisa dan merumuskan masalah-masalah pasien kemudian diteruskan dengan proses pengkajiannya dan selanjutnya membuat kesimpulan sehingga didapat hasil akhir yang disebut dengan diagnosis.
 - d. Menentukan rencana pengelolaan, seterusnya dilakukan perawatan dan pengobatan dan akhirnya edukasi atau tindak lanjutnya (penilaian risiko medis pasien).

Penatalaksanaan Perawatan Dental Pasien Tuberkulosis

Suatu algoritme perlu dibuat untuk penatalaksanaan pasien TB yang memerlukan perawatan gigi dan rongga mulut. Pasien dengan riwayat, gejala TB, dan sedang dalam pengobatan TB semua prosedur perawatan dental (termasuk pencabutan) pada pasien harus ditunda karena risiko penularan yang tinggi. Pasien kemudian dirujuk ke dokter spesialis paru untuk menghilangkan kecurigaan, dan menentukan waktu di mana pasien boleh dilakukan perawatan dental dilihat pada Gambar 49.3.

Bagi penderita yang sudah memakai pengobatan anti-TB (ATT), kultur sputum harus dilakukan untuk memastikan bahwa penyakitnya tidak dalam keadaan aktif. Pemeriksaan fungsi hati juga harus dipantau karena beberapa obat antituberkulosis bersifat hepatotoksik, peresepan obat hepatotoksik tidak disarankan.



Gambar 49.3 Algoritme Penatalaksanaan Pasien dengan Tuberkulosis (Little JW, 2008).

Bila pasien setelah dikonsultasikan dan dinyatakan tidak infeksius atau sudah sembuh maka pasien dapat dilakukan perawatan dental tanpa perlakuan khusus baik dari operator maupun alat yang digunakan. Tindakan dental pada pasien hanya dilakukan apabila terdapat keadaan emergensi. yang mana dalam melakukan tindakan tersebut dokter gigi tetap harus konsultasi kepada dokter yang merawatnya. Bila tindakan yang dilakukan bersifat elektif maka semua tindakan ditunda hingga pasien menyelesaikan rangkaian pengobatan ATT sekitar 9–12 bulan pasca pengobatan pertama.

Penularan TB terjadi sangat sering di klinik gigi baik dari dokter ke pasien atau dari pasien ke staf gigi. Rute potensial penularan infeksi bakteri TB adalah sebagai berikut.

1. Kontak langsung dengan darah, cairan oral, atau cairan tubuh lainnya.
2. Kontak tidak langsung dengan objek yang terkontaminasi termasuk instrumen, peralatan, atau permukaan lingkungan.
3. Kontak mata, hidung, mulut, dan/atau selaput lender dengan tetesan/*splatter* yang mengandung mikroorganisme.

4. Menghirup mikroorganisme yang ada di udara yang dapat tetap ada melayang di udara untuk periode waktu yang lebih lama.

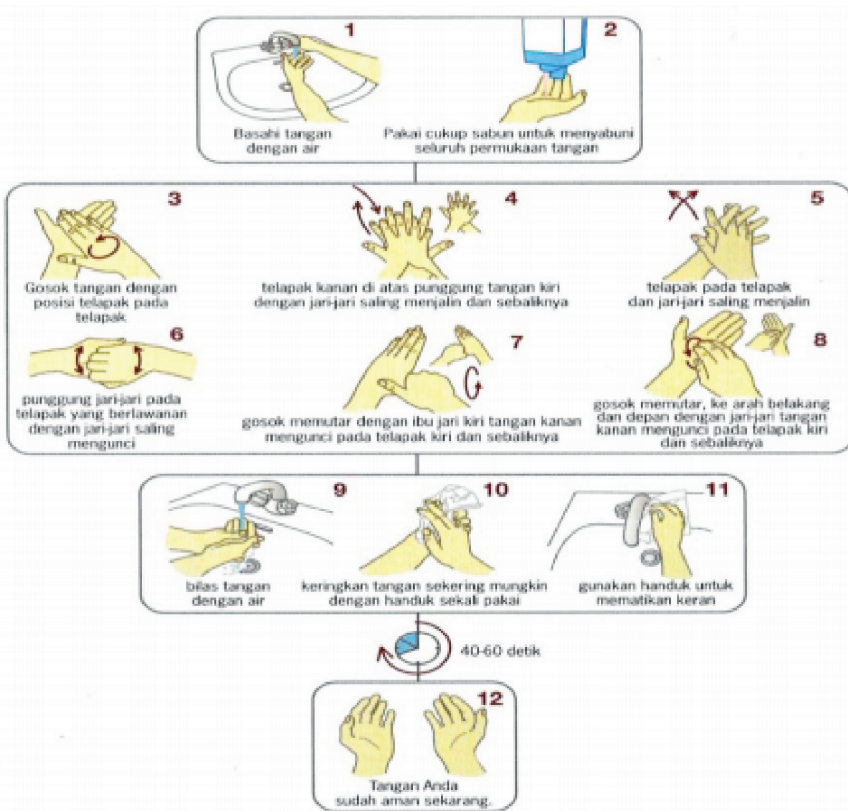
Pelaksanaan pencegahan dan pengendalian infeksi yang wajib dilaksanakan oleh tenaga pelayanan kesehatan gigi dan mulut di Indonesia sebagai berikut.

1. Lakukan kebersihan tangan.
2. Pakai alat pelindung diri (sarung tangan, masker).
3. Berkumur antiseptik sebelum diperiksa.
4. Pemberian antiseptik pada daerah operasi untuk tindakan invasif.
5. Penggunaan *suction* sekali pakai yang berdaya isap tinggi.
6. Penggunaan gelas kumur *disposable* (sekali pakai).
7. Jumlah alat diagnosa set yang tersedia minimal $\frac{1}{2}$ jumlah rata-rata jumlah kunjungan pasien per hari.
8. Perjelas area yang dikhususkan bagi bahan dan alat yang telah disterilkan dari bahan dan alat yang belum dibersihkan.
9. Siapkan alat dan bahan yang diperlukan untuk perawatan sebelum memulai suatu perawatan.
10. Penempatan posisi pasien dengan benar sehingga memudahkan kerja operator dan mencegah timbulnya kecelakaan kerja.

Berikut ini adalah pedoman yang direkomendasikan untuk gigi manajemen pasien tuberkulosis.

1. Alat yang digunakan untuk pemeriksaan diagnostik sebaiknya menggunakan set alat khusus yang digunakan untuk pasien infeksius atau *single use*
2. Batasi penggunaan scaler ultrasonik dan *hand pieces* kecepatan tinggi pada pasien yang terinfeksi aktif. (Aerosolized M.tuberkulosis dapat bertahan lebih dari sembilan jam). Suction volume tinggi wajib untuk dilakukan dalam prosedur apa pun untuk meminimalkan terbentuknya aerosol.
3. Gunakan rubber dam. Namun, jika pasien menderita batuk produktif, lebih baik dihindari.
4. Prosedur *universal precaution*, penggunaan masker, sarung tangan, lensa pelindung). Masker wajah harus memiliki minimal 95% efisiensi penyaringan bakteri (BPE) untuk partikel berdiameter 3 μ m. Saat merawat pasien dengan gejala TB aktif, operator harus mengenakan respirator daripada masker biasa.

5. Mencuci tangan atau *hand hygiene* bisa membantu mencegah infeksi yang berbahaya jika dilakukan dengan tepat. Higiene tangan baik dilakukan dalam 5 momen/saat a) sebelum kontak dengan pasien, b) sebelum tindakan aseptik, c) setelah terkena cairan tubuh pasien, d) setelah kontak dengan pasien, dan e) setelah kontak dengan lingkungan di sekitar pasien. Tata cara cuci tangan dengan air mengalir dan alkohol dapat dilihat pada Gambar 49.4 dan 49.5.
6. Penataan ruang perawatan yang memiliki sirkulasi udara yang baik.
7. Fumigasi reguler dari operator gigi. Membersihkan dan desinfektan seperti permukaan kontak kritis dan semi kritis kursi dan peralatan gigi.
8. Gunakan filter efikasi tinggi atau sinar UV di ruangan.



Gambar 49.4 Cuci tangan dengan air mengalir (Sayidi, 2013).



Gambar 49.5 Cuci Tangan Dengan Alkohol (Sayidi, 2013).

Penatalaksanaan Kelainan di Rongga Mulut

Penatalaksanaan kelainan rongga mulut pada pasien pada dasarnya terdiri atas tiga hal, yakni edukasi, instruksi, dan terapi. Berikut penjelasan mengenai ketiga prosedur penatalaksanaan tersebut.

1. Edukasi, yakni menjelaskan pada pasien bahwa penyakit mulut yang dideritanya adalah dampak dari penyakit TB paru dan anemia yang dideritanya serta keadaan OH-nya yang buruk.
2. Instruksi, yakni instruksikan pasien untuk menjaga oral hygiene-nya, konsumsi makanan yang bernutrisi terutama yang memiliki kandungan zat besi yang tinggi, serta kurangi kebiasaan merokok.
3. Terapi, yakni dengan melakukan penskelingan supragingiva, penyingkiran sumber iritasi, dan melakukan perawatan paliatif lokal (pemberian obat-obat simptomatik) seperti analgesik, anestetik topikal, dan antiseptik (klorheksidin 0,12% 2x sehari maksimal selama 2 minggu).

Prosedur *Infection Control*

Prosedur pencegahan infeksi ada beberapa tahap yang dijelaskan sebagai berikut.

1. Evaluasi pasien

Harus diketahui riwayat kesehatan yang lengkap dari tiap-tiap pasien dan perbaharui pada tiap tahap kunjungan berikutnya. Hal ini dimaksudkan agar dapat diketahui adanya infeksi silang yang kemungkinan terjadi pada praktek dokter gigi. Harus diperhatikan mengenai adanya penyakit infeksi yang berbahaya.

2. Perlindungan diri dalam hal ini termasuk beberapa hal berikut.

- a. Kebersihan diri.
- b. Pemakaian baju praktik.
- c. Proteksi misalnya sarung tangan, kacamata, masker, dan *rubber dam*.

3. Imunisasi

Dokter gigi dan mereka yang bekerja dalam bidang kedokteran gigi harus memiliki data imunisasi yang baru. Di Inggris vaksin hepatitis B, tuberkulosis dan rubella (bagi dokter gigi wanita) dianjurkan untuk mereka yang bekerja dalam bidang kedokteran gigi sebagai tambahan dari imunisasi rutin seperti tetanus, *poliomyelitis*, dan difteri. Di USA, dianjurkan imunisasi terhadap semua penyakit ini kecuali TB dan influenza.

4. Sterilisasi dan disinfeksi

Sterilisasi adalah proses yang dapat membunuh semua jenis mikroorganisme sedang desinfeksi adalah proses yang membunuh atau menghilangkan mikroorganisme kecuali spora. Idealnya semua bentuk vegetatif mikroorganisme mati, tetapi dengan terjadinya pengurangan jumlah mikroorganisme patogen sampai pada tingkat yang tidak membahayakan masih dapat diterima. Prosedur ini terdiri dari 4 tahap sebagai berikut.

a. Pre-Cleaning

Pre-cleaning dilakukan dengan cara merendam alat dengan larutan enzimatik/detergen dengan tujuan untuk melepas noda, darah, lemak, dan cairan tubuh lainnya dari suatu benda sehingga memudahkan untuk pengelolaan selanjutnya. Untuk meminimalkan pajanan terhadap petugas, pemilahan alat-alat terkontaminasi dilakukan langsung oleh si pemakai sebelum melepaskan alat pelindung diri (APD). Proses ini dilakukan selama berkisar 5–10 menit atau sesuai produk yang digunakan.

b. Pembersihan instrumen

Seluruh instrumen yang digunakan dalam proses perawatan harus dibersihkan/digosok menggunakan sabun dan air. Larutan detergen harus disiapkan setiap hari, dan diganti lebih sering jika nampak kotor. Operator harus selalu menggunakan sarung tangan khusus, celemek, masker, dan kacamata ketika membersihkan instrumen. Gunakan selalu sikat atau sikat gigi yang berbulu lunak untuk menggosok instrumen dan alat lainnya untuk menghilangkan seluruh materi organik (darah dan saliva) dan kotoran lainnya. Hal ini harus dilakukan di bawah permukaan air untuk menghindari terjadi cipratan. Seluruh permukaan instrumen dan alat harus digosok. Penanganan bagi alat-alat yang memiliki engsel (misalnya *forceps*) dan lekukan (misalnya *bone file*) harus ditangani secara khusus. Setelah dibersihkan, seluruh instrumen dan alat harus dibilas menggunakan air mengalir atau air yang disimpan dalam wadah (diganti secara berkala) untuk membersihkan seluruh larutan detergen dan kemudian dikeringkan dengan handuk bersih.

c. Disinfeksi Tingkat Tinggi

Apabila memungkinkan, instrumen yang bersentuhan dengan tulang atau jaringan lunak atau telah kontak dengan darah harus disterilisasi. Apabila tidak tersedia panci tekan atau autoklaf, instrumen dapat didisinfeksi dengan direbus dalam panci berisi air selama 20 menit setelah dibersihkan dengan menggunakan air dan sabun. 20 menit dihitung sejak air mulai mendidih. Setelah air dalam panci mulai mendidih, jangan tambahkan air ataupun instrumen selama proses disinfeksi berlangsung.

5. Sterilisasi

Instrumen dengan engsel seperti *forceps* untuk ekstraksi harus terbuka sebelum diletakkan dalam alat sterilisasi. Instrumen harus diletakkan sehingga uap dapat berputar mengelilinginya. Apabila menggunakan panci tekan, instrumen diletakkan pada wadah di atas permukaan air. Pertahankan temperatur sampai 121°C (250°F) dengan tekanan 15 pound selama 20 menit untuk instrumen yang tidak dibungkus dan 30 menit untuk instrumen yang dibungkus. Mulai penghitungan waktu ketika uap nampak terlihat dan turunkan panas sampai batas temperatur tetap menghasilkan uap panas. Pada akhir proses sterilisasi, biarkan uap keluar lalu buka tutup panci tekan untuk membiarkan instrumen mendingin secara perlahan. Bila menggunakan autoklaf digunakan temperature 121°C, tekanan 15 psi (*pressure per square inch*) selama 30

menit. Metode sterilisasi panas kering dilakukan dengan menggunakan oven dengan panas yang tinggi, adapun temperatur dan waktunya adalah sesuai petunjuk pabrik.

Setelah melewati seluruh proses sterilisasi atau disinfeksi tingkat tinggi, instrumen yang tidak dibungkus dapat segera digunakan atau disimpan dalam wadah yang juga telah disterilisasi atau didisinfeksi yang telah diberi tanda yang mengindikasikan bahwa instrumen didalamnya telah disterilkan. Instrumen harus disimpan dalam tempat tertutup (lemari, laci atau kontainer) dan harus digunakan lagi dalam waktu kurang dari satu minggu.

Penyimpanan adalah hal yang penting. Sterilitas alat yang dibungkus dapat bertahan lebih lama kecuali apabila pembungkus sobek atau basah, yang dapat mengakibatkan kontaminasi (CDC, 2003). Instrumen dalam pembungkus yang rusak harus dibersihkan, dibungkus dan disterilkan kembali. (Mayworm, 1984).

6. Penatalaksanaan *Dental Unit*

Dental unit dan *dental chair* adalah benda utama yang menjadi perhatian pasien yang memasuki suatu ruangan pelayanan kedokteran gigi. Jadi alat-alat tersebut harus selalu dalam keadaan bersih dan siap pakai.

Tempat-tempat yang harus mendapat perhatian pada *dental unit* adalah sebagai berikut.

- a. Meja instrumen harus bersih dan diulas dengan alkohol 70%.
- b. *Hand piece* harus bersih dan diberi pelumas sesudah digunakan.
- c. *Three way syringe*.
- d. Penghisap saliva.
- e. Pengisap darah (vacuum \otimes p).
- f. *Spittoon cuspidor bowl*. *Spittoon bowl* disiram dengan lisol kemudian disiram dengan air bersih lalu disikat dengan detergen dan dibilas kembali.
- g. Pegangan lampu harus bersih dan diulas dengan alkohol 70%.

Pada *dental chair* berikut yang harus bersih dan steril

- a. Sandaran kepala/*head rest* bersih.
- b. Sandaran tangan/*arm rest* bersih.
- c. Tempat duduk bersih.
- d. Tempat menaruh kaki/*foot rest* bersih.

Apabila akan melakukan tindakan berikut beberapa pedomannya.

- a. Lapsi dengan plastik (*wrapping*).
 - Engsel-engsel di *dental unit*.
 - Pegangan lampu.
 - Meja.
 - Pegangan kursi.
 - Sandaran kepala.
- b. Disinfeksi permukaan: siapkan larutan klorin 0,05%, semprotkan ke semua permukaan, tunggu sampai 10 menit, lap dengan lap basah dan keringkan dengan lap/handuk kering.

RINGKASAN

Penularan penyakit Tuberkulosis dapat terjadi melalui tiga jalur, yakni inhalasi, inokulasi, dan ingesti. Sedangkan pathogenesis terjadinya penyakit Tuberkulosis dapat melalui dua tahap yakni, Tuberkulosis primer dan sekunder. Prosedur untuk mendiagnosis kelainan di rongga mulut yakni melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

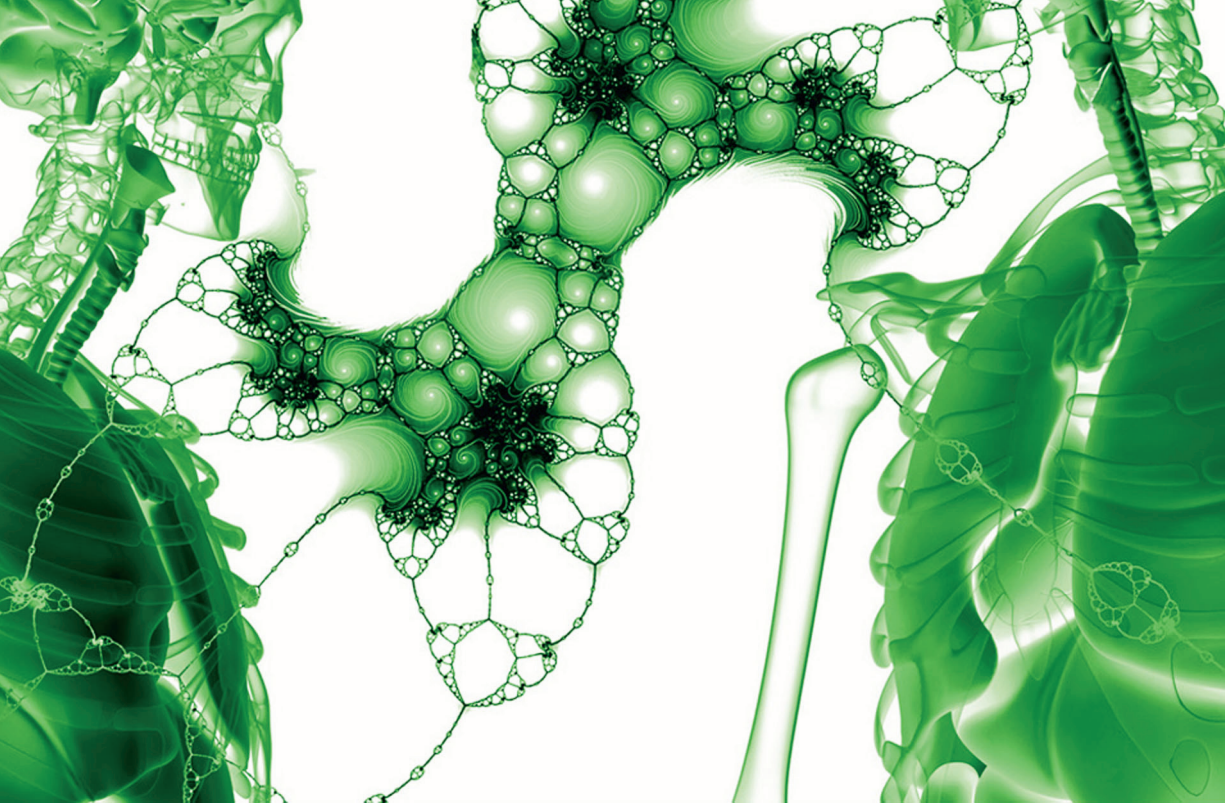
Kelainan rongga mulut dapat terjadi sebagai bentuk manifestasi dari penyakit sistemik yang diderita oleh seorang pasien. Pemeriksaan penunjang perlu dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis pada kasus ini, seperti biopsi, kultur, serta pewarnaan *Ziehl-Nielsen*. Bila pada seorang pasien menderita dua penyakit sistemik sekaligus seperti Tuberkulosis dan anemia maka pengobatan harus dilakukan secara bersamaan dengan prosedur yang adekuat.

Penanggulangan dental pada pasien dengan risiko tinggi harus ditunda kecuali dalam keadaan emergensi. Penatalaksanaan kelainan pada rongga mulut terdiri atas edukasi, instruksi, dan terapi yang mana ketiga hal tersebut harus dilakukan secara adekuat. Dalam melakukan perawatan terhadap pasien tuberkulosis, seorang dokter gigi harus melakukan prosedur *infection control* untuk mencegah terjadinya penularan.

DAFTAR PUSTAKA

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Tuberkulosis: pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia*. Diakses dari: public_html%20-%20Klik%20PDFI-040805/konsensus/tb/tb.html.

- Dormand, W.A.N. 1998. *Kamus Saku Kedokteran Dorland*. Edisi 25. Diterjemahkan oleh Poppy Kumala, Sugiarto Komala, Alexander H. Santoso, Johannes Rubijanto Sulaiman & Yuliasari Rienita. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Hasibuan, S. 2006. *Penuntun prosedur diagnosa penyakit mulut*. Medan: Bina Teknik Press.
- Amin, Z & Bahar, A. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi V. Jakarta: Interna Publishing.
- Langlais, R.P. & Miller, C.S. 2000. *Atlas Berwarna: Kelainan Rongga Mulut yang Lazim*. Diterjemahkan oleh Budi Susetyo. Jakarta: Hipokrates.
- Little, J.W. 2008. *Dental Management Of The Medically Compromised Patient*. Edisi 7. Missouri: Mosby Elsevier.
- Sayidi, A. 2013. *Tindakan Pencegahan Penularan Penyakit Infeksi Pada Praktek Dokter Gigi*. Diakses dari: <http://transporter.blogsome.com/category/kesehatan/>.



Bagian 13

Tuberkulosis di Bidang Keperawatan dan Kebidanan

Asuhan Keperawatan pada Pasien Tuberkulosis Paru

*Zaenal Abidin, Sri Purwanti, Wikan Purwihantoro Sudarmaji,
Nina Yaroh Ubaidiyah, Eni Puji Lestar & Ari Kusumandani*

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) Paru merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. TB Paru tersebar di seluruh dunia dan menjadi masalah kesehatan, terutama di negara berkembang, dengan angka morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi (Has, Ulfiana, Efendi, Indarwati, Haryanto & Makhfudli, 2015). Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang memengaruhi parenkim paru-paru. Penyakit ini juga dapat menyebar ke bagian tubuh yang lain, termasuk meninges, ginjal, tulang, dan kelenjar getah bening (Smeltzer & Bare, 2017).

Tuberkulosis adalah masalah medis dan masalah sosial, faktor-faktor seperti sosial ekonomi dan status nutrisi, persepsi tentang penyakit, perilaku kesehatan dan akses pelayanan kesehatan memengaruhi frekuensi dan prognosis penyakit tuberkulosis (Rofi, Warsito, Santoso, & Ulliya, 2019). Angka kematian dan morbiditas penyakit TB terus menunjukkan peningkatan.

Jumlah kasus TB di Indonesia menurut Laporan WHO tahun 2015, diperkirakan ada 1 juta kasus TB baru per tahun dengan 100.000 kematian per tahun. Diperkirakan 63.000 kasus TB dengan HIV positif. Secara nasional perkiraan prevalensi HIV di antara pasien TB diperkirakan sebesar 6,2%. Jumlah kasus TB-RO diperkirakan sebanyak 6700 kasus, 1,9% merupakan

kasus TB-RO dari kasus baru TB dan ada 12% kasus TB-RO dari TB dengan pengobatan ulang (Depkes RI, 2016).

Peran Perawat dalam Perawatan dan Manajemen TB

Perawat memiliki empat tanggung jawab mendasar: untuk mempromosikan kesehatan, untuk mencegah penyakit, untuk memulihkan kesehatan dan untuk meringankan penderitaan. Kebutuhan akan pelayanan keperawatan bersifat universal. (International Council of Nurses, 2015). Sehubungan dengan TB, perawat mempromosikan kesehatan untuk mencegah orang menjadi rentan terhadap penyakit; mereka mencegah penyakit dengan mengurangi penularan TB di masyarakat dengan menemukan dan mengobati kasus aktif; mereka memulihkan kesehatan dengan memastikan pasien menerima perawatan yang mereka butuhkan; dan meringankan penderitaan dengan memberikan dukungan pasien sesuai dengan kebutuhannya (International Council of Nurses, 2015).

Banyak orang sangat terkejut ketika diberitahu bahwa mereka menderita TB; beberapa menolak untuk menerimanya; dan yang lain menerimanya. Reaksi tergantung pada banyak faktor termasuk kepercayaan dan nilai-nilai budaya, pengalaman sebelumnya, dan pengetahuan tentang penyakit. TB memiliki profil tinggi di media; laporannya sering mengkhawatirkan dan stigma masih melekat pada orang dengan penyakit TB. Meskipun TB umumnya diderita oleh kelompok rentan tetapi hal itu dapat memengaruhi siapa saja dan penting bagi pasien untuk dapat mendiskusikan masalah mereka. Perawat lebih baik ditempatkan dalam masyarakat sehingga dapat dekat dengan pasien dan keluarga. Dengan kedekatan terhadap masyarakat maka perawat dapat memainkan peran penting untuk menyediakan lingkungan yang peduli pada semua pasien yang menderita TB. Penyediaan akses yang baik ke tempat diagnostik dan fasilitas kesehatan penting untuk keberhasilan program pengendalian TB. Dengan dimasukkannya perawatan yang berpusat pada pasien sebagai satu dari tiga pilar utama dari Strategi pemusnahan penyakit TB. Perawatan yang berpusat pada pasien secara individu mendukung proses keperawatan sehingga harus mendorong perawat untuk menjadi pemimpin dalam program pengendalian penyakit TB tuberkulosis (International Council of Nurses, 2015).

Peran perawat dalam kaitannya dengan strategi pengendalian TB nasional

Peran yang dimainkan perawat dalam manajemen dan kontrol TB berbeda-beda sesuai dengan tempat kerja mereka. Dengan Strategi pemberantasan TB WHO yang baru, ada peran yang lebih besar bagi perawat untuk memastikan perawatan berpusat pada pasien dari saat pasien mencari penegakan diagnosa awal TB sampai pelayanan pengobatan TB selesai. Ada juga peran yang lebih besar yaitu kerja sama dengan berbagai mitra yang lebih luas, yang mana perawat berperan untuk memahami kebutuhan dan potensi klien untuk mengidentifikasi dan bekerja sama dengan mitra klinis lainnya dan organisasi masyarakat (International Council of Nurses, 2015).

Perawat yang bekerja di pusat layanan kesehatan primer sering kali menjadi petugas pertama yang melihat pasien datang dengan gejala dan sangat penting untuk mengidentifikasi dan mengelolanya sebagai dugaan kasus TB dan MDR-TB (International Council of Nurses, 2015).

Untuk memastikan tingkat deteksi kasus yang tinggi, dasar dari pengendalian TB, perawat bekerja dengan individu, keluarga, komunitas, dan layanan lainnya, mereka perlu memahami peran dalam mengendalikan dan mencegah penyakit ini (International Council of Nurses, 2015).

Proses keperawatan, strategi manajemen DOTS dan MDR-TB

Proses keperawatan adalah pendekatan sistematis untuk menyediakan perawatan individual, yang berpusat pada pasien melalui pengkajian, perencanaan, implementasi, dan evaluasi. Ini menawarkan dasar ilmiah untuk pengambilan keputusan dan meningkatkan kualitas perencanaan. Tindakan dilakukan secara eksplisit selama tahap perencanaan memungkinkan untuk evaluasi efektivitas intervensi yang dilakukan (International Council of Nurses, 2015).

Seperti proses keperawatan, strategi manajemen DOTS dan MDR-TB memiliki kualitas dan efektivitas. Strategi DOTS menawarkan pendekatan standar untuk kontrol dan manajemen TB. Manajemen MDR-TB jauh lebih kompleks meskipun ada beberapa peluang untuk standardisasi aspek-aspek tertentu seperti elemen diagnosis dan pemantauan pengobatan. Meskipun aspek teknis pengendalian TB bersifat standar, agar efektif, layanan TB harus fleksibel dan berbasis tentang kebutuhan pasien, keluarga mereka, dan masyarakat setempat (International Council of Nurses, 2015)

Pendekatan yang berpusat pada pasien untuk pengendalian dan perawatan TB

Model yang berpusat pada pasien menghubungkan proses keperawatan dengan DOTS dan Strategi manajemen MDR-TB, mengidentifikasi penemuan kasus dan pasien berperan sebagai siklus intervensi yang saling terkait. Kasus yang selalu ditemukan, mendorong penyelidikan lebih lanjut, yang mengarah pada lebih banyak kasus yang ditemukan. Karena kebutuhan individu pasien dapat berubah selama mereka dalam perawatan, perawat mengevaluasi dan melakukan penilaian ulang untuk memastikan perawatan yang tepat pada setiap tahap dan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap protokol pengobatan TB (tuberkulosis) (International Council of Nurses, 2015).

1. Penemuan kasus

Pasien diidentifikasi melalui penemuan kasus pasif atau penemuan kasus aktif. Temuan kasus aktif adalah skrining populasi TB, direkomendasikan hanya di daerah dengan keberhasilan pengobatan setidaknya 85% dan layanan pengobatan dan tindak lanjut tersedia. Skrining bisa mahal, jadi lebih efisien untuk menargetkan risiko tertinggi kelompok berdasarkan tren epidemiologi dalam populasi lokal. Sering kali skrining ditargetkan pada kelompok yang sulit dijangkau, yang berarti kasus yang teridentifikasi menjadi sebuah tantangan pengobatan (International Council of Nurses, 2015).

Tabel 50.2 Peran perawat dalam kaitannya dengan lima elemen strategi DOTS

Elemen	Strategi dan Rasional	Peran Perawat
Komitmen politik	Investasi yang penting di tingkat nasional dan lokal untuk menerapkan dan mempertahankan keberhasilan program pengendalian TB	<ul style="list-style-type: none">• Advokasi dan lobi• Pengalaman bekerja sama dengan pasien dan masyarakat dapat memberikan informasi tentang kebijakan dan pengambilan keputusan strategis dan membantu penerapan kebijakan.
Deteksi kasus dengan mikroskop smear (dan tes bakteriologis lainnya, mis. Xpert MTB/RIF)	<ul style="list-style-type: none">• Pemilihan alternatif pemeriksaan yang paling hemat biaya• Mengidentifikasi kasus infeksi	<ul style="list-style-type: none">• Identifikasi kasus-kasus yang dicurigai• Dukungan untuk pasien yang mengalami kecemasan• Mengajarkan pasien tentang cara menghasilkan sampel dahak yang baik• Pengiriman sampel• Dokumentasi (tanggal & hasil)

Elemen	Strategi dan Rasional	Peran Perawat
Perawatan standar dengan DOT	<ul style="list-style-type: none"> • Untuk memastikan pengobatan yang efektif dan tingkat kepatuhan yang tinggi terhadap pengobatan • Pengawas pengobatan harus menyatakan kesediaan, terlatih, bertanggung jawab, dan dapat diterima oleh pasien. 	<ul style="list-style-type: none"> • Memastikan kelancaran akses pengobatan • Perencanaan perawatan sesuai dengan kebutuhan individual • Pendidikan pasien dan keluarga • Pemantauan dan dokumentasi pengobatan dan perkembangan kondisi pasien • Dukungan untuk pasien, keluarga dan pengawas pengobatan
Pelaporan dan pencatatan yang terstandarisasi	Evaluasi sistematis dari <ol style="list-style-type: none"> a) perkembangan kondisi pasien dan hasil perawatan b) keberhasilan program secara keseluruhan 	<ul style="list-style-type: none"> • Pencatatan yang jelas, akurat, dan cepat • Pencatatan hasil laboratorium <ul style="list-style-type: none"> - Kartu pengobatan - Pencatatan TB • Pelaporan perkembangan individu dan kolektif
Penyediaan obat yang teratur dan tidak terputus	Meminimalkan kemungkinan putus pengobatan	Memastikan kesediaan obat yang cukup untuk pasien yang dilihat sesuai dengan tingkat tanggung jawab (manajer Unit TB untuk supervisor DOTS)
Aspek logistik tambahan: Pelatihan dan pengawasan	Penting untuk memastikan manajemen kualitas dan persiapan penanganan kasus aktual dan yang berisiko TB	<ul style="list-style-type: none"> • Pengembangan profesional • Penyediaan pendidikan untuk pasien, keluarga, komunitas, dan sukarelawan dsb.
Aspek operasional tambahan: Fleksibilitas	Kondisi geografis, lingkungan, dan budaya membutuhkan fleksibilitas dalam penerapan komponen DOTS	Perawat memainkan peran kunci dalam menyediakan layanan TB yang fleksibel dengan memberikan perawatan yang berpusat pada pasien secara individual

Temuan kasus pasif ditentukan berdasarkan gejala. Hal itu bergantung pada informasi publik yang baik dan layanan yang dapat diakses bagi orang untuk mengenali gejala TB dan tahu di mana mendapatkan bantuan. Jika diduga TB, orang itu dites. Jika didiagnosis dengan TB aktif, perawat mendaftarkan pasien dan memulai program pengobatan. Diagnosis biasanya mengarah pada penyelidikan kontak pasien untuk melihat apakah ada di antara mereka yang memiliki TB aktif (kasus aktif temuan). Mereka yang terdiagnosis TB teregister dan diterapi (International Council of Nurses, 2015)

2. Perawatan pasien

Setelah didiagnosis, pasien memasuki perawatan dan tetap ada sampai penyembuhan atau pengobatan TB selesai. Dalam siklus ini, Perawat memastikan bahwa pasien dapat mematuhi terapi obat semudah mungkin. Dia menilai statusnya, mengimplementasikan rencana perawatan, dan terus menerus mengevaluasi kemajuan dan masalah. Untuk memastikan asesmen, perencanaan, dan implementasi yang tepat, perawat membutuhkan serangkaian keterampilan: keterampilan klinis, mendeteksi dan mengelola dampak buruk, penyuluhan, komunikasi dan edukasi, keterampilan organisasi untuk mengoordinasikan perawatan pasien, terutama jika jumlah pemberi perawatan yang berbeda terlibat, mis. pendukung, pekerja komunitas, dan sukarelawan (International Council of Nurses, 2015)

3. Asesmen

Asesmen meliputi evaluasi fisik, psikologis pasien, status sosial, dan gizi dalam hubungannya dengan manajemen perawatan TB-nya dengan mengumpulkan data dari catatan medis dan berkomunikasi dengan mengamati pasien. Perawat harus mendengarkan pasien dan menilai apa yang penting baginya, apakah dia berusaha untuk mencapai, dan bagaimana diagnosis TB telah memengaruhi dirinya. Pasien TB sering merawat dirinya sendiri dan mungkin tampaknya tidak masalah. Namun, mungkin ada sesuatu yang terjadi yang mencegah kepatuhan terhadap pengobatan, depresi, kesulitan keuangan, kehamilan, alkohol atau ketergantungan obat, bekerja secara ilegal, berkabung, tunawisma, gizi buruk, dan sebagainya (International Council of Nurses, 2015).

4. Perencanaan

Jelaskan tujuan pengobatan dan hasil yang diharapkan pada awal Pengobatan untuk mengurangi kebingungan dan kesalahpahaman. Perawat dan pasien sepakat untuk perencanaan jangka pendek, menengah, dan tujuan jangka panjang dengan hasil yang ditentukan dan dapat diukur (International Council of Nurses, 2015).

Perencanaan harus realistis dan dapat dicapai, dan layanan yang diberikan harus dapat dijangkau oleh pasien. Untuk melakukan ini, setiap orang harus memahami perannya dan peran yang lain, mengetahui layanan yang tersedia, dan memiliki pemahaman yang akurat tentang tujuan pengobatan (International Council of Nurses, 2015).

Pemahaman yang jelas tentang kondisi pasien adalah kuncinya. Misalnya, jika pasien harus bekerja dari pagi sampai larut malam

atau harus meninggalkan rumah selama beberapa minggu selama perawatannya. Perawat dan pasien harus membuat rencana perawatan yang berbeda. Apabila pasien mengalami kekhawatiran terhadap kondisinya, perawat berdiskusi dengan pasien untuk mengembangkan rencana individual termasuk sistem pendukung. Hal itu untuk meminimalkan gangguan dalam hidup pasien, memotivasi kepatuhan dan meningkatkan penyelesaian pengobatan (International Council of Nurses, 2015).

5. Implementasi

Setelah melakukan pengkajian dan merencanakan perawatan dengan pasien, penting untuk melakukan apa yang telah disepakati dengan pasien. Berbagai keterampilan diperlukan untuk memberikan perawatan pasien, seperti pengujian tuberkulin, suntikan, perawatan luka, dan sebagainya. Keterampilan inti termasuk konseling, komunikasi, dan edukasi. Keterampilan lain yang diperlukan adalah bahwa obat tersedia dan diberikan sesuai resep. Perawat harus mencatat kemajuan pasien dengan cepat, jelas dan akurat, serta setiap perubahan atau masalah pada pasien harus didokumentasikan. Ketersediaan layanan pendukung akan bervariasi dari satu tempat ke tempat lain dan penggunaan terbaik dari sumber daya lokal pasien (International Council of Nurses, 2015).

6. Evaluasi

Selama pengobatan TB jangka panjang (terutama pada pasien dengan TB-MDR), banyak faktor bisa berubah sehingga perawat harus mengevaluasi pasien apakah berjalan sesuai kesepakatan dengan pasien. Ini mungkin melibatkan ulasan mingguan untuk memulai, diikuti pada tahap selanjutnya setiap dua minggu atau bahkan tindak lanjut bulanan. Setiap perubahan pada pasien kondisi klinis, keadaan pribadi, suasana hati, sikap, dan penampilan harus diperhatikan. Selain itu, pasien harus dinilai dan perkembangannya didokumentasikan pada interval tertentu sesuai dengan program jadwal kontrol TB (tuberkulosis) (International Council of Nurses, 2015).

a. Biasanya setelah dua bulan perawatan untuk memastikan perkembangan kondisi tidak infeksi, perubahan dahak dari BTA positif menjadi BTA negatif.

b. Pada pasien TB-MDR:

- Biasanya pada 3–4 bulan untuk memastikan dahak pasien menjadi negatif ;
- 8 bulan setelah titik ini (ketika obat injeksi, yang digunakan dalam pengobatan tahap pertama selama minimal 8 bulan,

dihentikan) karena ini adalah titik ketika banyak pasien pindah dari rawat inap ke rawat jalan;

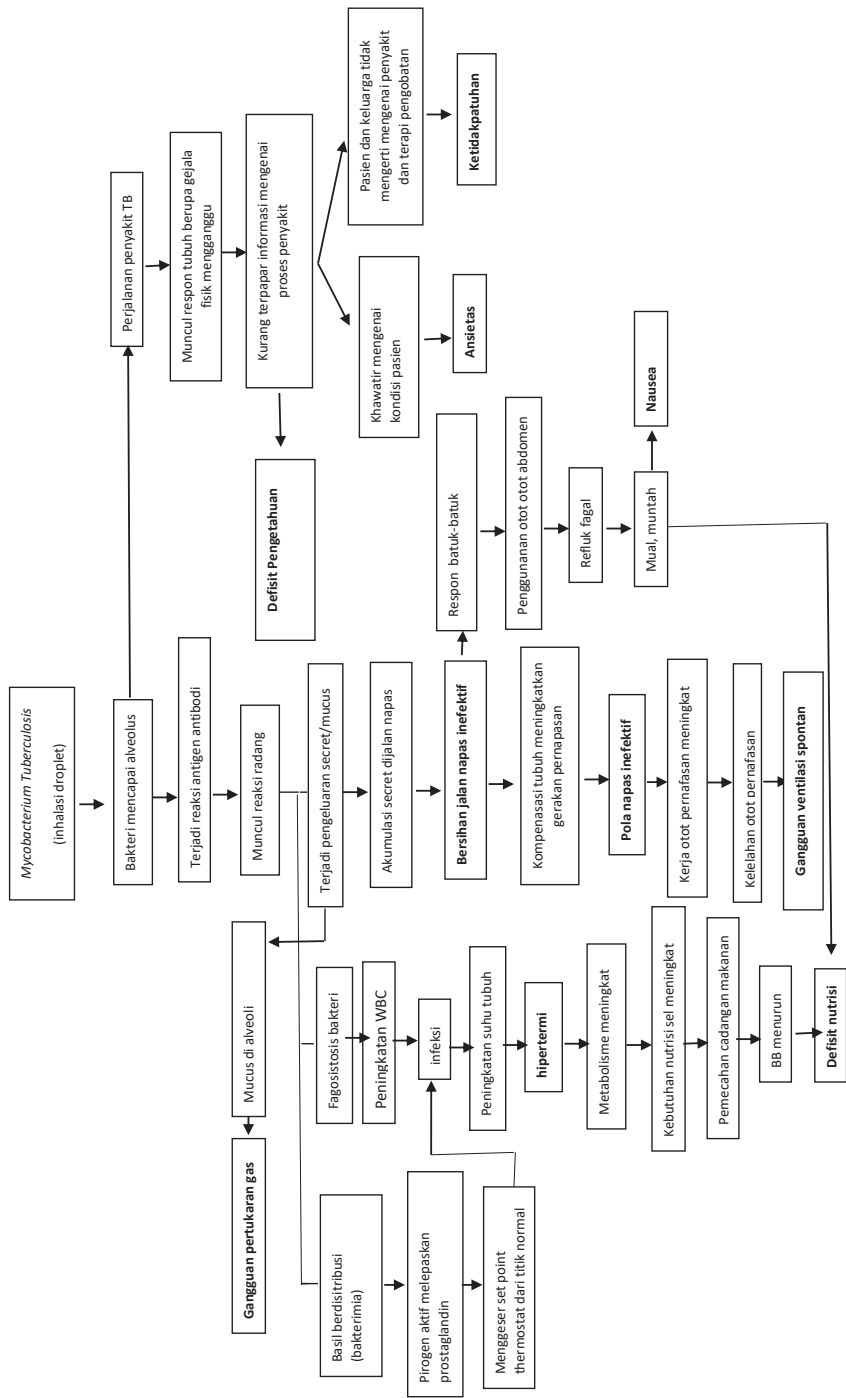
- mengevaluasi dan mencatat hasil perawatan *Patient center care* dan Kepatuhan Pengobatan. (International Council of Nurses, 2015)

Kepatuhan sangat kompleks dengan sejumlah faktor yang berdampak buruk pada penyelesaian pengobatan termasuk; faktor sosial ekonomi, masalah yang terkait dengan kelompok pengobatan TB di masyarakat; variable pasien; variable pengobatan; efek samping pengobatan; variable penyakit; dan variabel kelompok. Perawat harus memahami hambatan dalam kepatuhan terhadap regimen pengobatan dan cara mengurangi ataupun menghilangkan hambatan tersebut. Pendekatan yang berpusat pada pasien mencakup akses fasilitas perawatan, memutuskan dengan pasien terkait waktu dan tempat yang paling nyaman untuk observasi langsung pengobatan (DOT), dan bila mungkin menyediakan layanan sosial dan medis lainnya. Hal tersebut lebih efektif daripada melacak pasien yang mangkir dalam pengobatan (WHO, 2009). DOT adalah kunci dari bagian kebijakan pengendalian TB dan mengharuskan PMO mengawasi pasien menelan obat-obatan. PMO bisa berasal dari petugas kesehatan atau anggota komunitas yang terlatih dan diawasi. (International Council of Nurses, 2015)

Indikator kepatuhan yang baik meliputi:

1. *smear conversion* dari positif ke negatif;
2. peningkatan gejala; dan
3. peningkatan klinis.

Penggunaan insentif untuk memotivasi pasien TB dalam mematuhi pengobatan dapat menjadi efektif dan meningkatkan hubungan pasien/perawat. Beberapa ide insentif adalah: dukungan kelompok; penghargaan untuk yang berhasil menyelesaikan pengobatan, penggantian uang transport, makanan, kunjungan, dan telepon (International Council of Nurses, 2015).



Gambar 50.1 Web of Caution Tuberkulosis.

Asuhan Keperawatan Pasien dengan Tuberkulosis Paru

Asesmen keperawatan

Asesmen merupakan proses pengumpulan data melalui riwayat medis dan kesehatan, wawancara dan mengobservasi klien (Ackley, 2010).

1. Data demografi: meliputi nama, alamat, tanggal lahir, status ekonomi, dan pembiayaan.
2. Riwayat penyakit saat ini: perawat menanyakan apakah pasien mengalami batuk selama 2 minggu atau lebih, batuk berdarah atau berdahak, mengalami penurunan berat badan, berkeringat di malam hari, demam, kelemahan, penurunan nafsu makan, dan nyeri pada dada.
3. Riwayat penyakit sebelumnya: perawat menanyakan apakah pasien pernah menderita penyakit TB paru, kepatuhan minum obat anti TB (OAT), malnutrisi, menderita penyakit yang menyebabkan penurunan imunitas seperti HIV, diabetes melitus, atau kanker. Mengonsumsi obat yang menimbulkan penurunan imunitas seperti steroid, perokok dan pecandu alkohol.
4. Riwayat penyakit keluarga: perawat menanyakan apakah ada anggota keluarga dengan penyakit tuberkulosis.
5. Riwayat lingkungan: perawat menanyakan kondisi tempat tinggal pasien, apakah mempunyai ventilasi dan pencahayaan yang baik.
6. Pemeriksaan fisik berdasarkan *review of system* (ROS).

Keluhan utama: pasien mungkin mengeluh sesak, batuk lebih dari 2 minggu, batuk berdahak atau berdarah, nyeri dada, kehilangan nafsu makan, penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, berkeringat di malam hari, demam, dan kelelahan.

- a. B1 (*breath*): frekuensi napas meningkat, penggunaan otot bantu napas, suara napas ronkhi pada sisi yang sakit, batuk berdahak atau disertai darah, dan pada perkusi ditemukan hipersonor jika disertai pneumotoraks atau redup jika disertai dengan efusi pleura.
- b. B2 (*blood*): takikardi, nyeri dada atau nyeri *pleuritic*, muncul tanda-tanda syok jika terjadi hemoptisis berat, dan suhu tubuh meningkat.
- c. B3 (*brain*): kesadaran biasanya masih baik, terjadi penurunan kesadaran bila terjadi gangguan pernapasan yang berat atau mulai syok.
- d. B4 (*bladder*): warna urine berubah kemerahan karena efek OAT, penurunan produksi urine terjadi jika mulai masuk pada kondisi syok.

- e. B5 (*bowel*): terjadi penurunan nafsu makan, berat badan menurun, merasa mual, muntah, dan intake menurun.
 - f. B6 (*bone*): berkurangnya kemampuan melakukan aktivitas rutin sehari-hari, merasa lelah, merasa kurang tenaga, tampak lesu, dan tidak mampu mempertahankan aktivitas rutin (Ignatavicius, 2018).
7. Pemeriksaan diagnostik
- a. Tes tuberkulin positif
 - b. Tes IGRA positif
 - c. Pemeriksaan dahak mikroskopis ditemukan gambaran basil tahan asam (BTA) positif
 - d. Pemeriksaan *X-ray* dada biasanya menunjukkan adanya lesi pada di segmen apikal dan posterior lobus atas atau di segmen superior lobus bawah (Ignatavicius, 2018).

Masalah Keperawatan, luaran keperawatan, dan intervensi keperawatan

- 1. Bersihan jalan napas tidak efektif
 - a. Definisi: ketidakmampuan membersihkan sekret atau obstruksi jalan napas untuk mempertahankan jalan napas tetap paten.

Tabel 50.3 Gejala dan tanda mayor.

Subjektif	Objektif
Tidak Tersedia	Batuk tidak efektif
	Tidak mampu batuk
	Mengi
	Wheezing dan/atau ronkhi kering

(PPNI, 2017)

Tabel 50.4 Gejala dan tanda minor.

Subjektif	Objektif
Dispnea	Gelisah
Sulit Bicara	Sianosis
Ortopnea	Bunyi napas menurun
	Frekuensi napas berubah
	Pola napas berubah

- b. Luaran keperawatan
 1. Bersihan Jalan napas

Tabel 50.5 Ekspektasi: Meningkat

Kriteria Hasil	Skor	
Batuk Efektif	Menurun	1
	Cukup Menurun	2
	Sedang	3
	Cukup Meningkat	4
	Meningkat	5
Produksi Sputum	Meningkat	1
Mengi	Cukup Meningkat	2
<i>Wheezing</i>	Sedang	3
Dispnea	Cukup Menurun	4
Ortopnea	Menurun	5
Sulit Bicara		
Sianosis		
Gelisah		

(PPNI, 2018)

2. Tingkat Infeksi (L.14137)

Tabel 50.6 Ekspektasi: Menurun

Kriteria Hasil	Skor	
Demam	Meningkat	1
Kemerahan	Cukup Meningkat	2
Nyeri	Sedang	3
Bengkak	Cukup Menurun	4
	Menurun	5
Kadar Sel darah Putih	Memburuk	1
	Cukup Memburuk	2
	Sedang	3
	Cukup Membaik	4
	Membaik	5

(PPNI, 2018)

- c. Intervensi Keperawatan
 1. Latihan batuk efektif (D.0001)
 a) Observasi
- Identifikasi kemampuan batuk
 - Monitor adanya retensi sputum

- Monitor tanda dan gejala infeksi saluran napas
 - Monitor input dan output cairan (misalnya, jumlah dan karakteristik)
- b) Terapeutik
- Atur posisi semi *fowler* atau *fowler*
 - Pasang pernak dan bengkok di pangkuan pasien
 - Buang sekret pada tempat sputum
- c) Edukasi
- Jelaskan tujuan dan prosedur batuk efektif
 - Anjurkan tarik napas dalam melalui hidung selama 4 detik, ditahan selama 2 detik kemudian keluarkan melalui mulut, dengan bibir *mencucu* (dibulatkan) selama 8 detik
 - Anjurkan mengulangi tarik napas dalam selama 3 kali
 - Anjurkan batuk dengan kuat langsung setelah tarik napas dalam yang ke-3
- d) Kolaborasi
- Kolaborasi pemberian mukolitik atau ekspektoran, jika perlu (PPNI, 2018)
2. Manajemen Jalan napas (I.01011)
- a) Observasi
- Monitor pola napas (frekuensi, kedalaman, dan usaha napas)
 - Monitor bunyi napas tambahan (mis, gurgling, mengi, *wheezing*, dan ronkhi kering)
 - Monitor sputum (jumlah, warna, dan aroma)
- b) Terapeutik
- Pertahankan kepatenan jalan napas dengan *head tilt* dan *chin lift* (*jawtrust* jika curiga trauma servikal)
 - Posisikan semi *fowler* atau *fowler*
 - Berikan minum hangat
 - Lakukan fisioterapi dada jika perlu
 - Lakukan pengisapan lendir kurang dari 15 detik
 - Lakukan hiperoksigenasi sebelum pengisapan endotrakeal
 - Keluarkan sumbatan benda padat dengan forseps McGill

- c) Edukasi
 - Anjurkan asupan cairan 2000 ml/hari, jika tidak kontraindikasi
 - Ajarkan teknik batuk efektif
 - d) Kolaborasi
 - Kolaborasi pemberian bronkodilator, ekspektoran, dan mukolitik, jika perlu
3. Fisioterapi Dada (I.01004)
- a) Observasi
 - Identifikasi indikasi dilakukan fisioterapi dada (misalnya hipersekresi sputum, sputum kental, dan tertahan tirah baring lama)
 - Identifikasi kontraindikasi fisioterapi dada (misalnya eksaserbasi PPOK akut, pneumonia tanpa produksi sputum berlebih, kanker paru-paru)
 - Monitor status pernapasan (misalnya kecepatan irama, suara napas, dan kedalaman napas)
 - Periksa segmen paru yang mengandung sekresi berlebihan
 - Monitor jumlah dan karakteristik sputum
 - Monitor toleransi dan setelah prosedur
 - b) Terapeutik
 - Posisikan pasien sesuai dengan area paru yang mengalami penumpukan sputum
 - Gunakan bantal untuk membantu pengaturan posisi
 - Lakukan perkusi dengan posisi telapak tangan ditangkupkan selama 3-5 menit
 - Lakukan vibrasi dengan posisi telapak tangan rata bersamaan ekspirasi melalui mulut
 - Lakukan fisioterapi dada setidaknya 2 jam setelah makan
 - Hindari perkusi pada tulang belakang, ginjal, payudara wanita, insisi, dan tulang rusuk yang patah
 - c) Edukasi
 - Jelaskan tujuan dan prosedur fisioterapi dada
 - Anjurkan batuk segera setelah prosedur selesai
 - Ajarkan inspirasi perlahan dan dalam melalui hidung selama proses fisioterapi (PPNI, 2018).

4. Pemantauan Respirasi (I.01014)
 - a) Observasi
 - Monitor frekuensi, irama, kedalaman, dan upaya napas
 - Monitor pola napas (seperti bradipnea, takipnea, hiperventilasi, kusmaul, *cheyne stokes*, biot, dan ataksik)
 - Monitor kemampuan batuk efektif
 - Monitor adanya produksi sputum
 - Monitor adanya sumbatan jalan napas
 - Palpasi kesimetrisan ekspansi paru
 - Auskultasi bunyi napas
 - Monitor saturasi oksigen
 - Monitor nilai AGD
 - Monitor hasil X-Ray toraks
 - b) Terapeutik
 - Atur interval pemantauan respirasi sesuai kondisi pasien
 - Dokumentasi hasil pemantauan
 - c) Edukasi
 - Jelaskan tujuan dan prosedur pemantauan
 - Informasikan hasil pemantauan, jika perlu (PPNI, 2018)
5. Pencegahan aspirasi (I.01018)
 - a) Observasi
 - Monitor tingkat kesadaran, batuk, muntah, dan kemampuan menelan
 - Monitor status pernapasan (misalnya kecepatan irama, suara napas, dan kedalaman napas)
 - Monitor bunyi napas, terutama setelah makan/minum
 - Periksa residu gaster sebelum memberi asupan oral
 - b) Terapeutik
 - Posisikan semi fowler 30 menit sebelum memberi asupan oral
 - Pertahankan posisi semi fowler pada pasien tidak sadar
 - Pertahankan kepatenan jalan napas (misal teknik *head tilt chin lift*, *jaw thrust*, dan *in line*)
 - Pertahankan pengembangan balon ETT
 - Lakukan pengisapan jalan napas, jika produksi sekret meningkat
 - Sediakan *suction* di ruangan

- Hindari memberi makan melalui selang gastrointestinal jika residu banyak
 - Berikan makanan dengan ukuran kecil atau lunak
 - Berikan obat oral dalam bentuk cair
- c) Edukasi
- Anjurkan makan secara perlahan
 - Ajarkan strategi mencegah aspirasi
 - Ajarkan teknik mengunyah atau menelan, jika perlu (PPNI, 2018).
2. Gangguan pertukaran gas (D.0003).
- a. Definisi: Kelebihan atau kekurangan oksigenasi dan/atau eliminasi karbondioksida pada membran alveolus-kapiler.

Tabel 50.7 Gejala dan tanda mayor:

Subjektif	Objektif
Dispnea	PCO ₂ meningkat/menurun
	PO ₂ menurun
	Takikardia (nadi perifer diatas normal)
	pH arteri meningkat/menurun
	Bunyi napas tambahan

(PPNI, 2017)

Tabel 50.8 Gejala dan tanda minor

Subjektif	Objektif
Pusing	Sianosis
Penglihatan kabur	Diaforesis
	Gelisah
	Napas cuping hidung
	Pola napas abnormal (cepat/lambat, regular/ <i>irregular</i> , dan dalam/dangkal)
	Warna kulit abnormal (misalnya pucat, kebiruan)
	Kesadaran menurun

(PPNI, 2017)

- b. Luaran Keperawatan
1. Pertukaran Gas (L.01003)

Tabel 50.9 Ekspektasi: Meningkatkan

Kriteria Hasil	Skor	
Dispnea	Menurun	1
Bunyi napas tambahan	Cukup Menurun	2
Pusing	Sedang	3
Penglihatan kabur	Cukup Meningkatkan	4
Diaforesis	Meningkat	5
Gelisah		
Napas cuping hidung		
PCO ₂	Memburuk	1
PO ₂	Cukup Memburuk	2
Takikardia	Sedang	3
PH Arteri	Cukup Membaik	4
Sianosis	Membaik	5
Pola Napas		
Warna Kulit		

(PPNI, 2018)

c. Intervensi Keperawatan

1. Terapi oksigen (I.01026)

a) Observasi

- Monitor kecepatan aliran oksigen
- Monitor posisi alat terapi oksigen
- Monitor aliran oksigen secara periodik dan pastikan fraksi yang diberikan cukup
- Monitor efektivitas terapi oksigen (misalnya oksimetri, analisis gas darah) jika perlu
- Monitor kemampuan melepaskan oksigen saat makan
- Monitor tanda-tanda hipoventilasi
- Monitor tanda dan gejala toksikasi oksigen dan atelektasis
- Monitor tingkat kecemasan akibat terapi oksigen
- Monitor integritas mukosa hidung akibat pemasangan oksigen

b) Terapeutik

- Bersihkan sekret pada mulut, hidung trakea, jika perlu
- Pertahankan kepatenan jalan napas
- Siapkan dan atur peralatan pemberian oksigen
- Berikan oksigen tambahan jika perlu
- Gunakan perangkat oksigen yang sesuai dengan tingkat mobilitas pasien

- c) Edukasi
 - Ajarkan pasien dan keluarga cara menggunakan oksigen di rumah
 - d) Kolaborasi
 - Kolaborasi penentuan dosis oksigen
 - Kolaborasi penggunaan oksigen saat aktivitas dan atau tidur (PPNI, 2018)
2. Dukungan Ventilasi (I.01002)
- a) Observasi
 - Identifikasi adanya kelelahan otot bantu napas
 - Identifikasi efek perubahan posisi terhadap status pernapasan
 - Monitor status respirasi dan oksigenasi (mis. frekuensi dan kedalaman napas, penggunaan otot bantu napas, bunyi napas tambahan, saturasi oksigen)
 - b) Terapeutik
 - Pertahankan kepatenan jalan napas
 - Berikan posisi semi Fowler atau Fowler
 - Fasilitasi mengubah posisi senyaman mungkin
 - Berikan oksigenasi sesuai kebutuhan (misal nasal kanul, masker wajah, *masker rebreathing*, atau *non-rebreathing*)
 - Gunakan *bag-valve mask*, jika perlu
 - c) Edukasi
 - Ajarkan melakukan teknik relaksasi napas dalam
 - Ajarkan mengubah posisi secara mandiri
 - Ajarkan teknik batuk efektif
 - d) Kolaborasi
 - Kolaborasi pemberian bronkhodilator jika perlu (PPNI, 2018)
3. Pola napas tidak efektif (D.0005)
- a. Definisi: Inspirasi dan/atau ekspirasi yang tidak memberikan ventilasi adekuat.

Tabel 50.11 Gejala dan tanda mayor

Subjektif	Objektif
Dispnea	Penggunaan otot bantu pernapasan Fase ekspirasi memanjang Pola Napas Abnormal (misalnya. Takipnea, bradipnea, hiperventilasi, <i>kussmaul</i> , dan <i>cheyne-stokes</i>).

(PPNI, 2017)

Tabel 50.12 Gejala dan tanda minor

Subjektif	Objektif
Ortopnea	Pernapasan <i>pursed-lip</i>
	Pernapasan cuping hidung
	Diameter toraks anterior-posterior meningkat
	Ventilasi semenit menurun
	Kapasitas vital menurun
	Tekanan ekspirasi menurun
	Tekanan inspirasi menurun
	Ekskursi dada berubah.

(PPNI, 2017)

b. Luaran Keperawatan Utama

1. Pola Napas (L.1004)

Tabel 50.13 Ekspektasi: Membaik

Kriteria Hasil	Skor	
Ventilasi semenit	Menurun	1
Kapasitas Vital	Cukup Menurun	2
Diameter toraks anterior-posterior	Sedang	3
Tekanan ekspirasi	Cukup Meningkat	4
Tekanan Inspirasi	Meningkat	5
Dispnea	Meningkat	1
Penggunaan otot bantu napas	Cukup Meningkat	2
Pemanjangan fase ekspirasi	Sedang	3
Ortopnea	Cukup menurun	4
Pernapasan <i>Pursed lip</i>	Menurun	5
Pernapasan cuping hidung		
Frekuensi napas	Memburuk	1
Kedalaman napas	Cukup Memburuk	2
Ekskursi dada	Sedang	3
	Cukup membaik	4
	Membaik	5

(PPNI, 2018)

c. Intervensi Keperawatan

1. Dukungan Ventilasi (I.01002)

a) Observasi

- Identifikasi adanya kelelahan otot bantu napas
- Identifikasi efek perubahan posisi terhadap status pernapasan
- Monitor status respirasi dan oksigenasi (misalnya frekuensi dan kedalaman napas, penggunaan otot bantu napas, bunyi napas tambahan, dan saturasi oksigen)

b) Terapeutik

- Pertahankan kepatenan jalan napas
- Berikan posisi semi Fowler atau Fowler
- Fasilitasi mengubah posisi senyaman mungkin
- Berikan oksigenasi sesuai kebutuhan (misalnya. nasal kanul, masker wajah, masker dan *rebreathing*, atau *non rebreathing*)
- Gunakan *bag-valve mask*, jika perlu

c) Edukasi

- Ajarkan melakukan teknik relaksasi napas dalam
- Ajarkan mengubah posisi secara mandiri
- Ajarkan teknik batuk efektif

d) Kolaborasi

- Kolaborasi pemberian bronkodilator, jika perlu (PPNI, 2018)

2. Pemantauan Respirasi (I.01014)

a) Observasi

- Monitor frekuensi, irama, kedalaman, dan upaya napas.
- Monitor pola napas (seperti bradipnea, takipnea, hiperventilasi, kusmaul, *cheyne stokes*, biot, ataksik)
- Monitor kemampuan batuk efektif
- Monitor adanya produksi sputum
- Monitor adanya sumbatan jalan napas
- Palpasi kesimetrisan ekspansi paru
- Auskultasi bunyi napas
- Monitor saturasi oksigen

- Monitor nilai AGD
 - Monitor hasil *x-ray* toraks
 - b) Terapeutik
 - Atur interval pemantauan respirasi sesuai kondisi pasien
 - Dokumentasi hasil pemantauan
 - c) Edukasi
 - Jelaskan tujuan dan prosedur pemantauan
 - informasikan hasil pemantauan jika perlu (PPNI, 2018)
3. Pencegahan aspirasi (I.01018)
- a) Observasi
 - Monitor tingkat kesadaran, batuk, muntah, dan kemampuan menelan.
 - Monitor status pernapasan (misalnya kecepatan irama, suara napas, dan kedalaman napas)
 - Monitor bunyi napas, terutama setelah makan/minum
 - Periksa residu gaster sebelum memberi asupan oral
 - b) Terapeutik
 - Posisikan semi fowler 30 menit sebelum memberi asupan oral
 - Pertahankan posisi semi fowler pada pasien tidak sadar
 - Pertahankan kepatenan jalan napas (misalnya, teknik *head tilt chin lift, jaw thrust, in line*)
 - Pertahankan pengembangan balon ETT
 - Lakukan pengisapan jalan napas, jika produksi sekret meningkat
 - Sediakan *suction* di ruangan
 - Hindari memberi makan melalui selang gastrointestinal jika residu banyak
 - Berikan makanan dengan ukuran kecil atau lunak
 - Berikan obat oral dalam bentuk cair

- c) Edukasi
 - Anjurkan makan secara perlahan
 - Ajarkan strategi mencegah aspirasi
 - Ajarkan teknik mengunyah atau menelan jika perlu (PPNI, 2018)
- 4. Hipertermi (D.0130)
 - a. Definisi: Suhu tubuh meningkat di atas rentang normal tubuh.

Tabel 50.14 Gejala dan tanda mayor

Subjektif	Objektif
(tidak tersedia)	Suhu tubuh diatas nilai normal

(PPNI, 2017)

Tabel 50.15 Gejala dan tanda minor

Subjektif	Objektif
(tidak tersedia)	Kulit merah
	Kejang
	Takikardi
	Takipnea
	Kulit terasa hangat

(PPNI, 2017)

- b. Luaran Keperawatan Termoregulasi (L.14134)

Tabel 50.57 Ekspektasi: Membaik

Kriteria Hasil	Skor	
Menggigil	Meningkat	1
Kulit Merah	Cukup Meningkat	2
Kejang	Sedang	3
Akrosianosis	Cukup Menurun	4
Konsumsi oksigen	Menurun	5
Piloereksi		
Vasokonstriksi perifer		
Kutis memorota		
Pucat		
Takikardi		
Takipnea		
Bradikardi		

Kriteria Hasil	Skor
Dasar Kuku Sianotik	
Hipoksia	
Suhu Tubuh	Memburuk 1
Suhu Kulit	Cukup Memburuk 2
Kadar Glukosa darah	Sedang 3
Pengisian kapiler	Cukup membaik 4
Ventilasi	Membaik 5
Tekanan darah	

(PPNI, 2017)

c. Intervensi Keperawatan

1. Manajemen Hipertermi (I.15506)

a) Observasi

- Identifikasi penyebab hipertermi (misalnya dehidrasi, terpapar lingkungan panas, dan penggunaan inkubator)
- Monitor suhu tubuh
- Monitor kadar elektrolit
- Monitor keluaran urine
- Monitor komplikasi akibat hipertermia

b) Terapeutik

- Sediakan lingkungan yang dingin
- Longgarkan atau lepaskan pakaian
- Basahi atau kipasi permukaan tubuh
- Ganti linen setiap hari atau lebih sering jika mengalami hiperhidrosis (keringat berlebih)
- Lakukan pendinginan eksternal (misalnya selimut hipotermia atau kompres dingin pada dahi, leher, dada, dan abdomen aksila)
- Hindari pemberian antipiretik atau aspirin
- Berikan oksigen, jika perlu

c) Edukasi

Anjurkan tirah baring

- d) Kolaborasi
 - Kolaborasi pemberian cairan dan elektrolit intravena jika perlu (PPNI, 2018)
- 2. Kompres dingin (I.08234)
 - a) Observasi
 - Identifikasi kontraindikasi kompres dingin (misalnya penurunan sensasi, penurunan sirkulasi)
 - Identifikasi kondisi kulit yang akan dilakukan kompres dingin
 - periksa suhu alat kompres
 - Monitor iritasi kulit atau kerusakan jaringan selama 5 menit pertama
 - b) Terapeutik
 - Pilih metode kompres yang nyaman dan mudah didapat (misalnya kantong plastik tahan air, kemasan gel beku kain, atau handuk)
 - Pilih lokasi kompres
 - Balut alat kompres dingin dengan kain pelindung, jika perlu
 - Lakukan kompres dingin pada daerah yang cedera
 - Hindari penggunaan kompres pada jaringan yang terpapar radiasi
 - c) Edukasi
 - Jelaskan prosedur penggunaan kompres dingin
 - Anjurkan tidak menyesuaikan pengaturan suhu secara mandiri tanpa pemberitahuan sebelumnya
 - Ajarkan cara menghindari kerusakan jaringan akibat dingin (PPNI, 2018)
- 3. Pemberian Obat Intravena (I.02065)
 - a. Observasi
 - Identifikasi kemungkinan alergi, interaksi, dan kontraindikasi obat
 - Verifikasi order obat sesuai dengan indikasi

- Periksa tanggal kedaluwarsa obat
 - Monitor tanda vital dan nilai laboratorium sebelum pemberian obat, jika perlu
 - Monitor efek terapeutik obat
 - Monitor efek samping, toksisitas, dan interaksi obat
- b. Terapeutik
- Lakukan prinsip enam benar (pasien, obat, dosis, waktu, rute, dan dokumentasi)
 - Pastikan ketepatan dan kepatenan kateter IV
 - Campurkan obat ke dalam kantung, botol, atau buret, dan sesuai kebutuhan
 - Berikan obat IV dengan kecepatan yang tepat
 - Tempelkan label keterangan nama obat dan dosis pada wadah cairan IV
 - Gunakan mesin pompa untuk pemberian obat secara kontinu, jika perlu
- c. Edukasi
- Jelaskan isi obat, alasan pemberian, tindakan yang diharapkan, dan efek samping sebelum pemberian
 - Jelaskan faktor yang dapat meningkatkan dan menurunkan efektivitas obat (PPNI, 2018)
5. Defisit nutrisi (D.0019)
- a. Definisi: asupan nutrisi tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme

Tabel 50.16 Gejala dan tanda mayor

Subjektif	Objektif
Tidak Tersedia	Berat badan menurun minimal 10% dari rentang ideal

(PPNI, 2017)

Tabel 50.17 Gejala dan tanda minor

Subjektif	Objektif
Nafsu makan menurun	Membran mukosa pucat
Cepat makan setelah makan	Serum albumin turun
Kram/nyeri abdomen	Rambut rontok berlebihan
	Diare
	Bising usus berlebihan

(PPNI, 2017)

- b. Luaran keperawatan utama
 1. Status Nutrisi

Tabel 50.18 Ekspektasi: membaik

Kriteria Hasil	Skor	
Porsi makanan yang dihabiskan	Menurun	1
Serum albumin	Cukup Menurun	2
Verbalisasi keinginan meningkatkan nutrisi	Sedang	3
Pengetahuan tentang makanan yang sehat	Cukup Meningkat	4
	Meningkat	5
Berat badan	Memburuk	1
Indeks massa tubuh	Cukup Memburuk	2
Frekuensi makan	Sedang	3
Nafsu makan	Cukup Membaik	4
Membran mukosa	Membaik	5

(PPNI, 2018)

2. Napsu Makan (L.03024)

Tabel 50.19 Ekspektasi: Membaik

Kriteria Hasil	Skor	
Keinginan makan	Memburuk	1
Asupan Makanan	Cukup Memburuk	2
	Sedang	3
	Cukup Membaik	4
	Membaik	5

(PPNI, 2018)

- a. Intervensi Keperawatan
1. Manajemen Nutrisi (I.03119)
 - a) Observasi
 - Identifikasi status nutrisi
 - Identifikasi kebutuhan kalori dan jenis nutrien
 - Identifikasi makanan yang disukai
 - Identifikasi alergi dan intoleransi makanan
 - Monitor asupan makanan
 - Monitor berat badan
 - b) Terapeutik
 - Lakukan *oral hygiene* sebelum makan, jika perlu
 - Berikan makanan tinggi kalori tinggi protein
 - Fasilitasi menentukan pedoman diet (misalnya piramida makanan)
 - Sajikan makanan secara menarik dan suhu sesuai
 - c) Edukasi
 - Anjurkan diet yang diprogramkan
 - d) Kolaborasi
 - Kolaborasi pemberian medikasi sebelum makan (misalnya pereda nyeri, antiemetik) jika perlu
 - Kolaborasi dengan ahli gizi untuk menentukan jumlah kalori dan jenis nutrien yang dibutuhkan jika perlu
 2. Edukasi diet (I.12369)
 - a) Observasi
 - Identifikasi kemampuan pasien dan keluarga menerima informasi
 - Identifikasi tingkat pengetahuan saat ini
 - Identifikasi kebiasaan pola makan saat ini dan masa lalu
 - Identifikasi persepsi pasien dan keluarga tentang diet yang diprogramkan

- Identifikasi keterbatasan finansial untuk menyediakan makanan
- b) Terapeutik
 - Persiapkan materi, media, dan alat peraga
 - Jadwalkan waktu yang tepat untuk memberikan pendidikan kesehatan
 - Beri kesempatan pasien dan keluarga untuk bertanya
 - Sediakan rencana makan tertulis, jika perlu
- c) Edukasi
 - Jelaskan tujuan kepatuhan diet terhadap kesehatan
 - Informasikan makanan yang diperbolehkan dan dilarang
 - Informasikan kemungkinan interaksi obat dan makanan, jika perlu
 - Ajarkan cara merencanakan makanan sesuai program
- d) Kolaborasi
 - Rujuk ke ahli gizi dan sertakan keluarga jika perlu (PPNI, 2018)
- 3. Pemantauan Nutrisi (I.03123)
 - a) Observasi
 - Identifikasi faktor yang memengaruhi asupan gizi (misalnya pengetahuan, ketersediaan makanan, agama/kepercayaan, budaya, mengunyah tidak adekuat, gangguan menelan, penggunaan obat-obatan atau pascaoperasi).
 - Identifikasi perubahan berat badan.
 - Identifikasi pola makan (misalnya kesukaan atau ketidaksukaan makanan, konsumsi makanan cepat saji, makan terburu-buru).
 - Identifikasi kelainan rongga mulut (misalnya peradangan, gusi berdarah, bibir kering, dan retak luka).

- Identifikasi kelainan rongga mulut (misalnya peradangan, gusi berdarah, bibir kering, dan retak luka).
 - Monitor mual muntah.
 - Monitor asupan oral.
 - Monitor warna konjungtiva.
 - Monitor hasil laboratorium (misalnya kadar kolesterol, albumin serum, transferin, kreatinin, hemoglobin, dan elektrolit darah) (PPNI, 2018)
- b) Terapeutik
- Timbang berat badan.
 - Ukur antropometrik komposisi tubuh (misalnya indeks masa tubuh, pengukuran pinggang, dan ukuran lipatan kulit).
 - Hitung perubahan berat badan.
 - Atur interval waktu pemantauan sesuai dengan kondisi pasien.
- c) Edukasi
- Jelaskan tujuan dan prosedur pemantauan.
 - Informasikan hasil pemantauan, jika perlu. (PPNI, 2018)
6. Ketidapatuhan (D.0114)
- a. Definisi: Perilaku individu dan/atau pemberi asuhan tidak mengikuti rencana perawatan/pengobatan yang disepakati dengan tenaga kesehatan sehingga menyebabkan hasil perawatan/pengobatan tidak efektif.

Tabel 50.20 Gejala dan tanda mayor

Subjektif	Objektif
Menolak menjalani perawatan/ pengobatan	Perilaku tidak mengikuti program perawatan/pengobatan
Menolak mengikuti anjuran	Perilaku tidak menjalankan anjuran

(PPNI, 2017)

Tabel 50.21 Gejala dan tanda minor

Subjektif	Objektif
Tidak tersedia	Tampak tanda/ gejala penyakit/ masalah kesehatan masih ada atau meningkat
	Tampak komplikasi penyakit/ masalah kesehatan menetap atau meningkat

(PPNI, 2017)

- b. Luaran keperawatan
 1. Tingkat kepatuhan

Tabel 50.22 Ekspektasi: Meningkatkan

Kriteria Hasil	Skor	
Verbalisasi kemauan mematuhi program perawatan/ pengobatan	Menurun	1
	Cukup Menurun	2
	Sedang	3
	Cukup Meningkatkan	4
	Meningkat	5
Perilaku mengikuti program perawatan/ Pengobatan	Memburuk	1
	Cukup Memburuk	2
Perilaku menjalankan anjuran	Sedang	3
	Cukup Membaik	4
Tandan dan gejala penyakit	Membaik	5
	Meningkat	1
Risiko komplikasi penyakit/masalah kesehatan	Cukup Meningkatkan	2
	Sedang	3
	Cukup Menurun	4
	Menurun	5

(PPNI, 2018)

2. Dukungan keluarga

Tabel 50.23 Ekspektasi: meningkatkan

Kriteria Hasil	Skor	
Anggota keluarga verbalisasi keinginan untuk mendukung keluarga yang sakit	Menurun	1
Menanyakan kondisi pasien	Cukup Menurun	2
	Sedang	3
Mencari dukungan sosial bagi keluarga yang sakit	Cukup Meningkatkan	4
	Meningkat	5

Kriteria Hasil	Skor
Mencari dukungan spiritual bagi anggota keluarga yang sakit	
Bekerja sama dengan anggota keluarga yang sakit dalam menentukan perawatan	
Bekerja sama dengan penyedia layanan kesehatan dalam menentukan perawatan	

(PPNI, 2018)

c. Intervensi Keperawatan

1. Dukungan kepatuhan program pengobatan (I.12361)

a) Observasi

- Identifikasi kepatuhan menjalankan program pengobatan Terapeutik
- Buat komitmen menjalankan program pengobatan dengan baik.
- Buat jadwal pendampingan keluarga untuk bergantian menemani pasien selama menjalankan program pengobatan, jika perlu.
- Diskusikan hal-hal yang dapat mendukung atau menghambat berjalannya program pengobatan.
- Libatkan keluarga untuk mendukung program pengobatan yang dijalani.(PPNI, 2018)

b) Edukasi

- Informasikan program pengobatan yang harus dijalani
- Informasikan manfaat yang akan diperoleh jika teratur menjalani program pengobatan
- Anjurkan keluarga untuk mendampingi dan merawat pasien selama menjalani program pengobatan
- Anjurkan pasien dan keluarga melakukan

- konsultasi ke pelayanan kesehatan terdekat, jika perlu (PPNI, 2018)
2. Pelibatan keluarga (I.14525)
 - a) Observasi
 - Identifikasi kesiapan keluarga untuk terlibat dalam perawatan
 - b) Terapeutik
 - Ciptakan hubungan terapeutik pasien dan keluarga dalam perawatan
 - Diskusikan cara perawatan di rumah
 - Motivasi keluarga mengembangkan aspek positif rencana perawatan
 - Fasilitasi keluarga membuat keputusan perawatan
 - c) Edukasi
 - Jelaskan kondisi pasien kepada keluarga
 - Informasikan tingkat ketergantungan pasien kepada keluarga
 - Informasikan harapan pasien kepada keluarga
 - Anjurkan keluarga bersikap asertif dalam perawatan
 - Anjurkan keluarga terlibat dalam perawatan (PPNI, 2018)

RINGKASAN

TB paru merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. TB paru tersebar di seluruh dunia dan menjadi masalah kesehatan, terutama di negara berkembang, dengan angka morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi. Perawat memiliki empat tanggung jawab mendasar: untuk mempromosikan kesehatan, untuk mencegah penyakit, untuk memulihkan kesehatan dan untuk meringankan penderitaan. Peran perawat dalam perawatan dan manajemen TB yaitu berperan aktif dalam penemuan kasus, perawatan pasien, asesmen pasien, perencanaan tindakan untuk pasien, implementasi dan evaluasi dari perawatan yang telah dilakukan. Masalah keperawatan yang mungkin muncul pada pasien tb paru meliputi bersihan jalan napas tidak efektif, gangguan

pertukaran gas, pola napas tidak tidak efektif, hipertermi, defisit nutrisi, dan ketidakpatuhan.

DAFTAR PUSTAKA

- CDC. 2013. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Diakses dari: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/index.htm>
- Has, E.M.M., Ulfiana, E., Efendi, F., Indarwati, R., Haryanto, J. & Makhfudli. 2015. Model Manajemen Perawatan Untuk Meningkatkan Kepatuhan Minum Obat dan Status Gizi Pasien TB Paru. *Jurnal Ners*, 10(1):189–193.
- International Council of Nurses. 2015) *TB Guidelines for Nurses in the Care and Control of Tuberculosis and Multi-drug Resistant Tuberculosis*. 3rd Ed. Jenewa: International Council of Nurses.
- Maria, T., Guimarães, R., Amorim, C. T., Fernanda, E., & Barbosa, F. 2018. Nursing Care to a Patient Having Pulmonary Tuberculosis Disease and Comorbidities: Case Report. *Rev Fund Care Online*, 10(3):683–689. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.2018.v10i3.683-689>
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Penanggulangan Tuberkulosis. Permenkes No. 67 Tahun 2016.
- PPNI. 2017. *Standar Diagnosis Keperawatan Indonesia : Definisi dan Indikator Diagnostik* Edisi 1. Jakarta Selatan: DPP PPNI.
- PPNI. 2018. *Standar Intervensi Keperawatan Indonesia : Definisi dan Tindakan Keperawatan*. Edisi 1. Jakarta Selatan: DPP PPNI.
- PPNI. 2018. *Standar Luaran Keperawatan Indonesia: Definisi dan Kriteria Hasil Keperawatan*. Edisi 1. Jakarta Selatan: DPP PPNI.
- Rofi, M., Warsito, B. E., Santoso, A., & Ulliya, S. 2019. Nurse Trend in Writing Objectives and Outcome Criteria of Nursing Diagnosis in Patients With Pulmonary Tuberculosis at The Government Hospital in Salatiga Indonesia. *Media Keperawatan Indonesia*, 2(2), 60–66. <https://doi.org/10.26714/mki.2.2.2019.12-18>
- Smeltzer, S.C. & Bare, B.G. 2017. *Smeltzer & Bare's Textbook of Medical-Surgical Nursing*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Smeltzer, S.C., Bare, B.G. & Hinkle, J.L. 2010. *Brunner & Suddarth's Textbook of Medical-Surgical Nursing*. 12th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Supriyantoro. 2012. *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Tuberkulosis di Fasilitas Pelayanan Kesehatan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI Direktorat Bina Upaya Kesehatan.
- Ignatavicius, Donna D. Linda. W.M, Cherie, R. et al. 2018. *Medical-surgical nursing: concepts for interprofessional collaborative care*. 9th ed. Missouri: Elsevier.

Manajemen Keperawatan Pasien Tuberkulosis Paru di Ruang Rawat Intensif

Evy Dwi Rahmawati & Meyta Dwi Yunitasari

PENDAHULUAN

Tuberkulosis paru (TB paru) masih menjadi masalah utama di Indonesia, bahkan TB Paru merupakan salah satu penyebab kematian dan penyebab utama agen infeksius. TB sebenarnya penyakit yang ada obatnya, akan tetapi karena beberapa penyebab pasien dengan TB bisa menjadi serius dengan mortalitas yang tinggi, diantaranya kepatuhan meminum obat yang buruk dengan berbagai penyebab sehingga meningkatkan risiko terjadinya *multidrug resistance*, gizi yang buruk, atau TB sebagai ko-infeksi HIV/AIDS. Karena itu, tidak jarang pasien TB paru di transfer ke *intensive care unit* untuk mendapatkan perawatan yang lebih tinggi lagi (Nancy, 2013).

Adapun penyebab pasien di rawat di ruang intensive antara lain karena gagal napas, penurunan kesadaran, dan kegagalan multi organ. Kebanyakan pasien yang di rawat di ICU membutuhkan ventilator untuk menunjang pernapasannya. Kondisi seperti ini bisa menurunkan angka kesembuhan pasien TB. Oleh karena itu, selain pengobatan yang jadi fokus perawatan, seorang perawat bersama tim kesehatan lainnya memastikan dan menjaga semua organ berfungsi dengan baik dengan perawatan intensif (Akaninye, 2018).

DEFINISI

(Tuberkulosis) TB paru adalah infeksi paru yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) yang merupakan kuman batang gram positif. Selain menyerang paru, kuman TB juga bisa menginfeksi organ yang lain melalui sistem pembuluh darah atau sistem limfatik, misalnya kelenjar limfe, sendi, tulang yang biasa disebut TB ekstra paru (International Council of Nurse, 2015).

Kondisi kritis (*critical illness*) adalah proses multisistem yang mengancam jiwa yang dapat mengakibatkan morbiditas atau mortalitas yang signifikan sebagai akibat dari penurunan fungsi organ-organ vital. TB paru merupakan penyakit yang bisa menyebabkan kondisi seperti ini (Akaninye, 2018).

EPIDEMIOLOGI

TB Paru merupakan penyebab utama kematian di dunia yang berhubungan dengan patogen infeksius, dengan perkiraan 8,7 juta kasus dan 1,4 juta kematian pada tahun 2011. WHO memperkirakan ada 10.4 juta kejadian baru infeksi TB, 60 % kasus baru ditemukan di negara endemik yaitu India, Pakistan, Indonesia, Cina, Nigeria, dan Afrika Selatan (Otu, 2018). Tuberkulosis tetap merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan di seluruh dunia. TB adalah penyakit yang dapat diobati, tetapi mortalitas pasien TB di ICU tetap tinggi. Kematian pasien TB aktif yang menggunakan ventilasi mekanik karena gagal napas kurang lebih 33–67% (Hagan, 2013). Pasien TB di ICU mendapatkan tantangan khusus terkait kondisinya, misal ketersediaan obat anti TB yang efektif dengan penyerapan yang buruk pada pasien dan tingginya tingkat disfungsi organ pada pasien, serta pengobatan TB yang belum jelas karena belum tegak diagnosis TB-nya. Sebagian besar pasien TB di ICU adalah TB paru, untuk alasan masuk ICU dikarenakan gagal napas akut, *multi organ failure* (MOF), dan tingginya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Kerusakan neurologi karena meningitis TB lebih jarang ditemukan tetapi tetap menjadi alasan untuk masuk ICU jika kondisinya memburuk (Hagan, 2013).

Data yang didapatkan di ICU Rumah Sakit Universitas Airlangga tahun 2019 ditemukan 3 % kasus TB paru dengan indikasi masuk 53 % gagal napas, 16 % penurunan kesadaran, 11 % *post cardiac arrest*, 5 % pasca operasi karena TB paru dengan komplikasi spondilitis TB, 5 % nyeri dada karena TB paru dengan *pericarditis* (Instalasi Rawat Intensif, 2019).

ETIOLOGI

Mycobacterium Tuberculosis adalah agen infeksi udara yang menyebabkan TB, yang disebarkan oleh pasien yang terinfeksi saat batuk, bersin, berteriak atau bernyanyi. Setelah diembuskan oleh pasien *M.Tuberculosis* dapat tetap berada di udara sampai berjam-jam. Karena *M.Tuberculosis* adalah patogen oportunistik, perawat kritis harus memperhatikan saat pasien terinfeksi virus HIV, karena rentan terjadi TB. Centers for Disease Control (CDC) menyatakan bahwa pasien HIV dengan TB laten akan berkembang menjadi 20–30 kali ke arah TB aktif dibanding pasien yang tidak terinfeksi HIV (York, 2013).

Pasien dengan TB yang dirawat di ICU disebabkan karena berbagai hal, diantaranya: gagal napas, kegagalan multiorgan dan penurunan kesadaran yang terkait penyakit sistem saraf pusat. TB adalah penyakit yang dapat diobati, tetapi mortalitas pasien TB di ICU tetap tinggi. Pasien yang suspek atau sudah terdiagnosis TB aktif harus berada pada HCU/ICU untuk beberapa alasan tertentu. Kematian pasien TB aktif yang menggunakan ventilasi mekanik karena gagal napas kurang lebih 33–67%. Faktor risiko untuk mortalitas meliputi usia tua, pneumonia nosokomial, TB *destroyed lung*, MOF, durasi gejala lebih dari 4 minggu, dan skor APACHE-II > 20. (Hagan, 2013)

PATOGENESIS

Kuman *mycobacterium tuberculosis* menginfeksi ke tubuh manusia melalui saluran pernapasan. Ketika kuman masuk di alveoli, makrofag akan memberikan perlindungan dengan menyelubungi kuman TB dan membunuh kuman ini. Apabila tubuh dalam keadaan sehat, maka makrofag akan melakukan tugasnya dengan sempurna dan tidak menginfeksi tubuh, ini disebut dengan infeksi TB latent. Akan tetapi, jika tubuh yang terpapar dengan kuman ini (*host*) dalam kondisi imun yang turun, maka tidak semua kuman akan terbunuh/mati oleh makrofag, sehingga sisa kuman yang ada ini akan berkembang biak di dalam tubuh dan menginfeksi. Kuman ini bisa juga menyebar ke seluruh tubuh melalui kelenjar limfe. Selain itu respons imun tubuh seseorang yang terpapar kuman TB menyebabkan kerusakan pada parenkim paru dan terbentuk kavitas, dan akan menjadi tempat kuman dorman. Ketika tubuh manusia ini dalam kondisi imunitas yang turun, maka kuman ini menjadi aktif kembali dan akan menginfeksi tubuh (Kenchel, 2019).

MANIFESTASI KLINIS

TB aktif berkembang 5–10% dari pasien yang terpapar *M. tuberculosis*. Ketika seorang pasien berkembang menjadi TB aktif, tanda-tanda dan awal gejala sering tidak spesifik. Manifestasi klinis yang sering terjadi sebagai berikut.

1. Kelelahan progresif.
2. Malaise.
3. Penurunan berat badan.
4. Demam ringan disertai dengan menggigil.
5. Berkeringat pada malam hari.
6. *Wasting* adalah ciri khas pasien dengan TB dikarenakan nafsu makan menurun dan metabolisme yang berubah terkait peradangan dan respons imun.
7. *Clubbing finger*, tanda terlambat dari kurangnya oksigenasi, batuk yang berkembang menjadi batuk yang produktif dan purulent, juga ada yang sampai terjadi batuk darah.
8. Hemoptosis dapat disebabkan kerusakan pembuluh darah.
9. Nyeri dada pleuritik dikarenakan parenkim yang meradang.
10. Penyakit yang luas dapat mengakibatkan dispnea atau ortopnea. Rales saat inspirasi mungkin ditemukan pada area yang terinfeksi terutama setelah batuk.
11. Studi hematologi mengungkapkan anemia merupakan penyebab kelemahan dan kelelahan. Leukositosis mungkin juga terjadi karena peningkatan jumlah leukosit atau sel darah putih sebagai respons karena infeksi (Nancy, 2019).

Gejala yang membuat pasien TB masuk ke ICU adalah pasien kritis, tidak stabil yang memerlukan terapi intensif dan tertitrasi, seperti yang disebutkan oleh Kementerian Kesehatan (2010) berikut ini.

1. Dukungan/bantuan ventilasi, yaitu pasien dengan gagal napas
 - a. *Dypsnae* dengan SpO₂ < 94 % dengan oksigenasi yang maksimal
 - b. *Work of breathing* (WOB) meningkat
 - c. Gagal napas tipe 1 (hipoksia dengan pO₂ <60 mmHg) atau gagal napas tipe 2 (hiperkarbia pCO₂ > 45)
 - d. Risiko aspirasi akibat hemoptoe massif.
2. *Support* obat-obat vasoaktif / inotropik, obat anti artimia, serta pengobatan lain-lain secara kontinu dan tertitrasi, misalnya pada pasien TB yang mengalami syok septik.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

1. Skrining untuk TB
Disarankan skrining gejala untuk pasien dengan TB aktif untuk mendeteksi TB sejak dini agar pasien memulai pengobatan yang sesuai dan secepatnya. Untuk melakukan skrining gejala umum TB yaitu ada gejala batuk, penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya, keringat pada malam hari, dan demam.
2. Pemeriksaan Laboratorium
 - a. Pemeriksaan Sputum BTA S/P, dapat mengetahui adanya bakteri *M.tuberculosis* yang diidentifikasi mikroskopi dengan pewarnaan
 - b. Xpert MTB/Gen Xpert, tes diagnostik molekuler cepat yang berguna untuk mendeteksi *M. tuberculosis* dan resistan rifampisin. Tes ini dapat memberikan hasil selama 2 jam.
 - c. *Interferon gamma release assay* (IGRA), WHO merekomendasikan cek darah ini untuk menyaring TB laten.
3. Pemeriksaan Radiologi
 - a. *X-Ray Thorax*
 - b. *Computer tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI)
4. Pemeriksaan Penunjang Lain
Kultur (sputum, darah, dan urine) untuk melihat adanya infeksi nosokomial, seperti pneumonia.

TERAPI

1. Terapi obat anti-TB (OAT)
OAT menggunakan lebih dari satu obat. OAT memiliki 3 tindakan utama yaitu untuk aktivitas bakteri, sterilisasi aktivitas, dan kemampuan untuk mencegah resistan. OAT meliputi rifampisin, isoniazid, *pyrazinamide*, dan ethambutol merupakan obat yang sangat penting, minimal pengobatan 6–9 bulan, untuk CNS TB bisa sampai 1 tahun.
2. Ventilasi Mekanik
Ventilasi mekanik diberikan pada pasien TB yang mengalami gagal napas tipe I atau tipe II.
3. Antibiotik
Pemberian antibiotik diberikan sesuai hasil kultur jika ditemukan kuman, hasil darah lengkap dengan leukositosis, ada tanda-tanda infeksi misalnya, panas, kemerahan, bengkak, nyeri, perubahan fungsi jaringan.

4. Pemberian obat-obatan untuk syok sepsis, misal norepineprin, dopamin dan dobutamin
5. Pemberian obat-obat anti emetik, *proton pump inhibitor* agar asam lambung tidak keluar, prokinetik untuk meningkatkan sfingter lambung agar tidak refluks karena pasien di ICU memiliki penyerapan enteral yang jelek.
6. Pemberian nutrisi enteral atau parenteral untuk memastikan nutrisi pasien terpenuhi.

KOMPLIKASI

Pasien TB yang membutuhkan perawatan ICU mungkin memiliki tingkat komorbiditas yang tinggi dan komplikasi terkait ICU. dari beberapa penelitian menyebutkan komplikasi pasien dengan TB di ICU antara lain sebagai berikut.

1. ARDS (*acute respiratory distress syndrome*).
2. Pneumotoraks.
3. Gagal ginjal akut.
4. Gagal ginjal kronik.
5. Sering terjadi juga infeksi nosokomial seperti pneumonia.
6. Pasien terjadi gangguan di fungsi hati.
7. Pankreatitis kronik.
8. Tb ekstraparu (Otu, 2018).

PENCEGAHAN

Perawat berperan dalam mendeteksi TB, dan melakukan advokasi untuk isolasi segera pasien dengan dugaan atau infeksi TB. Ketika seorang pasien yang sakit kritis diduga memiliki atau didiagnosis dengan TB aktif, tim perawatan kritis harus segera menerapkan prosedur isolasi. Pasien dengan dugaan TB harus ditempatkan di ruang tekanan negatif dan masker N95 harus tersedia di luar pintu untuk siapa pun yang masuk ruangan. Jumlah pengunjung harus diminimalkan, dan ada larangan anak dilarang masuk. Pasien TB dengan ventilator mekanik juga harus diletakkan di ruangan yang bertekanan negatif, dan penggunaan masker N95 harus tetap digunakan oleh siapa saja yang masuk ke ruangan. Jika memungkinkan gunakan *close suction* untuk *suction* endotrakeal. Untuk membantu mengurangi risiko kontaminasi peralatan ventilasi mekanik dari organisme M. Tb ke dalam

udara ruangan, filter bakteri seharusnya ditempatkan pada sisi ekspirasi sirkuit ventilasi. Perawatan mulut yang baik dan kepatuhan terhadap suction harus menjadi prioritas karena terkait *ventilator associated pneumonia* (VAP) dan menimbulkan ancaman yang meningkat pada pasien TB (York & Kane, 2013).

CDC merekomendasikan bahwa selain tindakan pencegahan standar, tindakan pencegahan melalui *airborne* juga diterapkan pada pasien TB karena bakteri tetap ada di udara dan menular selama berjam-jam, selain itu pasien TB juga harus berada di ruangan yang memiliki tekanan negatif dengan pintu tertutup. Jika pasien dipindahkan dari kamarnya maka pasien perlu menggunakan masker bedah untuk meminimalkan risiko penularan. Prinsip kewaspadaan *airborne* tetap dilakukan pada pasien TB dengan sakit kritis yang dilakukan intubasi dan dengan ventilator mekanik. Selain itu tim perawatan kritis harus menerapkan *close suction endotracheal tube* dan menempatkan filter bakteri pada sisi ekspirasi sirkuit ventilator. Perawat perawatan kritis perlu segera mengenali tanda dan gejala TB, selain itu perawat juga harus mempunyai kecurigaan yang tinggi pada pasien yang berisiko tinggi. Tujuan perawatan kritis di sini adalah untuk mengurangi risiko kematian dan kecacatan orang yang terinfeksi, mencegah perawat perawatan kritis terpapar TB dan mencegah penularan satu pasien sakit kritis ke pasien lainnya (York & Kane, 2013).

EDUKASI

Edukasi/komunikasi harus menggunakan metode yang disesuaikan dengan latar belakang budaya dan bahasa, memberikan edukasi tentang beberapa hal berikut sebagaimana yang dijelaskan oleh Buford (2012).

1. Penularan TB.
2. Isolasi TB.
3. Seorang klien dianggap tidak menular sampai dia telah memenuhi semua persyaratan di antaranya sebagai berikut.
 - a. Sedang menjalani terapi yang memadai minimal 2 minggu.
 - b. Telah memiliki respons klinis yang signifikan terhadap terapi.
 - c. Memiliki 3 sputum BTA negatif berturut-turut dari hasil dahak yang dikumpulkan pada hari yang berbeda.
4. Mengurangi kunjungan, siapa pun yang berkunjung harus menggunakan masker dan cuci tangan sebelum dan setelah ke pasien
5. Pentingnya tes HIV untuk pasien yang dicurigai atau aktif TB.

MANAJEMEN KEPERAWATAN PASIEN TUBERKULOSIS DI RUANG RAWAT INTENSIF

Manajemen Pernapasan (B1: *Breathing*)

Pengkajian keperawatan

Sebagian besar pasien TB Paru yang masuk ke ICU karena gagal napas dan membutuhkan ventilator sehingga beberapa data yang ditemukan pada pasiennya antara lain sebagai berikut.

1. Batuk tidak efektif, tidak mampu batuk, dan sputum berlebih
2. Dyspnoea, orthopnea, *respiratory rate* meningkat, dan SpO₂ menurun. Bisa ditemukan adanya suara napas: Ronkhi, *wheezing*.
3. Adanya retraksi otot bantu napas, pernapasan cuping hidung.
4. Gelisah, takikardi.
5. Hasil BGA dengan, pH arteri meningkat/menurun, pO₂ menurun, dan pCO₂ meningkat/menurun.
6. Foto toraks dengan TB paru, bisa disertai dengan gambaran ARDS atau pneumonia, bisa juga ditemukan gambaran efusi pleura atau bahkan pneumotoraks.

Masalah Keperawatan

Dari data yang ditemukan beberapa masalah keperawatan yang mungkin muncul berdasarkan Standar Diagnosa Keperawatan Indonesia sebagai berikut.

1. Gangguan pertukaran gas.
2. Bersihan jalan napas tidak efektif.
3. Gangguan ventilasi spontan.

Implementasi Keperawatan

1. Pemantauan Respirasi
 - a. Monitor frekuensi, irama, kedalaman, dan upaya napas
 - b. Monitor respons pasien terhadap ventilator (*tidal volume, minute volume, Ppeak, ETCO₂*)
 - c. Catatan:
 - Jika ada alarm *high minute volume/high frequency* kemungkinan terdapat sekret yang berlebihan, adanya kondensasi

yang berlebihan di *breathing set*, ETT tergigit, atau mode ventilator belum sesuai dengan kondisi pasien (pasien masih membutuhkan back up pernapasan dari mesin) oleh karena itu kita sebagai seorang perawat melaporkan hasil observasi dan analisa kita.

- Jika ada alarm *low minute volume*, kemungkinan terjadi kebocoran pada *breathing set*, oleh karena itu cek *breathing circuit*, selama itu oksigenasi dialihkan dengan bagging menggunakan *jacksen res*
 - Pemantauan ETCO₂ sangat berguna untuk pasien TB Paru dengan PPOK atau pasien TB Paru dengan komplikasi meningitis TB
- d. Auskultasi bunyi napas berkala, minimal 1x tiap *shift*, atau jika ada perubahan kondisi pada pasien, jika ditemukan ronkhi lakukan prosedur fisioterapi napas dan *suctioning*.
- e. Monitor adanya produksi sputum, jumlah, warna, kekentalan
- f. Catatan:
- Jika sputum purulen, dan terdapat tanda- tanda infeksi (panas, takikardia, setingan ventilator meningkat) kolaborasi untuk pemeriksaan kultur sputum, darah dan urine untuk mengetahui sumber infeksi.
- g. Monitor respons pasien akan efektivitas pemberian antibiotik atau obat OAT.
- h. Monitor saturasi oksigen, nilai AGD, hasil X-Ray toraks
2. Terapi Oksigen
- a. Monitor efektivitas terapi oksigen, tanda hipoventilasi
- b. Kolaborasi penentuan dosis terapi oksigen, target saturasi > 94%, kecuali jika pasien TB Paru dengan PPOK target saturasi > 89%, jika target sudah memenuhi kolaborasi dengan dokter intensivis untuk proses *weaning*.
3. Manajemen Ventilasi Mekanik
- a. Lakukan pemantauan respirasi secara berkala, minimal 1 jam sekali atau 15 menit sekali jika pasien dalam observasi ketat.
- b. Atur posisi kepala 30-45°
- c. Reposisi pasien tiap 2 jam
- d. Lakukan perawatan mulut secara rutin tiap 4 jam (*Bundle VAP*)
- e. Siapkan *jacksen rees* di samping tempat tidur untukantisipasi malfungsi mesin
- f. Berikan media untuk komunikasi

- g. Kolaborasi pemilihan mode ventilator, penggunaan PS/PEEP
- h. Kolaborasi pemberian agen pelumpuh otot, sedasi, analgesik sesuai kebutuhan
- i. Monitor kriteria perlunya penyapihan ventilator
 - Kriteria penyapihan ventilator: klinis baik, penyakit dasar membaik, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$, $\text{PEEP} < 10 \text{ cmH}_2\text{O}$, usaha pernapasan cukup, Hemodinamik stabil atau hanya memerlukan sedikit inotropik/vasopresor.
 - Penyapihan ventilator merupakan keputusan medis dan dimulai sejak pasien awal terpasang ventilator. Oleh karena itu, tugas perawat adalah melakukan prosedur pemantauan respirasi dan melaporkan kepada dokter intensivis jika pasien butuh dilakukan proses penyapihan dan setelah proses penyapihan dilakukan.

Hal yang perlu diperhatikan perawat saat proses penyapihan antara lain adanya peningkatan TIK (hipertensi, bradikardia, pasien sesak, atau penurunan kesadaran yang progresif), pasien sedang diberikan obat sedasi (apalagi jika mode ventilator pasien diubah ke spontan karena sedasi kontraindikasi proses penyapihan), hemodinamik tidak stabil (sering ditemui pasien mengalami takikardia atau aritmia), pasien masih butuh usaha besar untuk bernapas.

4. Manajemen Jalan Napas Buatan

- a. Monitor posisi selang ETT, terutama setelah mengubah posisi
- b. Monitor kulit area stoma trakeostomi
- c. Pasang *oropharyngeal airway* untuk mencegah ETT tergigit atau saat ini sudah ada alat fiksasi khusus untuk pencegahan ETT tergigit.
- d. Ganti fiksasi ETT setiap 24 jam, atau jika fiksasi kotor.
- e. Jika ingin memotong pipa atau mengurangi *dead space* jangan memotong panjang pipa hingga $< 26 \text{ cm}$.
- f. Lakukan pengecekan balon. Jika ada kebocoran balon (terdengar suara) tambahkan udara sedikit demi sedikit sampai bunyi tidak terdengar, akan lebih baik jika kita mempunyai cuff manometer untuk mengetahui kebocoran. Jika cuff masih kempes setelah dikembangkan berarti ada kebocoran. Persiapkan untuk ekstubasi dan intubasi ulang. Kebocoran *cuff* selain bisa membuat terapi ventilasi tidak efektif, bisa menyebabkan aspirasi sehingga pasien bisa mengalami pneumonia.
- g. Lakukan prosedur *suction* sesuai indikasi

5. Fisioterapi Dada
 - a. Identifikasi indikasi dan kontraindikasi dilakukan fisioterapi dada
 - b. Monitor status pernapasan
 - c. Lakukan perkusi dengan posisi telapak tangan ditangkupkan selama 3-5 menit
 - d. Lakukan vibrasi dengan posisi telapak tangan rata bersamaan ekspirasi melalui mulut
 - e. Anjurkan batuk segera setelah prosedur selesai
6. Pencegahan Aspirasi
 - a. Monitor tingkat kesadaran, batuk, muntah, kemampuan menelan, dan status pernapasan.
 - b. Periksa residu gaster sebelum memberi asupan oral
 - c. Periksa kepatenan selang nasogastrik sebelum memberi asupan oral
 - d. Posisikan semifowler (30-45°) 30 menit sebelum memberi asupan oral
 - e. Pertahankan posisi semifowler (30-45°) pada pasien tidak sadar
 - f. Lakukan suction jika produksi sekret meningkat
7. Manajemen Asam Basa
 - a. Monitor frekuensi dan kedalaman napas, status neurologis, irama dan frekuensi jantung, Perubahan pH, PaCO₂, dan HCO₃
 - b. Ambil spesimen darah arteri untuk pemeriksaan AGD
 - c. Berikan oksigen sesuai indikasi
 - d. Kolaborasi pemberian ventilasi mekanik
8. Terapi Inhalasi
 - a. Kolaborasi pemberian bronkolitik/bronkodilator jika diperlukan
 - b. Pasang alat port nebul pada selang insiparasi
 - c. Jika pasien menggunakan HME (*Heat and Moisture Exchangers*) lepas terlebih dahulu, agar partikel obat bisa masuk ke pasien.
 - d. Lakukan pemantauan respirasi selama proses nebulisasi.
9. Penghisapan Jalan Napas
 - a. Monitor dan catat warna, jumlah, dan konsentrasi sekret
 - b. Gunakan teknis aseptik, prosedural steril, dan *disposable*
 - c. Berikan oksigen dengan konsentrasi tinggi (100%) paling sedikit 30 detik sebelum dan sesudah tindakan
 - d. Lakukan penghisapan lebih dari 15 detik
 - e. Lakukan penghisapan dengan tekanan rendah (80–120 mmHg)

10. Perawatan Trakeostomi

- a. Monitor adanya sekresi, balutan yang kotor, lembap, atau tanda dan gejala sumbatan jalan napas yang membutuhkan penghisapan
- b. Monitor tanda peradangan, infeksi, edema, atau sekresi yang berubah warna pada stoma
- c. Lepaskan balutan kotor, lepaskan sarung tangan dan cuci tangan
- d. Siapkan set ganti balutan steril
- e. Pasang sarung tangan steril
- f. Lepaskan kanul bagian dalam dengan tangan nondominan
- g. Bersihkan stoma dan kulit sekitar dengan kassa
- h. Keringkan kulit sekitar stoma dengan kassa steril
- i. Lepaskan ikatan trakeostomi yang kotor
- j. Padang balutan steril dan ikatan pada trakeostomi

Evaluasi Keperawatan

Evaluasi keperawatan adalah *outcome* yang ini kita capai pada pasien TB di ICU dengan ventilator adalah sebagai berikut.

1. *Dyspnea*, penggunaan otot bantu napas dan napas cuping hidung menurun
2. Takikardi menurun
3. Gelisah menurun
4. Tidal volume membaik: 6–8 kg/BB
5. pCO₂ membaik (35–45 mmHg, kecuali jika pasien dengan PPOK, pCO₂ biasanya tinggi masih bisa ditoleransi pasien)
6. pO₂ membaik (rasio PaO₂/FiO₂ > 300 mmHg)
7. pH arteri membaik
8. Foto toraks membaik.

Manajemen Sistem Sirkulasi (B2: Blood)

Pengkajian keperawatan

Kegawatan dalam sistem sirkulasi adalah syok. Tidak jarang pasien TB Paru yang masuk ke ICU karena syok, bisa syok karena hipovolemik, syok septik, atau bisa juga syok kardiogenik. Syok pada pasien TB bisa karena komplikasi akibat dari perkembangan penyakit yang semakin memburuk, misalnya sepsis atau perikarditis yang menyebabkan terjadinya syok septik dan

kardiogenik. Akan tetapi, bisa juga pasien mengalami hipovolemik karena kekurangan *intake* cairan dan nutrisi sebelum pasien di bawa ke rumah sakit. Beberapa gejala syok yang bisa mengancam jiwa dan memerlukan perawatan intensif di ICU adalah kondisi syok yang tidak teratasi selama pasien masuk ke rumah sakit, tandanya antara lain sebagai berikut.

1. Akral: dingin, basah, pucat.
2. Nadi cepat dan lemah.
3. Tensi bisa menurun.

Masalah keperawatan

Dari data yang ditemukan beberapa masalah keperawatan yang mungkin muncul berdasarkan Standar Diagnosa Keperawatan Indonesia sebagai berikut.

1. Gangguan Sirkulasi Spontan
2. Penurunan Curah Jantung
3. Hipovolemia
4. Risiko Ketidakseimbangan Elektrolit

Implementasi keperawatan

1. Manajemen Cairan
 - a. Monitor status hidrasi (frekuensi nadi, kekuatan nadi, akral, pengisian kapiler, kelembaban mukosa, turgor kulit, tekanan darah)
 - b. Monitor hasil pemeriksaan laboratorium (hematokrit, Na, K, Cl, berat jenis urine, BUN)
 - c. Monitor status hemodinamik (MAP, CVP, PAP, PCWP)
 - d. Catat *intake output* hitung *balance* cairan 24 jam
 - e. Berikan asupan cairan sesuai kebutuhan
 - f. Berikan cairan intravena
 - g. Kolaborasi pemberian diuretik jika perlu
2. Resusitasi Cairan
 - a. Monitor status hemodinamik, status oksigen, kelebihan cairan
 - b. Monitor *output* cairan tubuh (misal urine, nasogastrik cairan selang dada)
 - c. Monitor nilai bun, kreatinin, protein dan albumin
 - d. Monitor tanda dan gejala edema paru

- e. Pasang jalur iv berukuran besar
 - f. Berikan infus cairan kristaloid 1–2 L pada dewasa
 - g. Kolaborasi penentuan jenis dan jumlah cairan (misal kristaloid, koloid)
 - h. Kolaborasi pemberian produk darah
3. Pemantauan Cairan
- a. Monitor frekuensi, kekuatan nadi, frekuensi napas, tekanan darah, berat badan, waktu pengisian kapiler, elastisitas atau turgor kulit, jumlah, warna dan berat jenis urine, kadar albumin, dan protein total
 - b. Monitor *intake* dan *output* cairan
 - c. Identifikasi tanda hipovolemia (frekuensi nadi meningkat, nadi teraba lemah, tekanan darah menurun, tekanan nadi menyempit, turgor kulit menurun, membran mukosa kering, volume urine menurun, hematokrit meningkat, haus, lemah, konsentrasi urine meningkat, berat badan menurun dalam waktu singkat) dan hipervolemia (dispnea, edema perifer, edema anasarka, JVP meningkat, CVP meningkat, reflek hepatojugular positif)
4. Pemantauan Elektrolit
- a. Monitor kadar serum
 - b. Monitor mual, muntah, diare
 - c. Monitor tanda dan gejala hipokalemia (kelemahan otot, interval QT memanjang, gelombang T datar atau terbalik, depresi segmen ST, gelombang U, kelelahan, parestesia, penurunan refleks, anoreksia, konstipasi, motilitas usus menurun, pusing, depresi pernapasan) dan hiperkalemia (peka rangsang, gelisah, mual, muntah, takikardi mengarah ke bradikardi, fibrilasi/takikardi ventrikel, gelombang T tinggi, gelombang P datar, kompleks QRS tumpul, blok jantung mengarah asistol)
 - d. Monitor tanda dan gejala hiponatremia (disorientasi, otot berkedut, sakit kepala, membran mukosa kering, hipotensi postural, kejang, letargi, penurunan kesadaran) dan tanda hipernatremia (haus, demam, mual, muntah, gelisah, peka rangsang, mukosa kering, takikardi, hipotensi, letargi, kejang)
 - e. Monitor tanda dan gejala hipokalsemia (peka rangsang, tanda Chvostek (spasme otot wajah), tanda Trousseau (spasme karpal), kram

- otot, interval QT memanjang dan tanda hiperkalsemia (nyeri tulang, haus, anoreksia, letargi, kelemahan otot, segmen QT memendek, gelombang T lebar, kompleks QRS lebar, interval PR memanjang)
- f. Monitor tanda dan gejala hipomagnesia (depresi pernapasan, apatis, tanda chvostek, tanda trousseau, konfusi, disritmia) dan hipermagnesemia (kelemahan otot, hiporefleksia, bradikardi, depresi SSP, letargi, koma, depresi).
 - g. Atur interval waktu pemantauan sesuai kondisi pasien

Evaluasi Keperawatan

1. Edema menurun
2. Dehidrasi menurun
3. Tekanan darah membaik
4. Frekuensi nadi membaik
5. Kekuatan nadi membaik
6. CVP dalam rentang normal
7. MAP membaik
8. Akral membaik

Manajemen Persarafan (B3: *Brain*)

Pengkajian Keperawatan

Beberapa perburukan kondisi pasien TB karena penurunan kesadaran. Penurunan kesadaran bisa terjadi sebagai salah satu komplikasi TB yaitu meningo ensefalitis TB, atau bisa juga karena hipoksia lama dan otak tidak terperfusi dalam waktu yang lama. Beberapa kasus dilaporkan pasien TB Paru ke ICU karena cardiac arreets. Beberapa tanda yang mungkin muncul:

1. Penurunan kesadaran sampai dengan koma
2. Adanya kaku kuduk dalam pemeriksaan syaraf karena komplikasi meningitis TB
3. Pupil biasanya isokor, tapi bisa jadi anisokor jika ada kerusakan otak yang lebih parah

Masalah Keperawatan:

Dari data yang ditemukan beberapa masalah keperawatan yang mungkin muncul berdasarkan Standar Diagnosa Keperawatan Indonesia :

1. Penurunan Kapasitas Adaptif Intrakranial
2. Risiko Perfusi serebral tidak efektif

Implementasi Keperawatan:

1. Manajemen peningkatan tekanan intrakranial
 - a. Identifikasi penyebab peningkatan TIK (lesi, gangguan metabolisme, edema serebral)
 - b. Monitor tanda dan gejala peningkatan TIK (tekanan darah meningkat, tekanan nadi melebar, bradikardi, pola napas ireguler, kesadaran menurun)
 - c. Monitor MAP, CVP, PAWP, PAP
 - d. Monitor status pernapasan
 - e. Monitor *intake* dan *output* cairan
 - f. Berikan posisi semifowler
 - g. Kolaborasi pemberian sedasi dan anti konvulsan jika diperlukan
2. Pemantauan tekanan intrakranial
 - a. Monitor penurunan tingkat kesadaran
 - b. Monitor perlambatan atau ketidaksimetrisan respons pupil
 - c. Monitor kadar CO₂ dan pertahankan dalam rentang yang diindikasikan
 - d. Monitor tekanan perfusi serebral

Evaluasi Keperawatan:

1. Kesadaran membaik, ditunjukkan dengan peningkatan skor GCS
2. Reflek patologis negatif
3. Pupil isokor, reflek cahaya positif
4. CPP 60-70 mmhg dengan MAP 70-90

Manajemen Perkemihan (B4: *Bladder*)

Pengkajian Keperawatan:

Pasien TB Paru dengan gangguan perkemihan kemungkinan penyebabnya karena kegagalan multiple organ (MOF/*Multiple Organ Failure*) oleh karena syok sepsis dan atau efek samping OAT. Tanda yang ditemukan pada pasiennya adalah:

1. Oliguri (kurang dari 0.5 ml/KgBB/Jam sampai anuri)
2. Serum Kreatinin meningkat (Normal 0.5 – 1.1 mg/dL)

Masalah Keperawatan:

Risiko Perfusi Renal Tidak Efektif

Implementasi Keperawatan:

1. Pencegahan Syok
 - a. Monitor status *cardio pulmonal* (frekuensi dan kekuatan nadi, frekuensi napas, tekanan darah, MAP)
 - b. Kolaborasi pemeriksaan laboratorium untuk pemeriksaan ginjal
 - c. Lakukan pemantauan *intake, output* (produksi urin, muntahan, defekasi), dan *balance* secara berkala, minimal 1 jam sekali.
 - d. Jika pasien mulai menunjukkan oliguri, analisa penyebab apakah pasien mengalami gangguan *preload* (misalnya pada *intake* yang kurang), *afterload* (seringnya kondisi sepsis), atau kontraktilitas (dibutuhkan data *Echocardiography*).
2. Manajemen Syok
 - a. Kolaborasi pemberian infus kristaloid
 - b. Kolaborasi bersama dokter terkait penyebab oliguri dan terapi sesuai penyebab

Evaluasi Keperawatan:

1. Target produksi urin 0.5 – 1 ml/KgBB/Jam
2. *Balance : Intake = Output + IWL*

Manajemen Pencernaan (B5: *Bowel*)

Pengkajian Keperawatan:

Gangguan pencernaan tidak menimbulkan masalah yang mengancam jiwa, akan tetapi selama di ICU kita harus pastikan nutrisi pasien dan OAT bisa masuk untuk meningkatkan imunitas pasien agar pengobatan TB tetap efektif. Beberapa gangguan pencernaan yang mungkin muncul adalah penurunan fungsi organ pencernaan oleh karena efek samping obat OAT atau bisa sepsis. OAT merupakan obat hepatotoksik dengan gejala yang muncul:

1. Mual muntah
2. Adanya retensi NGT.

Masalah Keperawatan:

Dari data yang ditemukan beberapa masalah keperawatan yang mungkin muncul berdasarkan Standar Diagnosa Keperawatan Indonesia :

1. Resiko Defisit Nutrisi

Implementasi Keperawatan:

1. Manajemen Nutrisi
 - a. Identifikasi: status nutrisi, alergi, kebutuhan kalori dan jenis nutrisi, perlunya penggunaan selang NGT
 - b. Monitor asupan makanan dan hasil pemeriksaan laboratorium (hipoalbumin, Hb, Serum elektrolit)
 - c. Kolaborasi pemberian medikasi sebelum makan, misalnya antiemetik
 - d. Kolaborasi dengan ahli gizi untuk menentukan jumlah kalori dan jenis nutrisi yang dibutuhkan
 - e. Kolaborasi pemberian nutrisi enteral sedini mungkin, sebaiknya dimulai dalam 24 jam pasien masuk ICU (bisa dimulai dari cairan D5 kemudian susu, jika tidak ada retensi bisa dengan *mixer*)
 - f. Monitor kepatenan NGT sebelum pemberian dan lakukan aspirasi cairan lambung sebelum pemberian (jika sisa cairan lambung $\frac{1}{2}$ volume dari yang diberikan, kolaborasi dengan dokter untuk pemberian terapi prokinetik atau mengistirahatkan lambung

- dengan puasa atau hanya diberikan cairan glukosa saja dengan jumlah minimal)
- g. Apabila kalori tidak terpenuhi disarankan untuk memberikan nutrisi parenteral untuk mencapai target kalori
 - h. Nutrisi parenteral disarankan menggunakan akses CVC. Contoh cairan parenteral antara lain cairan yang mengandung glukosa, lipid, asam amino.

Evaluasi Keperawatan:

1. Target kalori 25 kkal/KgBB/hari
2. Mual menurun
3. Muntah menurun
4. Serum albumin meningkat
5. Bising usus membaik
6. Retensi NGT membaik

Manajemen Muskuloskeletal (B6: Bone)

Pengkajian Keperawatan:

Pasien TB paru yang dirawat di ICU bisa terjadi komplikasi dekubitus atau DVT karena adanya imobilisasi. Imobilisasi pasien ICU biasanya karena pasien yang tidak stabil hemodinamiknya, sehingga tidak bisa dilakukan mobilisasi berkala, dan perawatan yang lama dengan beberapa faktor risiko yang lain seperti malnutrisi, penyakit diabetes.

Gangguan termoregulasi hipotermi juga bisa ditemukan pada pasien TB Paru. Karena itu, kita harus selalu observasi jika ada hipotermi karena bisa mempengaruhi organ vital lainnya, misalnya sesak, nadi meningkat. Hal ini bisa memperburuk status pernapasan dan sirkulasi. Beberapa kemungkinan penyebab hipotermi karena proses infeksi atau bisa juga karena pasien mengalami dehidrasi.

Masalah Keperawatan:

Dari data yang ditemukan beberapa masalah keperawatan yang mungkin muncul berdasarkan Standar Diagnosa Keperawatan Indonesia :

1. Resiko Gangguan Integritas Kulit Jaringan

Implementasi Keperawatan:

1. Perawatan Integritas kulit
 - a. Identifikasi penyebab gangguan integritas kulit (perubahan sirkulasi, perubahan status nutrisi, penurunan kelembaban, suhu lingkungan, penurunan mobilitas)
 - b. Lakukan perubahan posisi tiap 2 jam jika tirah baring
 - c. Berikan perianal dengan air hangat terutama selama periode diare
 - d. Berikan *lotion* berkala
 - e. Gunakan kasur dekubitus jika ada
2. Pencegahan infeksi
 - a. Tingkatkan asupan nutrisi

RINGKASAN

Pemberian manajemen asuhan keperawatan pasien TB di *Intensive Care Unit* tidak hanya berfokus pada pengobatan TB saja, akan tetapi kita sebagai seorang perawat kritis harus dapat mengkaji dengan cepat dan tepat terhadap gangguan-gangguan yang terjadi sebagai respon terhadap penyakitnya, respons dari terapi yang telah diberikan, karena komplikasi-komplikasi dapat mengganggu fungsi dari organ tubuh yang lain yang mengancam jiwa, dan meningkatkan angka mortalitas pasien. Selain itu pemberian terapi TB mempunyai efek samping yang dapat mengganggu proses pengobatan. Oleh karena itu kita harus bisa memastikan bahwa OAT bisa diserap dengan baik oleh pasien dengan memperhatikan nutrisi dan imunitas selama perawatan di ICU, agar pengobatan maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Akaninye et al. 2018. *The Critically Ill Patient With Tuberculosis In Intensive Care: Clinical Presentations, Management And Infection Control*, Kepler University Hospital, Johannes Kepler University Linz, Altenbergerstrasse 69, 4040 Linz, Austria.
- Borgdorff M & Guy Marks. 2015. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, South Afrika: Cape Town.
- Buford Karen, Kimberly Hazelwood. 2012. *Standard Nurse Protocols For Tuberculosis (TB)*. Department of Public Health.
- Hagan Guy, and Nazhin Natani. 2013. *Tuberculosis on the Intensive Care Unit*. Department of Respiratory Medicine, Birmingham City Hospital, Dudley Road, West midlands, England, United Kingdom.

- Instalasi Rawat Intensif. 2019. *Laporan Tahunan Instalasi Rawat Intensif*. Surabaya: Rumah Sakit Universitas Ailangga
- International Council of Nurse. 2015. *TB Guidelines For Nurse in the Care and Control of Tuberculosis and Multi-drug Resistance Tuberculosis Thirth Edition*. Jean Marteau: Geneva (Switzerland).
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2010. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1778/MENKES/SK/XII/2010 Tentang Pedoman Penyelenggaraan Pelayanan Intensive Care Unit (ICU) di Rumah Sakit*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Repunlik Indonesia.
- Nancy A.Kenchel. 2019. *Tuberculosis: Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis*. American Association of Critical Care Nursing (AACN). Columbia.
- Tim Pokja SDKI DPP PPNI. 2018. *Standar Diagnosis Keperawatan Indonesia: Definisi dan Indikator Diagnostik*, Edisi 1. Jakarta: DPP PPNI.
- Tim Pokja SLKI DPP PPNI. 2018. *Standar Luatan Keperawatan Indonesia*, Edisi 1. Jakarta: DPP PPNI.
- Tim Pokja SIKI DPP PPNI. 2018. *Standar Intervensi Keperawatan Indonesia: Definisi dan Tindakan Keperawatan*, Edisi 1. Jakarta: DPP PPNI.
- York, N. L., & Kane, C. 2013. *Caring For The Critical Ill Patient With Tuberculosis*. *Dimensions of Critical Care Nursing*, 32 (1), 6-11. Bellarmine University.

Asuhan Kebidanan Pada Ibu Hamil dengan Tuberkulosis Paru

Evy Wulandari & Maria Ulfa

PENDAHULUAN

Asuhan antenatal merupakan asuhan kebidanan yang dilakukan pada ibu hamil untuk melakukan salah satu screening untuk memprediksi faktor-faktor risiko untuk memprediksi suatu penyakit. Di mana salah satu manfaat asuhan antenatal yakni mendeteksi dini komplikasi serta perawatan penyakit yang diderita ibu hamil (HIV, sifilis, tuberkulosis, Hepatitis, penyakit medis lain). Sesuai standar asuhan maka ibu hamil begitu diketahui hamil disarankan sedini mungkin segera melakukan kunjungan ANC (*ante natal care*). Esensi dari asuhan antenatal adalah pendidikan dan promosi kesehatan serta upaya deteksi, sehingga begitu ada kelainan segera diketemukan dan dilakukan upaya penatalaksanaan. Berdasarkan standar WHO, ibu hamil disarankan untuk melakukan kunjungan ANC minimal 4 kali selama kehamilan; dengan komposisi waktu kunjungan satu kali pada trimester I, satu kali pada trimester II, dan dua kali pada trimester III. Menurut standar pelayanan kebidanan, jadwal kunjungan ANC, adalah sebagai berikut; satu kali setiap bulan pada trimester I, satu kali setiap 2 minggu pada trimester II, dan satu kali setiap minggu pada tri semester 3 (Siti & Heni, 2016).

Angka prevalensi TB di Indonesia pada tahun 2016 adalah 391 per 100.000 penduduk, di mana hampir separuhnya adalah wanita pada usia

produktif dan sekitar 1–3% merupakan wanita hamil yang menderita TB. Selama kehamilan dapat terjadi transmisi basil TB ke janin, biasanya terjadi secara limfatik, hematogen atau secara langsung. Diagnosis klinis TB pada kehamilan lebih sulit karena gejala yang muncul seperti kelelahan, sesak napas, berkeringat, lemas, batuk, dan demam ringan mirip dengan gejala fisiologis kehamilan. Pengobatan TB pada kehamilan sama seperti wanita yang tidak hamil. Dalam pengobatan menggunakan OAT (obat antituberkulosis) seperti isoniazid, rifampisin, atau etambutol harus diperhatikan efek teratogenik pada janin. TB yang tidak diobati atau TB yang diobati terlambat dapat mengarah ke peningkatan morbiditas neonatal, berat lahir rendah, prematuritas, dan peningkatan komplikasi kehamilan, termasuk peningkatan morbiditas ibu, aborsi, perdarahan post-partum, komplikasi persalinan, dan pre-eklampsia (Amri & Merry, 2018).

TUBERKULOSIS PADA KEHAMILAN

Berbagai pendapat praktisi medis tentang tuberkulosis pada kehamilan hanya mencerminkan pentingnya kondisi Kesehatan Masyarakat. Ini paling baik digambarkan sebagai pedang bermata dua, salah satu bilahnya adalah efek dari tuberkulosis kehamilan dan pola pertumbuhan bayi baru lahir, sedangkan yang lainnya adalah efek kehamilan pada perkembangan tuberkulosis. Tuberkulosis tidak hanya menyumbang proporsi yang signifikan dari beban penyakit global, tetapi juga signifikan kontributor kematian ibu, dengan penyakitnya di antara tiga penyebab utama kematian di kalangan wanita usia 15–45 tahun. Insiden tuberkulosis pada kehamilan sebenarnya tidak tersedia di banyak negara karena banyak faktor perancu. Namun, kejadian tuberkulosis pada ibu hamil diperkirakan akan setinggi di populasi umum, dengan kemungkinan insiden yang lebih tinggi di negara berkembang (Loto & Awowole, 2012).

Angka prevalensi TB di Indonesia pada tahun 2016 adalah 391 per 100.000 penduduk, di mana hampir separuhnya adalah wanita pada usia produktif dan sekitar 1–3% merupakan wanita hamil yang menderita TB. Selama kehamilan dapat terjadi transmisi basil TB ke janin, biasanya terjadi secara limfatik, hematogen atau secara langsung. Diagnosis klinis TB pada kehamilan lebih sulit karena gejala yang muncul seperti kelelahan, sesak napas, berkeringat, lemas, batuk, dan demam ringan mirip dengan gejala fisiologis kehamilan (WHO, 2018). Pada kehamilan terdapat perubahan-perubahan pada sistem hormonal, imunologis, peredaran darah, dan

sistem pernapasan, seperti terdesaknya diafragma ke atas sehingga paru-paru terdorong ke atas oleh uterus yang gravid menyebabkan volume residu pernapasan berkurang. Pemakaian oksigen dalam kehamilan akan bertambah kira-kira 25% dibandingkan di luar kehamilan, apabila penyakitnya berat atau prosesnya luas dapat menyebabkan hipoksia sehingga hasil konsepsi juga ikut menderita. Dapat terjadi partus prematur atau kematian janin.

Efek Tuberkulosis pada Kehamilan mungkin dipengaruhi oleh banyak orang faktor, termasuk tingkat keparahan penyakit, seberapa lanjut kehamilan telah hilang pada saat diagnosis, kehadiran penyebaran di luar paru, dan koinfeksi HIV dan pengobatan dilembagakan. Prognosis terburuk dicatat pada wanita yang diagnosis penyakit lanjutnya dibuat pada masa nifas serta orang koinfeksi HIV. Kegagalan untuk mematuhi pengobatan juga memperburuk prognosis. Komplikasi kebidanan lain yang telah dilaporkan di wanita ini termasuk tingkat yang lebih tinggi dari aborsi spontan, kecil untuk tanggal uterus, dan penambahan berat badan suboptimal pada kehamilan. Lainnya termasuk persalinan prematur, kelahiran rendah berat badan dan peningkatan kematian neonatal. Diagnosis terlambat merupakan faktor independen, yang dapat meningkatkan morbiditas obstetrik sekitar empat kali lipat, sedangkan risiko persalinan prematur mungkin ditingkatkan sembilan kali lipat (Loto & Awowole, 2012).

Pengaruh tuberkulosis pada bayi dikarenakan bakteremia selama kehamilan dapat menyebabkan infeksi plasenta, sehingga janin pun dapat terinfeksi, walaupun ada, kejadian ini jarang tetapi fatal. Pada setengah kasus infeksi didapatkan penyebaran hematogen pada hati atau paru melalui vena umbilikalis, setengah kasus lagi infeksi pada bayi disebabkan aspirasi *secret* vagina yang terinfeksi selama proses persalinan (Loto & Awowole, 2012).

PENGARUH KEHAMILAN PADA TUBERKULOSIS PARU

Sejak zaman Hippokrates, adanya kehamilan dianggap menguntungkan pada pasien-pasien tuberkulosis paru, tetapi sejak pertengahan abad 19 pendapat berubah berlawanan. Kehamilan dianggap memperburuk penyakit tuberkulosis (Loto & Awowole, 2012). Wanita yang mengidap tuberkulosis paru dianjurkan untuk tidak hamil atau bila telah terjadi konsepsi maka dianjurkan untuk dilakukan aborsi. Tetapi saat ini, aborsi terapeutik jarang dilakukan kecuali atas indikasi komplikasi TB paru pada

kehamilan. Pada kenyataannya, terdapat perburukan penyakit sebesar 15–30% pada pasien yang tidak diobati. Tidak terdapat peningkatan reaktivasi pada pasien TB paru pada saat kehamilan. Jumlah reaktivasi berkisar antara 5–10% pada saat kehamilan atau pada saat tidak hamil. Beberapa penelitian sebelum era kemoterapi terhadap tuberkulosis menunjukkan, selama kehamilan perjalanan penyakit tuberkulosis paru relatif stabil, tetapi perjalanan penyakit menjadi progresif sejak \pm 6 minggu setelah melahirkan. Beberapa teori diajukan untuk menjelaskan fenomena ini antara lain faktor kadar estrogen yang meningkat pada bulan pertama kehamilan, kemudian tiba-tiba menurun segera setelah melahirkan. Di samping faktor lain yang memperburuk tuberkulosis paru pada masa nifas adalah trauma pada waktu melahirkan, kesibukan atau kelelahan ibu siang dan malam mengurus anak yang baru lahir dan faktor-faktor sosial ekonomi. Tidak selalu mudah untuk mengenali ibu hamil dengan tuberkulosis paru, apalagi penderita tidak menunjukkan gejala-gejala yang khas seperti badan kurus, batuk menahun atau hemoptoe. Tuberkulosis aktif tidak membaik atau memburuk dengan adanya kehamilan. Tetapi kehamilan bisa meningkatkan risiko tuberkulosis inaktif terutama pada post-partum. Reaktivasi tuberkulosis paru yang inaktif juga tidak mengalami peningkatan selama kehamilan.

Tuberkulosis dalam kehamilan mempunyai gejala klinis yang serupa dengan TB pada wanita yang tidak hamil dan diagnosis mungkin terlambat ditegakkan karena manifestasi yang tidak khas, tertutup oleh gejala-gejala dalam kehamilan. Sehingga penegakan diagnosa tuberkulosis dalam kehamilan merupakan suatu tantangan tersendiri. Penurunan berat badan pada TB tertutupi dengan berat badan normal karena kehamilan dan keluhan lainnya dihubungkan dengan kehamilan juga (Loto & Awowole, 2012).

PERAN BIDAN PADA IBU HAMIL DENGAN TUBERKULOSIS PARU

Menurut Undang-undang Kebidanan No.4 tahun 2019 Pelayanan Kebidanan adalah suatu bentuk pelayanan profesional yang merupakan bagian integral dari sistem pelayanan kesehatan yang diberikan oleh bidan secara mandiri, kolaborasi, dan/atau rujukan, yakni;

1. Pelayanan kebidanan primer merupakan pelayanan bidan yang sepenuhnya menjadi tanggung jawab bidan.

2. Pelayanan kebidanan kolaborasi merupakan layanan bidan sebagai anggota tim yang kegiatannya dilakukan secara bersama atau sebagai salah satu urutan proses kegiatan layanan.
3. Pelayanan kebidanan rujukan adalah layanan bidan dalam rangka rujukan ke sistem pelayanan yang lebih tinggi atau sebaliknya bidan menerima rujukan dari dukun, juga layanan horizontal maupun vertikal ke profesi kesehatan lain.

Peran dan tanggung jawab bidan dalam menjalankan asuhan kebidanan adalah berikut ini sebagaimana yang disampaikan oleh Siti& Heni (2016) sebagai berikut.

a. *Care Provider* (Pemberi Asuhan Kebidanan)

Seseorang yang mempunyai kemampuan memberikan asuhan kebidanan secara efektif, aman dan holistik dengan memperhatikan aspek budaya terhadap ibu hamil, bersalin, nifas dan menyusui, bayi baru lahir, balita, dan kesehatan reproduksi pada kondisi normal berdasarkan standar praktik kebidanan dan kode etik profesi.

b. *Community Leader* (penggerak masyarakat) dalam bidang kesehatan ibu dan anak

Seseorang yang mempunyai kemampuan menjadi penggerak dan pengelola masyarakat dalam upaya peningkatan kesehatan ibu dan anak dengan menggunakan prinsip *partnership* dan pemberdayaan masyarakat sesuai dengan kewenangan dan lingkup praktik bidan.

c. *Communicator* (komunikator)

Seseorang yang mempunyai kemampuan berkomunikasi secara efektif dengan perempuan, keluarga, masyarakat, sejawat, dan profesi lain dalam upaya peningkatan derajat kesehatan ibu dan anak.

d. *Decision Maker* (pengambil keputusan dalam asuhan kebidanan)

Seseorang yang mempunyai kemampuan mengambil keputusan klinik dalam asuhan kebidanan kepada individu, keluarga dan masyarakat dengan menggunakan prinsip *partnership*.

e. *Manager* (pengelola)

Seseorang yang mempunyai kemampuan mengelola klien dalam asuhan kebidanan dalam tugas secara mandiri, kolaborasi (*team*), dan rujukan dalam konteks asuhan kepada individu, keluarga, dan masyarakat.

Dalam memberikan asuhan kepada ibu hamil, bidan harus memberikan pelayanan secara komprehensif atau menyeluruh. Adapun lingkup asuhan kebidanan pada ibu hamil diuraikan oleh Siti & Heni (2016) sebagai berikut.

- a. Mengumpulkan data riwayat kesehatan dan kehamilan serta menganalisis tiap kunjungan/pemeriksaan ibu hamil.
- b. Melaksanakan pemeriksaan fisik secara sistematis dan lengkap.
- c. Melakukan penilaian pelvik, ukuran, dan struktur panggul.
- d. Menilai keadaan janin selama kehamilan termasuk denyut jantung janin dengan fetoskop/pinard dan gerakan janin dengan palpasi.
- e. Menghitung usia kehamilan dan hari perkiraan lahir (HPL).
- f. Mengkaji status nutrisi dan hubungan dengan pertumbuhan janin.
- g. Mengkaji kenaikan berat badan ibu dan hubungannya dengan komplikasi.
- h. Memberi penyuluhan tanda-tanda bahaya dan bagaimana menghubungi bidan.
- i. Melakukan penatalaksanaan kehamilan dengan anemia ringan, hiperemesis gravidarum tingkat I, abortus iminen dan preeklampsia ringan.
- j. Menjelaskan dan mendemonstrasikan cara mengurangi ketidaknyamanan kehamilan.
- k. Memberi Imunisasi TT bagi ibu hamil.
- l. Mengidentifikasi atau mendeteksi penyimpangan kehamilan normal dan penanganannya termasuk rujukan tepat pada: kurang gizi, pertumbuhan janin tidak adekuat, PEB dan hipertensi, perdarahan pervaginam, kehamilan ganda aterm, kematian janin, oedema yang signifikan, sakit kepala berat, gangguan pandangan, nyeri epigastrium karena hipertensi, KPSW, persangkaan polihidramnion, DM, kelainan kongenital, hasil laboratorium abnormal, kelainan letak janin, infeksi ibu hamil seperti infeksi menular seksual, vaginitis, dan infeksi saluran kencing.
- m. Memberikan bimbingan dan persiapan persalinan, kelahiran, serta menjadi orang tua.
- n. Bimbingan dan penyuluhan tentang perilaku kesehatan selama hamil seperti nutrisi, latihan, keamanan, dan kebiasaan merokok.
- o. Penggunaan secara aman jamu atau obat-obatan tradisional yang tersedia.

Peran bidan dalam menganjurkan ibu hamil untuk kunjungan ulang dan tindakan dalam membantu klien dalam mencegah TBC. Dalam tindakan pencegahan TBC seperti menggunakan masker dan menutup mulut saat batuk dan bersin hal ini berdasarkan Pudiastuti (2011) bahwa cara mencegah untuk tidak tertular TBC dengan tenaga kesehatan seperti bidan berperan dalam menginformasikan cara mencegah TBC. Tindakan pencegahan tuberkulosis meliputi upaya menghindari kontak dengan penderita, membuka jendela pagi hari, tindakan menjemur alat tidur secara rutin masih sangat kurang, memerhatikan PHBS, dan menutup mulut saat bersin dan batuk. Tindakan pencegahan yang dilakukan mencakup menghindari kontak dengan penderita tuberkulosis dengan cara tidak berada di dekat penderita, menghindari peralatan makan bekas penderita tuberkulosis, membuka jendela pagi hari agar sinar matahari masuk untuk membunuh *mycobacterium tuberculosis*, memperhatikan Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS) yaitu melakukan cuci tangan, mengonsumsi makanan bergizi, menjaga kesehatan lingkungan dan tidak merokok, serta melakukan vaksinasi BCG (Pudiastuti, 2011; Mumpuni, 2016).

Berdasarkan hasil penelitian Christiana *et al.* (2015;193) bahwa peran bidan dalam menganjurkan ibu hamil untuk melakukan pemeriksaan penyakit menular seperti TBC, HIV/AIDS secara lengkap diberikan kepada klien sampai klien paham dan memberikan izinnnya untuk melakukan pemeriksaan. Apabila peran bidan baik maka klien akan melakukan pemeriksaan atau pencegahan terhadap penyakit menular (Oktavia, 2017).

Peran bidan dalam promosi kesehatan bertujuan untuk membantu individu, keluarga, kelompok, atau masyarakat dalam meningkatkan tingkat pengetahuan tentang kondisi kesehatan di lingkungan, gejala penyakit, dan sembilan (9) tindakan yang diberikan sehingga terjadi perubahan perilaku setelah dilakukan pendidikan kesehatan (Mubarak, 2011).

ASUHAN KEBIDANAN PADA IBU HAMIL DENGAN TUBERKULOSIS PARU

Bidan merupakan salah satu tenaga kesehatan yang memiliki posisi penting dan strategis terutama dalam penurunan AKI dan AKB. Bidan memberikan pelayanan kebidanan yang berkesinambungan dan paripurna, berfokus pada aspek pencegahan, promosi dengan berlandaskan kemitraan, dan pemberdayaan masyarakat bersama-sama dengan tenaga kesehatan lainnya untuk senantiasa siap melayani siapa saja yang membutuhkannya. Untuk mewujudkan pelayanan

kebidanan yang berkualitas diperlukan adanya standar sebagai acuan bagi bidan dalam memberikan asuhan kepada klien di setiap tingkat fasilitas pelayanan kesehatan. Sehubungan dengan hal tersebut perlu adanya standar asuhan kebidanan yang ditetapkan oleh Menteri Kesehatan. Acuan standar asuhan kebidanan sampai dengan saat ini masih mengacu pada Keputusan Menteri Kesehatan No 938 Tahun 2007 tentang standar asuhan kebidanan

Sesuai Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 938/Menkes/SK/VIII/2007 tentang Standar Asuhan Kebidanan, Bidan memberikan asuhan kebidanan yang bersifat holistik, humanistik berdasarkan *evidence based* dengan pendekatan manajemen asuhan kebidanan, dan memperhatikan aspek fisik, psikologi, emosional, sosial budaya, spiritual, ekonomi, dan lingkungan yang dapat memengaruhi kesehatan reproduksi perempuan, meliputi upaya promotif, preventif, kuratif dan rehabilitatif sesuai kewenangannya dalam Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 28 Tahun 2017 tentang Izin dan Penyelenggaraan Praktik Bidan.

Berdasarkan Kemenkes Nomor HK.01.07/MENKES/320/2020 Asuhan Kebidanan adalah rangkaian kegiatan yang didasarkan pada proses pengambilan keputusan dan tindakan yang dilakukan oleh Bidan sesuai dengan wewenang dan ruang lingkup praktiknya berdasarkan ilmu dan kiat Kebidanan. Sedangkan Manajemen Asuhan Kebidanan adalah pendekatan yang digunakan Bidan dalam memberikan asuhan kebidanan mulai dari pengkajian, perumusan diagnosis kebidanan, perencanaan, implementasi, evaluasi dan pencatatan asuhan kebidanan (Kemenkes Nomor HK.01.07/MENKES/320/2020). Berikut manajemen asuhan kebidanan pada ibu hamil dengan tuberkulosis.

1. Pengkajian

Pengkajian adalah pengumpulan semua data yang akurat, relevan, dan lengkap dari semua sumber yang berkaitan dengan kondisi pasien/klien secara holistik meliputi biopsikososio, spiritual, dan kultural. Terdiri dari data subjektif (hasil anamnesis; biodata, keluhan utama, riwayat obstetri, riwayat kesehatan dan latar belakang sosial budaya) dan data objektif (hasil pemeriksaan fisik, psikologis dan pemeriksaan penunjang) (Permenkes Nomor HK.01.07/MENKES/320/2020).

Pengkajian terfokus pada ibu hamil dengan tuberkulosis paru dijelaskan sebagai berikut.

a. Data Subjektif

Data subjektif merupakan data hasil anamnesis meliputi biodata, keluhan utama, riwayat obstetri, riwayat kesehatan, dan latar belakang sosial budaya.

1) Biodata

Pada ibu hamil dengan tuberkulosis paru terjadi di kalangan wanita usia 15–45 tahun. kejadian tuberkulosis pada ibu hamil diperkirakan akan setinggi di populasi umum, dengan kemungkinan insiden yang lebih tinggi di negara berkembang (Loto & Awowole, 2012). Di Indonesia, kasus baru tuberkulosis hampir separuhnya adalah wanita dan menyerang sebagian besar wanita pada usia produktif. Kira-kira 1–3% dari semua wanita hamil menderita tuberkulosis.

2) Keluhan Utama

Gejala klinis yang terbanyak ditemukan adalah batuk kronis, batuk-batuk/batuk darah, demam, lemah lesu, nyeri dada, sesak napas, keringat malam, nafsu makan menurun, dan penurunan berat badan. Keluhan utama dari ibu hamil dapat ditemukan gejala yang muncul seperti kelelahan, sesak napas, berkeringat, lemas, batuk, dan demam ringan mirip dengan gejala fisiologis kehamilan sehingga diagnosis klinis TB pada kehamilan lebih sulit (WHO, 2020).

Gejala klinis tuberkulosis pada kehamilan berupa batuk (74%), penurunan berat badan (41%), demam (30%), nafsu makan menurun (30%), dan hemoptisis (19%). Sebagian besar tuberkulosis pada kehamilan sering kali tanpa gejala yang khas maka sekitar 30% ibu terdiagnosis tuberkulosis setelah bayi yang dilahirkan diketahui menderita tuberkulosis kongenital (Amri & Merry, 2018).

Keluhan penurunan berat badan pada TB tertutupi dengan berat badan normal karena kehamilan dan keluhan lainnya dihubungkan dengan kehamilan juga (Loto & Awowole, 2012).

3) Riwayat Obstetri/Kehamilan

Mengumpulkan data riwayat kesehatan dan kehamilan serta menganalisis tiap kunjungan/pemeriksaan ibu hamil. Selama kehamilan seorang wanita mengalami perubahan secara fisik seperti uterus akan membesar karena didalamnya telah tumbuh janin, tentunya dengan adanya perubahan tersebut keadaan kesehatan ibu akan berubah pula karena tubuh ibu dipersiapkan untuk mendukung perkembangan dari kehidupan yang baru dan untuk menyiapkan janin hidup di luar kandungan. Keadaan ini dapat diperberat dengan adanya status kesehatan yang buruk atau penyakit yang diderita ibu hamil (Siti & Heni, 2016).

Kehamilan bukanlah suatu faktor predisposisi terhadap timbulnya tuberkulosis pada seseorang ataupun faktor yang memengaruhi perjalanan dan manifestasi klinis penyakit tuberkulosis. Tuberkulosis pada kehamilan merupakan masalah tersendiri karena selain mengenai ibu, juga dapat menular pada janin yang dikandung dan berpengaruh buruk terhadap janin melalui berbagai macam cara terutama pada masa perinatal. Walaupun infeksi transplasental jarang, bayi memiliki risiko terinfeksi melalui kontak dengan ibu dengan tuberkulosis aktif (Amri & Merry, 2018).

4) Riwayat Kesehatan

Salah satu efektivitas *antenatal care* adalah mendeteksi dini komplikasi serta perawatan penyakit yang diderita ibu hamil (HIV, sifilis, tuberkulosis, Hepatitis, penyakit medis lain yang diderita (misal: hipertensi, diabetes, dan lain lain). Status kesehatan atau penyakit yang dialami ibu hamil dapat diperberat dengan adanya kehamilan, demikian juga sebaliknya bahwa kehamilan dapat berakibat buruk dikarenakan dengan adanya penyakit yang dialami oleh ibu hamil. Ibu hamil supaya berjalan normal hendaknya diusahakan tetap sehat, Anda sebagai seorang bidan supaya memperhatikan lebih cermat dan teliti kepada ibu hamil yang menderita penyakit untuk mengantisipasi komplikasi yang mungkin terjadi (Siti & Heni, 2016).

Tuberkulosis paru yang tidak diobati atau yang terlambat diobati dapat menyebabkan konsekuensi berat pada ibu dan anak. Wanita hamil dengan TB paru yang dirawat dengan tepat dapat mencegah terjadinya peningkatan komplikasi maternal atau neonatal. Sementara yang tidak diberikan pengobatan, TB dapat meningkatkan morbiditas neonatal, seperti berat lahir rendah, prematuritas, dan juga dapat meningkatkan empat kali lipat morbiditas ibu, seperti aborsi, perdarahan post-partum, kesulitan persalinan, dan preeclampsia (Amri & Merry, 2018).

5) Latar Belakang Sosial Budaya

Bidan perlu mengkaji faktor-faktor yang memengaruhi ibu hamil, membantu ibu hamil agar mereka mengerti bahwa kehamilannya dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain faktor fisik, faktor sosial, faktor lingkungan, sosial dan budaya

sehingga mereka dapat menghindari faktor yang merugikan kesehatan (Siti & Heni, 2016).

a) Lingkungan dan Kebersihan

Lingkungan perumahan padat dan kumuh akan memudahkan penularan TB. Ruangan dengan sirkulasi udara yang kurang baik dan tanpa cahaya matahari akan meningkatkan risiko penularan (Permenkes, 2016).

Faktor lingkungan memegang peranan penting dalam penularan TB, terutama lingkungan rumah yang tidak memenuhi syarat. Lingkungan rumah merupakan salah satu faktor yang memberikan pengaruh besar terhadap status kesehatan penghuninya (Oktavia, 2017).

Kebersihan badan mengurangi kemungkinan infeksi karena badan yang kotor banyak mengandung kuman (Siti & Heni, 2016).

b) Ekonomi

Aspek finansial dapat menjadi masalah jika misalnya ibu hamil yang suaminya belum bekerja, berhenti bekerja, atau dengan penghasilan kurang mungkin juga ibu harus tinggal di rumah kontrakan yang murah dan kumuh sehingga membuat ibu rentan terhadap penyakit. Untuk menghemat pengeluaran terkadang ibu hamil tersebut tidak dapat mengonsumsi makanan yang lebih bergizi yaitu kaya akan protein, kalsium atau mineral yang lain yang dibutuhkannya dan ibu juga harus bekerja untuk membantu perekonomian keluarga sehingga menyebabkan waktu istirahatnya berkurang, tidak ada waktu dan biaya untuk memeriksakan kehamilannya. Anda sebagai bidan juga harus memahami tentang peraturan jaminan kesehatan untuk ibu melahirkan sehingga kalau ada ibu hamil yang mengalami kesulitan biaya, Anda dapat membantu menjelaskan cara memperoleh jaminan kesehatan misalnya dengan Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Kesehatan (BPJS) (Siti & Heni, 2016).

c) Aktivitas dan Pola Sehari-hari

Pada ibu hamil dengan TB perlu dikaji tentang pola makan karena penderita TB paru pada gejala klinis mengalami penurunan nafsu makan (30%) (Amri & Merry, 2018).

b. Data Objektif

Data objektif merupakan data hasil pemeriksaan fisik, psikologis, dan pemeriksaan penunjang.

1) Pemeriksaan Terfokus pada Ibu Hamil dengan Tuberkulosis Paru

a) Tanda-tanda vital

Hasil pemeriksaan tanda-tanda vital pada pasien Tuberkulosis paru sering didapatkan peningkatan suhu tubuh secara signifikan, frekuensi napas, meningkatkan apabila disertai sesak napas, dan denyut nadi biasanya meningkat seiring dengan peningkatan suhu tubuh dan frekuensi pernapasan

b) Berat Badan

Pada ibu hamil dapat dikaji adanya penurunan berat badan, Keluhan Penurunan berat badan pada TB tertutupi dengan berat badan normal karena kehamilan dan keluhan lainnya dihubungkan dengan kehamilan juga (Loto & Awowole, 2012).

Gejala klinis tuberkulosis pada kehamilan berupa batuk (74%), penurunan berat badan (41%), demam (30%), nafsu makan menurun (30%), dan hemoptisis (19%). Sebagian besar tuberkulosis pada kehamilan sering kali tanpa gejala yang khas, maka sekitar 30% ibu terdiagnosis tuberkulosis setelah bayi yang dilahirkan diketahui menderita tuberkulosis kongenital (Amri & Merry, 2018).

Gejala klinis pada penderita tuberkulosis dan ODHA seringkali tidak spesifik. Gejala klinis yang sering ditemukan adalah demam dan penurunan berat badan yang signifikan (sekitar 10% atau lebih) dan gejala ekstra paru sesuai organ yang terkena misalnya TB pleura, TB perikardius, TB milier, dan TB meningitis. Pemeriksaan berat badan pada pasien tuberkulosis sangat penting untuk menentukan pengobatan TB yang penetapan dosis berdasarkan kelompok berat badan pasien (Permenkes, 2016).

c) Sistem Pernapasan

Pada ibu hamil dengan tuberkulosis paru dapat ditemukan pada pengkajian sistem pernapasan frekuensi napas meningkat, penggunaan otot bantu napas, suara napas ronkhi pada sisi yang sakit, batuk berdahak atau disertai darah, dan pada perkusi ditemukan hipersonor jika disertai

pneumothorax atau redup jika disertai dengan efusi pleura. Pemeriksaan fisik ditemukan suara napas tambahan berupa ronkhi basah, kasar, dan nyaring dari auskultasi (Amri & Merry, 2018).

Wanita hamil sering mengeluh sesak napas yang biasanya terjadi pada umur kehamilan 32 minggu lebih, hal ini disebabkan oleh karena uterus yang semakin membesar sehingga menekan usus dan mendorong ke atas menyebabkan tinggi diafragma bergeser 4 cm sehingga kurang leluasa bergerak. Kebutuhan oksigen wanita hamil meningkat sampai 20%, sehingga untuk memenuhi kebutuhan oksigen wanita hamil bernapas dalam. Peningkatan hormon estrogen pada kehamilan dapat mengakibatkan peningkatan vaskularisasi pada saluran pernapasan atas. Kapiler yang membesar dapat mengakibatkan edema dan hiperemia pada hidung, faring, laring, trakea, dan bronkus. Hal ini dapat menimbulkan sumbatan pada hidung dan sinus, hidung berdarah (epstaksis) dan perubahan suara pada ibu hamil (Siti & Heni, 2016).

Metode skrining TB paru berbasis gejala untuk ibu hamil adalah sub optimal dan perlu pemeriksaan lebih lanjut, hal ini disebabkan karena beberapa gejala yang muncul dikaburkan oleh perubahan fisiologis selama kehamilan (Amri & Merry, 2018).

d) Sistem Perkemihan

Pada penderita tuberkulosis paru yang mengonsumsi obat OAT dapat dikaji warna urine berubah kemerahan karena efek samping OAT (Permenkes, 2016).

2) Pengkajian Psikologis

Sesuai Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 938/Menkes/SK/VIII/2007 tentang Standar Asuhan Kebidanan, Bidan memberikan asuhan kebidanan yang bersifat holistik, humanistik berdasarkan *evidence based* dengan pendekatan manajemen asuhan kebidanan, dan memperhatikan aspek fisik, psikologi, emosional, sosial budaya, spiritual, ekonomi, dan lingkungan yang dapat memengaruhi kesehatan reproduksi perempuan, meliputi upaya promotif, preventif, kuratif dan rehabilitatif sesuai kewenangannya dalam Peraturan

Menteri Kesehatan Nomor 28 Tahun 2017 tentang Izin dan Penyelenggaraan Praktik Bidan (Permenkes Nomor HK.01.07/MENKES/320/2020)

Psikologis ibu hamil dengan tuberkulosis paru sangat penting, dikarenakan tujuan asuhan kehamilan yang harus diupayakan oleh bidan melalui asuhan antenatal yang efektif; adalah mempromosikan dan menjaga kesehatan fisik mental sosial ibu dan bayi dengan pendidikan kesehatan, gizi, kebersihan diri, dan proses kelahiran bayi. Di dalamnya juga harus dilakukan deteksi abnormalitas atau komplikasi dan penatalaksanaan komplikasi medis, bedah, atau obstetri selama kehamilan. Pada asuhan kehamilan juga dikembangkan persiapan persalinan serta kesiapan menghadapi komplikasi, membantu menyiapkan ibu untuk menyusui dengan sukses, menjalankan nifas normal dan merawat anak secara fisik, psikologis dan sosial dan mempersiapkan rujukan apabila diperlukan (Siti dan Heni, 2016).

3) Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang untuk penegakan tuberkulosis berdasarkan Permenkes (2016) sebagai berikut.

- a. Tes tuberkulin positif.
- b. Tes IGRA positif.
- c. Pemeriksaan dahak mikroskopis ditemukan gambaran basil tahan asam (BTA) positif.
- d. Pemeriksaan *x-ray* dada biasanya menunjukkan adanya lesi pada di segmen apikal dan posterior lobus atas atau di segmen superior lobus bawah.

2. Perumusan Diagnosis Kebidanan dan atau Masalah Kebidanan

Sesuai Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 938/Menkes/SK/VIII/2007 tentang Standar Asuhan Kebidanan, bidan menganalisis data yang diperoleh pada pengkajian, menginteprestasikannya secara akurat dan logis untuk menegakkan diagnosis dan masalah kebidanan yang tepat (Kemenkes, 2007).

Diagnosis Kebidanan adalah kesimpulan hasil analisis data yang diperoleh dari pengkajian secara akurat dan logis yang dapat diselesaikan dengan asuhan kebidanan secara mandiri, kolaborasi dan rujukan (Kemenkes Nomor HK.01.07/MENKES/320/2020).

Masalah adalah informasi yang didapatkan dari klien dan keluarga atau profesi kesehatan lain yang menjadi acuan dalam melakukan penelusuran melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang (Kemenkes Nomor HK.01.07/MENKES/320/2020).

PENATALAKSANAAN (PERENCANAAN, IMPLEMENTASI DAN EVALUASI)

Tujuan asuhan kehamilan yang harus diupayakan oleh bidan melalui asuhan antenatal yang efektif; adalah mempromosikan dan menjaga kesehatan fisik mental sosial ibu dan bayi dengan pendidikan kesehatan, gizi, kebersihan diri, dan proses kelahiran bayi. Di dalamnya juga harus dilakukan deteksi abnormalitas atau komplikasi dan penatalaksanaan komplikasi medis, bedah, atau obstetri selama kehamilan. Pada asuhan kehamilan juga dikembangkan persiapan persalinan serta kesiapan menghadapi komplikasi, membantu menyiapkan ibu untuk menyusui dengan sukses, menjalankan nifas normal dan merawat anak secara fisik, psikologis dan sosial dan mempersiapkan rujukan apabila diperlukan (Siti & Heni, 2016).

Penatalaksanaan adalah mencatat seluruh perencanaan & penatalaksanaan yang sudah dilakukan seperti tindakan antisipasi, tindakan segera, tindakan secara komprehensif, penyuluhan, dukungan, kolaborasi, evaluasi/*follow-up*, dan rujukan (Kemenkes, 2007).

Penatalaksanaan yang dapat diberikan oleh bidan diuraikan sebagai berikut.

1. Berdasarkan standar WHO, ibu hamil disarankan untuk melakukan kunjungan ANC minimal 4 kali selama kehamilan; dengan komposisi waktu kunjungan satu kali pada trimester I, satu kali pada trimester II, dan dua kali pada trimester III. Menurut standar pelayanan kebidanan, jadwal kunjungan ANC adalah sebagai berikut; satu kali setiap bulan pada trimester I, satu kali setiap 2 minggu pada trimester II, dan satu kali setiap minggu pada tri semester 3 (Siti & Heni, 2016).
2. Peran bidan dalam promosi kesehatan bertujuan untuk membantu individu, keluarga, kelompok, atau masyarakat dalam meningkatkan tingkat pengetahuan tentang kondisi kesehatan di lingkungan, gejala penyakit dan tindakan yang diberikan sehingga terjadi perubahan perilaku setelah dilakukan pendidikan kesehatan (Mubarak, 2011).

Bidan dapat memberikan konseling, edukasi, dan informasi (KIE) terkait beberapa hal berikut.

- a. Peran bidan dalam menganjurkan ibu hamil untuk kunjungan ulang dan Tindakan dalam membantu klien dalam mencegah TBC. Dalam tindakan pencegahan TBC seperti menggunakan masker dan menutup mulut saat batuk dan bersin hal ini berdasarkan Pudiastuti (2011).
- b. Tindakan pencegahan tuberkulosis meliputi upaya menghindari kontak dengan penderita, membuka jendela pagi hari, tindakan menjemur alat tidur secara rutin masih sangat kurang, memerhatikan PHBS, dan menutup mulut saat bersin dan batuk (Eka, 2017).
- c. Tindakan pencegahan yang dilakukan mencakup menghindari kontak dengan penderita tuberkulosis dengan cara tidak berada di dekat penderita, menghindari peralatan makan bekas penderita tuberkulosis, membuka jendela pagi hari agar sinar matahari masuk untuk membunuh mycobacterium tuberculosis, memperhatikan Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS) yaitu melakukan cuci tangan, mengonsumsi makanan bergizi, menjaga kesehatan lingkungan dan tidak merokok, serta melakukan vaksinasi BCG (Pudiastuti, 2011; Mumpuni, 2016).
- d. KIE tentang ketaatan dan kepatuhan dalam pengobatan TB selama hamil dan menjelaskan efek samping selama pengobatan sesuai tata laksana dalam Permenkes No.67 Tahun 2016.
- e. KIE tentang kebutuhan nutrisi ibu hamil terutama dengan tuberkulosis paru. Untuk mengakomodasi perubahan yang terjadi selama masa hamil, banyak diperlukan zat gizi dalam jumlah yang lebih besar dari pada sebelum hamil (Siti & Heni, 2016).
- f. KIE tentang pentingnya kebersihan, Kebersihan badan mengurangi kemungkinan infeksi karena badan yang kotor banyak mengandung kuman (Siti & Heni, 2016).
- g. KIE tentang pentingnya mobilisasi dan *body* mekanik. Mobilisasi adalah kemampuan seseorang untuk bergerak secara bebas, mudah dan teratur dan mempunyai tujuan dalam rangka pemenuhan kebutuhan hidup sehat. Manfaat mobilisasi adalah sirkulasi darah menjadi baik, nafsu makan bertambah, pencernaan lebih baik, dan tidur lebih nyenyak. Gerak badan yang melelahkan, gerak badan yang mengentak atau tiba-tiba dilarang untuk dilakukan. Dianjurkan berjalan-jalan pagi hari dalam udara yang bersih, masih segar,

- gerak badan di tempat: berdiri-jongkok, terlentang kaki diangkat, terlentang perut diangkat, dan melatih pernapasan. Latihan: normal tidak berlebihan dan istirahat bila lelah (Siti & Heni, 2016).
- h. KIE tentang pentingnya pengaturan istirahat dan tidur. Istirahat/tidur dan bersantai sangat penting bagi wanita hamil dan menyusui. Jadwal ini harus diperhatikan dengan baik karena istirahat dan tidur secara teratur dapat meningkatkan \approx Asuhan Kebidanan Kehamilan \approx 59 kesehatan jasmani dan rohani untuk kepentingan perkembangan dan pertumbuhan janin dan juga membantu wanita tetap kuat dan mencegah penyakit, juga dapat mencegah keguguran, tekanan darah tinggi, bayi sakit, dan masalah-masalah lain (Siti & Heni, 2016).
3. Bidan dapat melakukan pengawasan dan pemantauan kepatuhan dan kemajuan pengobatan TB sesuai Permenkes No. 67 tahun 2016, dengan yang dilakukan melalui kegiatan tata laksana kasus untuk memutus mata rantai penularan dan/atau pengobatan pasien. Tata laksana kasus sebagaimana dimaksud terdiri atas:
 - a. pengobatan dan penanganan efek samping di fasilitas pelayanan kesehatan;
 - b. pengawasan kepatuhan menelan obat;
 - c. pemantauan kemajuan pengobatan dan hasil pengobatan; dan/atau
 - d. pelacakan kasus mangkir.
 4. Bidan dapat memberikan dukungan kepada ibu hamil dengan tuberkulosis serta mengajak suami, keluarga dan masyarakat dalam mendukung dan memantau pengobatan ibu hamil dengan tuberkulosis. Suami adalah orang yang terdekat dari istri. Dukungan dari suami selama hamil sangat diperlukan untuk kesiapan ibu hamil. Kehamilan merupakan peristiwa penting yang menuntut peran dari seluruh anggota keluarga sehingga dukungan keluarga juga sangat dibutuhkan oleh ibu hamil (Siti & Heni, 2016). Peran masyarakat juga sangat penting dalam pengobatan pasien TB yaitu memastikan pasien mendapatkan pengobatan sesuai standar dan memantau pengobatan sampai sembuh (Permenkes, 2016).
 5. Bidan dapat menganjurkan kunjungan ulang. Selama kehamilan waktu yang tersisa setelah pemeriksaan pertama, ibu hamil diharapkan datang periksa ke klinik atau fasilitas kesehatan. Jadwal pemeriksaan kehamilan diatur seperti; pada saat usia kehamilan 28 minggu, pemeriksaan dilakukan 4 minggu sekali; setelah memasuki usia kehamilan 28

minggu sampai 36 minggu, pemeriksaan 2 minggu sekali; dan setelah usia kehamilan 36 minggu sampai melahirkan pemeriksaan semakin intensif yaitu satu minggu sekali. Apabila terdapat komplikasi, kelainan maka diharapkan segera datang periksa dan tidak menunggu jadwal pemeriksaan berikutnya (Siti & Heni, 2016). Terutama pada ibu hamil dengan tuberkulosis diharapkan ibu dapat teratur melakukan antenatal dan teratur dalam pengobatannya.

6. Pada penanggulangan ibu hamil dengan tuberkulosis paru bidan dapat melakukan kolaborasi dengan berbagai pihak baik lintas sektor dan interprofesional untuk pengawasan dan optimalkan pengobatan program nasional penanggulangan TBC.

Melakukan kolaborasi secara efektif dengan komunitas, organisasi, dan sektor-sektor lain (Kemenkes, 2020). Penyelenggaraan penanggulangan TB perlu didukung dengan upaya mengembangkan dan memperkuat mekanisme koordinasi, serta kemitraan antara pengelola program TB dengan instansi pemerintah lintas sektor dan lintas program, para pemangku kepentingan, penyedia layanan, organisasi kemasyarakatan, asuransi kesehatan, baik di pusat, provinsi maupun kabupaten/kota (Permenkes, 2016).

Pelayanan kebidanan kolaborasi merupakan layanan bidan sebagai anggota tim yang kegiatannya dilakukan secara bersama atau sebagai salah satu urutan proses kegiatan layanan (Siti & Heni, 2016).

Membangun kerja sama dan kolaborasi (*interprofessional collaboration*) (Kemenkes, 2020). Bidan dapat berkolaborasi dengan interprofesional seperti ahli gizi, dokter spesialis kandungan, dan dokter spesialis paru dalam keberhasilan pengobatan tuberkulosis

7. Bidan dapat melakukan rujukan pada ibu hamil dengan tuberkulosis sesuai dengan kewenangan dan kompetensi. Bidan dapat merujuk ke fasilitas kesehatan yang lebih tinggi serta mencatat dan melaporkan surveilans TB.

Tujuan asuhan kehamilan adalah menjalin hubungan yang positif antara ibu hamil dan janin, mempromosikan dan menjaga kesehatan ibu dan janin, mendeteksi abnormalitas atau komplikasi, mengembangkan persiapan persalinan serta kesiapan menghadapi komplikasi, membantu menyiapkan nifas dan menyusui, dan mempersiapkan rujukan apabila diperlukan. Pelayanan kebidanan rujukan adalah layanan bidan dalam rangka rujukan ke sistem pelayanan yang lebih tinggi atau sebaliknya bidan menerima rujukan dari dukun, juga layanan horizontal maupun vertikal ke profesi kesehatan lain (Siti & Heni, 2016).

Rujukan merupakan salah satu indikator keberhasilan dalam program penanggulangan Tuberkulosis, baik rujukan pencatatan dan pelaporan ataupun rujukan fasilitas kesehatan. Program penanggulangan TB merupakan kegiatan memperkuat koordinasi, jejaring kerja dan kemitraan, harus mencakup semua aspek penanggulangan TB termasuk sistem rujukan (Permenkes, 2016).

8. Bidan dapat melakukan evaluasi respons pengobatan pada ibu hamil dengan tuberkulosis dalam pengobatan. Jika tidak merespons baik dengan pengobatan adekuat, evaluasi ulang diagnosis TB, dan adanya komorbiditas atau rujuk. Serta evaluasi baik dari segi pencatatan dan pelaporan ataupun rujukan program penanggulangan TB (Permenkes, 2016).

RINGKASAN

Asuhan antenatal/ asuhan pada ibu hamil atau yang dikenal antenatal care merupakan prosedur rutin yang dilakukan oleh bidan dalam membina suatu hubungan dalam proses pelayanan pada ibu hamil hingga persiapan persalinannya. Dengan memberikan asuhan antenatal yang baik akan menjadi salah satu tiang penyangga dalam *safe motherhood* dalam usaha menurunkan angka kesakitan dan kematian ibu dan perinatal. Asuhan antenatal adalah melakukan *screening* untuk memprediksi faktor-faktor risiko untuk memprediksi suatu penyakit, termasuk tuberkulosis paru.

Tuberkulosis pada kehamilan merupakan masalah tersendiri karena selain mengenai ibu, juga dapat menular pada janin yang dikandung dan berpengaruh buruk terhadap janin melalui berbagai macam cara terutama pada masa perinatal. Keterlambatan diagnosis tuberkulosis pada neonatus sering terjadi karena keterlambatan diagnosis tuberkulosis pada ibu. Oleh karena itu, riwayat perjalanan penyakit ibu hamil sangat penting diketahui untuk mencegah keterlambatan diagnosis.

Peran bidan dalam *antenatal care* akan meningkatkan tindakan pencegahan tuberkulosis pada ibu hamil. Bidan diharapkan dapat mengoptimalkan perannya sebagai fasilitator dalam program pencegahan TBC pada ibu hamil saat antenatal sehingga dapat menekan angka kejadian tuberkulosis pada ibu hamil. Sangat penting untuk dapat mendiagnosis adanya infeksi TB secara dini pada wanita hamil. TB pada wanita hamil dan tidak hamil memiliki prognosis yang tidak berbeda bahkan sama. Hasil yang lebih baik didapatkan jika wanita itu diketahui menderita TB sebelum masa kehamilannya.

DAFTAR PUSTAKA

- CDC. 2013. *Core Curriculum on Tuberculosis : What the Clinician Should Know*. Diakses dari: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/index.htm>
- Kementerian Kesehatan RI. 2017. *Modul Pelatihan Penanggulangan Tuberculosis Bagi Petugas Kesehatan di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama Materi Inti 2 Pengobatan Pasien Tuberculosis*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Jakarta.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberculosis (2016). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 938/MENKES/VII/2007 tentang Standar Profesi Bidan. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/320/2020 tentang Standar Profesi Bidan. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Mubarak WI, 2011. *Promosi Kesehatan Untuk Kebidanan*. Jakarta: Salemba Medika
- Mumpuni, Y. & Lestari, W. 2016. *Cekal (Cegah & Tangkal) Sampai Tuntas TBC*. Yogyakarta: Andi Offset.
- Oktavia, E. 2017. *Peran Bidan Dalam Antenatal Care Meningkatkan Tindakan Pencegahan Tuberculosis Pada Ibu Hamil*. Skripsi thesis, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta.
- Loto, O. M., & Awowole, I. (2012). *Tuberculosis in Pregnancy: A Review*. *Journal of Pregnancy*, 2012, 1–7. doi:10.1155/2012/379271. Bisa diakses di: <https://www.researchgate.net/publication/51844755>
- Pudiastuti, R.D. 2011. *Waspada! Penyakit Pada Anak*. Jakarta: Penerbit Indeks.
- Republik Indonesia. Undang-Undang Kebidanan tentang Kebidanan. *Undang-undang Nomor 4 Tahun 2019*.
- Supriyantoro. 2012. *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Tuberculosis di Fasilitas Pelayanan Kesehatan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI Direktorat Bina Upaya Kesehatan.
- Tyastuti, S. & Wahyuningsih, H.P. 2016. *Modul Bahan Ajar Cetak Kebidanan-Asuhan Kebidanan Kehamilan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI . Pusat Pendidikan Sumber Daya Kesehatan.
- World Health Organisation (WHO). 2020. *Global Tuberculosis Report 2020*. Diakses dari: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
- Yusuf, A. & Sari, M.I. 2018. *Penatalaksanaan Kehamilan dengan Tuberculosis Paru*. *J Agromedicine Unila*, 5(2).

Tuberkulosis Paru dan Menyusui

Frida Syamsiana & Berinda Januarti Punjungalun Putri

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang menjadi tantangan global. Tuberkulosis adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Indonesia merupakan salah satu negara yang mempunyai beban tuberkulosis yang terbesar di antara 8 negara, yaitu India (27%), China (9%), Indonesia (8%), Filipina (6%), Pakistan (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%), dan Afrika Selatan (3%). Masih terdapat tantangan yang perlu menjadi perhatian yaitu meningkatnya kasus TB-MDR, TB-HIV, TB dengan diabetes melitus, TB pada anak, dan masyarakat rentan lainnya. Hal ini mendorong pengendalian tuberkulosis nasional terus melakukan intensifikasi, akselerasi, ekstensifikasi dan inovasi program. Secara global kasus baru tuberkulosis sebesar 6,4 juta, setara dengan 64% dari insiden tuberkulosis (10,0 juta). Tuberkulosis tetap menjadi 10 penyebab kematian tertinggi di dunia dan kematian tuberkulosis secara global diperkirakan 1,3 juta pasien (WHO, 2018).

Angka prevalensi TB di Indonesia pada tahun 2016 adalah 391 per 100.000 penduduk, di mana hampir separuhnya adalah wanita pada usia produktif dan sekitar 1–3% merupakan wanita hamil yang menderita TB. Selama kehamilan dapat terjadi transmisi basil TB ke janin, biasanya terjadi secara limfatik, hematogen, atau secara langsung. Diagnosis klinis TB pada

kehamilan lebih sulit karena gejala yang muncul seperti kelelahan, sesak napas, berkeringat, lemas, batuk, dan demam ringan mirip dengan gejala fisiologis kehamilan (WHO, 2018).

DEFINISI IBU MENYUSUI

Menyusui merupakan proses pemberian Air Susu Ibu (ASI) kepada bayi, di mana bayi mempunyai refleks mengisap untuk mendapatkan dan menelan ASI. Menurut Roesli (2008), menyatakan bahwa menyusui merupakan proses alamiah yang keberhasilannya tidak diperlukan alat-alat khusus dan biaya yang sangat mahal, tetapi membutuhkan kesabaran, waktu, dan pengetahuan tentang menyusui serta dukungan dari lingkungan keluarga terutama suami selain itu menyusui adalah pemberian sangat berharga yang diberikan seorang ibu pada bayinya. Menyusui adalah cara yang optimal dalam memberikan nutrisi dan mengasuh bayi, dan dengan penambahan makanan pelengkap pada paruh kedua tahun pertama, kebutuhan nutrisi, imunologi, dan psikososial dapat terpenuhi hingga tahun kedua dan tahun-tahun berikutnya (Varney, 2007).

Secara ilmu bahasa menyusui adalah memberikan air susu untuk diminum kepada bayi, dan sebagainya dari buah dada, hal tertuang dalam kamus besar Bahasa Indonesia (2020). Pengertian lain juga dijelaskan oleh Astuti (2013), menyusui merupakan proses alamiah manusia dalam mempertahankan dan melanjutkan kelangsungan hidup keturunannya. Perkembangan zaman membawa perubahan bagi kehidupan manusia dengan bertambahnya ilmu pengetahuan dan teknologi yang semakin pesat membuat pengetahuan manusia mengetahui pentingnya ASI bagi kehidupan bayi (Astuti, 2013).

IBU MENYUSUI DENGAN PENYAKIT TUBERKULOSIS

Pada prinsipnya pengobatan TB pada ibu menyusui tidak berbeda dengan pengobatan pada umumnya. Semua jenis OAT Lini 1 aman untuk ibu menyusui. Seorang ibu menyusui yang menderita TB harus mendapat paduan OAT secara adekuat. Pemberian OAT yang tepat merupakan cara terbaik untuk mencegah penularan kuman TB kepada bayinya. Ibu dan bayi tidak perlu dipisahkan dan bayi tersebut dapat terus diberikan ASI. Pengobatan pencegahan dengan INH diberikan kepada bayi tersebut sesuai dengan berat badannya (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Ibu menyusui tidak boleh berkecil hati, bagi wanita yang sedang dirawat dengan obat antituberkulosis lini pertama karena konsentrasi obat-obatan ini dalam ASI terlalu kecil untuk menghasilkan toksisitas pada bayi baru lahir yang menyusui. Untuk alasan yang sama, obat dalam ASI bukan pengobatan yang efektif untuk penyakit TB atau infeksi TB laten pada bayi yang menyusui. Wanita menyusui yang menggunakan INH juga harus mengonsumsi suplemen piridoksin (vitamin B6) (Centers for Disease Control and Prevention, 2016).

Kondisi ibu dengan tuberkulosis masih dapat melanjutkan menyusui, walaupun mungkin terdapat masalah kesehatan yang menjadi perhatian ibu dan bayi harus diterapi sesuai dengan pedoman tuberkulosis nasional (WHO, 2009).

KELUHAN DAN HASIL ANAMNESIS

Keluhan yang disampaikan pasien, serta wawancara rinci berdasar keluhan pasien.

Pemeriksaan klinis berdasarkan gejala dan tanda TB yang meliputi uraian berikut ini.

1. Gejala utama pasien TB paru adalah batuk berdahak selama 2 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, batuk darah, sesak napas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, dan demam meriang lebih dari satu bulan.
2. Gejala-gejala tersebut diatas dapat dijumpai pula pada penyakit paru selain TB, seperti bronkiektasis, bronkitis kronis, asma, kanker paru, dan lain-lain. Mengingat prevalensi TB di Indonesia saat ini masih tinggi, maka setiap orang yang datang ke Fasilitas Layanan Kesehatan dengan gejala tersebut di atas, dianggap sebagai seorang terduga pasien TB, dan perlu dilakukan pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung.
3. Selain gejala tersebut, perlu dipertimbangkan pemeriksaan pada orang dengan faktor risiko, seperti kontak erat dengan pasien TB, tinggal di daerah padat penduduk, wilayah kumuh, daerah pengungsian, dan orang yang bekerja dengan bahan kimia yang berisiko menimbulkan paparan infeksi paru (Permenkes, 2016).

PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Pemeriksaan Bakteriologi

Pemeriksaan dahak mikroskopis langsung

Pemeriksaan dahak untuk penegakan diagnosis dilakukan dengan mengumpulkan 2 contoh uji dahak yang dikumpulkan berupa dahak Sewaktu-Pagi (SP):

1. S (Sewaktu) : dahak ditampung di fasilitas layanan kesehatan
2. P (Pagi) : dahak ditampung pada pagi segera setelah bangun tidur, dapat dilakukan di rumah pasien atau di bangsal rawat inap jika pasien menjalani rawat inap.

Pemeriksaan tes cepat molekuler (TCM)

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

Pemeriksaan biakan

Pemeriksaan biakan dapat dilakukan dengan media padat (*lowenstein-jensen*) dan media cair (*mycobacteria growth indicator tube*) untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*). Pemeriksaan tersebut di atas dilakukan di sarana laboratorium yang terpantau mutunya.

Pemeriksaan Penunjang Lainnya

Berikut adalah pemeriksaan penunjang lainnya selain yang telah disebutkan sebelumnya.

1. Pemeriksaan foto toraks.
2. Pemeriksaan histopatologi pada kasus yang dicurigai TB ekstra paru.
3. Pemeriksaan uji kepekaan obat
Uji kepekaan obat bertujuan untuk menentukan ada tidaknya resistansi *M.tb* terhadap OAT. Uji kepekaan obat tersebut harus dilakukan di laboratorium yang telah lulus uji pemantapan mutu/*quality assurance* (QA), dan mendapatkan sertifikat nasional maupun internasional (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

PENCEGAHAN PENULARAN PADA BAYI

1. Jangan pisahkan anak-anak dari ibunya, kecuali ibu sakit sangat parah.
2. Apabila ibu dahak negatif, segera bayi diberikan BCG.
3. Apabila dahak sediaan langsung ibu positif selama kehamilan, atau tetap demikian saat melahirkan maka kolaborasi dengan dokter spesialis paru (Tjandra, 2002).

ASUHAN KEBIDANAN

Manajemen Asuhan Kebidanan adalah pendekatan dan kerangka pikir yang digunakan oleh bidan dalam menerapkan metode pemecahan masalah secara sistematis mulai dari pengumpulan data, analisa data, diagnosis kebidanan, perencanaan, pelaksanaan, dan evaluasi. Asuhan kebidanan adalah proses pengambilan keputusan dan tindakan yang dilakukan oleh bidan sesuai dengan wewenang dan ruang lingkup praktiknya berdasarkan ilmu dan kiat kebidanan (Kemenkes, 2007).

Penerapan Manajemen Kebidanan menurut Varney, meliputi langkah-langkah berikut ini.

Langkah 1. Pengkajian (Pengumpulan data dasar)

1. Data Subjektif
 - a. Biodata yang mencakup identitas pasien.
 - 1) Nama: nama jelas dan lengkap agar tidak salah dalam memberikan penanganan.
 - 2) Umur: wanita berumur 21–35 tahun lebih sering menderita bendungan ASI, hal tersebut dikarenakan pada wanita berumur 21–35 tahun merupakan masa reproduksi yang sangat rentan dengan masalah menyusui (Annisa, 2005). Penyakit tuberkulosis dapat menyerang manusia mulai dari usia anak sampai dewasa dengan perbandingan yang hampir sama antara laki-laki dan perempuan.
 - 3) Agama: untuk membimbing dan mengarahkan pasien tersebut agar dapat berdoa untuk kesembuhannya.
 - 4) Pendidikan: pendidikan dapat diketahui sejauh mana bidan dapat memberikan konseling sesuai dengan pendidikan.

- 5) Suku/bangsa: ditanyakan karena berpengaruh pada adat istiadat atau kebiasaan sehari-hari pasien.
 - 6) Pekerjaan: bekerja penuh waktu di luar rumah berkaitan dengan kekurangan waktu untuk pengeluaran ASI yang adekuat sehingga terjadi peningkatan risiko bendungan ASI.
 - 7) Alamat: penderita TB banyak ditemukan pada pasien yang tinggal di daerah dengan tingkat kepadatan tinggi sehingga masuknya cahaya matahari ke dalam rumah sangat minim (Somantri, 2012).
- b. Keluhan utama
Ibu tetap ingin menyusui bayi. Batuk berdahak bercampur darah, batuk darah, sesak napas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, dan demam meriang lebih dari satu bulan (Permenkes, 2016).
 - c. Riwayat kesehatan (Ibu menderita penyakit TBC paru)
Pada riwayat kesehatan dahulu biasanya keadaan atau penyakit yang pernah diderita antara lain ISPA (infeksi saluran pernapasan atas), *efusi pleura*, dan tuberkulosis paru yang kembali aktif (Black, 2014).
 - d. Riwayat perkawinan
Yang perlu dikaji adalah berapa kali menikah, status menikah sah atau tidak, karena bila melahirkan tanpa status yang jelas akan berkaitan dengan psikologis. Ibu bisa saja tidak peduli dengan bayinya dan tidak mau menyusui bayinya (Ambarwati, 2009).
 - e. Riwayat Obstetrik
Pada persalinan normal terjadi kehilangan darah sekitar 200–500 ml sehingga dapat menimbulkan anemia (Bobak *et al.*, 2005). Pada persalinan sesar tetap bisa memberikan ASI pada bayinya. Ada beberapa keadaan yang dapat memengaruhi ASI: pengaruh pembiusan saat operasi dan psikologi ibu. Hal yang perlu diperhatikan pada kondisi ini adalah segera mungkin untuk dapat menyusui (inisiasi menyusui dini), cari posisi yang nyaman untuk menyusui seperti *lying flat on your back*, *clutch (football) hold*, *side lying*, *cross cradle (transition) hold*, dan dukungan dari keluarga (Bahiyatun, 2009). Pada riwayat obstetrik dikaji untuk mengetahui tentang jumlah persalinan dan informasi perihal ibu pernah abortus atau tidak (Ambarwati, 2009).
 - f. Kontrasepsi (Keluarga berencana)
Jenis kontrasepsi yang aman digunakan untuk ibu menyusui sebagai berikut.

- 1) Metode *Amenore* Laktasi (MAL)
Kontrasepsi yang mengandalkan pemberian air susu ibu (ASI) secara eksklusif kepada bayi. Metode ini sangat ekonomis, tidak perlu biaya dan aman untuk digunakan, namun hanya efektif sampai 6 bulan pertama setelah melahirkan. Ada tiga syarat yang harus dipenuhi yaitu: Ibu harus menyusui bayi secara eksklusif (minimal 8 kali sehari, dengan jarak menyusui lebih kurang 4jam), bayi harus berusia kurang dari 6 bulan, dan ibu harus dalam masa belum mengalami menstruasi setelah persalinan.
- 2) Suntikan Progestin
Terdapat 2 macam yaitu: *Depo medroksiprogesteron* asetat yang diberikan setiap 3 bulan dan *Depo noretisteron enanatat* yang diberikan setiap 2 bulan. Metode ini tidak boleh digunakan apabila ibu memiliki kanker payudara. Metode kontrasepsi ini dapat digunakan setelah 6 minggu pasca persalinan dan cukup aman selama menyusui.
- 3) Pil mini/mini pil
Kontrasepsi pil ini harus dikonsumsi setiap hari dan pada waktu yang sama, dan apabila lupa satu pil saja maka kegagalan dari metode kontrasepsi ini menjadi lebih besar. Kontrasepsi pil aman dan dapat dikonsumsi oleh ibu yang menyusui setelah 6 minggu pasca persalinan.
- 4) Implan atau Susuk (hormonal)
Implan atau susuk merupakan kapsul batang kecil yang mengandung hormon progestin, dipasang di bawah kulit dan efektif selama 3–5 tahun tergantung dengan jenis implan yang dipasang. Kontrasepsi ini tidak mengganggu ASI. Waktu pemasangan implan minimal 4 minggu pasca persalinan.
- 5) IUD (*Intra Uterine Device*) atau disebut Alat Kontrasepsi Dalam Rahim
IUD merupakan pilihan kontrasepsi pascasalin yang aman, efektif, penggunaannya bisa digunakan dalam jangka panjang, dan dipasang dalam rahim untuk menjepit kedua saluran yang menghasilkan indung telur sehingga tidak terjadi pembuahan. Alat ini terdiri dari bahan plastik pelietilena, ada yang dililit oleh tembaga dan ada yang tidak. Tembaga pada IUD menyebabkan reaksi inflamasi steril yang toksik pada sperma sehingga tidak mampu untuk fertilisasi. Idealnya IUD dipasang

dalam 10 menit setelah plasenta lahir pada persalinan normal, dan langsung pasang waktu operasi pada persalinan Caesar. Untuk pasca persalinan, IUD dipasang antara 10 menit–48 jam pasca persalinan atau 4 minggu–6 minggu (42 hari) setelah melahirkan. Metode kontrasepsi ini tidak memiliki efek samping hormonal, tidak memengaruhi ASI dan tidak memengaruhi hubungan seksual.

6) Kondom

Digunakan oleh pria, bersifat sementara dan merupakan sarung karet lateks yang dilapisi pelicin dan dipasang pada penis yang ereksi sehingga sperma tidak tercurahkan ke dalam saluran reproduksi perempuan.

7) Kontrasepsi Mantap

a) *Tubektomi* (Metode Operasi Wanita/ MOW) adalah metode kontrasepsi dengan cara mengikat dan memotong atau memasang cincin pada tuba falopi. Idealnya dilakukan 48 jam pasca persalinan atau dapat dilakukan segera setelah persalinan atau setelah operasi *Caesar*.

b) *Vasektomi* (Metode Operasi Pria/MOP) adalah sebuah prosedur untuk menghentikan kesuburan pria secara permanen dengan cara mengoklusi *vasa deferensia* dari seorang pria sehingga alur transportasi dari sperma terhambat dan proses fertilisasi tidak dapat terjadi (Saleha, 2010).

i. Kehidupan sosial budaya

Hal penting yang biasanya mereka anut kaitannya dengan masa nifas adalah menu makanan untuk ibu nifas, misalnya ibu nifas harus pantang makanan yang berasal dari daging, ikan, telur, dan goreng-gorengan karena dipercaya akan menghambat penyembuhan luka persalinan dan makanan ini akan membuat ASI menjadi lebih amis (Sulistyawati, 2009).

Adat ini akan sangat merugikan pasien karena pemulihan kesehatannya akan terhambat. Produksi ASI juga akan berkurang karena volume ASI sangat dipengaruhi oleh asupan nutrisi yang berkualitas dan kuantitasnya cukup (Sulistyawati, 2009).

j. Data psikologis

Adaptasi psikologi masa nifas, yakni *taking in* (1–2 hari post-partum) di mana ibu menjadi pasif dan sangat tergantung serta berfokus pada dirinya, *taking hold* (2–4 hari post-partum) di mana

ibu khawatir akan kemampuannya untuk merawat bayinya tidak mampu bertanggung jawab untuk merawat bayinya. Wanita postpartum ini berpusat pada kemampuannya dalam mengontrol diri, fungsi tubuh, *letting go* di mana ibu sudah pulang dari RS, ibu mengambil tanggung jawab untuk merawat bayinya, dan dia harus menyesuaikan diri dengan ketergantungan bayi (Anggraeni, 2010)

- k. Pola pemenuhan kebutuhan sehari-hari
 - 1) Nutrisi : Dikaji untuk mengetahui kebutuhan nutrisi ibu sudah tercukupi apa belum yang dapat menyebabkan terjadinya bendungan ASI (Manuaba, 2007). Serta menurut Manurung, diet yang tepat untuk penatalaksanaan tuberkulosis paru yakni dengan diet TKTP (tinggi kalori tinggi protein) (Manurung, 2013).
 - 2) Personal hygiene: dikaji untuk mengetahui apakah ibu selalu menjaga kebersihan tubuh terutama pada daerah genitalia dan daerah payudara (Ambarwati, 2009)
 - 3) Aktivitas: karena tuberkulosis bersifat radang menahun, maka dapat terjadi rasa tidak enak badan, pegal-pegal, dan mudah lelah (Manurung, 2013). Kurang istirahat atau pun ibu yang bekerja terlalu berat akan memengaruhi jumlah ASI yang diproduksi (Saleha, 2008)
2. Data Objektif
 - a. Vital sign
 - 1) Tekanan darah
Segera setelah melahirkan, banyak wanita yang mengalami peningkatan sementara tekanan darah sistolik dan diastolik, yang kembali secara spontan ke tekanan darah sebelum hamil selama beberapa hari. Untuk mengetahui pengaruh pada ibu saat menyusui (Varney, 2007).
 - 2) Suhu
Peningkatan suhu badan mencapai 38 derajat celcius pada 24 jam pertama masa nifas umumnya disebabkan oleh dehidrasi yang disebabkan oleh keluarnya cairan pada waktu melahirkan. Hal ini biasanya terjadi pada ibu yang mengalami bendungan ASI, sedangkan pada pasien penderita TB juga bisa mengalami *febris* (40–41 derajat celcius) hilang timbul (Muttuqin, 2012).
 - 3) Nadi
Apabila denyut nadi di atas 100 selama *puerperium*, hal tersebut abnormal dan mungkin menunjukkan adanya infeksi (Varney, 2007).

- 4) Pernapasan
Fungsi pernapasan kembali pada rentang normal wanita selama jam pertama pascapartum. (Varney, 2007). Sedangkan pada ibu dengan TB didapatkan peningkatan frekuensi napas bahkan terjadi sesak napas (Muttaqin, 2012).
- b. Pemeriksaan fisik
 - 1) Muka
Untuk melihat wajah ibu mengalami pucat dan lesu karena merasa tidak nyaman dengan keadaan ibu yang payudaranya bengkak, nyeri, dan demam (Ambarwati, 2009).
 - 2) Mata
Jika *sklera ikterik* pada pasien TB paru, didapatkan gangguan fungsi hati (Muttaqin, 2012).
 - 3) Mulut
Pemeriksaan ini dilakukan untuk melihat dan menilai kebersihan mulut seperti kebersihan gigi, lidah, dan gusi (Manuaba, 2007).
 - 4) Leher
Untuk mengkaji adanya infeksi, jika ada panas sebagai diagnosis banding dari suhu tubuh yang meningkat (Anggraeni, 2010).
 - 5) Dada
Terdapat payudara membesar, jika ditekan merasa nyeri, puting menonjol, dan pengeluaran ASI sedikit (Anggraeni, 2010).
- c. Status obstetri
 - 1) Pemeriksaan
 - a) Inspeksi
Ibu dengan TB paru terlihat adanya penurunan proporsi diameter bentuk dada *antero-posterior* dibandingkan proporsi *diameter lateral* (Muttaqin, 2012)
 - b) Palpasi
Palpasi trakea yakni adanya pergeseran trakea menunjukkan penyakit dari lobus atas paru. Gerakan dada pada pasien TB paru tanpa komplikasi yakni saat bernapas biasanya normal dan seimbang antara bagian kanan dan kiri. Adanya penurunan gerakan dinding pernapasan biasanya ditemukan pada pasien TB paru dengan kerusakan parenkim paru yang luas (Muttaqin, 2012).

- c) Perkusi

Pada pasien TB tanpa komplikasi akan didapatkan bunyi resonan atau sonor pada seluruh lapang paru. Sedangkan pada pasien TB paru yang disertai komplikasi seperti *efusi pleura* akan didapatkan bunyi redup sampai pekak pada sisi yang sakit sesuai banyaknya akumulasi cairan di rongga *pleura*. Apabila disertai *pneumothoraks*, maka didapatkan bunyi *hiperresonan* (Muttaqin, 2012).
- 2) Keadaan abdomen
 - a) Uterus: Dikatakan normal jika dalam kondisi kokoh, berkontraksi baik, tidak berada di atas ketinggian fundus saat nifas segera dan dikatakan abnormal jika kondisi lembek, di atas ketinggian fundus saat masa post-partum segera.
 - b) Kandung kemih dikaji untuk mengetahui apakah bisa buang air/tidak bisa buang air (Varney, 2010).
- 3) Keadaan genetalia

Kondisi normal jika *lochea* berwarna merah hitam (*lochea rubra*), bau biasa, tidak ada bekuan darah, dan jumlah perdarahan yang ringan atau sedikit (hanya perlu mengganti pembalut setiap 3–5 jam). Abnormal jika berwarna merah terang, bau busuk, mengeluarkan darah beku, dan perdarahan berat (memerlukan pergantian pembalut 0–2 jam) (Varney, 2010).
- 4) Keadaan ekstremitas

Tidak ada edema, tidak ada varises, dan tidak ada nyeri pada betis (Varney, 2010).
- d. Data penunjang

Ditemukan peningkatan leukosit dan laju endap darah (LED). *Chest X-ray* memperlihatkan infiltrasi kecil pada lesi awal di bagian atas paru (Manurung, 2016).

Langkah 2: Interpretasi data

Dalam langkah ini, data yang telah dikumpulkan menjadi diagnosis kebidanan dan masalah. Keduanya digunakan karena beberapa masalah tidak dapat diselesaikan seperti diagnosa tetapi membutuhkan penanganan yang dituangkan dalam rencana asuhan terhadap pasien, masalah sering berkaitan dengan pengalaman wanita yang diidentifikasi oleh bidan.

1. Diagnosis kebidanan

Diagnosis dapat ditegakkan berkaitan dengan *paritas*, *abortus*, anak hidup, umur ibu, dan keadaan nifas. “Ny...Umur...tahun P...A... nifas hari ke... dengan ibu TB”. Data dasar meliputi :

a. Data subjektif

- 1) Pernyataan ibu tentang jumlah persalinan, apakah ibu pernah abortus atau tidak, keterangan ibu tentang umur, keterangan ibu tentang keluhannya (Ambarwati, 2009).
- 2) Batuk berdahak bercampur darah, batuk darah, sesak napas, badan lemas, nafsu makan menurun, kelelahan, sesak napas, berkeringat, lemas, dan demam ringan mirip dengan gejala fisiologis kehamilan (WHO, 2018).

b. Data objektif

- 1) Palpasi tentang tinggi fundus uteri dan kontraksi, hasil pemeriksaan tentang pengeluaran pervaginam, hasil tentang pemeriksaan payudara, hasil pemeriksaan tanda-tanda vital (Anggraeni, 2010).
- 2) Didapatkan *febris* (40–41 derajat celsius) hilang timbul, nadi meningkat, dan frekuensi napas meningkat bahkan terjadi sesak napas (Muttaqin, 2012).
- 3) Payudara membesar, jika ditekan merasa nyeri, puting menonjol, dan pengeluaran ASI sedikit (Anggraeni, 2010).
- 4) Ditemukan peningkatan leukosit dan laju endap darah (LED). *Chest X-ray* memperlihatkan infiltrasi kecil pada lesi awal di bagian atas paru. *Ziehl neelsen (Acid-fast Stain applied to smear of body fluid)* menunjukkan positif untuk BTA. (Anggraeni, 2010).

2. Masalah

Masalah meliputi hal-hal yang berkaitan dengan pengalaman klien yang ditemukan dari hasil pada pengkajian atau yang menyertai diagnosa. Masalah pada kasus ini adalah ibu nifas penderita TB merasa cemas apakah tetap bisa menyusui dengan TB (Varney, 2007)

Langkah 3: Mengidentifikasi masalah atau diagnosis potensial

1. Ibu cemas.
2. Ibu kurang pengetahuan (Varney, 2007).

Langkah 4: Identifikasi kebutuhan yang memerlukan tindakan segera dan kolaborasi

Langkah ini memerlukan kesinambungan manajemen kebidanan. Identifikasi dan menetapkan perlunya tindakan segera oleh bidan untuk ditangani bersama dengan anggota tim kesehatan lain sesuai dengan kondisi pasien. Kebutuhan tindakan segera pada kasus ini adalah ibu nifas penderita TB kurang pengetahuan terkait menyusui (Saleha, 2009)

Langkah 5: Menyusun rencana asuhan kebidanan

Rencana asuhan yang menyeluruh meliputi apa yang sudah dilihat dari kondisi atau masalah-masalah yang telah dialami dan konseling untuk masalah-masalah sosial, ekonomi atau masalah psikososial. Adapun rencana asuhan kebidanan pada kasus ini adalah sebagai berikut.

1. Mengurangi kecemasan ibu.
2. Pemberian konseling, informasi, dan edukasi kepada ibu TB dan menyusui (Varney, 2007).

Langkah 6: Pelaksanaan

Langkah ini merupakan pelaksanaan rencana asuhan penyuluhan pada klien dan keluarga. Mengarahkan atau melaksanakan rencana asuhan secara efisien dan aman. Adapun hal-hal yang perlu dilakukan pada kasus ini adalah sebagai berikut.

1. Mengurangi kecemasan ibu
 - a. Mendengarkan dengan penuh perhatian
 - b. Memberikan informasi secara faktual mengenai kondisi dan pengobatan.
 - c. Menganjurkan keluarga untuk memberikan dukungan
 - d. Kolaborasi dengan dokter Spesialis Paru.
2. Pemberian konseling, informasi dan edukasi kepada ibu TB dan menyusui
 - a. Menjelaskan tentang Ibu nifas yang menderita TB tetap dapat memberikan ASI kepada bayi karena TB tidak menular melalui ASI.
 - b. Mendorong ibu untuk menyusui dan meningkatkan rasa nyaman ibu dan bayi.

- c. Memberikan penjelasan untuk mengikuti prosedur pengobatan yang sesuai
- d. Menjelaskan tentang pentingnya mempertahankan asupan nutrisi yang mengandung protein dan kalori yang tinggi serta asupan cairan yang cukup setiap hari (Varney, 2007)

Langkah 7: Evaluasi

Langkah ini merupakan langkah terakhir guna mengetahui apa yang telah dilakukan bidan. Mengevaluasi keefektifan dari asuhan yang diberikan, ulangi kembali proses manajemen dengan benar terhadap setiap aspek asuhan yang sudah dilaksanakan tapi belum efektif atau merencanakan kembali yang belum terlaksana. Langkah ini untuk mengukur apakah ibu sudah mengerti tentang ibu nifas tetap dapat menyusui bayi (Varney, 2007).

RINGKASAN

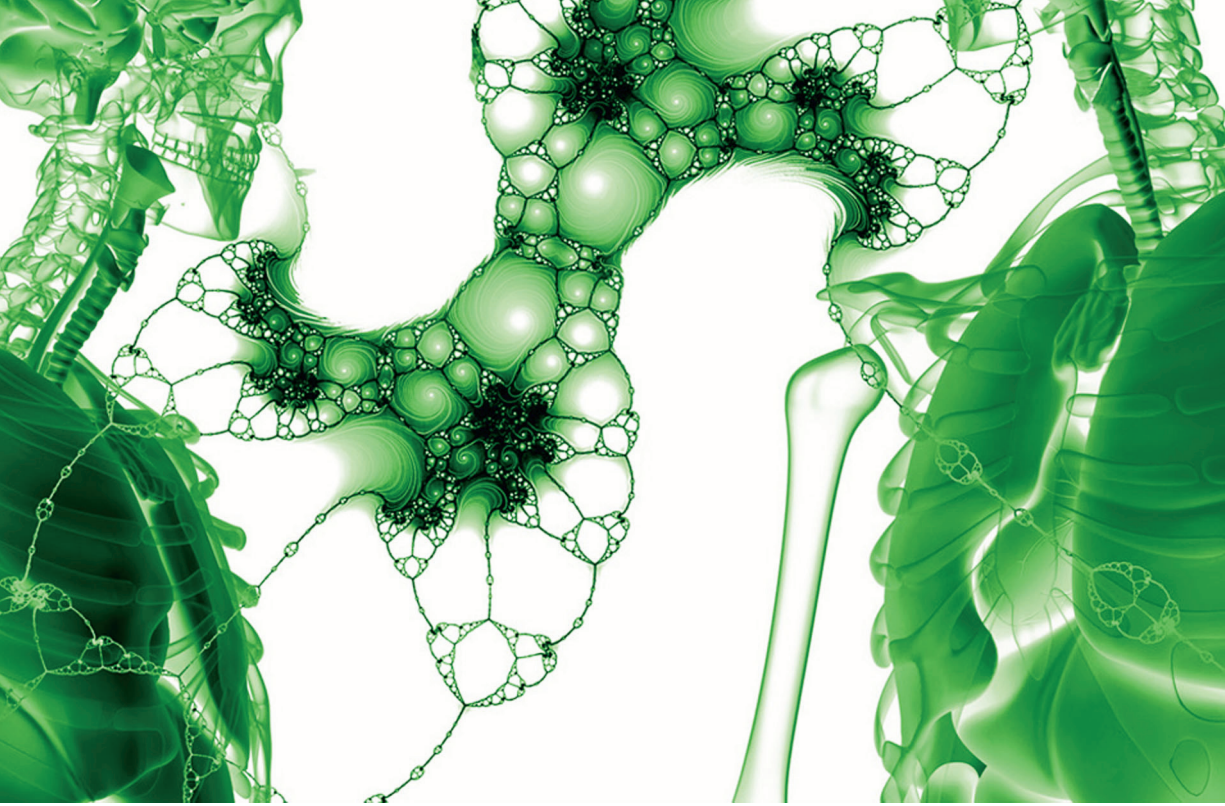
Ibu nifas yang menderita TB tetap dapat memberikan ASI kepada bayi. TB tidak menular melalui ASI. Ibu perlu diobati secara adekuat dan diajarkan pencegahan penularan pada bayi dengan menggunakan masker. Bayi tidak langsung diberi BCG oleh karena efek proteksinya tidak langsung terbentuk. Walaupun sebagian obat antituberkulosis melalui ASI, bayi tetap diberi INH dengan dosis penuh sebagai profilaksis. Setelah 3 bulan pengobatan secara adekuat biasanya ibu sudah tidak menularkan lagi dan setelah itu pada bayi dilakukan uji *Mantoux*. Bila hasilnya negatif terapi INH dihentikan dan bayi diberi vaksinasi BCG.

DAFTAR PUSTAKA

- Ambarwati, E.R. &Diah, W. 2010. *Asuhan Kebidanan Nifas*. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Yusuf, A. & Sari, M.I. 2018. Penatalaksanaan Kehamilan dengan Tuberkulosis Paru. *J Agromedicine Unila*, 5(2).
- Anggraeni, Y. 2010. *Asuhan Masa Nifas*. Edisi 1. Yogyakarta: Pastaka Rihama.
- Astuti, I. 2013. Determinan Pemberian ASI Eksklusif Pada Ibu Menyusui. *Jurnal Health Quality*, 4(1):1–76.
- Bahiyatun. 2009. *Buku Ajar Asuhan Kebidanan Nifas Normal*. Jakarta : EGC

- Bobak, I.M., Lowdermilk, D.L. & Jensen, M.D. 2005. Buku Ajar Keperawatan Maternitas (Maternity Nursing). Edisi 4. Diterjemahkan oleh Maria A Wijayarti & Peter Anugerah. Jakarta: EGC
- Wahyuningsih, H.P. 2018. *Asuhan Kebidanan Nifas dan Menyusui*. Jakarta: Kemenkes RI.
- www ulsa afkar. n.d. Diakses dari: <https://lusa.afkar.id/masalah-menyusui-pada-keadaan-khusus>.
- CDC. 2016. *Division of Tuberculosis Elimination*. Diakses dari: <https://www.cdc.gov/CentersforDiseaseControlandPreventionPage> last reviewed: April 5, 2016Content source: Division of Tuberculosis Elimination
- WHO. 1998. *Breastfeeding and Maternal Tuberculosis*. Diakses dari: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/pdfs/breastfeeding_and_maternal_tb.pdf
- Joyce, M. & Black, J.H. 2014. *Keperawatan Medika Bedah: Manajemen Klinis untuk Hasil yang Diharapkan*. Edisi 8 – Buku 3. Jakarta: Salemba Medika.
- KBBI. 2020. *Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI)*. Diakses dari: <http://kbbi.web.id/dekat>
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 938 Tahun 2007 tentang Penanggulangan Standar Asuhan Kebidanan.
- Kementerian Kesehatan RI. 2017. *Modul Pelatihan Penanggulangan Tuberkulosis Bagi Petugas Kesehatan di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama Materi Inti 2 Pengobatan Pasien Tuberkulosis*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit.
- Manuaba, I.B.G., Manuaba, I.A.C. & Fajar Manuaba, I.B.G. 2007. *Pengantar Kuliah Obstetri*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Muttaqin, A. 2012. *Buku Ajar Asuhan Keperawatan Klien dengan Gangguan Sistem Pernapasan*. Jakarta: Salemba Medika.
- Nurrobikha & Burhan, A. 2015. *Buku Ajar Konsep Kebidanan*. Yogyakarta: Deepublish.
- Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). 2009. *Alasan medis yang dapat diterima sebagai dasar penggunaan pengganti ASI*. Jenewa: WHO.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 67 Tahun 2016.
- Prawirohardjo, S. 2009. *Ilmu Kebidanan*. Jakarta: Bina Pustaka.
- Rahmawati. 2012. *Dasar-dasar Kebidanan*. Jakarta: Prestasi Pustakarya.
- Renfrew, M. J., Dyson, L., McCormick, F., Misso, K., Stenhouse, E., King, S. E., & Williams, A. F. (2010). *Breastfeeding promotion for infants in neonatal units: a systematic review*. *Child: Care, Health and Development*, 36(2), 165–178. doi:10.1111/j.1365-2214.2009.01018.x
- Roesli, U. 2008. *Inisiasi Menyusui Dini Plus ASI Eksklusif*. Jakarta: Pustaka Bunda.
- Saleha, S. 2009. *Asuhan Kebidanan Pada Masa Nifas*. Jakarta: Salemba Medika.

- Santa Manurung, S.M. 2013. *Asuhan Keperawatan Gangguan Sistem Pernapasan Akibat Infeksi*. Jakarta. Erlangga.
- Somantri. 2012. *Asuhan Keperawatan Klien dengan Gangguan Sistem Pernapasan*. Jakarta: Salemba Medika.
- Sulistiyawati, A. 2009. *Asuhan Kebidanan Pada Masa Kehamilan*. Jakarta: Salemba Medika.
- Aditama, T.Y. 2002. *Tuberculosis Diagnosis Terapi & Masalahnya*. Edisi 4. Jakarta: Ikatan Dokter Indonesia.
- Varney, H., Kriebs, J.M. & Gegor, C.L. 2007. *Buku Ajar Asuhan Kebidanan Volume 2 edisi 4*. Jakarta : EGC
- World Health Organization (WHO). 2018. *Global Tuberculosis Report 2018*. Jenewa: WHO.



Bagian 14

Tuberkulosis di Bidang Rehabilitasi Medis

Peran Rehabilitasi Medik pada Tuberkulosis Paru

Nur Sulastri & Ditaruni Asrina Utami

PENDAHULUAN

Infeksi Tuberkulosis (TB) telah menjadi salah satu dari 10 penyebab kematian terbanyak di seluruh dunia. Terhitung jutaan orang terinfeksi TB setiap tahunnya. Di tahun 2017, sekitar 1,3 juta kematian disebabkan oleh TB, dan sebanyak 10 juta orang terinfeksi TB (WHO, 2018).

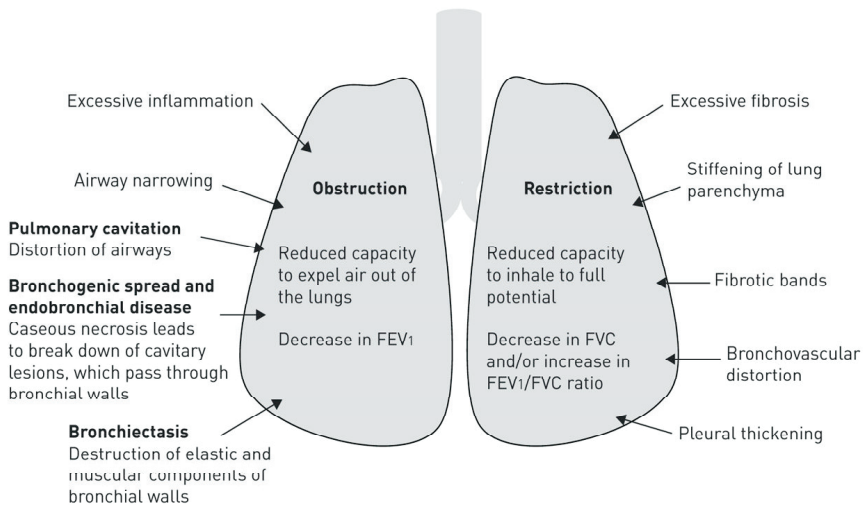
Infeksi TB akan menyebabkan kurangnya ventilasi dan pertukaran gas, atrofi otot, dekondisi fisik yang pada akhirnya menyebabkan penurunan status fungsional. Kondisi dekondisi ini akan berakibat pada aspek fisik, mental dan sosial (Mahler & Croitoru, 2019). Pada sistem muskuloskeletal akan terjadi penurunan toleransi latihan, penurunan aktivitas fisik sehari-hari dan penurunan kualitas hidup (Guessogo *et al.*, 2016). Kualitas hidup penderita TB mengalami penurunan di seluruh domain skor SF-36 (Malik *et al.*, 2018).

Penderita TB paru akan mengalami *sequelae* jangka panjang yang signifikan, yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas. Akibat dari TB paru, fungsi paru akan menjadi abnormal baik itu karena gangguan obstruktif maupun restriktif. Penderita akan merasakan kelelahan dini dan sesak napas yang akan membuat penderita merasa depresi dan terisolasi secara sosial. Disabilitas akibat gangguan fungsi pernapasan ini dan kejadian masuk rumah sakit yang berulang akan menurunkan efisiensi pasien baik di rumah dan tempat kerja (Muñoz-Torrigo *et al.*, 2016).

Rehabilitasi paru telah diketahui dapat meningkatkan status kesehatan, kapasitas latihan, dan fungsi sosial. Program yang dilakukan meliputi terapi latihan, edukasi, dan aktivitas manajemen diri (Jones *et al.*, 2017). Rehabilitasi paru dapat diberikan pada penderita dengan keluhan sesak napas atau gejala respirasi lainnya, penurunan toleransi latihan, keterbatasan aktivitas, ataupun terganggunya status kesehatan (Muñoz-Torrico *et al.*, 2016). Penyakit TB paru merupakan salah satu penyakit yang akan mendapatkan manfaat dari program rehabilitasi paru.

DISABILITAS PADA TB PARU

Pada fase aktif TB Paru didapatkan sindroma inflamasi kronik yang ditandai dengan pelepasan *cytokine*, *tumour necrosis factors* (TNF α), dan interleukin yang menyebabkan penurunan berat badan, astenia, dan sesak (Mahler & Croitoru, 2019). Pada fase kronik penderita TB paru, akan terjadi gangguan paru walaupun program pengobatan telah selesai. Hal ini antara lain disebabkan karena penyakit paru obstruktif kronis yang dapat terjadi bahkan setelah 6 bulan pengobatan (de Grass *et al.*, 2014). Gangguan paru yang terjadi akibat TB paru sangat bervariasi. Gambar 54.1 menunjukkan bahwa gangguan paru yang terjadi dapat berupa gangguan obstruktif maupun restriktif (Ravimohan *et al.*, 2018).



Gambar 54.1 Mekanisme gangguan ventilasi pada pasien dengan riwayat TB paru (Ravimohan *et al.*, 2018)

Obstruksi jalan napas berhubungan dengan penurunan kapasitas pengeluaran udara dari paru-paru dan kemungkinan disebabkan oleh penyempitan jalan napas akibat proses inflamasi. Sedangkan gangguan restriksi dapat disebabkan oleh proses fibrosis yang luas dan kekakuan parenkim paru sehingga kemampuan untuk inspirasi penuh akan mengalami penurunan (Ravimohan *et al.*, 2018).

Performa penderita TB lebih rendah dibandingkan kontrol sehat. Penderita dengan *sequelae* TB juga menunjukkan rendahnya kapasitas aerobik yang berdampak pada *endurance* kardiopulmoner. Hal ini tampak pada rendahnya hasil pemeriksaan uji jalan 6 menit dan pengukuran VO2 *peak* (Guessogo *et al.*, 2016). Sedangkan penderita TB MDR akan mengalami penurunan fungsi paru, *cachexia*, penurunan kapasitas fisik, dekondisi, depresi, dan gangguan interaksi sosial (Mahler & Croitoru, 2019).

PERAN REHABILITASI MEDIK

Rehabilitasi paru merupakan program *evidence-based*, multidisiplin, dan merupakan intervensi non-farmakologis yang komprehensif. Program ini telah menjadi standar yang direkomendasikan untuk penderita dengan penyakit respirasi. Rehabilitasi paru disarankan bagi penderita dengan kondisi paru kronis yang mengalami sesak napas atau gejala respirasi lainnya, serta adanya penurunan toleransi latihan, keterbatasan aktivitas, atau terganggunya status kesehatan setelah mendapat terapi farmakologi yang optimal (Muñoz-Torrico *et al.*, 2016).

Program rehabilitasi paru awalnya diperuntukkan bagi penderita penyakit paru obstruktif kronis (PPOK). Namun penelitian menunjukkan manfaat rehabilitasi paru bagi penderita non-PPOK. Program rehabilitasi paru berguna bagi penderita TB yang mengalami keterbatasan aktivitas fisik yang disebabkan karena sesak napas (Ando *et al.*, 2003).

Rehabilitasi pada penderita TB paru mulai dilakukan pada pasien pada fase aktif dan fase kronik di mana sudah didapatkan *sequelae*, serta pada pasien dengan TB MDR. Tujuan utama program rehabilitasi pada pasien TB Paru pada fase aktif adalah meningkatkan kemampuan melakukan aktivitas dengan independen dan integrasi komunitas setelah pasien keluar dari rumah sakit. Rehabilitasi pada pasien dengan TB Paru dengan *sequelae* mempunyai tujuan untuk memperbaiki kondisi terkait bronkiektasis dan kelemahan otot. Pasien dengan TB MDR juga bisa mendapatkan keuntungan dari program rehabilitasi karena efek destruktif dari penyakit pada berbagai sistem (Mahler & Croitoru, 2019).

EVALUASI SEBELUM LATIHAN FISIK

Evaluasi yang dapat dilakukan pada penderita TB adalah berdasarkan pemeriksaan subjektif, pemeriksaan fisik, radiografi, dan laboratorium. Pemeriksaan subjektif dilakukan dengan fokus pada perbaikan kapasitas fisiknya (Guessogo *et al.*, 2016). Penderita dengan kondisi hemoptisis berat sebaiknya tidak menjalani program latihan yang intensif (Mahler & Croitoru, 2019).

Pemeriksaan status fungsional penderita antara lain dengan pemeriksaan spirometri, pletismografi, penentuan *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide* (DLCO) dengan analisis gas darah, kapasitas untuk melakukan latihan dengan uji jalan 6 menit maupun *cardiopulmoner exercise testing* (CPET), gambaran lesi paru dengan pemeriksaan *X-ray* dada dan CT serta penilaian kualitas hidup antara lain dapat memakai kuesioner *saint george's respiratory questionnaire* (SGRQ), *clinical COPD questionnaire* (CCQ), dan *quality of life of the WHO* (WHOQOL-100) (Muñoz-Torrico *et al.*, 2016; Mahler & Croitoru, 2019).

Pemeriksaan kemampuan ambulasi pada jarak tertentu merupakan pemeriksaan fungsi fisik yang penting sebagai salah satu komponen kualitas hidup dan menggambarkan kapasitas penderita dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Uji yang dapat digunakan yaitu uji jalan 6 menit (Guessogo *et al.*, 2016).

TERAPI FISIK DADA PADA TB DENGAN SEQUELAE BRONKIEKTASIS

Pada penderita TB dengan *sequelae* bronkiektasis akan memengaruhi kualitas hidup penderita. Teknik pembersihan jalan napas menjadi hal yang penting untuk mengurangi kuantitas sputum, serta memperbaiki ventilasi dan mengurangi gejala (Mahler & Croitoru, 2019).

Drainase postural merupakan cara yang paling efektif untuk mengevakuasi sekret dari bronkus. Prinsip yang digunakan adalah berdasarkan posisi yang dapat membuat perbedaan ketinggian antara segmen paru yang berisi sekret dengan jalur bronkial besar dan trakea. Diharapkan dengan perbedaan ketinggian ini akan menyebabkan efek gravitasi untuk menyalurkan sekret. Drainase postural harus dilakukan sebelum makan, satu hingga beberapa kali per hari. Tiap sesinya dilakukan tidak lebih dari 20–30 menit, dengan beberapa posisi berbeda, tiap posisi 5–10 menit (Mahler & Croitoru, 2019).

Teknik lain yang dapat diberikan adalah dengan drainase autogenik, ekspirais paksa, vibrasi dengan alat khusus dan prosedur manual seperti *clapping* dan perkusi. Teknik pernapasan dan batuk juga dapat menggunakan *active cycle breathing techniques* (ACBT). ACBT merupakan teknik yang sederhana untuk membersihkan sekret paru, meningkatkan efisiensi batuk dan ventilasi. Teknik ini terdiri dari inspirasi dalam diikuti dengan ekspirasi paksa dan batuk (Mahler & Croitoru, 2019).

Teknik batuk juga penting bagi penderita TB. Teknik ini mencakup posisi tubuh saat batuk, kontrol napas saat batuk (inspirasi melalui hidung secara perlahan, tahan napas sebentar diikuti ekspirasi secara kuat, dilakukan 2–3 kali). Tujuannya adalah untuk mobilisasi sekret dan pengeluaran sekret dari bronkus (Mahler & Croitoru, 2019).

PERESEPAN LATIHAN FISIK PADA PENDERITA TB PARU

Tujuan peresepan latihan fisik pada penderita TB adalah untuk meningkatkan kapasitas fungsi penderita (de Grass *et al.*, 2014). Penderita TB biasanya tidak ada gangguan neuromuskuler sehingga dapat diberikan program latihan dengan intensitas yang cukup, kecuali penderita dengan gangguan jantung atau organ lainnya (Ando *et al.*, 2003).

Program latihan yang diberikan dapat berupa latihan kardiovaskular, *low-impact*, seperti *wall push-ups*, gerakan duduk berdiri yang berulang, mengangkat betis, dan berjalan. Penderita disarankan juga melakukan aktivitas sehari-hari dengan berjalan, namun dengan kecepatan yang lebih cepat dari biasanya. Sedangkan untuk komponen latihan pulmoner nya dapat berupa latihan pernapasan *pursed-lip*, pernapasan diafragma, koreksi postur, dan fasilitasi batuk. Latihan dilakukan dengan jumlah repetisi, jumlah set, serta durasi yang disesuaikan dengan kondisi pasien (de Grass *et al.*, 2014).

Pada TB fase aktif, latihan yang diberikan sebaiknya dimulai dengan latihan ringan, yaitu latihan pasif, diikuti latihan aktif-asistif dan aktif. Program latihan yang diberikan disesuaikan dengan kondisi masing-masing penderita. Latihan harus ditujukan pada anggota gerak atas dan bawah. Intensitas dinaikkan secara perlahan, tergantung toleransi penderita (Mahler & Croitoru, 2019).

Teknik latihan lain seperti relaksasi dan koreksi postur juga dapat bermanfaat. Dengan pernapasan diafragma akan membantu memperbaiki efektivitas kontraksi otot pernapasan melalui relaksasi dinding abdomen

yang dilakukan secara sadar sehingga akan mengurangi usaha untuk bernapas. Caranya adalah dengan melakukan inspirasi dan ekspirasi dengan gerakan otot abdomen (Mahler & Croitoru, 2019)

Terdapat studi retrospektif yang meneliti efektivitas rehabilitasi paru pada 34 pasien TB paru yang disertai gangguan fungsi paru. Pasien diberikan program rehabilitasi paru selama 3 minggu yang terdiri dari terapi inhalasi dengan/tanpa terapi oksigen; 18 sesi latihan aerobik menggunakan sepeda statis dengan supervisi (5 sesi per minggu, terdiri dari 5 menit pemanasan, 20 menit latihan inti, 5 menit pendinginan) pada beban konstan. Selain itu dapat diberikan latihan *conditioning* otot inspirasi (menggunakan alat *threshold-loading*), latihan pernapasan, teknik pembersihan jalan napas, *support* psikologis (3 sesi per minggu), relaksasi (5 sesi per minggu), dan konseling nutrisi. Pasien juga menghadiri sesi edukasi terkait gaya hidup, aktivitas fisik, dan program pemeliharaan. Hasil program ini menunjukkan perbaikan yang signifikan pada hasil uji jalan 6 menit, skala Borg *dyspnea* dan *fatigue*, nilai FEV1, FVC, *mean partial pressure* oksigen arteri, dan median saturasi oksigen darah arteri (Visca *et al.*, 2019).

Studi yang dilakukan Ando (2003) menunjukkan perbaikan 6MWD pada penderita TB setelah menjalani program rehabilitasi paru. Program yang diberikan yaitu latihan napas, terapi latihan, dan edukasi. Latihan napas terdiri dari relaksasi, pernapasan *pursed-lip*, dan pernapasan pelan-dalam, yang dilakukan pada posisi baring dan duduk. Program terapi latihan yang diberikan berupa latihan penguatan intensitas rendah pada anggota gerak atas dan bawah selama 30 menit dan latihan *endurance* dengan berjalan selama 15 menit. Latihan berjalan dilakukan dengan kecepatan >90% dari kecepatan jalan penderita saat uji jalan 6 menit. Hal ini bertujuan untuk mendapatkan intensitas latihan yang cukup. Edukasi dilakukan selama 20 menit dengan materi tentang anatomi paru, fisiologi berbagai gangguan paru, fisiologi latihan, manfaat dan metode latihan sehari-hari, nutrisi, terapi obat, terapi oksigen, bagaimana menghadapi eksaserbasi, dan bagaimana cara mengatur aktivitas sehari-hari. (Ando, 2003).

Jones *et al.* melakukan studi pada penderita TB dengan kerusakan paru di Afrika. Sebanyak 29 partisipan menyelesaikan program rehabilitasi paru 2 kali per minggu selama 6 minggu. Program latihan yang diberikan berupa latihan aerobik untuk anggota gerak bawah dengan metode berjalan. Peresepan latihan dilakukan secara individual, dimonitor dan dilakukan di bawah supervisi. Selain latihan aerobik, penderita juga diberikan latihan penguatan untuk anggota gerak atas dan bawah. Gerakan yang dilakukan adalah latihan duduk-berdiri, *step-ups*, *biceps curls*, dan *upright rowing* dengan

beban. Beban ditingkatkan bila penderita telah mencapai 3 set dengan 8 hingga 10 repetisi tiap jenis latihan. Penderita juga melakukan latihan di rumah dengan mencatat di *diary*. Hasil dari studi ini adalah terdapat perbaikan kualitas hidup, kapasitas latihan, dan fungsi respirasi (Jones *et al.*, 2017).

Studi yang dilakukan pada penderita dengan *sequelae* TB paru menunjukkan perbaikan kapasitas aerobik dan kualitas hidup setelah melakukan program rehabilitasi paru. Program latihan yang diberikan berupa latihan penguatan dan aerobik. Latihan dengan *treadmill* dimulai dengan intensitas 60% ditingkatkan hingga 85%. Latihan dilakukan tiga kali per minggu selama 8 minggu, termasuk juga latihan peregangan dan pemanasan. Dari studi ini didapatkan peningkatan VO₂max sebanyak 1,7 ml/kg/menit, dan peningkatan hasil uji jalan 6 menit sebanyak 63,6 m (Rivera *et al.*, 2015).

RINGKASAN

Pasien dengan TB paru seringkali mengalami *impairment* dan disabilitas yang dapat menurunkan kualitas hidupnya. Dalam hal ini, rehabilitasi medik memiliki peran yang penting dalam membantu pasien dengan TB paru sesuai dengan kondisinya. Program rehabilitasi yang diberikan dapat mempertahankan fungsi yang ada, bahkan dapat meningkatkan kebugaran tubuh penderita TB paru.

DAFTAR PUSTAKA

- Ando, M., Mori, A., Esaki, H., Shiraki, T., Uemura, H., Okazawa, M. & Sakakibara H. 2003. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder. *Chest. The American College of Chest Physicians*, 123(6):1988–1995. doi: 10.1378/chest.123.6.1988.
- de Grass, D.M.S & Amosun, S.L. 2014. Effectiveness of a home-based pulmonary rehabilitation programme in pulmonary function and health related quality of life for patients with pulmonary tuberculosis: A pilot study. *African Health Sciences*, 14(4):866–872. doi: 10.4314/ahs.v14i4.14.
- Guessogo, W.R., Mandengue, S.H., Ndemba, P.B.A., Medjo, U.O., Minye, E.E., Ahmaidi, S. & Temfemo, A. 2016. Physical and functional follow-up of tuberculosis patients in initial intensive phase of treatment in Cameroon using the 6-min walk test. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 12(4):333–339. doi: 10.12965/jer.1632620.310.

- Jones, R., Kirenga, B.J., Katagira, W., Singh, S.J., Pooler, J., Okwera, A., Kasiita, R., Enki, D.G., Creanor, S. & Barton, A. 2017. A pre–post intervention study of pulmonary rehabilitation for adults with post-tuberculosis lung disease in Uganda. *International Journal of COPD*, 12:3533–3539. doi: 10.2147/COPD.S146659.
- Mahler, B. & Croitoru, A. 2019. Pulmonary rehabilitation and tuberculosis: a new approach for an old disease Reabilitarea pulmonară și tuberculoza: o nouă abordare a unei maladii vechi. pp. 107–113. *Pneumologia*. Volume 68: Issue 3. doi: 10.2478/pneum-2019-0024.
- Malik, M., Nasir, R. & Hussain, A. 2018. Health Related Quality of Life among TB Patients: Question Mark on Performance of TB DOTS in Pakistan. *Journal of Tropical Medicine*, pp. 1–7. vol. 2018.Hindawi. doi: 10.1155/2018/2538532.
- Muñoz-Torrico, M., Rendon, A., Centis, R., D'Ambrosio, L., Fuentes, Z., Torres-Duque, C., Mello, F., Dalcolmo, M., Pérez-Padilla, R., Spanevello, A. & Migliori, G.B. 2016. Is there a rationale for pulmonary rehabilitation following successful chemotherapy for tuberculosis? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 42(5):374–385. doi: 10.1590/S1806-37562016000000226.
- Ravimohan, S., Kornfeld, H., Weissman, D. & Bisson, G.P. 2018. Tuberculosis and lung damage: From epidemiology to pathophysiology. *European Respiratory Review*, 27(147). doi: 10.1183/16000617.0077-2017.
- Rivera, J.A., Wilches-Luna, E.C., Mosquera, R., Hernandez, N.L. & Orobio O.M.H. 2015. *Pulmonary rehabilitation on aerobic capacity and health-related quality of life in patients with sequelae of pulmonary TB, Physiotherapy*. vol. 101, e1288.WCPT Congress. doi: 10.1016/j.physio.2015.03.1203
- Visca, D., Zampogna, E., Sotgiu, G., Centis, R., Sadari, L., D'Ambrosio, L., Pegoraro, V., Pignatti, P., Muñoz-Torrico, M., Migliori, G.B. & Spanevello, A. 2019. Pulmonary rehabilitation is effective in patients with tuberculosis pulmonary sequelae. *The European Respiratory Journal*, 53 (3) 1802184. doi: 10.1183/13993003.02184-2018.
- World Health Organization. 2018. *Global Tuberculosis Report 2018*. Jenewa: WHO.

Rehabilitasi Spondilitis Tuberkulosis

Imam Subadi & Yudith Dian Prawitri

PENDAHULUAN

Meskipun telah dikenal manusia sejak 3400 Sebelum Masehi pada mumi Mesir, spondilitis tuberkulosa baru digambarkan oleh Sir Percival Pott pada tahun 1779 (Garg, 2011). Penyakit ini dikenal sebagai penyakit Pott's (Rasouli, 2012). Indonesia menempati urutan ketiga terbesar di dunia setelah India dan Cina yang populasinya pengidap tuberkulosis (Dharmajaya, 2018). Spondilitis tuberkulosis merupakan tuberkulosis ekstrapulmonal yang paling sering ditemukan (Liu, 2019). Angka kejadian gangguan neurologis spondilitis tuberkulosa 10–20 % di negara maju dan 20–41% di negara sedang berkembang. Gangguan neurologis yang terjadi adalah paraplegia maupun tetraplegia (Jain, 2013). Pada tahun 2009, sekitar 1,2 juta tuberkulosis baru dilaporkan juga menderita HIV, 90% di antaranya berada di Afrika dan Asia Tenggara (Garg, 2011).

Paraplegia, tetraplegia, deformitas tulang, dan nyeri punggung bawah merupakan komplikasi spondilitis tuberkulosa yang mengganggu aktivitas hidup sehari-hari sehingga berdampak pada ekonomi dan kualitas hidup (Garg, 2011). Hampir semua obat tuberkulosis mempunyai penetrasi yang baik pada lesi vertebre. Prognosis spondilitis tuberkulosa umumnya baik bila tidak terjadi gangguan saraf maupun deformitas. Beberapa studi menunjukkan bahwa 82–95% membaik dengan pengobatan untuk

mengurangi nyeri, meningkatkan defisit neurologik, dan mengoreksi deformitas (Garg, 2011). Pada penderita yang mengalami kecacatan, pendekatan rehabilitasi selama fase awal, pre operasi, pasca operasi dan lingkungan rumah meningkatkan kemampuan motorik dan sensorik, keseimbangan dan proprioseptif, meningkatkan ketidaktergantungan dalam aktivitas hidup sehari-hari dan meminimalkan bantuan orang lain (Nas, 2015).

Tulisan ini fokus membahas spondylitis tuberkulosa dari aspek ilmu kedokteran fisik dan rehabilitasi yaitu menekankan pada kecacatan yang ditimbulkan penyakit ini dan bagaimana pendekatan rehabilitasinya sehingga meningkatkan status fungsional dan pada akhirnya meningkatkan kualitas hidup penderita spondylitis tuberkulosa.

PROGRAM REHABILITASI

Faktor yang paling penting dalam program rehabilitasi adalah rehabilitasi awal. Penempatan posisi yang benar pada fase akut, latihan sedini mungkin mulai latihan pasif, aktif dengan bantuan dan latihan aktif berpengaruh terhadap latihan berdiri dan mobilisasi. Berdiri dan mobilisasi tidak dianjurkan pada fase akut. Umumnya berdiri dan mobilisasi dianjurkan pada fase sub-akut. Penderita dengan tuberkulosis spinal, pemakaian *brace* digunakan bersamaan dengan pengobatan anti tuberkulosis. Pemakaian *brace* dilanjutkan selama 3 bulan setelah fusi tulang pada pemeriksaan *x-ray* (Krishblum, 2010; Pomerantz, 2010).

Nyeri atau peningkatan nyeri selama latihan pada fase awal harus dievaluasi secara hati-hati. Nyeri saat latihan harus dihindari dan program rehabilitasi harus dihentikan jika terjadi peningkatan nyeri setelah program rehabilitasi. Penderita tidak boleh terlalu lelah selama latihan dan mobilisasi dan sebaiknya istirahat cukup setelah latihan. Diet tinggi kalori dianjurkan karena kebutuhan metabolisme meningkat selama latihan dan program rehabilitasi (Kirshblum, 2010; Nas, 2015).

Program rehabilitasi dilakukan sesuai dengan status neurologi pasien. Untuk itu sebelum dilakukan program rehabilitasi ditentukan dulu tingkat cedera dan segmen medulla spinalis yang terkena. Asesmen fisik dan neurologik yang rinci, penentuan region di mana lesi terjadi, tipe paralisis, status urologi dan neurologi, penyakit penyerta, dan usia akan mendukung program rehabilitasi yang optimal. Penderita harus dimonitor ketat dalam hal mempertahankan postur tubuh yang baik, perawatan di tempat tidur,

posisi yang benar selama rehabilitasi awal. Adanya instabilitas dan tipe prosedur bedah sangat penting dalam implementasi program rehabilitasi. Masalah muskuloskeletal dan masalah sekunder akibat imobilisasi harus dimonitor dan dicegah (Kirshblum, 2010).

Rehabilitasi Pada Penderita yang Tidak Mengalami Gangguan Neurologis

Pada pasien dengan gangguan neurologis ringan, latihan aktif atau aktif dengan bantuan dari luas gerak sendi dan latihan isometric harus dilakukan pada semua sendi ekstremitas bawah selama fase akut. Ambulasi ditargetkan pada fase awal. Selama fase sub-akut, latihan isotonik punggung bawah, paha, otot-otot ekstremitas bawah, dan latihan mobilisasi (menggunakan korset sesuai dengan status neurologi) harus dilakukan. Dilakukan peningkatan keseimbangan bila ada gangguan. Pada fase kronis, latihan isotonik, dan latihan penguatan diresepkan untuk otot-otot yang atrofi dan mobilisasi dilanjutkan. Penderita yang keluar rumah sakit diberi edukasi latihan dan diminta control secara teratur (Nas, 2015).

Rehabilitasi Penderita dengan Gangguan Neurologi

Pada penderita dengan gangguan neurologi berat karena kompresi medula spinalis, program rehabilitasi berbeda antara fase akut, sub-akut, dan kronis (Kirshblum, 2010; Nas, 2015).

Fase Akut

Faktor paling penting rehabilitasi fase akut adalah menentukan kapasitas fisik penderita. Sesuai dengan derajat infeksi, kelemahan otot-otot togok, ekstremitas atas atau ekstremitas bawah dapat dilihat derajat kelemahannya. Penempatan posisi yang benar di tempat tidur, latihan luas gerak sendi pasif dan latihan napas adalah penting pada fase akut.

Setiap kelompok otot harus dievaluasi bila terdapat kelemahan otot. Latihan isometrik, latihan pasif, aktif dengan bantuan dan latihan aktif dilakukan untuk meningkatkan kapasitas fungsional otot. Ini dilakukan paling tidak sehari sekali untuk mencegah kontraktur. Bahu, siku, fleksor paha, dan pergelangan kaki adalah sangat penting untuk dilakukan latihan

luas gerak sendi karena kontraktur paling sering terjadi pada sendi-sendi tersebut pada unit rehabilitasi akut. Aspek paling penting pada fase akut juga meliputi manajemen sphingter ani, sphingter alwi, paru, thrombosis vena dalam, gastrointestinal dan penempatan pasien di tempat tidur dengan benar dengan miring ke kanan dan kiri setiap 2 jam. Togok dan ekstremitas harus diposisikan dengan benar dan kaki disangga sehingga posisi netral. Jika level infeksi pada vertebra *thoracal*, latihan napas sangat penting. Penekanan pada tubuh harus dihindari untuk mencegah ulkus dekubitus. Di samping posisi terlentang, penderita diposisikan miring ke kiri dan kanan setiap 2 jam untuk mengurangi tekanan dan memonitor eritema pada kulit. Dilakukan kateterisasi *indwelling* jika ada inkontinentia (Kirshblum, 2010; Nas, 2015).

Pada fase akut, latihan isometris dimulai selama periode pre operasi dan dilanjutkan sampai awal periode pasca operasi. Pasien dibantu mobilisasi di tempat tidur dengan cara dimiringkan ke kiri dan kanan. Kontraksi isometrik dilakukan dengan cara kompresi isometrik otot lumbal, torakal, dan sakrospinal terhadap tempat tidur. Latihan isometrik dilakukan pada kelompok otot servikal, torakal, sakrospinal, dan semua otot ekstremitas bawah, penderita posisi terlentang dilanjutkan dengan mengangkat kepala dan bahu sampai kaki terlihat. Otot-otot gluteal dikontraksikan dan direlaksasikan secara bilateral dan kontraksi otot-otot pelvis (Kirshblum, 2010; Nas, 2015).

Fase sub-akut

Fase sub-akut adalah periode mobilisasi di luar tempat tidur. Sesuai dengan lokasi infeksi dan pemakaian alat bantu, latihan di pinggir tempat tidur difokuskan menggunakan kruk atau walker untuk mobilisasi. Juga latihan *quadriceps* dan berdiri di sisi matras.

Latihan aktif dengan bantuan dan latihan aktif dilakukan selama fase sub akut. Kaki diangkat lurus dan kontraksi fleksor paha dan ekstensor lumbal dilakukan dengan cara mengangkat *quadriceps* sekitar 20 cm. Penderita dibantu korset untuk duduk di tempat tidur. Latihan keseimbangan dilakukan pada posisi ini. Penderita dibantu berjalan dengan menggunakan tongkat atau *walker*. Mobilisasi diulangi tiga sampai empat kali sehari. Penderita diistirahatkan setelah ada tanda-tanda kelelahan. *Clean intermitten catheterization* (CIC) dilakukan untuk mengganti *continuous*

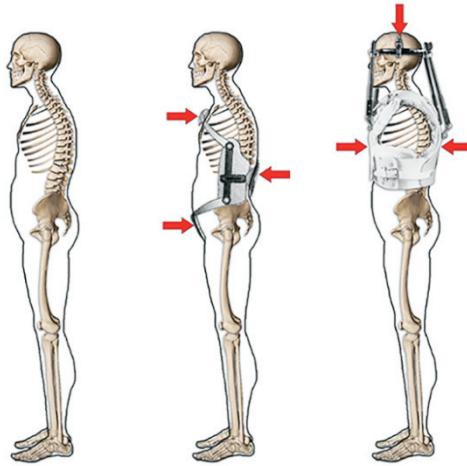
indwelling catheter untuk mencegah infeksi kandung kencing. Penderita seharusnya diperiksa apakah terdapat infeksi kandung kencing, minum banyak dan ambulasi dilanjutkan. Penderita harus makan tinggi serat untuk mencegah sembelit. Penderita dibiasakan pergi ke toilet satu atau dua kali sehari untuk merangsang defekasi. Jika ekstremitas atas terkena, latihan penguatan aktif semua sendi ekstremitas atas dilakukan (Kirshblum, 2010; Nas, 2015).

Fase kronis

Periode kronis adalah penderita kembali ke aktivitas semula dan diharapkan mencapai ketidak ketergantungan yang optimal. Mobilisasi dilakukan secara mandiri dengan bantuan atau tanpa dibantu. Latihan berbaring, duduk, dan berdiri harus dilakukan secara aktif dan aktif dengan tahanan. Latihan keseimbangan dan gait diajarkan di paralel bar. Naik turun tangga, merangkak, duduk di lantai harus dilakukan. Penderita dibantu berjalan menggunakan kruk atau ortosis selama fase kronis. Penderita yang menggunakan stabilisasi pelvis dan togok dilatih di *parallel bar* dengan korset untuk latihan berdiri. Pada posisi berdiri latihan melangkah ke depan, ke belakang, ke samping dilakukan. Juga latihan pada posisi netral misal fleksi ke depan. Latihan *stretching* dilakukan untuk menguatkan otot-otot abdomen dan punggung. Latihan ini juga dilakukan di tempat tidur tanpa menggunakan korset. Ulkus decubitus juga menjadi masalah pada fase kronis. Depresi mungkin terjadi pada kompresi medulla spinalis sehingga peran psikologi sangat penting (Kirshblum, 2010; Nas, 2015).

Peran Ortosis pada Tata Laksana Spondilitis Tuberkulosa

Ortosis sering direkomendasikan pasca bedah dan program rehabilitasi spondilitis tuberkulosa. Kecenderungan saat ini lama tinggal di rumah sakit pendek maka perlu ambulasi segera sehingga ortosis merupakan pilihan yang perlu dipertimbangkan. Ortosis bertujuan imobilisasi segmen yang terkena. Pada infeksi akut, ortosis biasanya dilanjutkan sampai 6–12 minggu setelah periode pengobatan. Hilangnya stabilitas pada segmen yang terinfeksi dapat terjadi deformitas kifotik. Sekitar 40–60% penderita spondilitis tuberkulosa menunjukkan perbaikan setelah pengobatan multi obat dan imobilisasi dengan ortosis.



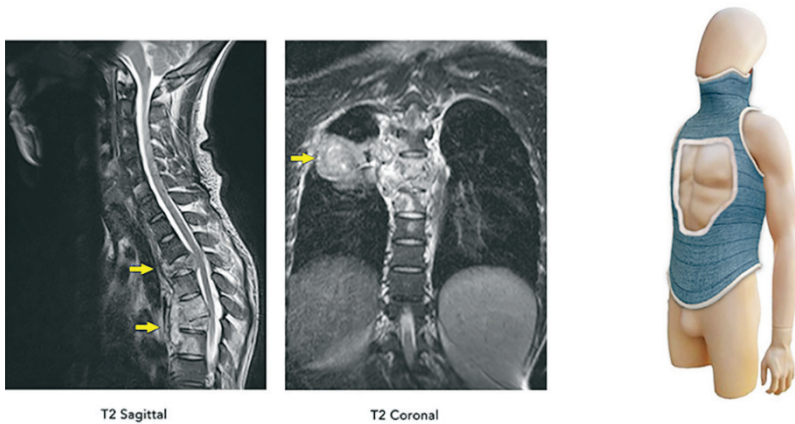
Gambar 55.1 Prinsip tiga titik gaya (Pomerantz, 2010).

Hampir semua ortosis yang diresepkan bertujuan membatasi gerakan pada bidang sagital yaitu fleksi. Hal tersebut ditujukan untuk mengurangi gaya kompresi sisi anterior karena yang paling sering terkena infeksi. Bila bagian posterior ikut terkena maka sendi facet berisiko mengalami kerusakan sehingga pembatasan pada bidang coronal diresepkan juga. Perlu dilakukan pencegahan gerakan lateral bending dan rotasi. Pembatasan gerakan tersebut menganut prinsip tiga titik gaya sehingga tercapai stabilitas.

Pada daerah *cervical*, tiga titik gaya relatif sulit dikerjakan karena segmen terlalu pendek. Halo-vest memberikan fiksasi yang paling rigid pada daerah servikal (Kirshblum, 2010; Pomerantz, 2010).

Infeksi setinggi vertebra torakal 1 sampai 8 relatif stabil karena terdapat *costa*. Bila kerusakan segmen multipel berisiko kolaps kompresi *wedge* tinggi. *Risser* atau *Mehta cast* biasanya pilihan utama untuk level torakal yang tinggi (Kirshblum, 2010; Pomerantz, 2010).

Pada kasus berat dengan infeksi multipel segmen direkomendasikan *contact body jacket*. Ortosis ini dibuat sesuai pasien tertentu untuk memaksimalkan kontrol gerakan togok. Total *body jacket* harus mengikuti pengembangan rongga dada dan tidak boleh meningkatkan tekanan rongga dada. Infeksi setinggi lumbal tengah direkomendasikan pemberian TLSO (*thoraco-lumbo-sacral orthosis*), sedangkan infeksi lumbal bawah dan *lumbosacral* diberi *hip spica* (Kirshblum, 2010; Pomerantz, 2010).



Gambar 55.2 Infeksi T4-6 dan *Risser cast* (Pomerantz, 2010).

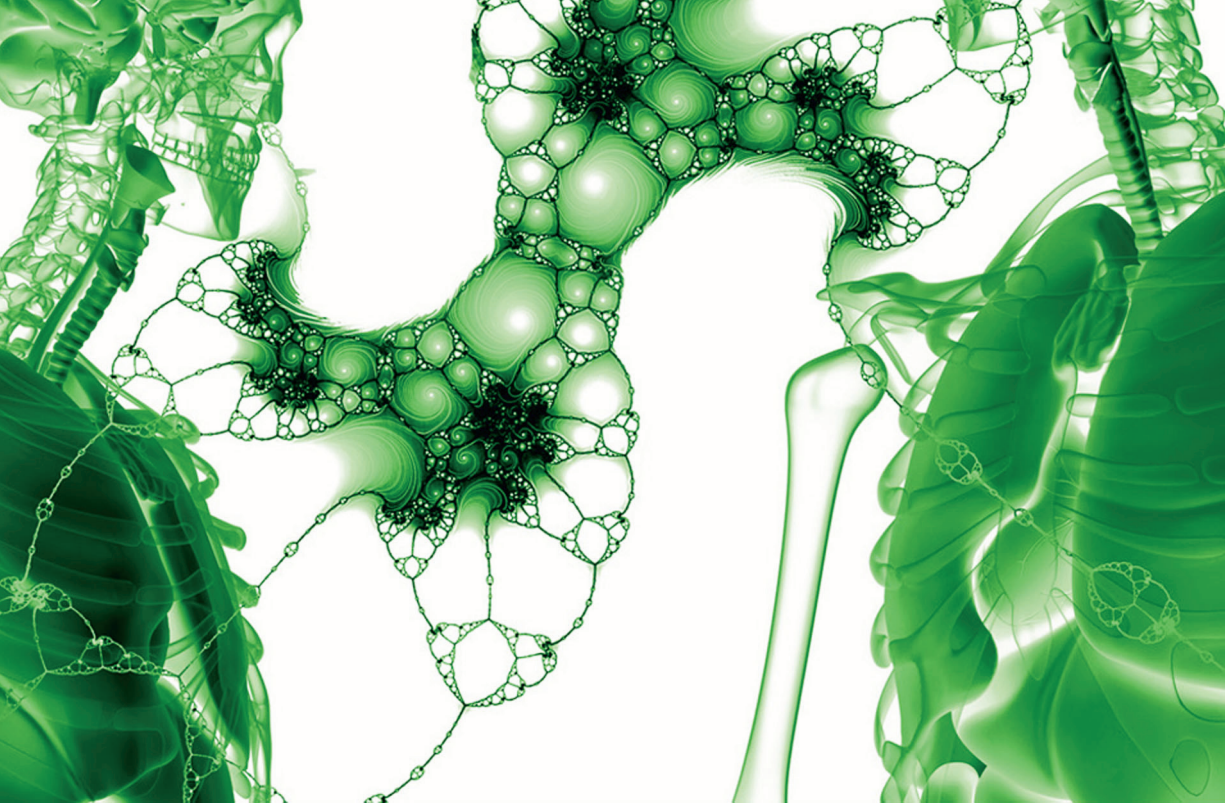
RINGKASAN

Spondilitis tuberkulosis merupakan tuberkulosis ekstrapulmonal yang sering dijumpai, beberapa disertai dengan gangguan neurologis karena terjadinya cedera medula spinalis. Komplikasi berupa paraplegia, tetraplegia, deformitas tulang, dan nyeri punggung bawah dapat mengganggu aktivitas hidup sehari-hari sehingga berdampak pada ekonomi dan kualitas hidup. Program rehabilitasi selain pemberian terapi medikamentosa dan atau tindakan operatif sesuai indikasi berupa tata laksana komprehensif berupa latihan, pemberian modalitas tertentu dan pemberian ortosis diharapkan dapat meningkatkan status fungsional, meningkatkan kemandirian pasien sehingga kualitas hidup pasien menjadi lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Bundoc, R.C. 2017. Orthotic Management of Infectious Disorders of the Spine. Dalam *The Atlas of Spinal Orthotics*. hlm. 231-252. Disunting oleh Fisk JR, Lonstein, JE & Malas BS. Exceed Worldwide, Hillsborough.
- Dharmajaya, R. 2018. *Tuberculosis Spondylitis in Haji Adam Malik Hospital Medan*. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.
- Garg, R.K. & Somvanski, D.S. 2011. Spinal Tuberculosis: A Review. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 34(5):440-454
- Jain, A.K. & Kumar, J. 2013. Tuberculosis of Spine: Neurological Defisit. *European Spine Journal*, 22 (Suppl 4):S624-S633

- Kirshblum, S & Brooks, M. 2010. Rehabilitation of Spinal Cord Injury Chapter 27. *Physical Medicine and Rehabilitation: Principles and Practice*. hlm. 2081–2095. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Nas, K., Karakoc, M., Aydin, A. & Ones, K. 2015. Rehabilitation in Spinal Infection. *World Journal of Orthopedics*, 6(1):1-7.
- Pomerantz, F. & Durand, E. 2010. Spinal Orthotics in Chapter 74. *Physical Medicine And Rehabilitation: Principles And Practice*. hlm. 2081–2095. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rasouli, M.R., Mirkoohi, M., Vaccaro, A.R., Yarandi, K.K. & Rahimi-Movaghar, V. 2012. Spinal Tuberculosis: Diagnosis and Management. *Asian Spine Journal*, 6(4):294-308.



Bagian 15
**Tuberkulosis
di Bidang Psikiatri**

Peran Consultation-Liaison Psychiatry pada Tuberkulosis

Brihastami Sawitri

PENDAHULUAN

Di era kedokteran modern saat ini, penanganan masalah kesehatan tidak hanya ditujukan pada mengatasi gejala penyakit semata, namun lebih mengutamakan optimalisasi kualitas hidup. Definisi sehat oleh WHO mencantumkan pula aspek mental dan sosial sebagai bagian yang tidak terpisahkan dari kesehatan. *Consultation-Liaison Psychiatry* (CLP) merupakan cabang ilmu Psikiatri dalam ilmu kedokteran yang menjembatani bidang Psikiatri dengan kedokteran umum dan spesialisasi kedokteran lainnya. Perkembangan CLP sebagai “ujung tombak” di bidang Psikiatri tak lepas dari tujuan terapi kedokteran itu sendiri, yaitu meningkatkan taraf kesehatan dengan kualitas hidup yang lebih baik (Bourgeois & Sharpe, 2020; Wardani, 2017; Grover, 2011).

Berbagai kondisi medis memiliki pengaruh signifikan terhadap kondisi psikis individu, demikian pula sebaliknya, kondisi psikis seseorang dapat memengaruhi perjalanan penyakit, kepatuhan berobat dan prognosis seseorang. Prevalensi gangguan jiwa pada individu dengan sakit kronis mencapai 25–50% sehingga peran CLP sangat dibutuhkan dalam kasus-kasus tersebut, termasuk didalamnya pasien dengan Tuberkulosis (TB) (Khairunnisa, 2020; Pachi, 2013).

Gangguan psikiatrik yang paling umum ditemui pada kondisi medis umum termasuk delirium, demensia, gangguan mental akibat penyalahgunaan zat, serta komplikasi medis dari intervensi psikiatri (seperti sindroma neuroleptik maligna, sindroma serotonin dan lain-lain). Gangguan psikiatri umum (seperti gangguan cemas dan depresi) sering pula ditemui bersamaan dengan penyakit medis, maupun sebagai dampak dari penyakit dan terapinya (misalnya, gangguan stres akut ataupun gangguan stres pasca trauma) (Bourgeois & Sharpe, 2020; Grover, 2011).

Pasien TB yang mengalami gangguan psikiatri memiliki risiko lebih tinggi untuk memiliki perilaku mencari pengobatan dan kepatuhan berobat yang rendah, disertai konsekuensi prognosis yang lebih buruk, termasuk morbiditas, mortalitas, resistansi obat, dan transmisi penyakit yang berlanjut. Komorbiditas psikiatri pada pasien TB telah dikaitkan dengan disabilitas fisik dan sosial yang lebih tinggi. Tingginya angka depresi dan cemas pada pasien TB dihubungkan dengan gangguan fisiologis, stigma sosial, serta dukungan sosial yang tidak adekuat. Sebagai tambahan, beberapa obat antituberkulosis (OAT) seperti sikloserin, dapat mempersipitasi gangguan psikiatri yang lebih berat, termasuk depresi mayor, ansietas dan psikosis. TB dan gangguan psikiatri juga berbagi faktor risiko yang sama, diantaranya kemiskinan dan penyalahgunaan zat. Kedua penyakit ini memiliki dampak yang lebih besar pada populasi yang termarginalkan. Pemahaman serta respons yang lebih baik mengenai komorbiditas gangguan mental pada pasien TB akan memperkuat upaya untuk mengurangi transmisi global penyakit ini (Mason et al, 2016)

ISI

CLP adalah subspecialis dari psikiatri yang menggabungkan pelayanan klinik, pengajaran, dan penelitian pada bidang psikiatri dan medis. CLP mempelajari, mempraktikkan dan mengajarkan mengenai komorbiditas medik dan psikiatri. Sebagai penghubung kerja sama antara psikiater dengan spesialis medis lain, CLP dapat meningkatkan kualitas perawatan psikologis penyakit medis dengan pencegahan berkembangnya gejala psikologis (pencegahan primer); mengobati gejala (pencegahan sekunder); dan rehabilitasi gejala menetap dengan tujuan untuk mencegah kekambuhan (pencegahan tersier) (Ariefdien, 2017; Goyal *et al.*, 2017; Wardani, 2017).

“*Consultation*” memiliki implikasi bagi psikiater untuk memberi opini terkait diagnostik dan pendekatan terapeutik sesuai keahliannya kepada pemberi rujukan. Sementara “*liaison*” merujuk pada kinerja kolaboratif, tidak hanya pada klinisi yang merujuk, namun juga pada pasien, keluarga dan tenaga kesehatan lain yang terlibat. CLP juga menjadi wajah dari interaksi dan komunikasi antara psikiatri dan spesialisasi lainnya (Ariefdien, 2017; Grover, 2011).

CLP mendalami diagnosis dan terapi gangguan psikiatri yang menjadi komorbid gangguan medis/bedah lain, diantaranya gangguan neurologis, endokrin, rematik, dan kardiovaskular. Selain itu, terdapat area luas di mana obat-obatan yang diberikan sejawat lainnya memiliki efek samping psikiatris, di antaranya kortikosteroid dan imunomodulator lainnya, ditambah pula interaksi obat antara obat-obatan yang digunakan untuk gangguan psikiatri primer dengan penyakit lainnya yang seringkali cukup kompleks (Bourgeois & Sharpe, 2020; Grover, 2011).

Peran dari seorang psikiater sebagai komunikator yang handal seringkali krusial dalam mengintegrasikan pendekatan perawatan kesehatan yang komprehensif di saat profesi kesehatan lain semakin terspesialisasi dan tersegmentasi dalam menangani kesehatan pasien. CLP juga memberi kesempatan untuk menghilangkan mitos bahwa psikiatri merupakan entitas yang berbeda dari dunia medis. Di saat yang sama, layanan CLP dapat mengoptimalkan deteksi dan intervensi dini terkait komorbiditas pasien yang seringkali meningkatkan beban finansial layanan kesehatan (Ariefdien, 2017).

TB merupakan penyakit tertinggi ketiga tersering yang dikonsulkan ke bagian CLP, setelah keganasan dan diabetes mellitus. Hal ini menunjukkan bahwa penyakit tertentu memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk memiliki komorbiditas gangguan psikiatri dengan mempertimbangkan prognosis, proses pengobatan serta mekanisme psiko-fisiologis yang mendasarinya (Goyal *et al.*, 2017).

ASPEK PSIKOSOSIAL PADA TB

Penting untuk membedakan antara masalah psikososial dengan diagnosis gangguan jiwa. Diagnosis TB dapat merupakan stressor psikologis yang bermakna pada sebagian besar orang karena biasanya disertai konsekuensi yang tidak ringan. TB sendiri merupakan penyakit kronis dengan angka mortalitas dan morbiditas yang signifikan. Ekspresi emosi yang paling

banyak didapatkan pada pasien saat terdiagnosis adalah 'ketakutan' serta 'tak berdaya'. Pasien juga mengalami *distress* saat harus menyesuaikan gaya hidup baru yang dapat mengakomodir terapi jangka panjang TB. Pengobatan pada TB berlangsung paling cepat 6 bulan, serta memanjang pada kasus TB MDR hingga 18–24 bulan (Khairunnisa, 2020; Kumar *et al.*, 2016).

Banyak yang melaporkan perasaan hidup terisolasi dan kurangnya partisipasi dalam kegiatan harian, memunculkan perasaan 'kurang berharga' yang seringkali akan mengarahkan pada depresi. Efek samping dari pengobatan TB juga memberikan perasaan tidak nyaman secara fisik (tinnitus, mual, sakit kepala) yang memengaruhi kondisi psikologis pasien (Khairunnisa, 2020; Kumar *et al.*, 2016).

Dampak sosial meliputi segala permasalahan yang dihadapi oleh pasien dalam interaksi mereka dengan anggota keluarga maupun masyarakat sekitar akibat TB. Masalah psikososial yang paling sering dihadapi oleh pasien TB, antara lain stigma, isolasi diri, kurangnya dukungan sosial, terputus dari kehidupan sosial, kesepian, perpisahan dengan keluarga, rasa takut untuk dirawat di RS, hilangnya tanggung jawab sosial, serta penolakan dari keluarga dan lingkungan (Khairunnisa, 2020; Singh *et al.*, 2016).

Selain berdampak pada komplikasi psikiatri, faktor psikososial juga memiliki konsekuensi terhadap kepatuhan pasien pada regimen pengobatan. Beberapa masalah psikososial yang menjadi perhatian utama pada individu dengan TB meliputi beberapa hal berikut.

1. Stigma sosial dan diskriminasi.
2. Perasaan takut dan bersalah yang dihubungkan dengan risiko menginfeksi keluarga dan lingkungan sekitar.
3. Beban psikologis dan sosio-ekonomi akibat hidup dengan penyakit kronik penyakit yang mengancam nyawa.
4. Dependensi kepada orang lain.
5. Berbagai kegagalan pengobatan dan informasi mengenai terbatasnya pilihan pengobatan yang tersedia.
6. Kehilangan anggota keluarga karena penyakit ini.
7. Kemiskinan yang muncul bersamaan dengan TB (Khairunnisa, 2020; Vega *et al.*, 2004).

Stigma sosial yang dialami pasien dapat berdampak pada depresi, kepercayaan diri yang rendah serta rasa malu. Ketakutan akan infeksi merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap stigma sosial yang dapat mengakibatkan isolasi sosial, berdampak pula terhadap masa depan pernikahan, keterbatasan dukungan sosial sehingga dapat berakibat pada

perasaan *denial* atau mengingkari diagnosis, yang memiliki konsekuensi penolakan terhadap pengobatan (Khairunnisa, 2020; Vega *et al.*, 2004).

Faktor psikososial lain yang berpengaruh terhadap komorbiditas psikiatri pada TB adalah latar belakang sosio-ekonomi dan tingkat pendidikan. Tingkat pendidikan yang rendah dan latar belakang sosio-ekonomi yang kurang baik berkorelasi dengan angka kejadian depresi. Tingkat pendidikan yang rendah dikaitkan dengan mekanisme *coping* yang buruk dan tidak efektif sehingga berdampak kepada risiko gangguan psikiatri yang lebih besar (Van Rensburg *et al.*, 2020; Supriyanto *et al.*, 2017).

TB juga memberi beban finansial baik pada pemerintah maupun pada pasien dan keluarga akibat durasi pengobatan yang panjang serta kompleksitas terapi. Penghalang kesuksesan terapi terkait faktor sosio-ekonomi ini antara lain kesulitan untuk mengakses terapi, jarak yang jauh dari pusat layanan kesehatan, biaya transportasi ke fasilitas kesehatan, serta biaya sehari-hari jika dibutuhkan hospitalisasi. Beban finansial bagi negara terkait dengan biaya yang harus dikeluarkan untuk mengobati mereka yang sakit serta mencegah orang lain menjadi sakit. Negara tersebut juga harus menghadapi masalah hilangnya produktivitas dari mereka yang berada dalam usia produktif (Khairunnisa, 2020; Singh *et al.*, 2016).

Faktor-faktor psikososial ini berkontribusi pada kepatuhan pada regimen terapi dan menekankan pada pentingnya perhatian terhadap kebutuhan kesehatan mental pasien TB untuk memastikan luaran pengobatan yang positif. Kepatuhan terhadap terapi sangat penting pada kasus TB karena kegagalan menyelesaikan terapi akan mengarah pada tingginya angka fatalitas, penularan serta menambah kemungkinan resistansi obat (Van Rensburg *et al.*, 2020; Vega *et al.*, 2004).

ASPEK PSIKIATRI PADA TB

Terdapat beberapa kategori permasalahan psikiatri terkait pasien TB:

1. Kondisi psikiatri yang timbul setelah diagnosis TB, sebagai reaksi terhadap diagnosis maupun akibat keluhan fisik sakitnya. Berdasarkan PPDGJ (Pedoman dan Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa) III, antara lain gangguan penyesuaian, gangguan *mood* (misalnya depresi), gangguan cemas menyeluruh, gangguan stres akut, gangguan stres pasca trauma, gangguan somatoform (misalnya gangguan nyeri dan neurastenia), delirium dan gangguan kognitif lainnya, serta perubahan kepribadian terkait kondisi medis umum.

2. Komplikasi akibat pengobatan antituberkulosis.
3. Gangguan psikiatri yang dapat meningkatkan risiko TB dan risiko progresi dari infeksi laten menjadi aktif, misalnya penyalahgunaan zat, psikosis, gangguan mood dan faktor psikologis yang memengaruhi kondisi medis.
4. Komorbiditas gangguan psikiatri yang dieksaserbasi oleh TB, tanpa harus berhubungan secara etiologis namun dapat mempersulit diagnosis dan penanganannya, serta dapat mengubah perjalanan penyakit, misalnya skizofrenia atau gangguan fobia tertentu.
5. Komorbiditas sebagai hasil dari faktor risiko bersama terjadinya gangguan psikiatri dan TB, misalnya gangguan penyalahgunaan zat, status sosio-ekonomi rendah dan status HIV-AIDS (Pachi *et al.*, 2013).

EFEK SAMPING OAT

OAT menimbulkan efek samping neuropsikiatri pada 75% pasien berupa depresi, kejang, kebingungan, psikosis, dan bunuh diri. Pasien yang mengalami efek samping ini memiliki luaran yang lebih buruk dan meningkatkan risiko kematian, antara lain sebagai berikut.

1. Sikloserin

Sikloserin memiliki efek paling toksik terhadap sistem syaraf pusat. Efek samping berat terjadi utamanya pada penggunaan dengan dosis di atas 500 mg per hari, atau bila diberikan dengan obat lain yang sama-sama memiliki efek samping terhadap sistem syaraf pusat. Gejala psikiatris dan neurologis dijumpai pada 20–33% pasien. Sikloserin dapat memicu kejang, memperburuk gangguan bipolar dan ide bunuh diri, serta memunculkan gangguan neurologis lain seperti eksitasi, pusing, sakit kepala, vertigo, tremor, insomnia, psikosis, katatonian, paresis, disartria, tremor, iritabilitas, gangguan penglihatan dan ansietas. Efek samping berat umumnya tampak pada dua minggu pertama pengobatan dan perlahan menghilang dengan penghentian obat. Pemeriksaan patologis menunjukkan adanya *demyelinasi* pada daerah perivaskuler dari banyak lobus otak. Perubahan tekanan dan kuantitas protein dalam cairan serebrospinal juga telah ditemukan. Pemberian 100–200 mg piridoksin membantu mengurangi gejala efek samping.

2. Fluorokuinolon

Fluorokuinolon terdistribusi luas dalam tubuh dan mampu mencapai bagian dalam dari sel, termasuk makrofag, yang menjelaskan

kuatnya efek fluorokuinolon. Konsentrasi levofloksasin dalam cairan serebrospinal sekitar 16-20% kadar serum, dan dapat meningkat hingga 40-90% pada kondisi meningitis. Efek samping pada sistem syaraf pusat terjadi pada 0,9-11% pasien, antara lain berupa insomnia, pusing, somnolens, nyeri kepala, tremor dan gangguan mood. Gejala lain dapat berupa kebingungan, delirium, psikosis dan mioklonus. Halusinasi, delusi, dan kejang jarang terjadi.

Efek sampingnya dikaitkan dengan ikatan quinolon terhadap reseptor γ -amino butyric acid (GABA) di otak. Quinolon menghalangi ikatan normal GABA dengan reseptornya, menyebabkan peningkatan stimulasi sistem syaraf pusat. Quinolon juga dilaporkan secara langsung mengaktifasi reseptor *N-methyl-d-aspartate* (NMDA) yang bersifat eksitatori. Kedua mekanisme ini menjelaskan munculnya ansietas akut dan insomnia pada terapi dengan levofloksasin. Mekanisme ini secara tidak langsung juga berkaitan dengan kejadian psikosis terkait jalur non dopaminergik. Kombinasi antara levofloksasin dan sikloserin kemungkinan akan meningkatkan efek neuropsikiatri, utamanya pada pasien usia lanjut dan yang jelas memiliki lesi sistem saraf pusat.

3. Etambutol

Efek paling serius dari etambutol terhadap sistem syaraf adalah neuropati optik retrobulbar. Gejala yang muncul berupa penurunan ketajaman penglihatan, berkurangnya kemampuan membedakan warna, dan defek lapangan pandang, dengan funduskopi yang normal. Efek ini biasanya muncul setelah pemakaian dua bulan atau lebih. Kejadiannya mencapai 18% pada dosis 35 mg/kg bb atau lebih per hari, sedangkan pada dosis 15 mg/kg bb kurang dari 1%. Pasien dengan gangguan fungsi ginjal mengalami kejadian efek samping lebih banyak.

4. Etionamid

Efek samping etionamid pada sistem syaraf pusat relatif jarang terjadi, umumnya berupa neuropati perifer. Nyeri kepala, kebingungan dan agitasi dilaporkan pada beberapa pasien.

5. Aminoglikosida

Efek yang paling umum adalah kerusakan nervus VIII dan organ kochlear yang menyebabkan gangguan pendengaran, vertigo, ataksia, dan nistagmus. Efek tersebut paling sering terjadi pada pasien lansia atau pada penggunaan bersama dengan antidiuretik golongan furosemid dan asam etakrinat, serta dapat juga menyebabkan parestesia perioral (Hidayati, 2015; Pachi *et al.*, 2013)

INTERAKSI OBAT

Tingginya angka komorbiditas atau sindemik antara TB dan gangguan mood maupun gangguan psikiatri lainnya membuat klinisi semakin perlu memperhatikan interaksi obat di antara keduanya, sebagaimana terangkum dalam Tabel 56.1.

Tabel 56.1 Interaksi obat terkait OAT dan obat-obatan psikiatri

OAT	Obat psikiatri	Interaksi
Isoniazid	Fenitoin, karbamazepin, benzodiazepine tertentu (seperti diazepam), valproate, haloperidol.	Isoniazid dapat meningkatkan kadar fenitoin dan karbamazepin dalam serum serta toksisitas. Isoniazid menghambat metabolisme benzodiazepin tertentu. Inhibisi monoamine oksidase dan histaminase oleh Isoniazid dapat menyebabkan interaksi obat dan makanan yang bermakna. Isoniazid meningkatkan toksisitas valproate dan haloperidol pada hepar dan sistem saraf pusat.
Rifampin	Antidepresan, haloperidol, quetiapine, metadon, fenitoin, asam valproat, lamotrigin, buspiron, benzodiazepin (diazepam, tiazolam) dan zolpidem.	Rifampin menurunkan kadar obat-obatan tersebut.

(Pachi *et al.*, 2013)

Gangguan *mood* sangat sering terjadi pada pasien TB dibandingkan diagnosis medis lainnya. Saat ini *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dibandingkan antidepresan trisiklik (TCA) ataupun *monoamine oxidase inhibitor* (MAOI) dikarenakan profil efek samping yang relatif lebih ringan. Tidak didapatkan laporan dari sindroma serotonin yang diinduksi oleh kombinasi SSRI dan isoniazid, meski perlu diperhatikan potensi interaksi obat yang didasari kemampuan isoniazid untuk menghambat *monoamine oxidase* dalam plasma. Dan secara umum, kombinasi SSRI atau TCA dengan obat yang menginhibisi *monoamine oxidase* merupakan kontraindikasi karena potensinya untuk menginduksi sindroma serotonin (Pachi *et al.*, 2013).

SIMPULAN

Evaluasi dan penanganan gangguan mental dari pasien TB yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan populasi umum dapat meningkatkan kepatuhan berobat dan mengurangi relaps. Hal ini dapat memperbaiki prognosis dan kualitas hidup pasien dengan penyakit kronis. Dokter primer dan konsultan lainnya perlu mengembangkan strategi sistematis untuk deteksi dini gejala gangguan jiwa pada pasien TB, serta memanfaatkan layanan CLP sebagai bagian dari tim. CLP sebagai salah satu upaya pelayanan kesehatan yang holistik perlu dipahami, dihayati dan dilaksanakan dengan penuh tanggung jawab.

DAFTAR PUSTAKA

- Ariefdien, N. 2017. Consultation Liaison Psychiatry; Contributing to Holistic & Collaborative Practice. *South Africa Psych*, 12:40–43.
- Bourgeois, J.A. & Sharpe, M. 2020. Consultation-Liaison Psychiatry; The Interface of Psychiatry and Other Medical Specialties. *Psychiatric Times*, XXXVI(4):22–23.
- Goyal, S.G., Sagar, R. & Sharan, P. 2017. Sociodemographic profile and psychiatric diagnosis of patients referred to consultation-liaison psychiatric services of general hospital psychiatric unit at a Tertiary Care Center. *J Mental Health Hum Behav*, 22:45-9.
- Grover, S. 2011. State of Consultation-Liaison Psychiatry in India: Current status and vision for future. *Indian J Psychiatry*, 53(3): 202–213.
- Hidayati, A.N. 2015. *Hubungan antara profil kepribadian dan kadar kortisol, dengan gejala psikiatri setelah dua minggu terapi MDR TB di RSUD Dr Soetomo Surabaya*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Islam, A. T., Hussain, M., Siddique, M. A., & Md Badruddoza, S. (2017). *Pattern of Psychiatric illness among Tuberculosis Patients*. *Anwer Khan Modern Medical College Journal*, 6(2), 25. doi:10.3329/akmmcj.v6i2.31589
- Khairunnisa. 2020. *Intervensi psikososial pada pasien Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR TB)*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Kumar, K, Kumar, A. Chandra. P. et al. 2016. A study of prevalence of depression and anxiety in patients suffering from tuberculosis. *J Family Med Prim Care*, 5:150-3.
- Mason, PH, Sweetland, A.C, Fox. G.J, et al. 2016. Tuberculosis and mental health in the Asia-Pacific. *Australas Psychiatry*, 24(6): 553–555.
- Pachi, A., Bratis, D., Moussas, G., & Tselebis, A. (2013). *Psychiatric Morbidity and Other Factors Affecting Treatment Adherence in Pulmonary Tuberculosis Patients*. *Tuberculosis Research and Treatment*, 2013, 1–37. doi:10.1155/2013/489865.

- Singh, L., Pardal, P.K. & Prakash, J. 2015. Psychiatric morbidity in patients of pulmonary tuberculosis-an observational study. *Ind Psychiatry J*, 24:168-71.
- Supriyanto I, Liung. S, Suprihatini. S, et al. 2017. Psychiatric disorders in patients with multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) in Sardjito Hospital, Yogyakarta, Indonesia. *J Anal Res Clin Med*, 5(3):91-6.
- Van Rensburg AJ, Dube. A, Curran. R, et al. 2020. Comorbidities between tuberculosis and common mental disorders: a scoping review of epidemiological patterns and person-centred care interventions from low-to-middle income and BRICS countries. *BMC Infectious Diseases of Poverty*, 9:4.
- Vega PA, Sweetland. A, Acha. J, et al. 2004. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 8(6):749-759.
- Wardani, I.A.K. 2017. *Pengenalan consultation liaison psyciatry pada bidang medis lain*. Denpasar: Universitas Udayana.

Isoniazid Menginduksi Psikosis Akut

Andini Dyah Sitawati

PENDAHULUAN

Pengobatan tuberkulosis (TB) bertujuan untuk menyembuhkan pasien dan memperbaiki produktivitas serta meningkatkan kualitas hidup pasien, mengurangi risiko terjadinya komplikasi yang mungkin timbul hingga mencegah terjadinya kematian, mencegah terjadinya kekambuhan TB, menurunkan risiko terjadinya penularan TB (tuberkulosis) pada orang-orang di sekitar pasien, dan mencegah terjadinya serta penularan TB (tuberkulosis) resistan obat (MDR-TB) (Kemenkes RI, 2014).

Penggunaan obat antituberkulosis (OAT) adalah untuk membunuh bakteri, aktivitas sterilisasi dan mencegah resistansi. Obat yang umum dipakai adalah isoniazid (INH), ethambutol (EMB), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), dan streptomisin. OAT memberikan beberapa efek samping, diantaranya adalah gangguan gastrointestinal, hepatotoksitas, ototoksitas, nefrotoksitas, artritis, gangguan sistem saraf pusat, gangguan dermatologis, neuropati perifer, gangguan psikiatri dan sebagainya. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Tae Won Yang *et al.* di tahun 2017, didapatkan 13 orang (5,1 %) dari 256 responden yang mengalami gangguan psikiatri. Gangguan psikiatri yang dapat timbul akibat efek samping obat antituberkulosis (OAT) diantaranya adalah gangguan psikotik, gangguan *mood*, dan gangguan tidur. Sebagian besar kasus psikotik yang terinduksi

OAT diakibatkan oleh isoniazid (INH) dan sikloserin. Obat antituberkulosis (OAT) lain yang menginduksi gejala psikotik adalah ethambutol dan fluorokuinolon. Kali ini kita akan membahas adalah gejala psikotik yang terinduksi akibat penggunaan INH (Yang TW *et al.*, 2017).

EPIDEMIOLOGI

Isoniazid (INH) adalah bagian dari regimen DOTS (*Directly observed treatment short course*) yang direkomendasikan oleh World Health Organization (WHO) direkomendasikan oleh World Health Organization (WHO) dan bersifat bakterisidal. Beberapa efek samping yang umum terjadi akibat pemberian INH adalah neuropati perifer, hepatitis, *rash*, kejang dan gangguan neuropsikiatri. Gangguan neuropsikiatri yang timbul adalah disartria, kejang, neuropati perifer, gangguan psikotik, gangguan obsesif kompulsif, gangguan mania, dan gangguan ingatan (Arya, Sukhija & Singh, 2015).

Kasus psikotik yang terinduksi pemberian INH jumlahnya cukup sedikit dibanding efek samping yang lain, tapi tetap perlu diwaspadai. Berdasarkan berbagai literatur, onset timbulnya gejala psikotik bervariasi, bisa terjadi dalam hitungan hari atau bulan, tetapi umumnya timbul dalam hitungan minggu sejak pertama kali diberikan. Dari studi yang dilakukan oleh Jackson (1957), Agarwala (1974), Bedi (1994), Tiwari (1996) ditemukan munculnya gejala psikotik berkisar antara 7–45 hari, 7 hari, 10 hari, dan 120 hari setelah pemberian INH (Menon *et al.*, 2017).

ETIOLOGI

Mekanisme yang mendasari belum sepenuhnya dimengerti, tapi INH diketahui menurunkan konsentrasi piridoksin dengan meningkatkan ekskresinya (defisiensi vitamin B6), yang mengakibatkan terjadinya gangguan metabolisme triptofan. Metabolit INH menghambat aktivasi piridoksin menjadi piridoksal 5-fosfat. Piridoksal 5-fosfat adalah kofaktor dekarboksilase asam glutamat yang mengkatalisis perubahan asam glutamat menjadi *gamma aminobutyric acid* (GABA) sehingga terjadinya deplesi level GABA di otak. INH juga mengakibatkan inhibisi enzim monoamin oksidase, yang meningkatkan konsentrasi katekolamin dan serotonin. Berdasarkan literatur yang ada, peningkatan resiko seseorang mengalami gejala psikotik yang terinduksi pemberian INH terjadi pada

lansia, riwayat gangguan psikiatri sebelumnya, riwayat keluarga yang mengalami gangguan psikiatri, malnutrisi, alkoholisme, menderita diabetes melitus, insufisiensi renal dan hepatoseluler, hipertiroidisme, dan lain-lain. Malnutrisi adalah faktor risiko yang cukup berperan pada studi yang dilakukan Menon *et al.* (2017), di mana berat badan para responden penelitiannya rata-rata di bawah berat badan ideal (Menon *et al.*, 2017).

GEJALA DAN PENANGANAN

Gejala psikotik yang biasanya muncul akibat pemberian INH adalah timbulnya waham, halusinasi, gaduh gelisah, iritabilitas, perubahan *mood* yang drastis, perubahan perilaku, mimpi buruk, sulit tidur. Perlu juga dievaluasi apakah ada penggunaan alkohol atau penyalahgunaan zat lainnya. Perlu juga dilakukan pemeriksaan neurologis dan laboratorium (Raftery, 2018).

Penanganan dari gangguan ini adalah segera hentikan pemberian INH dan tangani gejala psikotik yang ada dengan pemberian obat antipsikotik. Jika ada halusinasi atau waham, pastikan keamanan dan keselamatan pasien dan keluarganya. Tidak perlu menentang wahamnya, tenangkan pasien dan ingatkan pada realitas. Edukasi pasien dan keluarga bahwa gejala psikotik yang timbul ini hanya bersifat sementara. Jika gejala psikotik sudah tertangani, INH dapat diberikan kembali dengan dosis paling kecil terlebih dahulu. Pemberian piridoksin (vitamin B6) dosis tinggi juga disarankan. (Menon, 2017; Raftery, 2018).

ILUSTRASI KASUS

Wanita usia 35 tahun dibawa ke Unit Gawat Darurat karena perubahan perilaku berupa gaduh gelisah, bicara melantur, curiga jika suaminya selingkuh, sulit memulai tidur dan penurunan nafsu makan sejak sebulan terakhir. Pasien juga terdiagnosis TB (Tuberkulosis) paru sejak 2 bulan yang lalu dengan pengobatan TB (Tuberkulosis) kategori 1 yang terdiri dari INH 300 mg/hari, RIF 600 mg/hari, PZA 1,5 gram/hari, EMB 800 mg/hari. Tidak ada komorbiditas penyakit lain, tidak didapatkan riwayat gangguan psikiatri sebelumnya, tidak ada riwayat keluarga yang mengalami gangguan psikiatri dan tidak ada riwayat penyalahgunaan zat. Dari hasil pemeriksaan psikiatri didapatkan bahwa pasien tidak kooperatif sepanjang pemeriksaan, memiliki waham paranoid, psikomotor meningkat, tidak

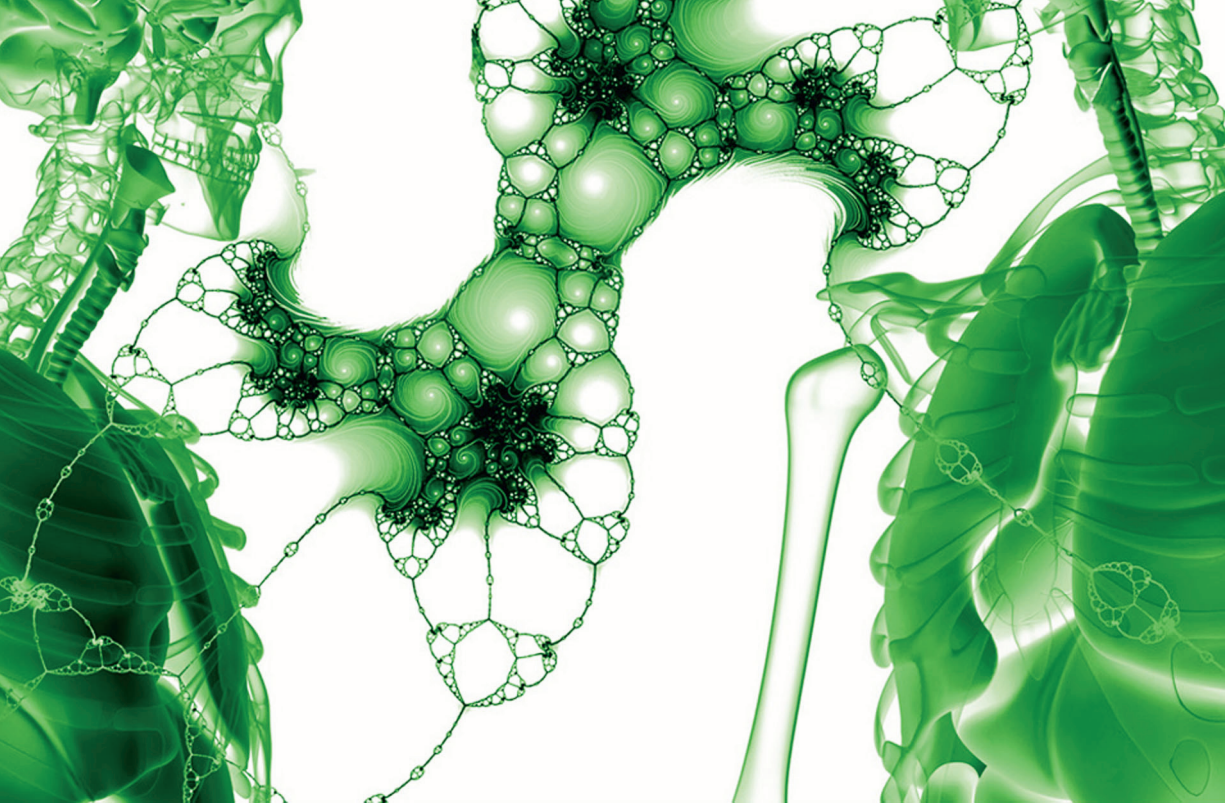
didapatkan adanya gangguan persepsi dan tidak memiliki daya tilik (*insight*). Dari hasil pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital (*vital signs*) normal, pemeriksaan fisik (termasuk pemeriksaan neurologis) semuanya dalam batas normal, hasil pemeriksaan darah dan urine dalam batas normal, hasil CT-scan kepala juga tidak didapatkan adanya kelainan. Pasien didiagnosis mengalami *INH induced psychosis (drug-induced psychosis)* dan diopname. Semua OAT sementara dihentikan dan pasien diberi olanzapine 15 mg/hari. Gejala psikotik sudah mulai mereda, pasien sudah memiliki insight mengenai kondisinya saat ini. OAT kembali diberikan dengan dosis RIF 600 mg/hari pada hari ke-10, PZA 1,5 gram/hari pada hari ke-12, dan EMB 1,2 gram/hari pada hari ke-17. INH tidak diberikan karena ketiga obat tersebut memiliki efektivitas dan efikasi tinggi terhadap TB (tuberkulosis) paru. Dosis olanzapine juga mulai diturunkan sejak hari ke-10 dan pasien keluar dari RS (KRS) pada hari perawatan ke-21. Saat itu dosis olanzapine sudah tinggal 5 mg/hari dan tetap mengonsumsi OAT dengan dosis seperti yang tertera diatas. Pasien berhenti minum Olanzapine seminggu setelah KRS dan pasien tetap stabil, tanpa kambuhnya gejala psikotik saat kontrol empat minggu sesudahnya (Menon, 2017).

RINGKASAN

Penyakit TB (tuberkulosis) adalah penyakit yang umum ditemukan di negara berkembang, sehingga para klinisi hendaknya mewaspadaai profil toksisitas dan efek samping yang mungkin timbul akibat pemberian OAT. Gejala psikotik yang terinduksi pemberian OAT hanya bersifat sementara, tapi tanpa penanganan yang sesegera mungkin dan edukasi pada pasien dan keluarga yang cukup akan dapat berdampak pada kepatuhan minum obat dan kualitas hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Arya, S., Sukhija, A. & Singh, H. 2015. Acute Psychosis after Recent Isoniazid Initiation. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(6).
- Kemenkes RI. 2014. *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Menon, V.B, Shaji. R, Pereira, P. et al., 2017. Isoniazid Associated Psychosis: A Case Series of 3 Patients. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 10(2).
- Raftery. A, Tudor. C, True, L. et al., 2018. *International Council of Nurses dan Curry Tuberculosis Center: Panduan Keperawatan untuk Manajemen Efek Samping Pengobatan Tuberkulosis Resistan Obat*. i International Council of Nurses (ICN) TB/MDR-TB Project dan Curry International Tuberculosis Center (CITC) di University of California, San Francisco (UCSF).
- Yang, T.W, Park. H.O, Jang. H.N, et al., 2017. Side Effects Associated with The Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis at A Tuberculosis Referral Hospital in South Korea: A Retrospective Study. *Medicine*, 96:28.



Bagian 16

Tuberkulosis di Bidang Gizi

Tata Laksana Terapi Nutrisi pada Pasien Tuberkulosis

Riesi Nur Mindiawati, Niko Rahardi, Rizka Nur Azizah, Shova Rizqi Amala, Endah Widyaningrum

PENDAHULUAN

Berdasarkan data dari WHO (World Health Organization) pada tahun 2018 di seluruh dunia ada sebanyak 1,5 juta orang meninggal karena tuberkulosis (TB). Pada tahun 2018 tercatat ada sekitar 10 juta penduduk di seluruh dunia terjangkit penyakit TB, diantaranya adalah 5,7 juta laki-laki, 3,2 juta wanita dan 1,1 juta anak-anak (usia 0–14 tahun), 205.000 anak di antaranya meninggal dunia. TB anak dan remaja sering diabaikan oleh penyedia layanan kesehatan dan mungkin sulit untuk didiagnosis dan diobati. Pada tahun 2018, jumlah terbesar kasus TB baru terjadi di wilayah Asia Tenggara, dengan 44% kasus baru, diikuti oleh wilayah Afrika, dengan 24% kasus baru dan Pasifik Barat dengan 18%. Ada delapan negara yang memiliki kasus TB baru yang tinggi, yaitu diawali oleh India sebagai penyumbang tertinggi, kemudian China, Indonesia, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh, dan Afrika selatan. Di seluruh dunia, TB adalah salah satu dari 10 penyebab utama kematian dan penyebab utama dari satu agen infeksius (di atas HIV / AIDS). TB dapat disembuhkan dan dicegah. Diperkirakan 58 juta jiwa diselamatkan melalui diagnosis dan pengobatan TB antara 2000 dan 2018. (WHO,2018).

Menurut data dari Kemenkes kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 (data per 17 Mei 2018). Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus baru TB tahun 2017 pada laki-laki 1,4 kali lebih besar dibandingkan pada perempuan. Bahkan berdasarkan Survei Prevalensi TB, prevalensi pada laki-laki 3 kali lebih tinggi dibandingkan pada perempuan, begitu juga yang terjadi di negara-negara lain. Hal ini terjadi karena laki-laki lebih terpapar faktor risiko TB lebih besar misalnya merokok dan kurangnya ketidapatuhan minum obat. Dalam sebuah *survey* menemukan bahwa dari seluruh partisipan, laki-laki yang merokok sebanyak 68,5% dan hanya 3,7% partisipan perempuan yang merokok. Menurut hasil Riskesdas (2013), prevalensi TB di Indonesia berdasar atas diagnosis sebesar 0,4% dari jumlah penduduk. Dengan kata lain, rerata tiap 100.000 penduduk Indonesia terdapat 400 orang yang didiagnosis kasus TB oleh tenaga kesehatan (Riset Kesehatan Dasar, 2013).

Disebutkan pada buku Pedoman Nasional Tata Laksana Tuberculosis (2013) bahwa gizi kurang sering dijumpai pada pasien yang menderita TB. Pendataan status nutrisi pada pasien tersebut masih belum terdokumentasi dengan baik. Prevalensi gizi kurang pada pasien TB dewasa tinggi, khususnya negara-negara berkembang, termasuk Indonesia. Dua puluh lima persen pasien TB yang terdokumentasi dalam kasus baru mengalami gizi kurang di seluruh dunia. Penelitian menunjukkan bahwa seseorang yang mengalami TB aktif menyebabkan penurunan asupan nutrisi sehingga terjadi penurunan berat badan. Status nutrisi yang buruk pada pasien TB disebabkan oleh anoreksia, absorpsi nutrisi terganggu, atau peningkatan katabolisme tubuh. Malnutrisi yang terjadi akan memperberat penyakit infeksi, sehingga status gizi menjadi penyebab utama terjadinya kegagalan konversi pengobatan pada penderita TB (Amaliah, 2012). Gizi kurang pada pasien TB jika tidak teridentifikasi segera akan menyebabkan permasalahan kesehatan yang lebih serius, seperti peningkatan angka mortalitas (Amaliah, 2012).

PATOFISIOLOGI DAN ETIOLOGI

TB merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis* yang ditemukan oleh Robert Koch pada tahun 1882. Basil TB dapat hidup dan tetap virulen beberapa minggu dalam keadaan kering, tetapi akan mati pada cairan bersuhu 60°C dalam 15-20 menit. Fraksi protein basil TB menyebabkan nekrosis jaringan, sedangkan lemaknya

menyebabkan sifat tahan asam dan merupakan faktor terjadinya fibrosis dan terbentuknya sel epiteloid dan tuberkel (FKUI, 2005).

Menurut Soemantri (2008), infeksi diawali karena seseorang menghirup basil *Mycobacterium Tuberculosis*. Bakteri menyebar melalui jalan napas menuju alveoli lalu berkembang biak dan terlihat bertumpuk. Perkembangan *Mycobacterium Tuberculosis* juga dapat menjangkau sampai ke area lain dari paru (lobus atas). Basil juga menyebar melalui sistem limfe dan aliran darah ke bagian tubuh lain (ginjal, tulang, dan korteks serebri) dan area lain dari paru (lobus atas). Selanjutnya sistem kekebalan tubuh memberikan respons dengan melakukan reaksi inflamasi. Neutrofil dan makrofag melakukan aksi fagositosis (menelan bakteri), sementara limfosit spesifik TB menghancurkan (melisiskan) basil dan jaringan normal. Infeksi awal biasanya timbul dalam waktu 2–10 minggu setelah terpapar bakteri. Interaksi antara *Mycobacterium Tuberculosis* dan sistem kekebalan tubuh pada masa awal infeksi membentuk sebuah massa jaringan baru yang disebut granuloma. Granuloma terdiri atas gumpalan basil hidup dan mati yang dikelilingi oleh makrofag seperti dinding. Granuloma selanjutnya berubah bentuk menjadi massa jaringan fibrosa. Bagian tengah dari massa tersebut disebut *ghon tubercle*. Materi yang terdiri atas makrofag dan bakteri yang menjadi nekrotik yang selanjutnya membentuk materi yang berbentuk seperti keju (*necrotizing caseosa*). Hal ini akan menjadi klasifikasi dan akhirnya membentuk jaringan kolagen, kemudian bakteri menjadi nonaktif (Soemantri, 2008)

Menurut Widagdo (2011), setelah infeksi awal jika respons sistem imun tidak adekuat maka penyakit akan menjadi lebih parah. Penyakit yang kian parah dapat timbul akibat infeksi ulang atau bakteri yang sebelumnya tidak aktif kembali menjadi aktif. Pada kasus ini, *ghon tubercle* mengalami ulserasi sehingga menghasilkan *necrotizing caseosa* di dalam bronkus. Tuberkel yang ulserasi selanjutnya menjadi sembuh dan membentuk jaringan parut. Paru-paru yang terinfeksi kemudian meradang, mengakibatkan timbulnya bronkopneumonia, membentuk tuberkel, dan seterusnya. Pneumonia seluler ini dapat sembuh dengan sendirinya. Proses ini berjalan terus dan basil terus difagosit atau berkembang biak di dalam sel. Makrofag yang mengadakan infiltrasi menjadi lebih panjang dan sebagian bersatu membentuk sel tuberkel epiteloid yang dikelilingi oleh limfosit (membutuhkan 10–20 hari). Daerah yang mengalami nekrosis dan jaringan granulasi yang dikelilingi sel epiteloid dan fibroblas akan memberikan respons berbeda kemudian pada akhirnya membentuk suatu kapsul yang dikelilingi oleh tuberkel (Widagdo, 2011).

EPIDEMIOLOGI TB

Secara global pada tahun 2016 terdapat 10,4 juta kasus insiden TB (CI 8,8 juta–12, juta) yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk. Lima negara dengan insiden kasus tertinggi yaitu India, Indonesia, China, Filipina, dan Pakistan. Jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 (data per 17 Mei 2018). Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus baru TB tahun 2017 pada laki-laki 1,4 kali lebih besar dibandingkan pada perempuan. Bahkan berdasarkan Survei Prevalensi Tuberkulosis prevalensi pada laki-laki 3 kali lebih tinggi dibandingkan pada perempuan. Begitu juga yang terjadi di negara-negara lain. Hal ini terjadi kemungkinan karena laki-laki lebih terpapar pada faktor risiko TB misalnya merokok dan kurangnya ketidapatuhan minum obat. Survei ini menemukan bahwa dari seluruh partisipan laki-laki yang merokok sebanyak 68,5% dan hanya 3,7% partisipan perempuan yang merokok (Kemenkes, 2018).

Berdasarkan Survei Prevalensi Tuberkulosis tahun 2013-2014, prevalensi TB dengan konfirmasi bakteriologis di Indonesia sebesar 759 per 100.000 penduduk berumur 15 tahun ke atas dan prevalensi TB BTA positif sebesar 257 per 100.000 penduduk berumur 15 tahun ke atas. Berdasarkan survey Riskesdas (2013), semakin bertambah usia, prevalensinya semakin tinggi. Kemungkinan terjadi re-aktivasi TB dan durasi paparan TB lebih lama dibandingkan kelompok umur di bawahnya. Sebaliknya, semakin tinggi kuintil indeks kepemilikan (yang menggambarkan kemampuan sosial ekonomi) semakin rendah prevalensi (tuberkulosis) TB (Kemenkes, 2018).

Salah satu faktor yang memengaruhi terjangkitnya penyakit TB paru adalah status gizi. Status gizi yang buruk akan meningkatkan risiko penyakit TB paru. Sebaliknya, TB paru berkontribusi menyebabkan status gizi buruk karena proses perjalanan penyakit yang memengaruhi daya tahan tubuh. Masalah gizi menjadi penting karena perbaikan gizi merupakan salah satu upaya untuk memutus lingkaran penularan dan pemberantasan TB di Indonesia. Pasien TB paru seringkali mengalami penurunan status gizi, bahkan dapat menjadi malnutrisi bila tidak diimbangi dengan diet yang tepat. Beberapa faktor yang berhubungan dengan status gizi pada pasien TB paru adalah tingkat kecukupan energi dan protein, perilaku pasien terhadap makanan dan kesehatan, lama menderita TB paru, serta pendapatan per kapita pasien (Patiung, 2014). Infeksi TB mengakibatkan penurunan asupan dan malabsorpsi nutrisi serta perubahan metabolisme tubuh sehingga terjadi proses penurunan massa otot dan lemak (*wasting*) sebagai manifestasi malnutrisi energi protein. Hubungan antara infeksi TB dengan status gizi

sangat erat, terbukti pada suatu penelitian yang menunjukkan bahwa infeksi TB menyebabkan peningkatan penggunaan energi saat istirahat *resting energy expenditure* (REE). Peningkatan ini mencapai 10–30% dari kebutuhan normal (Pratomo, 2012).

ASUHAN GIZI TB

Skrining

Skrining gizi terhadap pasien TB merupakan kunci keberhasilan deteksi dan pengobatan terhadap masalah gizi, Skrining Gizi pada pasien TB dibagi menjadi 2 yaitu skrining gizi awal dan skrining gizi lanjutan. Skrining gizi awal menggunakan metode *malnutrition screening tool* (MST), skrining gizi awal digunakan untuk mengetahui bahwa pasien TB tersebut merupakan pasien berisiko malnutrisi atau tidak. Bila pada pengisian metode MST pasien TB mengalami malnutrisi maka pasien tersebut akan dilanjutkan skrining gizi lanjutan (PAGT, 2014).

Tabel 58.1 Form *Malnutrition Screening Tool* (MST)

<i>Malnutrition Screening Tool</i> (MST)	
1. Pasien baru masuk dari IGD/poli rawat jalan akan dilakukan skrining gizi awal pada assessment awal keperawatan oleh perawat/nurse. Asesmen awal keperawatan meliputi 2 bagian, yaitu sebagai berikut.	
a. Apakah pasien mengalami penurunan berat badan yang tidak direncanakan/ tidak diinginkan dalam 6 bulan terakhir?	Skor
i. Tidak	0
ii. Tidak yakin(ada tanda: baju menjadi lebih longgar)	2
iii. Ya, ada penurunan BB sebanyak:	
• 1-5 kg	1
• 6-10 kg	2
• 11-15 kg	3
• >15 kg	4
• Tidak tahu berapa penurunannya	2
b. Apakah nafsu makan pasien berkurang karena penurunan nafsu makan/ kesulitan menerima makanan?	Skor
• Tidak	0
• Ya	1
2. Apabila terdapat skor >2, pasien berisiko malnutrisi, maka perawat melaporkan ke ahli gizi dan akan dilakukan skrinning gizi lanjutan oleh ahli gizi di ruang rawat inap.	

(Sumber: PGRS 2013)

Skrining gizi lanjutan dilakukan oleh ahli gizi rawat inap meliputi pengumpulan data subjektif (perubahan berat badan, perubahan asupan makan, gejala gastrointestinal, perubahan aktivitas, diet khusus, fisik klinis) dan data objektif (pengukuran antropometri) sehingga data tersebut digunakan untuk mengetahui status gizi pasien TB. Langkah selanjutnya adalah penentuan status risiko malnutrisi, pasien dengan status malnutrisi ringan maka cukup dilakukan skrining gizi awal. Sedangkan untuk risiko malnutrisi sedang dan berat dilanjutkan dengan melakukan asesmen serta asuhan gizi (PAGT, 2014).

Assasmen Gizi

Antropometri

Kehilangan berat badan merupakan masalah yang umum terjadi pada pasien TB. Penurunan berat badan dapat disebabkan oleh penurunan nafsu makan dan penurunan jaringan adiposa metabolik yang dipicu oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* sekaligus akibat dari peningkatan kebutuhan gizi. Perubahan komposisi tubuh juga umum terjadi pada pasien TB terutama mereka yang menjalankan terapi obat OAT (Skiper, 2012). Data antropometri adalah data yang diperoleh dari pengukuran dimensi tubuh dan komposisi tubuh dari berbagai tingkat umur dan tingkat gizi. Ukuran yang sering digunakan mencakup indeks massa tubuh (berat badan, tinggi badan), lingkar lengan atas, tinggi lutut, lingkar perut, lingkar pinggul, dan lapisan lemak bawah kulit (Supariasa, 2017).

Biokimia

Uji biokimia umum yang dipantau pada pasien TB adalah darah, uji dahak, pemeriksaan patologi anatomik, dan pemeriksaan rontgen dada. Walaupun tidak mencerminkan status gizi, hasil laboratorium dapat menunjukkan tingkat keparahan atau perkembangan penyakit TB. Hal ini penting bagi paramedis untuk memantaunya karena hasil yang rendah mendesak pasien dan keluarga pasien untuk menerima konseling terkait penatalaksanaan penyakit yang ditularkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Skiper, 2012).

Klinis

Riwayat kesehatan yang terperinci memudahkan ahli gizi untuk mendapatkan gambaran lengkap diagnosis medis pasien, pengobatan, terapi serta gejala yang dapat memengaruhi status gizi pada pasien TB. Pengobatan harus dikaji secara cermat karena TB seringkali menimbulkan efek samping yang memengaruhi asupan gizi. Efek samping pada pasien TB dapat mencakup rasa mual, muntah, penurunan nafsu makan, anoreksia, letih mulut kering dan perubahan rasa. Pemeriksaan klinis berfokus pada gizi yang membantu dalam mendiagnosis kehilangan berat badan dan defisiensi zat gizi di antaranya keadaan umum, tensi, nadi, dan suhu (Skipper, 2012).

Riwayat Gizi

Analisis lengkap terhadap riwayat gizi dan makanan yang baik pada pasien TB akan membantu ahli gizi dalam mendiagnosis status defisiensi kebutuhan zat gizi. Pasien juga perlu ditanya mengenai riwayat asupan makan yang terdiri dari zat mikro makro mineral, asupan supplement, alkohol, bahan makanan yang paling sering dikonsumsi sehari hari, dan bahan makanan yang mengandung alergi untuk pasien (PGRS, 2013).

Riwayat Personal

Riwayat personal terhadap pasien dengan TB mencakup informasi data umum pasien yang terdiri dari umur, jenis kelamin, ras, suku, bahasa, edukasi, dan peran pasien dalam keluarga. Data riwayat sosial yang meliputi sosial ekonomi, situasi rumah dan dukungan keluarga terhadap riwayat medis pasien. Kondisi pada pasien dengan TB dapat berdampak terhadap data riwayat medis penyakit pasien dan data perawatan medis yang merupakan riwayat perawatan pasien (PGRS, 2013).

Penetapan Masalah Gizi

domain asupan

(NI-1.4) Asupan energi dan protein tidak adekuat berkaitan dengan perubahan indra perasa akibat adanya mual dan muntah ditandai

dengan berat badan kurang. (NI-2.1) Asupan oral tidak adekuat berkaitan dengan anoreksia akibat pengobatan ditandai dengan kehilangan berat badan yang tidak diinginkan (Skipper, 2015; Wahyuningsih, 2012)

domain klinis

(NC-3.1) Berat badan kurang berkaitan dengan asupan makan turun ditandai dengan IMT kurang dari normal. (NC-3.2) Penurunan berat badan yang tidak diharapkan berkaitan dengan penurunan kemampuan untuk mengonsumsi kalori ditandai dengan kehilangan BB > 5% dalam 30 hari. (NC-4.1) Malnutrisi berkaitan dengan kurangnya atau terbatasnya akses makanan ditandai dengan adanya *anoreksia nervosa* (Skipper, 2015; Wahyuningsih, 2012)

domain perilaku

(NB-1.1) Kurang pengetahuan terkait makanan dan zat gizi berkaitan dengan perilaku yang salah terkait dengan makanan dan zat gizi ditandai dengan menunjukkan ketidakmampuan untuk menerapkan informasi mengenai makanan dan zat gizi (Skipper, 2015; Wahyuningsih, 2012).

(NB-1.3) Tidak siap mengubah perilaku berkaitan dengan kurangnya dukungan sosial untuk menerapkan perubahan ditandai dengan kurangnya dorongan pribadi untuk melakukan perubahan.

(NB-1.7) Pemilihan makanan yang salah berkaitan dengan penyebab psikologis pasien (gangguan makan) ditandai dengan hasil pemeriksaan mengarah pada kelebihan dan kekurangan defisiensi vitamin maupun mineral (Skipper, 2015; Wahyuningsih, 2012).

INTERVENSI GIZI

Intervensi gizi adalah suatu tindakan terencana ditujukan untuk mengubah perilaku gizi, kondisi lingkungan atau aspek kesehatan yang teridentifikasi dalam diagnosis gizi. Intervensi disesuaikan dengan kebutuhan pasien melalui tahap perencanaan dan implementasi. Perencanaan intervensi gizi merujuk pada tujuan intervensi yang akan dicapai dan pembuatan preskripsi diet yang meliputi jenis diet, bentuk makanan, rute makan, frekuensi makan, dan sebagainya. Sedangkan implementasi intervensi gizi

adalah kegiatan kolaborasi dengan pasien dalam melaksanakan perencanaan intervensi gizi (AND, 2018). Tujuan diet adalah sebagai berikut.

1. Memberikan kecukupan energi dan zat gizi lain secara seimbang.
2. Mempertahankan atau mencapai berat badan normal.
3. Mencegah penurunan berat badan berlebih.
4. Mengatasi gejala mual muntah dan meningkatkan nafsu makan.

Makanan sebaiknya diberikan dalam bentuk mudah dicerna dan porsi makanan disesuaikan dengan kemampuan pasien mengonsumsi makanan. Porsi makan yang sedikit/kecil dan frekuensi sering yaitu 6 kali/hari, lebih dianjurkan daripada makan dengan porsi besar tiga kali sehari (Escott, 2002).

Syarat Diet

Energi

Prinsip diet untuk pasien TB adalah diet Tinggi Energi Tinggi Protein (TETP), cukup lemak, vitamin, dan mineral. Diet ini diberikan agar pasien TB mendapat cukup makanan untuk memenuhi kebutuhan energi dan protein yang meningkat. Keseimbangan energi dapat dicapai apabila energi melalui makanan yang masuk ke dalam tubuh sama dengan energi yang dikeluarkan. Jika asupan energi kurang dari kebutuhan maka berat badan akan turun. Oleh karena itu, rekomendasi kebutuhan energi total untuk pasien TB ditingkatkan menjadi 35–45 kkal/kgBB disesuaikan kondisi masing-masing individu (Escott, 2002).

Protein

Protein pada pasien TB diberikan lebih tinggi dari kebutuhan normal karena protein sangat diperlukan untuk mencegah/mengurangi progresivitas terjadinya *wasting* otot. Asupan protein pada pasien TB yang dianggap adekuat adalah antara 1,2–1,5 g/kg BB/hari atau 15% dari kebutuhan energi total, yaitu 75–100 g/hari (Departemen of Human Nutrition, 2007). Kecukupan protein yang dianjurkan untuk seseorang umumnya berbeda-beda, tergantung pada berat badan, usia dan jenis kelamin serta infeksi yang diderita (Garib, 2011). Pasien dianjurkan mengonsumsi tambahan protein yang bernilai biologik tinggi dengan harga relatif murah seperti telur, hati atau ikan (Rahardja, 2015).

Selain sebagai zat pembangun, protein juga berfungsi untuk pertumbuhan dan pembentukan Hb darah, sebagai alat transportasi hemoglobin yang mengangkut oksigen pada otot (*myoglobin*) untuk diangkut ke dalam plasma darah bersama dengan transferin aktif dan disimpan di dalam hati (Adhi, 2010).

Lemak

Lemak dianjurkan cukup, sesuai dengan pola makan seimbang, yaitu 25–30% kebutuhan energi total dengan komposisi asam lemak jenuh (*saturated fatty acid/ SFA*) <7%, tak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acid/PUFA*) <10%, dan tak jenuh tunggal (*monounsaturated fatty acid/ MUFA*) hingga 15% (Escott, 2002).

Karbohidrat

Karbohidrat sebagai sumber energi utama yang paling murah karena glukosa yang dihasilkan merupakan sumber energi utama bagi jaringan syaraf dan paru-paru (Muchtadi, 2014). Hubungan antara karbohidrat dan lemak dalam diet bersifat timbal-balik karena diet yang kaya akan lemak memiliki kadar karbohidrat yang rendah, begitu juga sebaliknya (Gandy, 2014). Seseorang yang memiliki kelainan pernapasan atau gejala klinis berupa sesak adalah akibat dari adanya penurunan fungsi alveoli paru dalam melakukan pertukaran antara O₂ dan CO₂, akibatnya perfusi O₂ pada seluruh jaringan tubuh juga berkurang. Pembatasan pemberian karbohidrat dapat diterapkan karena karbohidrat memproduksi CO₂ lebih banyak (Hartono, 2012).

Vitamin dan Mineral

Berbagai vitamin dan mineral berperan pada jalur metabolisme, fungsi seluler, dan sistem imun. Kekurangan vitamin dan mineral dianggap sebagai penyebab sekunder terjadinya penyakit infeksi seperti TB. Banyak penelitian mengemukakan bahwa konsentrasi antioksidan vitamin A, C, dan E ditemukan lebih rendah pada pasien TB (Gupta, 2009).

Untuk memenuhi peningkatan kebutuhan vitamin dan mineral maka pada pasien TB perlu diberikan suplemen multivitamin dan mineral, sebab vitamin dan mineral yang berasal dari makanan diperkirakan belum memenuhi peningkatan kebutuhan karena umumnya nafsu makan pasien menurun (Papathakis, 2010).

Cairan dan elektrolit

Cairan diberikan cukup, yaitu 35 ml/kg atau 2 liter/hari kecuali pada pasien tertentu di mana diperlukan restriksi cairan (Escott, 2002).

Saran Pemberian Makan

Berikut dijelaskan saran pemberian makanan sesuai dengan anjuran Departemen of Human Nutrition (2007).

1. Penampilan makanan yang disajikan dapat menggugah selera ataupun rasa dan memberikan kecukupan energi dan protein.
2. Minuman berenergi tinggi dan protein tinggi yang tersedia secara komersial (seimbang dalam hal makro dan *micronutrient*) seperti susu dapat digunakan secara efektif sebagai tambahan nutrisi.
3. Bahan makanan seperti gula, minyak sayur, dan telur dapat digunakan sebagai tambahan pada pembuatan bubur atau sup tanpa perlu menambah porsi makan.
4. Konsumsi buah dan sayur setiap hari secara rutin.
5. Hindari Alkohol.

Keamanan Makanan

Berikut diuraikan mengenai keamanan makanan berdasarkan penjelasan Departemen of Human Nutrition (2007).

1. Cuci tangan dengan sabun dan air mengalir sebelum menyentuh makanan mentah ataupun yang dimasak.
2. Perhatikan nilai gizi dan tanggal kedaluwarsa pada label kemasan makanan dan minuman.
3. Selalu menjaga makanan tertutup dengan baik untuk mencegah hewan peliharaan, lalat dan serangga lain hinggap di makanan.
4. Cuci buah dan sayuran segar dengan air mengalir.
5. Untuk buah yang dikupas tanpa dicuci dengan air, disarankan agar segera dikonsumsi.
6. Konsumsi susu pasteurisasi (proses di mana susu dipanaskan hingga suhu sangat tinggi, yang menghancurkan kuman berbahaya).
7. Konsumsi makanan dalam kondisi matang.
8. Gunakan air panas dan sabun untuk membersihkan alat makan dan alat dapur.

MONITORING DAN EVALUASI

Tujuan *monitoring* dan evaluasi gizi adalah untuk mengetahui tingkat kemajuan pasien dan mengukur tingkat keberhasilan intervensi sesuai dengan standar rujukan yang dicapai. Monitoring dan evaluasi gizi meliputi 4 indikator diantaranya pengukuran antropometri (berat badan/ lingkar lengan atas dan IMT), biokimia (hasil laboratorium terkait TB), Fisik klinis (ada tidaknya mual muntah, kemampuan menelan, nafsu makan) dan asupan makan berupa kepatuhan terhadap diet yang diberikan (AND, 2018).

Apabila intervensi gizi belum dapat tercapai atau timbul masalah gizi yang baru maka akan dilakukan asmsen gizi ulang. Pasien dengan risiko malnutrisi ringan dilakukan monitoring dan evaluasi setiap 7 hari perawatan, sedangkan risiko malnutrisi sedang dilakukan monitoring dan evaluasi ulang setiap 3–4 hari perawatan. Untuk pasien dengan risiko malnutrisi berat dilakukan monitoring dan evaluasi setiap hari selama perawatan di rumah sakit (PAGT, 2014).

Pasien TB diharapkan mampu meningkatkan konsumsi zat gizi makro (energi, protein, lemak dan karbohidrat) dengan cara pemberian makanan jenis apapun yang paling disukai sehingga status gizi baik dapat tercapai. Meskipun mengalami penurunan nafsu makan, akan tetapi kebutuhan energi dan zat gizi lain harus tetap terpenuhi agar tidak memperberat infeksi. Adanya monitoring dan evaluasi yang dilakukan ahli gizi dan klinisi lain dalam rangka proses kesembuhan pasien (Lazulfa, 2018).

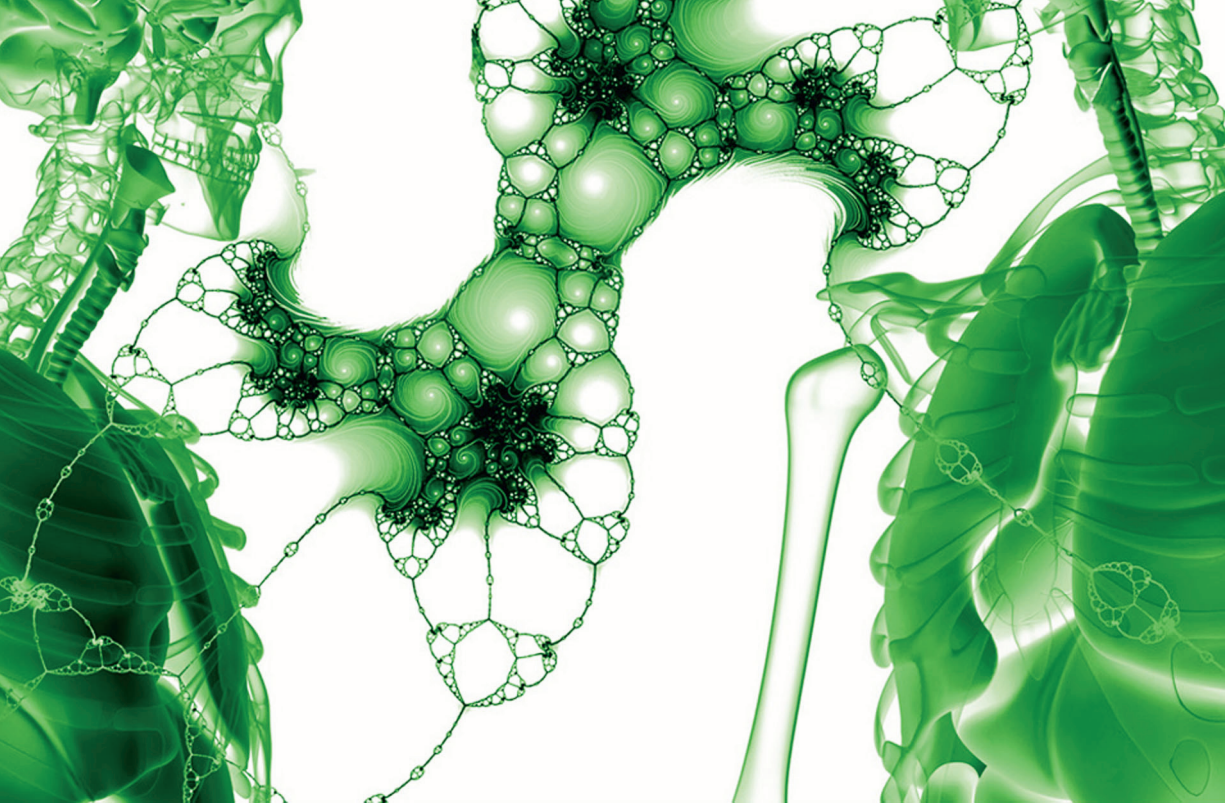
RINGKASAN

TB merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Salah satu faktor yang memengaruhi terjangkitnya penyakit TB paru adalah status gizi. Status gizi yang buruk akan meningkatkan risiko penyakit TB paru. Sebaliknya, TB paru berkontribusi menyebabkan status gizi buruk karena proses perjalanan penyakit yang memengaruhi daya tahan tubuh. Tata laksana asuhan gizi di rumah sakit pada pasien TB dimulai dari assessment (antropometri, biokimia, klinis, riwayat gizi, riwayat personal), penetapan masalah gizi (domain asupan, domain klinis, domain perilaku), intervensi gizi, dan *monitoring* evaluasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Academy of Nutritional and Dietetics (AND). 2018. *Electronic Nutritional Care Process Terminology*. Diakses dari: www.ncpro.org.
- Adhi, K.T., Wirjatmadi, B. & Adriani, M. 2010. Perbedaan Kadar Seng Serum dan Kadar C-Reactive Protein pada Anak Balita dengan Kadar Serum Retinol Normal dan Tidak Normal. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 7(2):58-63. Diakses dari: <https://www.ijcn.or.id/download/Vol7No2Nov2010/KadekTA.pdf>.
- Amaliah. 2012. *Faktor- Faktor yang Berhubungan dengan Kegagalan Konversi Penderita TB Paru BTA Positif Pengobatan Fase Intensif di Kabupaten Bekasi Tahun 2010*. (Tesis). Diakses dari: www.ui.ac.id.
- Department of Human Nutrition. 2007. *Nutrition Information Centre University of Stellenbosch: Tuberculosis and Nutrition*. Diakses dari: <http://sun.ac.za/>.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2007. *Pointer Menteri Kesehatan Menyambut Hari TB Sedunia*. Diakses dari: www.depkes.go.id.
- Escott-Stump, S. 2002. *Nutrition and Diagnosis Related Care*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins.
- Gandy, J.W., Madden, A. & Holdsworth, M. 2014. *Gizi dan Dietetika*. Edisi 2. Jakarta: EGC.
- Garib. & Parveen, R. 2011. Energy and Macro Nutrient Intake and Dietary Pattern Among School Children in Bahrain. *Nutr J*, 10(62):1-12. Diakses dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- Gupta, K.B, Gupta, R., Atreja, A., Verma, M. & Vishvkarma, S. 2009. *Tuberculosis and Nutrition*. Diakses dari: www.lungindia.com
- Hartono, A. 2012. *Terapi Gizi dan Diet Rumah Sakit*. Edisi 2. Jakarta: EGC.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). 2010. *Riset Kesehatan Dasar 2010*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberculosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. *Pedoman Pelayanan Gizi Rumah sakit (PGRS)*. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Gizi dan Kesehatan Ibu dan Anak.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Pedoman Proses Asuhan Gizi Terstandar PAGT*. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Gizi dan Kesehatan Ibu dan Anak.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). 2018. *Riset Kesehatan Dasar 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). 2018. *Tuberkulosis*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Lazulfa, R.W.A, Wirjatmadi, B, Adriani, M.. 2018. Tingkat Kecukupan Zat Gizi Makro dan Status Gizi Pasien Tuberkulosis dengan Sputum BTA(+) dan Sputum BTA (-). *Media Gizi Indonesia, E-journal.unair.ac.id*.
- Muchtadi, D. 2014. *Pengantar Ilmu Gizi*. Bandung: Alfabeta.
- Papathakis, P. & Piwoz, E. 2010. Nutrition and tuberculosis: A review of the literature and considerations for TB control programs. United States Agency for International Development. *Africa's Health Project* (2008):1-45.
- Patiung, F, Wongkar, M.C.P, Mandang, V. 2014. Hubungan Status Gizi dengan CD4 pada Pasien Tuberculosis Paru. *Evol 2, No 2, journal.unsrat.ac.id*.
- Pratomo, I, Burhan, E. & Tambunan, V. 2012. Malnutrisi dan tuberkulosis. *J Indon Med Assoc*, 62(6):231.
- FKUI. 2015. Patofisiologi, Diagnosis, dan Klasifikasi Tuberkulosis. Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Okupasi dan keluarga. Diunduh 11 Desember 2019. <https://docplayer.info/41594260-Patofisiologi-diagnosis-dan-klasifikasi-tuberkulosis-retno-asti-werdhani-dept-ilmu-kedokteran-komunitas-okupasi-dan-keluarga-fkui.html>.
- Rahardja, M.F. 2015. Nutrisi pada Tuberkulosis Paru dengan Malnutrisi. *Damianus Journal of Medicine*, 14(1): 80–88.
- Skipper, A. 2012. *Dietitians Handbook of Enteral and Parenteral Nutrition*. Third Edition. Terjemahan 2015. *Gizi Enteral dan Parenteral*. Edisi 3. Jakarta: EGC.
- Soemantri. 2008. *Keperawatan Medikal Bedah: Asuhan Keperawatan pada Pasien dengan Gangguan Sistem Pernafasan*. Jakarta: Salemba Medika.
- Supariasa. 2017. Penilaian Status Gizi Secara Antropometri. Dalam *Ilmu Gizi Teori & Aplikasi*. Disunting oleh Hardinsyah dan Supariasa. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Wahyuningsih, R. 2013. *Penatalaksanaan Diet pada Pasien*. Edisi 1. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Widagdo. 2011. *Strategi Nasional Pengendalian TB*. Diakses dari: etd.repository.ugm.ac.id.
- World Health Organization. 2015. *Global Tuberculosis Report*. Diakses dari: <http://apps.who.int/>.
- World Health Organization. 2019. *Global Tuberculosis Report*. Diakses dari: <http://apps.who.int/>.



Bagian 17

Tuberkulosis di Bidang Sosial Ekonomi

Peran Media Promosi Terhadap Penurunan Prevalensi Tuberkulosis

Niken Sasadhara

PENDAHULUAN

Salah satu permasalahan kesehatan yang sudah lama ada dan belum dapat ditanggulangi secara optimal adalah Tuberkulosis (TB) (Bastian *et al.*, 2016). Permasalahan TB bukan hanya menjadi perhatian di Indonesia saja namun juga di berbagai negara di dunia. Tuberkulosis di Indonesia sendiri memiliki sejarah yang panjang, bahkan dapat menelusurinya di beberapa periode (Kemenkes RI, 2020).

Ribuan tahun silam berdasarkan tulang-belulang peninggalan masa prasejarah di Jerman (8000 SM) diketahui bahwa TB sudah menyerang penduduk pada zamannya. Temuan fosil sisa-sisa peradaban Mesir kuno juga menunjukkan bahwa 2500-1000 tahun SM penyakit TB paru sudah menjadi masalah kesehatan masyarakat (Achmadi, 2008).

Menurut catatan dari Kemenkes RI, Tuberkulosis (TB) atau dikenal dengan nama TBC di Indonesia memiliki sejarah yang panjang. Hal ini dapat ditelusuri dengan membagi beberapa periode. Misalnya pada abad ke delapan kasus TB tercatat pada salah satu relief di candi Borobudur tergambar penderita yang kurus kering (Kemenkes RI, 2020).

Sebelum era Indonesia merdeka yaitu di Zaman Hindia Belanda ada beberapa catatan terkait kegiatan TB, yaitu Perkumpulan *Centrale Vereniging Voor Tuberculose Bestrijding* (CVT) yang dibentuk pada tahun 1908. Selanjutnya pada tahun 1939 didirikan 15 sanatorium untuk perawatan

pasien TB paru dan 20 *consultatie bureaux* yang memberi penyuluhan dan pengobatan (Kemenkes RI, 2020).

Hal ini berarti bahwa TB sudah lama menjadi ancaman di Indonesia yang hingga saat ini belum tuntas. Dengan demikian, sesuai dengan istilah *triple burden disease* di Indonesia menurut Kemenkes RI (2018) yaitu sebagai berikut.

1. Masih tingginya angka kesakitan penyakit menular klasik. Angka kesakitan dan kematian relatif cukup tinggi dan berlangsung sangat cepat menjadi masalahnya, misalnya Tuberkulosis (TB), Kusta, Diare, DBD, Filarisiasi, Malaria, Leptospirosis, dll.
2. Tingginya angka kesakitan dan kematian akibat penyakit tidak menular (*non-communicable disease*), misalnya hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskuler (CVD), *ischemic heart disease*, PPOK, kanker, dan sebagainya.
3. Munculnya penyakit baru (*new emerging Infectious disease*) yang antara lain dapat disebabkan oleh virus lama yang bermutasi, seperti HIV (1983), SARS (2003), Avian Influenza (2004), dan H1N1 (2009).

Selain *triple burden disease*, Indonesia juga mengalami *triple burden* TB. Beban tersebut yaitu insiden TB, insiden TB resistan obat (RO), dan juga TB-HIV (Nugraheni, 2019).

Berdasarkan Permenkes Nomor 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis, Tuberkulosis adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Terdapat beberapa spesies *Mycobacterium*, antara lain: *M.tuberculosis*, *M.africanum*, *M. bovis*, *M. Leprae* dsb. Yang juga dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA). Kelompok bakteri *Mycobacterium* selain *Mycobacterium tuberculosis* yang bisa menimbulkan gangguan pada saluran napas dikenal sebagai MOTT (*Mycobacterium Other Than Tuberculosis*) yang terkadang bisa mengganggu penegakan diagnosis dan pengobatan TB. Selain itu walaupun bagian besar kuman TB menyerang paru, tetapi dapat juga mengenai organ tubuh lainnya (Raflesia, 2014).

Kasus TB di dunia

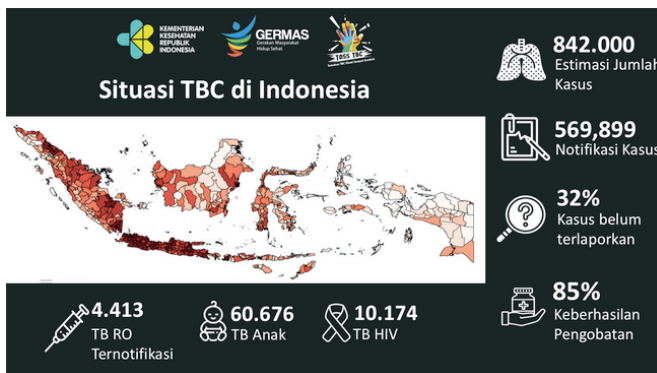
Menurut data WHO (2019) secara global, diperkirakan terdapat sekitar 10 juta orang terinfeksi TB pada tahun 2018 (rentang 9-11,1 juta), jumlah yang relatif stabil dalam beberapa tahun ini. Beban yang ditimbulkan dari penyakit ini sangat berbeda pada setiap negara, dari yang paling kecil yaitu 5 hingga lebih dari 500 kasus per 100.000 populasi per tahun dengan rata-rata global sebanyak 130 kasus (WHO, 2019).

Estimasi kematian yang diakibatkan oleh TB pada orang HIV negatif pada tahun 2018 sebesar 1,2 juta orang (rentang 1,1-1,3 juta). Hal ini menunjukkan penurunan 27% dari yang sebelumnya adalah 1,7 juta pada tahun 2000. Selain itu terdapat 251.000 kematian pada orang dengan HIV positif (rentang 223.000–281.000). Hal ini berarti terjadi penurunan dari sebelumnya sebesar 60% dari 620.000 pada tahun 2000 (WHO, 2019).

WHO (2019) juga mencatat terjadinya kasus baru 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). 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 (WHO, 2019).

Kasus TB di Indonesia

Kementerian Kesehatan RI (2019) merilis data estimasi kasus tuberkulosis (TB) di Indonesia yang angkanya turun sekitar 200 ribu, dari sekitar 1.020.000 kasus pada 2017 menjadi 842.000 kasus pada 2018. Angka peringkat tersebut menurun dibandingkan tahun lalu di mana Indonesia menjadi peringkat kedua terbesar dalam beban penyakit TB di dunia setelah India. Indonesia menjadi negara dengan beban TB ketiga terbesar dunia setelah India dan China (WHO, 2019). Hingga Mei 2019 data kasus yang tercatat sebanyak 569.899 kasus.



Gambar 59.1 Situasi TB di Indonesia (hingga Mei 2019) (<https://www.tbindonesia.or.id/page/view/11/situasi-tbc-di-indonesia>)

WHO juga memperkirakan terdapat kasus baru (insiden) TB di Indonesia 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 (WHO, 2019).

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% (WHO, 2019).

Melihat insiden sebesar 842.000 kasus per tahun dan notifikasi kasus TB sebesar 569.899 kasus maka masih ada sekitar 32% yang belum melaporkan baik yang belum terjangkau, belum terdeteksi maupun tidak melaporkan. Angka insiden ini dijadikan dasar perhitungan beban TB di masing-masing provinsi dan kabupaten/kota. Ditjen P2P (Pengendalian dan Pemberantasan Penyakit) telah menerbitkan Buku Panduan Penentuan Beban dan Target Cakupan Penemuan dan Pengobatan Tuberkulosis di Indonesia Tahun 2019–2024 sebagai dasar perhitungan beban TB di tingkat kabupaten/kota (Kemenkes RI, 2019).

Kemenkes RI, (2019) juga mencatat keberhasilan pengobatan TB di Indonesia masih mencapai 85%. Hal ini belum mencapai target bahwa sejumlah lebih 90% atau lebih pasien TB tercapai. Sementara itu terdapat 10.174 ko infeksi TB-HIV, artinya sejumlah 10.174 penderita TB juga mengalami infeksi HIV. Sebanyak 60.676 anak yang terinfeksi TB dan juga terdapat 4.413 penderita TB yang resisten obat (WHO, 2019).

Kajian Masalah

Terdapat tiga hal yang menjadi permasalahan TB di Indonesia. Masalah yang ditangkap oleh Kemenkes RI (2019) tersebut adalah penemuan kasus baru yang masih kurang (*missing case*), kepatuhan minum obat yang masih rendah, dan juga meningkatnya resistansi obat (WHO, 2019).

Penemuan kasus yang masih kurang (baru mencapai 68% dari estimasi) menjadi hal pertama yang harus diatasi. Hal ini karena semakin tinggi penemuan kasus baru maka kesempatan memutus rantai penularan melalui pengobatan TB juga semakin tinggi.

Kemenkes RI (2019) juga menjelaskan bahwa kepatuhan minum obat juga menjadi penyebab permasalahan TB, di mana pengobatan yang seharusnya dijalani menjadi tidak tuntas sehingga pasien tidak segera sembuh dan masih bisa menularkan TB ke orang lain (WHO, 2019).

Resistensi terhadap obat TB menjadi ancaman yang terus mengintai. Akibat dari resistansi obat TB membuat pasien TB menjadi lebih berbahaya karena menularkan TB (*multiple drugs resistant*) MDR, yang pengobatannya perlu waktu lebih lama lagi (Sugihantono, 2018).

Strategi dan Upaya yang sudah ada

Pemerintah Indonesia melalui Kementerian Kesehatan menerbitkan Permenkes Nomor 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis. Penanggulangan Tuberkulosis adalah segala upaya kesehatan yang mengutamakan aspek promotif dan preventif, tanpa mengabaikan aspek kuratif dan rehabilitatif yang ditujukan untuk melindungi kesehatan masyarakat, menurunkan angka kesakitan, kecacatan atau kematian, memutuskan penularan, mencegah resistansi obat dan mengurangi dampak negatif yang ditimbulkan akibat Tuberkulosis (Kemenkes, 2016)

Strategi nasional penanggulangan TB berdasarkan Permenkes sebagaimana dimaksud terdiri atas beberapa hal berikut:

1. penguatan kepemimpinan program TB;
2. peningkatan akses layanan TB yang bermutu;
3. pengendalian faktor risiko TB;
4. peningkatan kemitraan TB;
5. peningkatan kemandirian masyarakat dalam penanggulangan TB; dan
6. penguatan manajemen program TB.

Penyelenggaraan Penanggulangan TB dilaksanakan melalui upaya kesehatan masyarakat (UKM) dan upaya kesehatan perorangan (UKP). Menurut Permenkes Nomor 75 Tahun 2014 tentang Puskesmas, UKM adalah setiap kegiatan untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan serta mencegah dan menanggulangi timbulnya masalah kesehatan dengan sasaran keluarga, kelompok, dan masyarakat. sedangkan kegiatan yang disebutkan dalam Permenkes tersebut adalah pelayanan promosi kesehatan; pelayanan kesehatan lingkungan, pelayanan kesehatan ibu, anak, dan keluarga berencana, pelayanan gizi, dan pelayanan pencegahan dan pengendalian penyakit (Kemenkes, 2014).

UKP yang dimaksud oleh Permenkes adalah suatu kegiatan dan atau serangkaian kegiatan pelayanan kesehatan yang ditujukan untuk peningkatan, pencegahan, penyembuhan penyakit, pengurangan penderitaan akibat penyakit, dan memulihkan kesehatan perseorangan. UKP terdiri dari pelayanan rawat jalan, pelayanan gawat darurat, pelayanan satu hari (*one day care*), *home care*, dan rawat inap berdasarkan pertimbangan kebutuhan pelayanan kesehatan (Kemenkes, 2014).

Kegiatan Penanggulangan TB

Berdasarkan Permenkes Nomor 67 tahun 2016, Pemerintah Pusat, Pemerintah Daerah, dan masyarakat bertanggung jawab menyelenggarakan Penanggulangan TB. Penanggulangan TB diselenggarakan melalui kegiatan berikut.

Promosi Kesehatan

1. Promosi Kesehatan dalam Penanggulangan TB ditujukan untuk:
 - a. meningkatkan komitmen para pengambil kebijakan;
 - b. meningkatkan keterpaduan pelaksanaan program; dan
 - c. memberdayakan masyarakat.
2. Peningkatan komitmen para pengambil kebijakan dilakukan melalui kegiatan advokasi kepada pengambil kebijakan baik di tingkat pusat maupun di tingkat daerah.
3. Peningkatan keterpaduan pelaksanaan program dilakukan melalui kemitraan dengan lintas program atau sektor terkait dan layanan keterpaduan pemerintah dan swasta (*Public Private Mix*).
4. Pemberdayaan masyarakat dilakukan melalui kegiatan menginformasikan, memengaruhi, dan membantu masyarakat agar berperan aktif dalam rangka mencegah penularan TB, meningkatkan perilaku hidup bersih dan sehat, serta menghilangkan diskriminasi terhadap pasien TB.
5. Perorangan, swasta, lembaga swadaya masyarakat, dan organisasi masyarakat dapat melaksanakan promosi kesehatan dengan menggunakan substansi yang selaras dengan program penanggulangan TB.

Surveilans TB

1. Surveilans TB merupakan pemantauan dan analisis sistematis terus menerus terhadap data dan informasi tentang kejadian penyakit TB atau masalah kesehatan dan kondisi yang memengaruhinya untuk mengarahkan tindakan penanggulangan yang efektif dan efisien.
2. Surveilans TB diselenggarakan dengan berbasis indikator dan berbasis kejadian.
3. Surveilans TB berbasis indikator ditujukan untuk memperoleh gambaran yang akan digunakan dalam perencanaan, pelaksanaan, dan penilaian program Penanggulangan TB.
4. Surveilans TB berbasis kejadian ditujukan untuk meningkatkan kewaspadaan dini dan tindakan respons terhadap terjadinya peningkatan TB resistan obat.
5. Dalam penyelenggaraan surveilans TB dilakukan pengumpulan data secara aktif dan pasif baik secara manual maupun elektronik.
6. Pengumpulan data secara aktif merupakan pengumpulan data yang diperoleh langsung dari masyarakat atau sumber data lainnya.
7. Pengumpulan data secara pasif merupakan pengumpulan data yang diperoleh dari Fasilitas Pelayanan Kesehatan.

Pengendalian faktor risiko

1. Pengendalian faktor risiko TB ditujukan untuk mencegah, mengurangi penularan dan kejadian penyakit TB.
2. Pengendalian faktor risiko TB dilakukan dengan cara:
 - a. membudayakan perilaku hidup bersih dan sehat;
 - b. membudayakan perilaku etika berbatuk;
 - c. melakukan pemeliharaan dan perbaikan kualitas perumahan dan lingkungannya sesuai dengan standar rumah sehat;
 - d. peningkatan daya tahan tubuh;
 - e. penanganan penyakit penyerta TB; dan
 - f. penerapan pencegahan dan pengendalian infeksi TB di Fasilitas Pelayanan Kesehatan, dan di luar Fasilitas Pelayanan Kesehatan.

Penemuan dan Penanganan Kasus TB

1. Penemuan kasus TB dilakukan secara aktif dan pasif.
2. Penemuan kasus TB secara aktif dilakukan melalui:
 - a. investigasi dan pemeriksaan kasus kontak;
 - b. skrining secara massal terutama pada kelompok rentan dan kelompok berisiko; dan
 - c. skrining pada kondisi situasi khusus.
3. Penemuan kasus TB secara pasif dilakukan melalui pemeriksaan pasien yang datang ke Fasilitas Pelayanan Kesehatan.
4. Penemuan kasus TB ditentukan setelah dilakukan penegakan diagnosis, penetapan klasifikasi dan tipe pasien TB.
5. Penanganan kasus dalam Penanggulangan TB dilakukan melalui kegiatan tata laksana kasus untuk memutus mata rantai penularan dan/atau pengobatan pasien.
6. Tata laksana kasus sebagaimana dimaksud pada ayat terdiri atas:
 - a. pengobatan dan penanganan efek samping di Fasilitas Pelayanan Kesehatan;
 - b. pengawasan kepatuhan menelan obat;
 - c. pemantauan kemajuan pengobatan dan hasil pengobatan; dan/atau pelacakan kasus mangkir.
7. Tata laksana kasus dilaksanakan sesuai dengan pedoman nasional pelayanan kedokteran tuberkulosis dan standar lain sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pemberian Kekebalan

1. Pemberian kekebalan dalam rangka Penanggulangan TB dilakukan melalui imunisasi BCG terhadap bayi.
2. Penanggulangan TB melalui imunisasi BCG terhadap bayi dilakukan dalam upaya mengurangi risiko tingkat keparahan TB.
3. Tata cara pemberian imunisasi dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pemberian Obat Pencegahan

1. Pemberian obat pencegahan TB ditujukan pada:
 - a. anak usia di bawah 5 (lima) tahun yang kontak erat dengan pasien TB aktif;

- b. orang dengan HIV dan AIDS (ODHA) yang tidak terdiagnosis TB; atau
 - c. populasi tertentu lainnya.
2. Pemberian obat pencegahan TB pada anak dan orang dengan HIV dan AIDS (ODHA) dilakukan selama 6 (enam) bulan.
 3. Pemberian obat penegahahan TB pada populasi tertentu lainnya diberikan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Gerakan TOSS TB - Temukan Obati Sampai Sembuh (TOSS) TB

TOSS TB atau “Temukan Obati Sampai Sembuh” merupakan salah satu program pemerintah dalam menanggulangi TB di Indonesia, di mana melalui program TOSS TB ini juga mengajak masyarakat agar memahami dengan benar penyakit TB dan penanggulangannya sehingga diharapkan mampu membentuk masyarakat yang peduli TB (Sari & Rachmawati, 2019).



Gambar 59.2 Logo TOSS TB (<http://indonesiabaik.id/infografis/toss-tbc-temukan-tbc-obati-sampai-semuh>)

TOSS TBC merupakan salah satu pendekatan untuk menemukan, mendiagnosis, mengobati dan menyembuhkan pasien TBC, untuk menghentikan penularan TBC di masyarakat. Gerakan TOSS TB merupakan kegiatan kampanye penemuan kasus TB secara aktif dan masif yang melibatkan seluruh pihak baik pemerintah maupun masyarakat. Secara singkat, TOSS TB mempunyai langkah-langkah sebagai berikut sesuai dengan anjuran Kemenkes (2019).

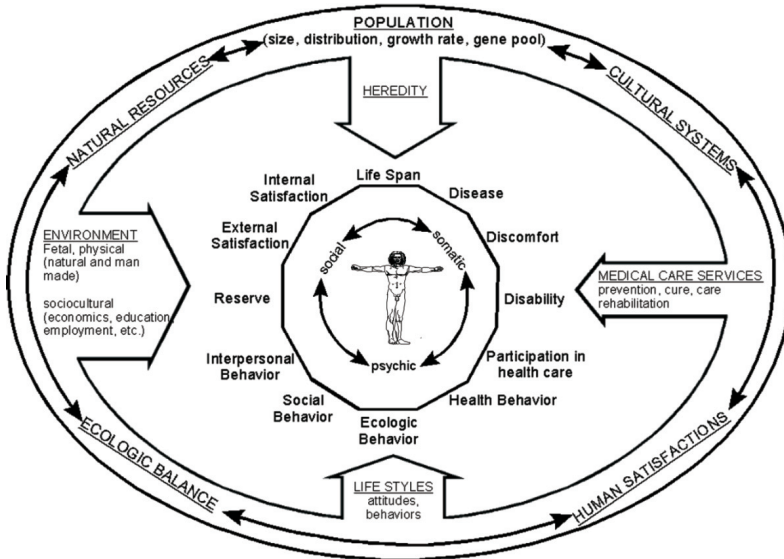
1. Temukan Gejala di masyarakat.
2. Obati TBC dengan tepat.
3. Pantau pengobatan TBC sampai sembuh.

Pokok kegiatan TOSS TB yaitu penemuan dini orang terduga TB melalui intensifikasi penemuan secara aktif, pengobatan pasien TB sesuai standar, promosi kesehatan melalui penyuluhan kepada keluarga dan masyarakat, penggalangan kemitraan agar kegiatan dilakukan bersama dan terkoordinasi dengan lintas sektor dan organisasi kemasyarakatan, mobilisasi tokoh masyarakat/agama dan anggota masyarakat, monitoring dan evaluasi secara intensif. Selain itu kampanye ini juga mencakup akses pelayanan cek dahak gratis dan berkualitas di seluruh Puskesmas. Obat TBC berkualitas disediakan oleh Pemerintah dan gratis di seluruh Puskesmas (Kemenkes RI, 2016).

Perilaku sebagai determinan kesehatan

Status kesehatan seseorang ditentukan oleh beberapa faktor. Menurut Blum (1981) terdapat 4 faktor yang memengaruhi kesehatan yaitu 1) lingkungan; 2) keturunan; 3) perilaku/gaya hidup; dan 4) pelayanan Kesehatan (Durch, 1997). Lingkungan dalam hal ini terdiri dari lingkungan fisik, sosial, ekonomi, politik, budaya, dan sebagainya. Keturunan merupakan sesuatu yang sudah menjadi bawaan dan tidak bisa diubah lagi (gen). Sementara itu perilaku/gaya hidup dapat berupa perilaku, kebiasaan, sikap, dan sebagainya. Sedangkan fasilitas pelayanan kesehatan menurut Blum (1981) di antaranya berupa ketersediaan dan kualitas pelayanan promosi, pencegahan, perawatan, pengobatan, dan rehabilitasi.

Konsep hidup sehat dari teori H.L. Blum untuk menciptakan kondisi sehat seperti yang diinginkan dalam teorinya, diperlukan suatu keharmonisan dalam menjaga kesehatan tubuh, sampai saat ini masih sangatlah relevan untuk diterapkan. Kondisi sehat secara holistik bukan saja kondisi sehat secara fisik melainkan juga spiritual dan sosial dalam bermasyarakat (Blum, 1981).



Gambar 59.3 Sosial determinan kesehatan menurut Blum (1981).

Derajat kesehatan ditentukan oleh 45 persen faktor lingkungan, 30 persen faktor perilaku, 20 persen pelayanan kesehatan, dan 5 persen genetika atau keturunan. Faktor lingkungan merupakan faktor determinan yang paling besar terhadap status kesehatan. Namun faktor yang paling sukar ditanggulangi adalah faktor perilaku. Hal ini disebabkan karena faktor perilaku masyarakat juga dapat memengaruhi lingkungan hidup manusia (Hapsari *et al.*, 2009).

Faktor perilaku menjadi salah satu penentu status kesehatan seseorang. Artinya, semakin baik perilaku kesehatan maka semakin baik pula status kesehatan masyarakat. Faktor perilaku ini juga menjadi faktor yang sangat menentukan bagi masyarakat terkait TB baik perilaku pemeliharaan kesehatan, perilaku pencarian dan penggunaan sistem atau fasilitas pelayanan kesehatan, atau sering disebut perilaku pencarian pengobatan (*health seeking behavior*) dan perilaku kesehatan lingkungan (Notoadmodjo, 2012).

Perilaku oleh Benjamin Bloom (1908) dibagi menjadi tiga domain. Domain perilaku terdiri dari kognitif (*cognitive*) afektif (*affective*) dan psikomotor (*psychomotor*). Domain perilaku mengalami modifikasi untuk pengukuran hasil pendidikan kesehatan. Hasil modifikasi tersebut menjadi pengetahuan (*knowledge*), sikap (*attitude*), dan praktik/tindakan (*practice/action*) (Notoadmodjo, 2012).

Pengetahuan merupakan hasil dari tahu dan hal ini terjadi setelah seseorang melakukan pengindraan terhadap suatu objek tertentu. Pengetahuan atau ranah kognitif merupakan domain yang sangat penting dalam membentuk tindakan seseorang (Notoadmdjo, 2012).

Sikap merupakan reaksi atau respons yang masih tertutup dari seseorang terhadap suatu stimulus atau objek. Manifestasi sikap tidak dapat dilihat langsung namun hanya dapat ditafsirkan terlebih dahulu dari perilaku tertutup (Notoadmdjo, 2012).

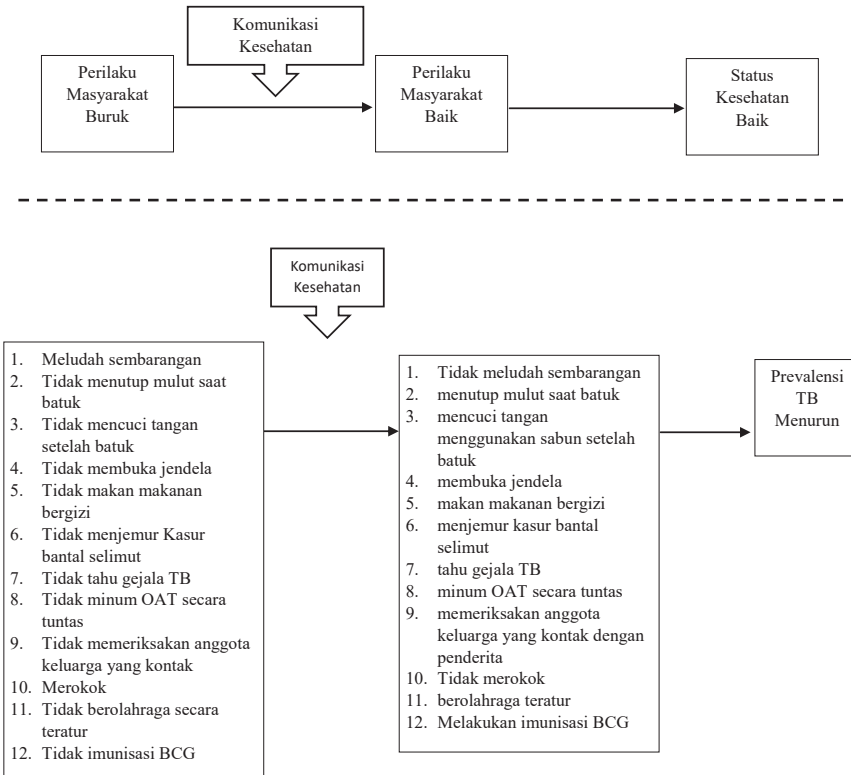
Praktik/tindakan merupakan suatu perbuatan nyata. Praktik/tindakan biasanya diperlukan faktor pendukung atau suatu kondisi yang memungkinkan (*enable*) misalkan fasilitas (Notoadmodjo, 2012).

Komunikasi Kesehatan

Komunikasi kesehatan merupakan upaya yang terstruktur dan sistematis yang bertujuan untuk memengaruhi secara positif perilaku kesehatan masyarakat, dengan menggunakan berbagai prinsip dan metode komunikasi. Komunikasi yang dilakukan menggunakan bentuk komunikasi berupa komunikasi intrapersonal dan komunikasi interpersonal (Notoadmdjo, 2012).

Komunikasi sendiri mempunyai pengertian yaitu proses pengoperasian rangsangan (stimulus) dalam bentuk lambang atau simbol bahasa atau gerak (nonverbal), untuk memengaruhi orang lain. Stimulus tersebut dapat berupa gerakan, tindakan, atau simbol yang diharapkan dapat dimengerti oleh pihak lain sehingga pihak lain tersebut bereaksi sesuai dengan tujuan pihak yang memberi stimulus (Notoadmodjo, 2012). Komunikasi dalam arti yang lebih sederhana adalah proses penyampaian informasi, gagasan, dan pesan-pesan secara verbal maupun nonverbal dari seseorang ke orang lain atau kelompok (Notoadmodjo, 2012).

Komunikasi diperlukan untuk mengondisikan faktor-faktor predisposisi. Kurangnya pengetahuan dan sikap masyarakat terhadap kesehatan dan penyakit, adanya tradisi, kepercayaan yang negatif tentang penyakit, makanan, lingkungan, dan sebagainya, mengakibatkan masyarakat tidak berperilaku sesuai dengan nilai kesehatan. Maka perlu komunikasi dan pemberian informasi kesehatan. Agar komunikasi dapat efektif maka pemberi informasi dalam hal ini petugas kesehatan perlu dibekali dengan ilmu komunikasi termasuk media komunikasinya (Notoadmodjo, 2012).



Gambar 59.4 Hubungan Komunikasi Kesehatan dengan Status Kesehatan

Tujuan Komunikasi

Dalam berkomunikasi, komunikator pasti memiliki suatu tujuan tertentu. Tujuan dari komunikasi dibagi menjadi empat sebagaimana yang dipaparkan oleh Effendy (2003) sebagai berikut.

1. Mengubah sikap (*to change the attitude*).
2. Mengubah opini/pendapat (*to change the opinion*).
3. Mengubah perilaku (*to change the behavior*).
4. Mengubah masyarakat (*to change the society*).

Gambar 59.4 menunjukkan bahwa sesuai dengan tujuan komunikasi salah satunya adalah mengubah perilaku. Komunikasi dalam hal ini adalah komunikasi kesehatan di mana pesan yang disampaikan adalah pesan kesehatan. Selain pesan kesehatan, perilaku yang akan diubah

adalah perilaku kesehatan yang tidak baik menjadi baik, di mana hal ini akan berdampak pada status kesehatan yang baik dalam hal ini adalah penurunan prevalensi TB.

Unsur Komunikasi

Riswandy (dalam Lasswell. 2019) menjelaskan bahwa definisi komunikasi dapat dibagi menjadi lima unsur komunikasi yang saling bergantung satu sama lain, yaitu sebagai berikut.

- a. Sumber (*source*)
Sering disebut sebagai pengirim (*sender*), penyandi (*encoding*), komunikator, dan pembicara (*speaker*). Sumber adalah pihak yang berinisiatif atau mempunyai kebutuhan untuk berkomunikasi.
- b. Pesan
Pesan yaitu apa yang dikomunikasikan oleh sumber kepada penerima. Pesan merupakan seperangkat simbol verbal dan atau nonverbal yang mewakili perasaan, nilai, gagasan, atau maksud sumber tersebut. Pesan sebenarnya adalah suatu hal yang sifatnya abstrak (konseptual, ideologis, dan idealistik).
- c. Saluran atau media
Saluran atau media merupakan alat yang digunakan sumber untuk menyampaikan pesannya kepada penerima. Saluran dibagi menjadi dua yaitu langsung (tatap muka) atau melalui media (cetak dan elektronik).
- d. Penerima (*receiver*)
Penerima sering juga disebut sasaran/tujuan (*destination*), komunikan, penyandi balik (*decoder*) atau khalayak, pendengar, penafsir, yaitu orang yang menerima sumber.
- e. Efek
Efek merupakan sesuatu yang terjadi pada penerima setelah ia menerima pesan tersebut.

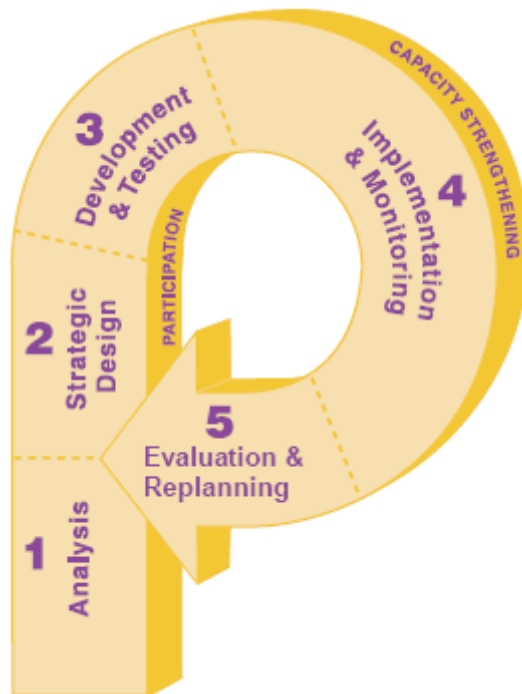
Pengembangan Media Promosi Kesehatan

Berdasarkan Materi Pengembangan Pesan dan Media Promosi Kesehatan yang disediakan oleh Kemenkes RI melalui situ resminya <https://promkes.kemkes.go.id/materi-pengembangan-pesan-dan-media>), terdapat peran media dalam komunikasi kesehatan. Media merupakan salah satu unsur komunikasi yang sangat penting. Media sebagai sarana/alat penyampai

pesan. Media yang tepat akan menjadikan pesan yang disampaikan kepada komunikan juga tepat. Artinya, ketika pesan (kesehatan) tepat mengenai sasaran maka sasaran akan memahami dan dapat mengubah perilakunya menjadi lebih sehat.

Penentu keberhasilan sebuah media promosi kesehatan bisa dilihat dari umpan balik yang diterima masyarakat terhadap cara menanggapi aspek kesehatan di dalam kehidupan masyarakat. Semakin banyaknya masyarakat yang sadar akan pentingnya kesehatan merupakan bentuk nyata bahwa media promosi kesehatan telah mampu diterima dan dipahami masyarakat (Yulius, 2016).

Menurut Yulius (2016), penentuan media akan bergantung pada banyak faktor sehingga perlu perencanaan yang bagus dalam pengembangan media. Faktor-faktor tersebut antara lain jumlah dan jenis sasaran, metode yang digunakan, dan tujuan dari penyampaian pesan itu sendiri. Sedangkan proses perencanaan media komunikasi secara umum Julius gambarkan dalam bentuk diagram P (*process*). P (*process*) memandu untuk melewati beberapa tahapan sebelum akhirnya sebuah media dibentuk.



Gambar 59.5 Diagram *P Process* (<https://entergizer.wordpress.com/process-p/>)

Berikut ini beberapa pemaparan mengenai tahapan yang dijelaskan oleh Yulius (2016) dalam jurnalnya sebagai berikut.

1. Analisis

Tahap pertama adalah analisis. Analisis terdiri dari analisis epidemiologi yang mencakup prevalensi penyakit TB, karakteristik penderita, faktor risiko TB, dan penyebab utama penyakit. Analisis kedua adalah analisis perilaku yang berkaitan dengan penyakit (gejala dan tanda), cara penularan, cara pencegahan, tindakan, dan cara pencarian pengobatan.

2. Desain strategis

Dalam merancang program komunikasi, desain strategis dalam pengembangan media promosi kesehatan yang perlu dilakukan adalah sebagai berikut.

- a. Menentukan khalayak sasaran.
- b. Menentukan tujuan secara spesifik.
- c. Menentukan isi pesan dan media.
- d. Menentukan strategi.
- e. Menyusun *plan of action* (PoA).

3. Pengembangan dan uji coba media promosi kesehatan

- a. Membuat desain media.
- b. Melakukan uji coba terhadap media.
- c. Merevisi dan finalisasi media.

4. Implementasi dan pemantauan media promosi kesehatan, sekaligus penguatan kapasitas

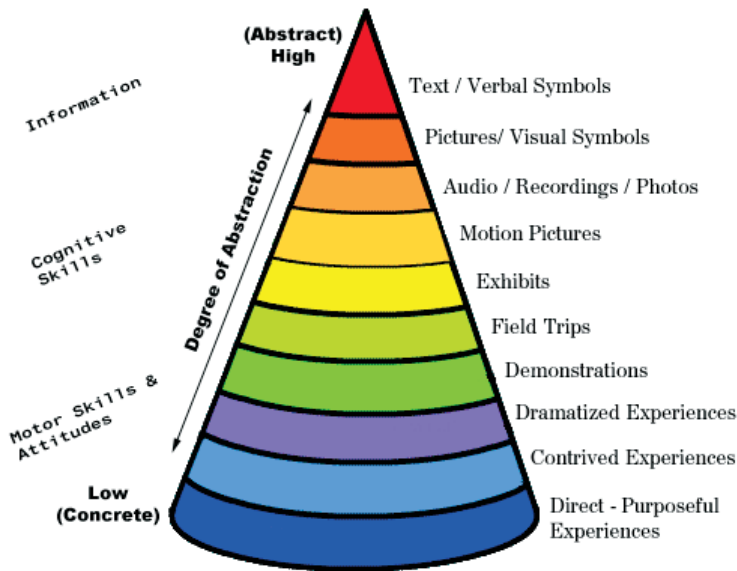
Dalam program komunikasi, implementasi, monitoring, dan evaluasi merupakan satu kesatuan. Langkah yang dilakukan pada tahap ini adalah sebagai berikut.

- a. Pelatihan petugas (bila diperlukan).
- b. Peluncuran (*launching*).
- c. Pemantauan proses.
- d. Pengukuran dampak program komunikasi terhadap masyarakat (jangka pendek, menengah, dan jangka panjang).

5. Evaluasi dan perencanaan ulang dalam pengembangan media promosi kesehatan

Pelaksanaan evaluasi diikuti oleh telaah selanjutnya. Kegiatan ini terdiri dari:

- a. analisis hasil *assessment*;
- b. rekomendasi hasil tindak lanjut;
- c. perencanaan kembali (*replant*) (Yulius, 2016).



Graphic courtesy of Edward L. Counts, Jr.

Gambar 59.6 Kerucut Pengalaman Dale (<https://teachernoella.weebly.com/dales-cone-of-experience.html>)

Penggunaan *P (process)* akan memberikan pedoman untuk mengembangkan media promosi sehingga tepat sasaran dan sesuai dengan tujuan yaitu perubahan perilaku masyarakat. Masyarakat dalam menerima pesan atau pengetahuan dapat melalui bermacam-macam media. Namun setiap media mempunyai intensitas yang berbeda dalam membantu pemahaman penerimaan pesan. Selain itu perlu dipahami pula bahwa penerimaan seseorang berbeda-beda terhadap suatu informasi tergantung media apa yang digunakan dalam penyampaian pesan (Yulius, 2016).

Edgar Dale membagi media dalam sebelas tingkatan dan sekaligus menggambarkan tingkat intensitas tiap media yang digunakan. Biasanya gambaran tersebut disebut sebagai *Dale's Cone* (Notoadmodjo, 2012).

Berdasarkan Gambar 59.6 dapat dilihat bahwa lapisan yang paling dasar adalah benda asli sedangkan yang paling atas adalah tulisan. Rentangan tingkat pengalaman dari yang bersifat langsung hingga ke pengalaman melalui simbol-simbol komunikasi, yang merentang dari yang bersifat konkret ke abstrak, dan tentunya memberikan implikasi tertentu terhadap pemilihan metode dan bahan pembelajaran, khususnya dalam

pengembangan teknologi pembelajaran. Artinya dalam penerimaan pesan seseorang intensitas benda asli merupakan yang paling tinggi. Sebaliknya jika penyampaian hanya melalui kata-kata maka akan kurang efektif.

Manfaat Alat Peraga/Media

Berikut ini beberapa manfaat alat peraga menurut Nurmala *et al.* (2018), yang dapat dipetik dipaparkan sebagai berikut.

1. Menimbulkan minat dari sasaran.
2. Mencapai sasaran yang lebih banyak.
3. Membantu mengatasi banyak hambatan dalam pemahaman.
4. Menstimulasi sasaran untuk meneruskan pesan yang diterima kepada orang lain.
5. Memudahkan dalam penyampaian bahan atau informasi kesehatan.
6. Memudahkan penerimaan informasi oleh sasaran.
7. Mendorong keinginan orang untuk mengetahui, kemudian lebih mendalami, dan akhirnya mendapatkan pengertian yang lebih baik.
8. Membantu menegakkan pengertian yang diperoleh (Nurmala, 2018).

Jenis/Macam Alat Peraga/Media

Jenis media digolongkan dalam tiga kelompok besar, yaitu media cetak, media elektronik, dan objek nyata atau realita.

1. Media Cetak

Istilah media cetak biasanya diartikan sebagai bahan yang diproduksi melalui percetakan profesional, seperti buku, majalah, dan modul. Sebenarnya, di samping itu masih ada bahan lain yang juga dapat digolongkan ke dalam istilah “cetak”, seperti tulisan/bagan/gambar yang difoto kopi ataupun hasil reproduksi sendiri.

Walaupun akhir-akhir ini masyarakat banyak tertarik oleh dunia elektronik terlebih media sosial yang lebih modern, bahan cetak tidak akan ditinggalkan sebagai media pengajaran. Bahan cetak ini akan selalu berperan penting dalam pendidikan dan pelatihan. Ketika proses percetakan yang baru, cepat, dan ekonomis, maka mereka yang berkecimpung di pendidikan kesehatan akan dengan mudah melakukan distribusi media pendidikan kesehatan. Bahan cetak dalam berbagai bentuk dapat dikirim ke tempat terpencil, dan dapat digunakan sebagai bahan belajar mandiri.

2. Media Elektronik

Selain penggunaan media cetak, dalam upaya pengajaran dewasa ini adanya perkembangan penggunaan media elektronik. Ada berbagai macam media elektronik yang lazim dipilih dan digunakan dalam pengajaran, antara lain sebagai berikut.

- a. Alat bantu lihat: slide, film, film strip, alat peraga dsb.
- b. Alat bantu dengar: radio, kepingan CD, dsb.
- c. Alat bantu lihat dengar: televisi, video *cassette*.
- d. Media sosial

Media sosial merupakan alat penyampai pesan yang telah menjadi kebutuhan umum pada saat ini. Kecepatan penyebaran informasi mengalahkan segala media yang telah disebutkan sebelumnya. Perkembangan teknologi telah mencapai tingkatan siapa saja, kapan saja dan di mana saja dapat memperoleh informasi dengan sangat cepat dan murah. Salah satu media penyampaian informasi secara cepat dengan teknologi merupakan salah satu keandalan internet sebagai fenomena teknologi, untuk penggunaan media internet. Kebutuhan akan informasi yang akurat, tepat, dan terkini semakin dibutuhkan seiring dengan perkembangan teknologi informasi yang sangat pesat.

Informasi yang beragam terlepas dari sifatnya informasi yang beragam terlepas dari sifatnya yang dapat bernilai positif atau negatif akan memengaruhi timbulnya suatu masalah, khususnya masalah kesehatan. Penataan informasi yang dilakukan secara teratur, jelas, tepat, dan cepat serta dapat disajikan dalam sebuah laporan tentunya sangat mendukung kelancaran kegiatan operasional organisasi dan pengambilan keputusan yang tepat. Sekarang ini, *website* tidak hanya diakses dengan menggunakan *browser* di *desktop*, tetapi juga diakses di tablet ataupun *smartphone* (Leonita, Jalinus & Nizwardi, 2018).

Media sosial melalui internet mempunyai potensi yang sangat besar dalam melakukan promosi kesehatan dan intervensi kesehatan lainnya (Barakhsanova *et al.*, 2016; Wangberg *et al.*, 2007; Levac & Sullivan, 2018). Media sosial juga lebih mudah untuk menggapai sasaran pada setiap levelnya (Ágústa, 2014). Situs web media sosial yang populer terbukti efektif dan ampuh untuk menyebarkan informasi kesehatan (Sharma & Khaur, 2017). Media sosial mendukung upaya promosi kesehatan dan dapat ditelusuri secara *online* seperti YouTube, Facebook, MySpace, Twitter, Instagram, Path,

dan Second Life. Selain itu juga *image sharing*, *mobile technology*, dan blog (Moorhead, 2014).

3. Realita (Objek Nyata atau Benda Sesungguhnya)

Pencapaian hasil yang maksimal diharapkan terjadi dalam setiap kegiatan pendidikan kesehatan. Salah satu hal yang sangat disarankan adalah digunakannya pula media yang bersifat langsung dalam bentuk objek nyata atau realita. Objek yang sesungguhnya, akan memberikan rangsangan yang amat penting bagi sasaran pendidikan kesehatan dalam mempelajari berbagai hal. Menurut Notoatodjo (2012), melalui penggunaan objek nyata ini, kegiatan pendidikan kesehatan dapat melibatkan semua indera sasaran, terutama indera peraba (Notoatodjo, 2012).

RINGKASAN

Salah satu penentu tingkat kesehatan adalah faktor perilaku selain lingkungan, faskes, dan genetik. Bahkan kondisi lingkungan juga dapat dikendalikan dengan perilaku. Penyakit tuberkulosis sebagian besar disebabkan oleh perilaku yang tidak sehat.

Media mempunyai peran yang sangat penting dalam perubahan perilaku melalui komunikasi kesehatan. Media merupakan saluran untuk menyampaikan pesan kesehatan untuk mengubah perilaku yang tidak baik menjadi perilaku yang baik.

Penentuan penggunaan media dilakukan dengan menyesuaikan metode dan sasaran dari pendidikan kesehatan. Terdapat langkah-langkah yang harus ditempuh sebelum memutuskan menggunakan media apa yang tepat dan sesuai.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmadi, F.U. 2008. *Manajemen Penyakit Berbasis Wilayah*. Jakarta: UI-Press.
- Anggraini, A.D. & Putra, G.D. 2018. *TOSS TBC: Temukan TBC Obati Sampai Sembuh*. Diakses dari: <http://indonesiabaik.id/infografis/toss-tbc-temukan-tbc-obati-sampai-sembuh>
- Bastian, A., Churniawati, L., Mulyani, S. & Pranata, S. 2016. *Intervensi Perubahan Perilaku Penanggulangan TB Paru Melalui Wunang Pada Etnik Sumba Di Kecamatan Umalulu Kabupaten Sumba Timur*. Jakarta: Balitbangkes Kemenkes RI.

- Barakhshanova, E.A, Ignatyev. V. P, Savvinov. V. M, et. al .2016. Internet Access and Youth of Yakutia Awareness on the Health Promotion Factor. *International Journal Of Environmental & Science Education*, 11(18):11477-11484.
- Direktorat Promosi Kesehatan dan Pemberdayaan Kemenkes RI. 2019. Apa Itu TOSS TBC dan Kenali Gejala TBC. Diakses dari: <http://promkes.kemkes.go.id/apa-itu-toss-tbc-dan-kenali-gejala-tbc>
- Durch JS, Bailey LA, Stoto MA (Eds.). 1997. *Improving Health in the Community: A Role for Performance Monitoring. Understanding Health and its Determinants*. Diakses dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK233009/>
- Effendy. 2003. *Ilmu Teori dan Filsafat Komunikasi*. Bandung: Citra. Aditya Bakti.
- Evelyne. 2015. *A Brief Overview of Healthy Cities Evidence*. Diakses dari: <https://globalhealthconsultants.com/a-brief-overview-of-healthy-cities-evidence/>
- Hapsari, D, Sari, P. & Pradono, J. 2009. *Pengaruh Lingkungan Sehat dan Perilaku Hidup Sehat Terhadap Status Kesehatan*. Jakarta: Pusat Penelitian dan Pengembangan Ekologi dan Status Kesehatan
- Leonita, E. & Jalinus, N. 2018. Peran Media Sosial dalam Upaya Promosi Kesehatan: Tinjauan Literatur. *Jurnal Inovasi Vokasional dan Teknologi*, 18(2).
- Kemenkes RI. 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 67 tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis.
- Kemenkes RI. 2014. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 75 Tahun 2014 tentang Puskesmas.
- Kemenkes RI. 2019. *Situasi TBC*. Diakses dari: <https://tbindonesia.or.id/?s=Situasi+tbc> pada 26 Oktober 2020
- Kemenkes RI. 2019. *Situasi TBC di Indonesia*. Diakses dari: <https://www.tbindonesia.or.id/page/view/11/situasi-tbc-di-indonesia>.
- Kemenkes RI. 2020. *Sejarah TBC di Indonesia*. Diakses dari: <https://tbindonesia.or.id/informasi/tentang-tbc/sejarah-tbc-di-Indonesia/>
- Kemenkes RI. 2016. *TOSS TB: Temukan TB Obati Sampai Sembuh*. Diakses dari: <https://www.kemenke.go.id/article/view/16040400008/toss-tb-temukan-tb-obati-sampai-semuh.html>
- Kemenkes RI. 2016. *Materi Pengembangan Pesan dan Media*. Diakses dari: <https://promkes.kemkes.go.id/materi-pengembangan-pesan-dan-media>
- Moorhead, S.A. 2014. Social media and health promotion. *Global Health Promotion* Vol 19(4): 3–6; 464593
- Notoatmodjo, S. 2012. *Promosi Kesehatan dan Perilaku Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Nugraheni, T. 2019. Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Tuberkulosis. Himpunan Perawat Pencegah dan Pengendali infeksi Indonesia (HIPPII). Disampaikan pada Seminar Penatalaksanaan TB di RSUP Dr. Sarjito, Sleman.
- Pálsdóttir, Á. 2014. Preferences in the use of social media for seeking and communicating health and lifestyle information. *Information Research*, 19(4):642.

- Rafflesia, U. 2014. Model Penyebaran Penyakit Tuberkulosis (TBC). *Jurnal Gradien*, 10(2):983-986
- Riswandi. 2009. *Ilmu Komunikasi*. Jakarta: Graha Ilmu.
- Sari, N.P. dan Rachmawati, A.S. 2019. Pendidikan Kesehatan Tuberkulosis “TOSS TB (Temukan Obati Sampai Sembuh)”. *Jurnal Abdimas Umtas*, 2(1).
- Sharma, P. & Kaur, P.D. 2017. Effectiveness of web-based social sensing in health information dissemination - A review. *Telematics and Informatics*, 34:194–219
- Sugihantono, A. 2018. *Kebijakan dan Langkah Operasional dalam Eliminasi TBC, Penurunan Stunting, dan Peningkatan Imunisasi Tahun 2018*. Disampaikan dalam *Rakerkernas 2018 di Jakarta*. Jakarta: Dirjen P2P Kemenkes RI.
- Yulius, Y. 2016. Peranan Desain Komunikasi Visual Sebagai Pendukung Media Promosi Kesehatan. *Jurnal Seni Desain dan Budaya*, 1(2).
- Wangberg, S. C., Andreassen, H. K., Prokosch, H.-U., Santana, S. M. V., Sorensen, T., & Chronaki, C. E. (2008). *Relations between Internet use, socio-economic status (SES), social support and subjective health*. *Health Promotion International*, 23(1), 70–77. doi:10.1093/heapro/dam039
- World Health Organization. 2019. *Global Tuberculosis Report 2019*. Jenewa: WHO.

Biaya Pengobatan Pasien Tuberkulosis Paru di Indonesia

Adi Wasis Prakosa

Rumah Sakit Universitas Airlangga

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan satu dari 10 penyebab kematian dan penyebab utama agen infeksius di dunia. Pada tahun 2017, TB menyebabkan sekitar 1,3 juta kematian pada populasi penderita TB dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) negatif dan terdapat sekitar 300.000 kematian karena TB pada populasi HIV positif. Diperkirakan terdapat 10 juta kasus TB baru yang apabila dikonversikan setara dengan 133 kasus per 100.000 penduduk dunia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019b).

World Health Organization (WHO) memperkirakan insiden TB di Indonesia pada tahun 2017 adalah sebesar 842.000 atau 319 per 100.000 penduduk. Sedangkan kasus TB-HIV adalah sebesar 36.000 kasus per tahun atau 14 per 100.000 penduduk. Kematian akibat 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 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019b).

Sejak tahun 1995, pemerintah Indonesia telah melakukan strategi *directly observed treatment short course* (DOTS) sebagai upaya menanggulangi TB. Komponen DOTS terdiri dari komitmen politis dari para pengambil keputusan (termasuk dukungan dana), diagnosis TB dengan pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung, pengobatan dengan paduan obat antituberkulosis (OAT) jangka pendek dengan pengawasan langsung oleh

pengawas menelan obat (PMO), kesinambungan persediaan OAT jangka pendek untuk pasien dan pencatatan dan pelaporan yang baku untuk memudahkan pemantauan dan evaluasi program TB (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

Pengobatan TB paru merupakan program pemerintah yang cukup kompleks karena waktu pengobatan yang cukup panjang yang berkaitan dengan biaya dibutuhkan, adanya risiko penularan yang tinggi, dan tingkat kepatuhan pasien. Angka penemuan kasus atau dikenal *case detection rate* (CDR) merupakan indikator pencapaian program TB. Semakin tinggi angka CDR, semakin tinggi pula kemungkinan untuk melakukan pencegahan penularan TB. Di sisi lain, tingkat kepatuhan pasien harus dijaga agar tidak menimbulkan masalah lebih besar lagi seperti *multiple drug resistant tuberculosis* (MDR-TB), yaitu TB yang sudah resistan minimal terhadap 2 komponen obat utama lini pertama sekaligus yakni rifampisin dan isoniazid (Ulya & Thabrany, 2019).

Setiap pencegahan kasus TB dapat menghemat beban biaya yang dikeluarkan pemerintah. Biaya yang dikeluarkan untuk penemuan dan penanganan tuberkulosis mencapai \$100–1000 sedangkan bila jatuh ke dalam kondisi MDR biaya yang dikeluarkan menjadi \$ 2000–20.000. Pencegahan kasus TB juga dapat menghemat biaya sistem kesehatan hingga \$171 dan menghemat pengeluaran keluarga hingga \$791. Untuk MDR TB, biaya yang dapat ditekan mencapai \$4,972 dan beban keluarga mencapai \$4,077. Kasus MDR TB juga dapat menurunkan produktivitas hingga 40% (Ulya & Thabrany, 2019).

Begitu banyaknya biaya yang dikeluarkan untuk pengobatan TB, menyebabkan analisis ekonomi untuk menghitung biaya pengobatan yang dilakukan dengan hasil terapi yang diperoleh tanpa membandingkan dengan metode lainnya amat diperlukan. Analisis tersebut dapat memberikan masukan bagi pemerintah tentang biaya pengobatan pasien TB yang meliputi biaya langsung dan biaya tidak langsung serta hasil terapi yang dihasilkan untuk keberlangsungan program pengendalian TB dan upaya pencegahan terhadap terjadinya TB dengan resistan obat (Sari *et al.*, 2018).

Biaya Pasien TB Paru

Biaya yang dihitung dalam biaya pengobatan pasien TB paru adalah biaya dalam perspektif *societal* dan biaya yang dihitung adalah biaya pasien dan biaya *provider* atau biaya yang dikeluarkan oleh penyedia layanan kesehatan (Ulya & Thabrany, 2019).

Biaya pasien adalah biaya yang dikeluarkan pasien dan rumah tangga dari pasien, dimulai dari timbulnya gejala TB hingga pasien dinyatakan sembuh atau meninggal dunia. Ditinjau berdasarkan periodenya, pasien-pasien dapat dibagi menjadi 2 yaitu sebagai berikut.

- a. Periode Pra-Diagnostik, yaitu biaya yang dikeluarkan oleh pasien dan rumah tangga pasien pada periode antara timbulnya gejala dengan tegaknya diagnostik TB.
- b. Periode Post Diagnostik, yaitu biaya yang dikeluarkan oleh pasien dan rumah tangga pasien pada periode antara dimulainya fase intensif dari pengobatan TB dengan pasien dinyatakan sembuh atau meninggal dunia (Ukwaja *et al.*, 2013).

Biaya pasien sendiri terdiri dari 4 komponen, yaitu sebagai berikut.

1. Biaya langsung atau *direct cost* adalah biaya yang dikeluarkan pasien untuk mendapatkan pelayanan terkait penyakit TB. Biaya langsung terbagi lagi menjadi biaya langsung medis dan non medis. Biaya langsung medis meliputi biaya konsultasi, biaya pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan dahak atau pemeriksaan foto ronsen toraks dan biaya obat baik obat TB paru maupun obat penunjang dan obat simtomatik. Sedangkan biaya langsung nonmedis meliputi biaya transportasi, akomodasi, dan biaya lainnya.
2. Biaya tidak langsung atau *indirect cost* adalah biaya penghasilan pasien yang hilang karena berkunjung ke fasilitas kesehatan untuk menerima pelayanan kesehatan. Biaya penghasilan yang hilang tersebut dihitung berdasarkan satuan waktu, meliputi waktu perjalanan menuju fasilitas kesehatan, waktu tunggu untuk mendapatkan pelayanan dan waktu konsultasi saat berobat.
3. *Coping cost*, yaitu biaya yang dikeluarkan oleh pasien yang berusaha untuk mengatasi biaya perawatan TB dengan cara meminjam uang atau menjual aset mereka. Besaran *Coping cost* dihitung sebagai jumlah bunga yang dibayarkan untuk pinjaman dan / atau selisih nilai pasar dari aset pasien yang dijual.
4. Biaya penjaga atau pengantar pasien (*guardian cost*). Biaya penjaga ini dikeluarkan bila saat pasien berobat ke fasilitas kesehatan, pasien ditemani oleh pengantar atau penjaga yang berperan dalam membantu pasien di lokasi fasilitas kesehatan. Biaya penjaga atau pengantar kemudian dibedakan menjadi biaya langsung maupun tidak langsung. Biaya langsung berupa biaya yang dikeluarkan penjaga atau pengantar saat menemani pasien dalam mendapatkan pelayanan, sedangkan

biaya tidak langsung adalah penghasilan pengantar atau penjaga yang hilang karena berkunjung ke fasilitas kesehatan untuk menemani pasien (Ukwaja *et al.*, 2013; Sari *et al.*, 2018; Ulya & Thabrany, 2019).

Biaya penyedia layanan kesehatan (*Provider Cost*)

Biaya penyedia layanan kesehatan (*provider cost*) terdiri dari biaya langsung dan biaya tidak langsung. Biaya Langsung meliputi *fixed cost* dan *variable cost*. *Fixed cost* didapat dari menghitung biaya investasi, yang terdiri dari tenaga pelaksana khusus klinik DOTS, ruangan yang digunakan dengan memperhitungkan rasio pemakaian dengan penghitungan biaya pembangunan ruangan sebesar, serta alat tes cepat molekuler (TCM) atau *GeneXpert*, sedangkan untuk *variable cost*, terdiri dari bahan habis pakai laboratorium berupa *cartridge* TCM seharga pot dahak, dan reagen *Ziehl Nielsen* sesuai SHB (standar harga barang) Dinas Kesehatan setempat (Ulya & Thabrany, 2019)

Biaya Tak Langsung merupakan biaya penyelenggaraan program DOTS, yang meliputi *start-up* program (bila ada), honor pemegang program, pelatihan, insentif, promosi kesehatan, koordinasi, serta *monitoring* dan evaluasi (Ulya & Thabrany, 2019).

Faktor-Faktor yang Memengaruhi Biaya Pasien TB Paru

Berikut diuraikan beberapa faktor yang memengaruhi biaya pasien TB Paru.

1. Lama pengobatan

TB adalah penyakit yang membutuhkan pengobatan jangka waktu lama, Pengobatan TB diberikan dalam 2 tahap, yaitu tahap awal (intensif) dan lanjutan. Pada tahap awal (intensif) pasien mendapat obat setiap hari dan perlu diawasi secara langsung untuk mencegah terjadinya resistansi obat, pada fase ini sebagian besar pasien TB BTA positif menjadi BTA negatif (konversi) dalam 2 bulan. Pada tahap lanjutan pasien mendapat jenis obat lebih sedikit, namun dalam jangka waktu yang lebih lama, yaitu 4 bulan. Jangka waktu pengobatan akan menjadi lebih lama jika pada pengobatan terjadi kekambuhan (*relapse*), putus obat (*default*), atau gagal (*failure*) (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

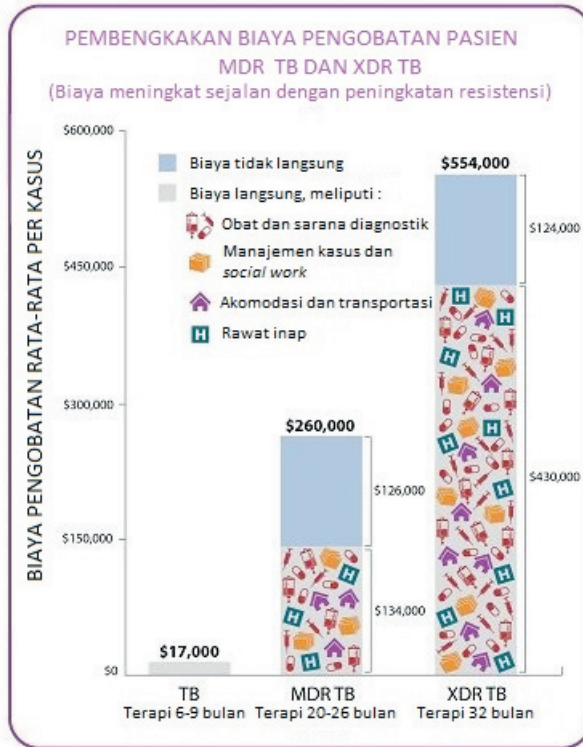
Pengobatan yang awalnya hanya 6 bulan menjadi lebih dari setahun. Semakin lama durasi pengobatan, biaya yang dikeluarkan, baik biaya

provider maupun biaya pasien menjadi meningkat. Faktor utama dari putus obat (*Default*) dan kegagalan terapi (*failure*) adalah ketidakpatuhan menelan obat, dan ketidakpatuhan tersebut sering diakibatkan motivasi penderita yang kurang, dukungan keluarga penderita yang tidak optimal, kurangnya peran PMO, timbulnya efek samping obat (ESO), ketidaktersediaan obat TB dan jarak tempat tinggal penderita dengan tempat pelayanan kesehatan (Kurniawan, & Indriati, 2015; Rintiswati, 2017; Agustina & Maulida, 2018). Sedangkan penyebab utama kekambuhan adalah status gizi yang tidak baik, penyakit penyerta seperti *diabetes mellitus* dan HIV, kondisi lingkungan, tempat tinggal yang tidak memenuhi syarat, dan riwayat ketidakpatuhan minum obat (Fauziyah, 2010; Karminiasih *et al.*, 2016).

2. TB Resistan obat

TB resistan obat adalah TB yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang telah mengalami kekebalan terhadap OAT. TB resistan obat ini terdiri dari *multi drug resistant tuberculosis* (MDR-TB) dan *extensively drug resistant tuberculosis* (XDR TB). MDR TB adalah TB resistan obat terhadap minimal 2 (dua) obat anti TBC yang paling poten, yaitu INH (isoniazid) dan rifampisin secara bersamaan atau disertai resistan terhadap obat anti TBC lini pertama lainnya seperti ethambutol, streptomisin, dan *pyrazinamide*. XDR-TB adalah MDR-TB disertai dengan kekebalan terhadap obat anti TB lini kedua yaitu golongan fluorokuinolon dan setidaknya satu obat anti-TB lini kedua berupa sediaan suntikan seperti kanamisin, amikasin atau kapreomisin (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019a).

Biaya yang dikeluarkan pada pasien MDR TB maupun XDR TB jauh lebih besar dari pengobatan pada pasien TB biasa. Hal ini dikarenakan pasien dengan MDR TB atau XDR TB membutuhkan pengobatan yang lebih lama. Panduan standar lama menyebutkan pengobatan TB resistan obat membutuhkan waktu 20–24 bulan. Sedangkan panduan terkini dari WHO merekomendasikan pengobatan untuk TB resistan obat selama 9–11 bulan. Selain durasi pengobatan yang lebih lama, TB resistan membutuhkan obat dengan jenis yang lebih banyak, dan jumlah obat yang diberikan bisa 3 hingga 4 kali lebih banyak daripada pasien TB biasa. Harga obat TB lini kedua yang digunakan pada pengobatan MDR-TB dan XDR-TB juga cukup mahal bisa mencapai 100 kali lipat dibandingkan obat-obatan TB biasa (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019a). Pengobatan TB resistan obat ini juga lebih sering menimbulkan efek samping obat ringan hingga berat. Hal tersebut



Gambar 60.1 Gambaran skematis biaya pengobatan MDR-TB dan XDR-TB (CDC, 2014).

mebutuhkan terapi tambahan yang tentunya menambah besaran biaya langsung pasien (Gülbay *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2017).

3. Penyakit komorbid

Penyakit komorbid adalah penyakit tambahan baik fisik maupun psikis selain dari kondisi utama pasien, yang memperburuk kondisi pasien. World Health Organization (WHO) menyebutkan ada beberapa penyakit komorbid yang berpengaruh pada keberhasilan pengobatan pasien TB, yaitu infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), *diabetes mellitus*, malnutrisi, ketergantungan merokok, dan ketergantungan alkohol (World Health Organization, 2019).

Orang dengan infeksi HIV mempunyai risiko 15–22 kali untuk menderita TB. Penderita TB dengan HIV harus mendapatkan terapi yang terintegrasi. Obat retroviral harus diberikan beriringan dengan OAT. Biaya obat tentu akan membengkak dengan makin banyaknya obat yang dikonsumsi (World Health Organization, 2019).

Penderita Diabetes mempunyai risiko 2 hingga 3 kali lebih besar untuk menderita TB. Diabetes dapat memperburuk perjalanan klinis TB dan sebaliknya TB dapat memperburuk kontrol glikemik pada penyakit *diabetes mellitus*. Karena fakta diatas, individu dengan kedua penyakit tersebut memerlukan manajemen klinis yang cermat agar pengobatan pasien berjalan baik (Lönnroth, Roglic & Harries, 2014).

Malnutrisi meningkatkan risiko untuk terkena infeksi TB dan sebaliknya, TB dapat menyebabkan terjadinya kondisi gizi kurang atau gizi kurang. Oleh karena itu, malnutrisi sangat lazim dijumpai pada penderita TB. Sementara pengobatan TB yang tepat sering membantu menormalkan status gizi. Sering kali banyak pasien TB masih mengalami kekurangan gizi pada akhir pengobatan TB. Oleh karena itu penilaian dan konseling gizi serta manajemen nutrisi yang baik berdasarkan status gizi adalah bagian penting dari paket pengobatan TB dengan malnutrisi. Upaya perbaikan gizi ini tentu membutuhkan biaya tambahan baik bagi pasien maupun bagi penyedia jasa layanan kesehatan (World Health Organization, 2019).

Kebiasaan merokok meningkatkan risiko terinfeksi TB menjadi 2–3 kali lipat. Merokok juga sering dikaitkan dengan hasil pengobatan TB yang buruk. Faktanya prevalensi merokok ditemukan tinggi pada penderita TB. Prevalensi penyakit komorbid lain yang berhubungan dengan merokok juga ditemukan tinggi pada pasien TB yang merokok. Ini tentu mempersulit penanganan dari penderita dan tentunya meningkatkan biaya yang harus dikeluarkan. Orang yang terdiagnosis TB harus ditanyai mengenai kebiasaan merokok dan harus diberi saran tentang penghentian kebiasaan merokok (World Health Organization and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2007).

Ketergantungan alkohol meningkatkan risiko untuk menderita TB menjadi tiga kali lipat. Ketergantungan alkohol juga merupakan faktor risiko yang kuat untuk terjadinya ketidakpatuhan minum obat TB. Di negara-negara dengan prevalensi ketergantungan alkohol yang tinggi, terutama pada negara dengan insiden TB yang rendah hingga menengah, TB telah sangat terkonsentrasi pada kelompok dengan ketergantungan alkohol (Viiklepp *et al.*, 2013).

Penyakit komorbid lain yang sering menyertai penderita TB adalah keganasan atau malignansi, gangguan kejiwaan lain, hipertensi gangguan hematologi, gangguan pada respirasi, gagal ginjal kronik, gangguan pencernaan gangguan jantung, gangguan hepar dan epilepsi. Penanganan

penyakit komorbid tersebut membuat biaya pasien maupun biaya *provider* menjadi lebih besar (Oliviera, Kholis & Ngestiningsih, 2016).

4. Efek samping obat dari OAT

Efek samping (*adverse effect*) dari pemberian terapi OAT masih merupakan permasalahan yang sering ditemui pada rangkaian pengobatan TB. Insidensi dari kejadian efek samping OAT tersebut berkisar pada angka 5–25%. Efek samping yang sering terjadi dan perlu mendapat perhatian khusus adalah ototoksik, hepatotoksik, gangguan neuro-psikiatrik, dan hiperurisemia. Efek hepatotoksik berasal dari penggunaan obat rifampisin dan *pyrazinamide*. Efek ototoksik berasal dari penggunaan obat *streptomycin*. Gangguan neuro-psikiatrik berasal dari pemakaian obat INH. Hiperurisemia berasal dari konsumsi obat *pyrazinamide*. Efek-efek samping lain yang jarang terjadi diantaranya reaksi kulit, demam, *flu like syndrome*, neuropati perifer, abses *gluteus*, reaksi hemolitik, gangguan toleransi glukosa, dan gangguan visus (Gülbay *et al.*, 2006).

Angka efek samping obat meningkat pada pengobatan MDR-TB maupun XDR-TB, pada pengobatan TB resistansi obat, insidensi kejadian efek samping OAT naik menjadi 30–40%. Hal ini disebabkan regimen obat yang diberikan lebih banyak yang berujung pada risiko terjadinya efek samping obat menjadi lebih tinggi. Selain itu interaksi antar obat juga semakin meningkatkan kemungkinan efek samping yang terjadi. Efek samping yang sering terjadi pada pengobatan TB resistan obat adalah gangguan pencernaan, hepatotoksik, ototoksik, gangguan neuro-psikiatrik dan hipotiroid. Gangguan pencernaan yang timbul biasa berupa mual, muntah, dan hilangnya nafsu makan. Gangguan pencernaan ini diakibatkan oleh ethambutol dan PAS. Hipotiroid dapat disebabkan penggunaan obat PAS (Yang *et al.*, 2017).

Efek samping obat yang terjadi sangat bervariasi dari ringan hingga berat. Efek samping yang ringan bisa diatasi dengan terapi simptomatik dan terapi rawat jalan. Efek samping yang berat tak jarang membuat terapi TB yang diberikan dimodifikasi, hingga membuat terapi TB menjadi lebih lama karena harus ditunda atau dimulai dari awal. Rawat inap kadang juga diperlukan dalam mengatasi efek samping yang terjadi. Semua hal tersebut membuat biaya pasien maupun biaya *provider* membengkak (Gülbay *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2017).

5. Jaminan kesehatan dan dukungan pemerintah

Sejak tahun 1995, pemerintah Indonesia telah melakukan strategi *directly observed treatment short course* (DOTS) sebagai upaya menanggulangi

TB. Salah satu komponen DOTS terdiri dari komitmen politis dari pemerintah Indonesia selaku pengambil keputusan dan kebijakan terkait penatalaksanaan TB. Salah satu bentuk dukungan penting pemerintah yang tertuang pada Keputusan Menteri Kesehatan (KMK) Republik Indonesia Nomor 364/MENKES/SK/V/2009 Tentang Pedoman Penanggulangan Tuberkulosis (TB) adalah pemerintah menjamin ketersediaan OAT untuk penanggulangan TB dan diberikan kepada pasien secara cuma-cuma. Komitmen pemerintah ini sangat membantu pasien TB, biaya langsung medis berupa obat-obatan TB dapat berkurang drastis. Pemerintah dengan asas desentralisasi menggunakan dana APBN dan APBD untuk menjamin ketersediaan OAT. Pemerintah juga menggunakan dana bantuan dari konsorsium *global fund* untuk memenuhi kebutuhan OAT nasional. Pemerintah juga memberikan bantuan berupa sumber daya manusia, sarana dan prasarana terutama pada fasilitas kesehatan milik pemerintah. Bantuan ini cukup membantu dalam menurunkan pengeluaran biaya *provider* tiap fasilitas kesehatan terkait (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

Pemerintah lewat beberapa Badan Usaha Milik Negara (BUMN) seperti Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan memberikan bantuan berupa jaminan kesehatan dan pertanggungjawaban bagi penderita TB yang berobat baik di fasilitas kesehatan milik pemerintah maupun nonpemerintah atau swasta. Dengan jaminan kesehatan tersebut, biaya langsung medis yang dikeluarkan oleh pasien, mulai dari biaya konsultasi hingga biaya pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan dahak dan pemeriksaan foto *X-ray*, dapat ditekan seminimal mungkin. Di samping BPJS Kesehatan, terdapat asuransi kesehatan nonpemerintah yang dapat berperan dalam mengurangi besaran pengeluaran biaya langsung medis dari pasien TB, terutama bagi pasien yang tidak menjadi peserta dari BPJS kesehatan (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2009)

6. Penggalakan Deteksi Dini Pasien TB

Pencegahan infeksi TB jauh lebih bermakna dan bermanfaat dari sudut pandang klinis maupun ekonomis dibanding dengan pengobatan infeksi TB. Semakin dini pasien TB ditemukan, hasil terapi TB yang diberikan akan lebih baik. Deteksi dini kasus TB juga memudahkan petugas kesehatan untuk melakukan pengawasan dan pencegahan terjadinya resistansi OAT. Semua hal tersebut bermuara pada *outcome* klinis yang baik dan pengeluaran biaya pengobatan yang berkurang secara signifikan (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2009).



Gambar 60.2 Infografis CDR TB di Indonesia tahun 2008–2017 (Depkes RI, 2018)

Karena hak tersebut, pencegahan infeksi TB di masyarakat akan efektif jika deteksi dini atau penemuan pasien TB di masyarakat berjalan dengan baik. Kesuksesan penemuan pasien TB dapat dinilai dari angka penemuan kasus atau *case detection rate* (CDR). CDR adalah rasio jumlah kasus TB yang ditemukan dengan jumlah kejadian kasus TB yang terjadi pada tahun tersebut. Di Indonesia pada tahun 2017, angka penemuan kasus TB adalah 42,4% kasus. Angka ini meningkat drastis dibandingkan tahun-tahun sebelumnya (Mansoer *et al.*, 2009; Depkes RI, 2018).

Kegiatan penemuan pasien terdiri dari penjarangan suspek, diagnosis, penentuan klasifikasi penyakit, dan tipe pasien. Penemuan pasien merupakan langkah pertama dalam kegiatan program penanggulangan TB. Penemuan dan penyembuhan pasien TB menular, secara bermakna akan dapat menurunkan kesakitan dan kematian akibat TB, penularan TB di masyarakat dan sekaligus merupakan kegiatan pencegahan penularan TB yang paling efektif di masyarakat (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

Penemuan pasien TB dilakukan secara pasif dengan promosi aktif. Penjarangan tersangka pasien dilakukan di unit pelayanan kesehatan; didukung dengan penyuluhan secara aktif, baik oleh petugas kesehatan maupun masyarakat, untuk meningkatkan cakupan penemuan tersangka pasien TB. Pemeriksaan terhadap kontak pasien TB, terutama mereka yang BTA positif dan pada keluarga anak yang menderita TB yang menunjukkan gejala sama, harus diperiksa dahaknya (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

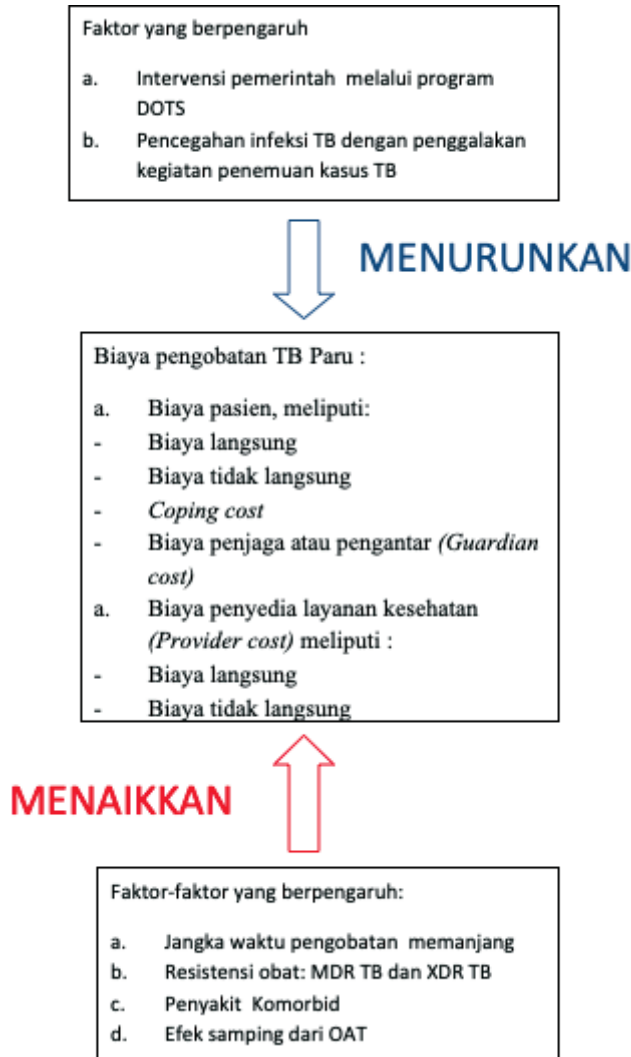
KESIMPULAN

TB Paru adalah salah satu penyakit infeksi yang membutuhkan pengobatan yang cukup lama. Alur pengobatan TB juga cukup kompleks. Aspek pembiayaan menjadi salah satu aspek yang perlu diperhatikan.

Biaya pengobatan TB Paru adalah biaya dalam perspektif *societal* di mana biaya yang dihitung adalah biaya pasien dan biaya *provider* atau biaya yang dikeluarkan oleh penyedia layanan kesehatan. Biaya pasien terdiri atas 4 komponen yaitu biaya langsung (*direct cost*), biaya tidak langsung (*indirect cost*), *coping cost*, dan biaya penjaga atau pengantar pasien (*guardian cost*). Ditinjau dari periode waktunya, biaya pasien juga dapat dibedakan menjadi periode pra-diagnostik dan post diagnostik. Biaya *provider* terdiri dari biaya langsung dan biaya tidak langsung.

Terdapat beberapa hal yang memengaruhi besar kecilnya pembiayaan pasien TB Paru. Biaya yang dikeluarkan akan menjadi lebih besar jika durasi pengobatan menjadi lama. Hal ini diakibatkan terjadinya kekambuhan (*relapse*), putus obat (*default*) atau gagal pengobatan (*failure*). Terjadinya resistansi obat, adanya penyakit komorbid, dan timbulnya efek samping OAT adalah faktor lain yang menyebabkan membengkaknya biaya pengobatan TB. Resistansi obat menyebabkan jumlah obat yang dikonsumsi menjadi lebih banyak, dengan harga obat untuk tiap jenisnya lebih jauh lebih mahal daripada pengobatan TB biasa. Beberapa penyakit yang berpengaruh pada pengobatan TB, antara lain infeksi HIV, diabetes melitus, malnutrisi, kebiasaan merokok, dan ketergantungan alkohol. Efek samping obat yang sering muncul dan membutuhkan penanganan lebih adalah ototoksik, hepatotoksik, gangguan neuro-psikiatrik, hiperurisemia, gangguan pencernaan, dan hipotiroid. Efek samping lebih sering muncul pada pengobatan TB dengan resistansi obat dibanding dengan pengobatan TB biasa.

Peran pemerintah dalam pemenuhan pembiayaan pengobatan TB di Indonesia cukup besar. Pemerintah menjamin ketersediaan OAT untuk pengobatan TB secara cuma-cuma. Melalui BPJS kesehatan, pemerintah menjamin pembiayaan dari biaya langsung medis pasien bagi peserta BPJS. Melalui penyelenggaraan program DOTS, pemerintah juga memberikan bantuan berupa sumber daya manusia, sarana dan prasarana untuk mengurangi beban biaya *provider*. Kegiatan penemuan pasien TB perlu



Gambar 60.3 Bagan faktor-faktor yang memengaruhi biaya pengobatan pasien TB Paru

ditingkatkan untuk meringankan beban pengobatan TB secara keseluruhan, di mana pencegahan infeksi TB jauh lebih efektif daripada pengobatan TB dalam menurunkan biaya pengobatan TB. Pencegahan infeksi TB berjalan dengan baik dengan ditunjang kegiatan penemuan pasien TB yang baik pula. Dibutuhkan kerja sama yang baik antara pemerintah, *provider* pelayanan kesehatan, dan masyarakat untuk mewujudkan hal tersebut.

RINGKASAN

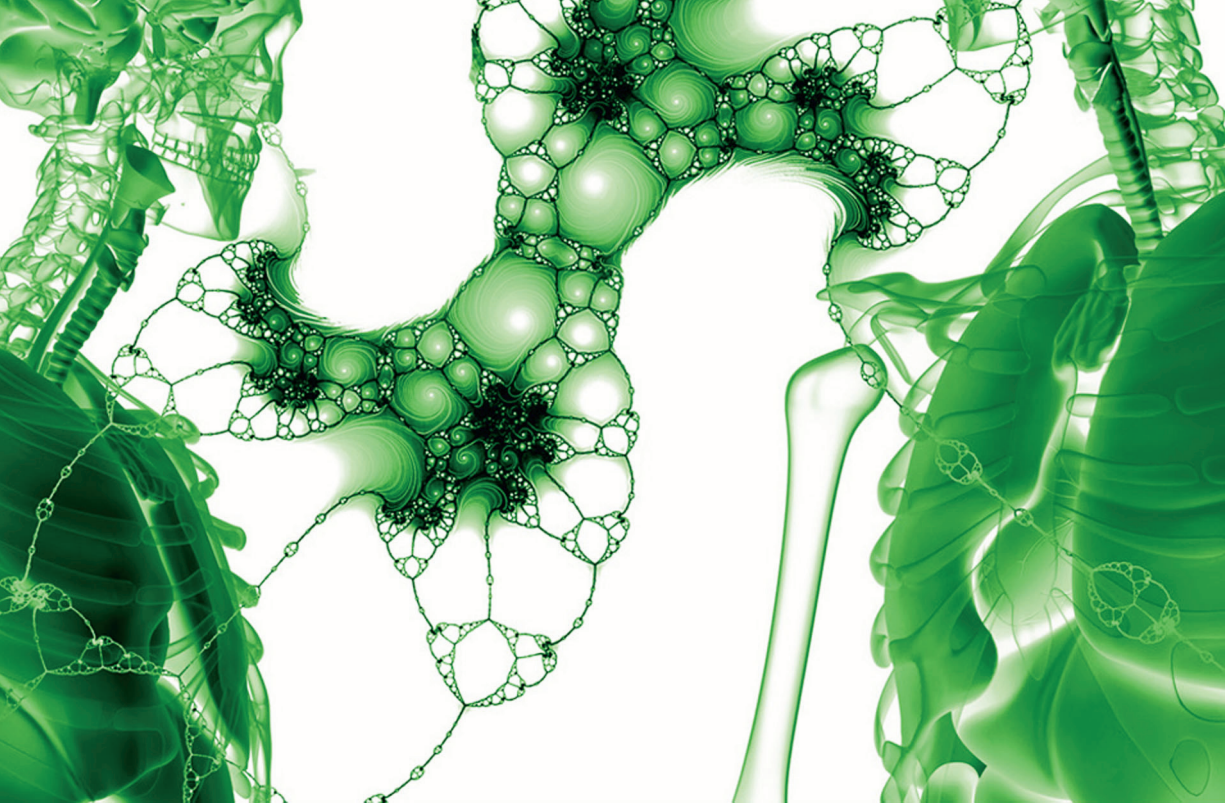
Biaya pasien adalah biaya yang dikeluarkan pasien dan rumah tangga dari pasien, dimulai dari timbulnya gejala TB hingga pasien dinyatakan sembuh atau meninggal dunia. Setiap pencegahan kasus TB dapat menghemat beban biaya yang dikeluarkan pemerintah. Biaya yang dikeluarkan untuk penemuan dan penanganan tuberkulosis mencapai \$100–1,000 sedangkan bila jatuh ke dalam kondisi MDR biaya yang dikeluarkan menjadi \$2,000–20,000. Pencegahan kasus TB juga dapat menghemat biaya sistem kesehatan hingga \$171 dan menghemat pengeluaran keluarga hingga \$791. Untuk MDR-TB, biaya yang dapat ditekan mencapai \$4,972 dan beban keluarga mencapai \$4,077. Kasus MDR-TB juga dapat menurunkan produktivitas hingga 40%. Biaya yang dikeluarkan pada pasien MDR TB maupun XDR-TB jauh lebih besar dari pengobatan pada pasien TB biasa. Hal ini dikarenakan pasien dengan MDR-TB atau XDR-TB membutuhkan pengobatan yang lebih lama.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, R. & Maulida, R. 2018. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kesuksesan Kesembuhan dari Pengobatan Regimen Pendek (Short Treatment Regiment) pada Pasien Tuberkulosis Resistensi Obat di Indonesia Tahun 2017 Factors Associated with Recovery Success after Short Treatment Regimen. 2(2), *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*, pp. 65–71.
- CDC. 2014. *The Costly Burden of Drug-Resistant TB in the United States*. Diakses dari: https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/images/2014/TB_Financial-Toll-MDR-and-XDR-TB_HighRes.jpg
- Depkes RI. 2018. *Infodatin Tuberkulosis 2018*. Diakses dari: <https://www.depkes.go.id/article/view/18030500005/waspadai-peningkatan-penyakit-menular.html%0Ahttp://www.depkes.go.id/article/view/17070700004/program-indonesia-sehat-dengan-pendekatan-keluarga.html>.
- Fauziyah, N. 2010. *Faktor Yang Berhubungan Dengan Drop Out Pengobatan Pada Penderita Tb Paru Di Balai Pengobatan Penyakit Paru-Paru (BP4) Salatiga, Universitas Negeri Semarang*. Diakses dari: <http://lib.unnes.ac.id/3128/>.
- Gülbay, B. E., Gürkan, Ö. U., Yıldız, Ö. A., Önen, Z. P., Erkeköl, F. Ö., Baççioğlu, A., & Acıcan, T. (2006). *Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis*. *Respiratory Medicine*, 100(10), 1834–1842. doi:10.1016/j.rmed.2006.01.014.
- Karminiasih, N. L. P. Putra, W.G.A.E, Duarsa, D. P, *et al.* 2016. Faktor Risiko Kekambuhan Pasien TB Paru di Kota Denpasar: Studi Kasus Kontrol Risk Factors for Recurrences of Pulmonary TB among Patients in Denpasar: A Case-Control Study. *Public Health and Preventive Medicine Archive*, 4:20–26.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019a. *Manajemen Terpadu Pengendalian TB Resistan Obat (MTPTRO)*. Diakses dari: <https://www.tbindonesia.or.id/page/view/22/tb-mdr>.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019b. *Situasi TB di Indonesia*. Diakses dari: <https://www.tbindonesia.or.id/page/view/11/situasi-tbc-di-indonesia>.
- Kurniawan, N. H.D & Indriati, G. 2015. Faktor-Faktor yang Memengaruhi Keberhasilan Pengobatan Tuberkulosis Paru. *Jurnal Online Mahasiswa (JOM) Bidang Ilmu Keperawatan*, 2(1):729–741. Diakses dari: <https://jom.unri.ac.id/index.php/JOMPSIK/article/view/5178/5058>.
- Lönnroth, K., Roglic, G. & Harries, A. D. 2014. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(9):730–739. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70109-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70109-3).
- Mansoor, J. Scheele, S, Floyd, K, et al. 2009. New methods for estimating the tuberculosis case detection rate in high-HIV prevalence countries: The example of Kenya. *Bulletin of the World Health Organization*, 87(3):186–192. doi: 10.2471/BLT.08.051474.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2009. *Pedoman Penanggulangan Tuberkulosis (TB)*. Jakarta: Menkes RI.
- Oliviera, I, Kholis, F.N. & Ngestiningsih, D. 2016. Pola Kejadian Penyakit Komorbid dan Efek Samping Obat Pada Pasien Tuberkulosis Di Rsup Dr. Kariadi. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 5(4):1081–1091.
- Rintiswati, N. 2017. Faktor risiko kegagalan pengobatan ulang pasien tuberkulosis di Yogyakarta. *Berita Kedokteran Masyarakat*, 33(9):433–438.
- Sari, I. D. Herman. M. J, Susyanti. A. L, et al. 2018. Analisis Biaya Tuberkulosis Paru Kategori Satu Pasien Dewasa di Rumah Sakit di DKI Jakarta. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 8(1):44–54. doi: 10.22435/jki.v8i1.6200.44-54.
- Ukwaja, K. N, Alobu. I, Igwenyi. C, et al. 2013. The High Cost of Free Tuberculosis Services: Patient and Household Costs Associated with Tuberculosis Care in Ebonyi State, Nigeria. *PLoS ONE*, 8(8). doi: 10.1371/journal.pone.0073134.
- Ulya, F. & Thabrany, H. 2019. Efektivitas Biaya Strategi DOTS Program Tuberkulosis antara Puskesmas dan Rumah Sakit Swasta Kota Depok. *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*, 3(1):109–117. doi: 10.7454/eki.v3i1.2321.
- Viiklepp, P, Colombani. P.D, Kurbatova. A. et al. 2013. A Collaborative action on tuberculosis and alcohol abuse in Estonia First report of a demonstration project. Diakses dari: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/237516/WHO-AUD-TB-project-report_10-final-edited-with-PCO_5Dec-2013_NS_kujundatud_koos_TjaK_2.pdf?ua=1.

- World Health Organization. 2019. *TB comorbidities and risk factors*. Diakses dari: <https://www.tbindonesia.or.id/page/view/11/situasi-tbc-di-indonesiask-factors/en/> (Accessed: 4 January 2020).
- World Health Organization and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2007. *A WHO/The Union monograph on TB and tobacco control*. Jenewa: WHO.
- Yang, T. W., Park, H. O., Jang, H. N., Yang, J. H., Kim, S. H., Moon, S. H., ... Kang, D. H. 2017. *Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea*. *Medicine*, 96(28), e7482. doi:10.1097/md.0000000000007482.



Bagian 18

Tuberkulosis di Bidang Kardiologi

Perikarditis Tuberkulosis

Muhammad Yusuf, Alfian Nur Rosyid

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan *Mycobacterium tuberculosis*. Data WHO 2004 menyebutkan 9 juta penderita TB mampu menularkan penyakit TB dengan angka kematian 2 juta penderita per tahun, 75% kasus TB terjadi di negara berkembang dengan sosial ekonomi rendah termasuk Indonesia (Munthe, 2011).

Perikarditis TB merupakan bentuk TB ekstra-paru yang jarang terjadi (Ralph, 2011) dan meningkat lebih dari 50% pada penderita HIV. Di Afrika Selatan, sekitar 1–2% kasus TB mengalami perikarditis TB (Cherian, 2004). Sebelum era terapi antituberkulosis, perikarditis TB merupakan kasus yang cepat menjadi fatal dengan angka kematian awal lebih dari 80%. Sejak diperkenalkannya obat antituberkulosis (OAT) tahun 1945, angka kematian akibat perikarditis TB menurun bermakna menjadi 3–17% di Afrika Selatan (Munthe, 2011).

Walaupun perikarditis TB jarang ditemukan, namun dapat mengancam jiwa. Kebanyakan kasus perikarditis tuberkulosis merupakan kasus yang membahayakan. Tamponade jantung (Chin, 2007) dan perikarditis efusi restriktif (Renter, 2006) merupakan salah satu komplikasi perikarditis TB yang fatal. Penegakan diagnosis yang sulit dan komplikasi yang serius menjadikan perikarditis TB merupakan masalah yang penting, tidak

terkecuali pada penderita dengan HIV. Penegakan diagnosis dengan berbagai metode, (Renter, 2006), penentuan stadium (Eva Munthe, 2011), disertai manajemen yang adekuat akan memberikan hasil penyembuhan yang sempurna (Montazeri, 2009). Pemberian kortikosteroid, (Engel, 2007), perikardiosintesis, dan perikardioktomi pada tata laksana perikarditis TB menjadi isu yang kontroversial (Trautner, 2002).

EPIDEMIOLOGI

Dengan menyebutkan bahwa kejadian perikarditis TB hanya sekitar 1–2% pada penderita dengan TB paru, tetapi meningkat seiring peningkatan kasus HIV. Dilaporkan bahwa perikarditis TB berperan sekitar 7% menjadi tamponade jantung dan 6% menjadi perikarditis restriktif (Corey, 2011). Angka kematian perikarditis TB sebelum era pemberian OAT 80% dan turun menjadi 3–17% setelah dikenal OAT (Munthe, 2011). Kebanyakan penderitanya berusia 30–50 tahun (Vahid, 2009).

PATOGENESIS

Perikarditis TB dapat memiliki atau tanpa keterkaitan dengan TB di tempat lain (Munthe, 2011). Infeksi *M. tuberculosis* pada perikard dapat melalui hematogen, limfogen dan penyebaran langsung. (Corey, 2011). Penyebaran secara langsung dari TB paru, pleuritis TB atau TB tulang iga dan hematogen (milier TB) merupakan kasus yang jarang terjadi. Penyebaran tersering karena infeksi di nodus mediastinum, secara langsung masuk ke perikardium, terutama di sekitar percabangan trakeobronkial (titik pertemuan pleura dan perikard) di mana saluran getah bening menyatu. Drainase limfatik dari perikard terutama ke kelenjar getah bening (KGB) mediastium anterior, trakeobronkial, lateroperikard, dan mediastinum posterior (Juta esofagus) dan tidak ke node hilus (Cherian, 2004). Pada penderita dewasa, perikarditis TB merupakan TB reaktivasi, namun fokus primer infeksi TB bisa tidak terlihat (Ralph, 2011).

Protein antigen kuman menginduksi respons hipersensitivitas lambat dan merangsang limfosit untuk melepaskan limfokin yang mengaktifkan makrofag, dan hal ini memengaruhi pembentukan granuloma. Profil sitokin menunjukkan bahwa efusi perikardial TB timbul sebagai akibat dari reaksi hipersensitivitas yang diatur oleh *lymphocytes* Th-1 (Mayosi, 2005).

Perikarditis TB dibagi menjadi 4 stadium evolusi yang dipaparkan oleh Munthe, (2011), Ralph (2011), dan Mayosi (2005).

1. Stadium fibrinosa/kering, terjadi deposit fibrin luas, predominan leukosit PMN (polimorfonuklear), kuman dalam jumlah yang cukup banyak disertai dengan reaksi granuloma awal (Vahid, 2009; Mayosi, 2005). Stadium ini sering tidak menimbulkan gejala klinis sehingga tidak terdiagnosis (Munthe, 2011).
2. Stadium efusi dengan predominan eksudat limfosit, monosit dan *foam cells* (Mayosi, 2005). lalu terbentuk efusi dalam kantong perikardium. Reaksi hipersensitif terhadap tuberkuloprotein, gangguan resorpsi dan cedera vaskuler dipercaya dapat membentuk efusi perikardium. Permukaan perikardium menjadi tebal dan berwarna abu-abu tampak seperti bulu-bulu kusut yang menunjukkan eksudasi fibrin. Efusi dapat berkembang melalui beberapa fase yaitu serosa, serosanguinous, keruh, atau darah. Reaksi seluler awal cairan tersebut mengandung sel polimorfonuklear (PMN). Jumlah total sel berkisar 500–10.000/mm (Cherian, 2004). Terjadi perubahan kimiawi yang ditandai dengan penurunan glukosa dan peningkatan protein. Pada stadium ini dapat terjadi efusi masif sebanyak 4 L (Munthe, 2011).
3. Absorpsi efusi dengan terbentuknya pengkejuan granuloma dan penebalan perikardium. Pada stadium ini terbentuk fibrin dan kolagen yang menimbulkan fibrosis perikardium (Munthe, 2011; Mayosi, 2005). Setidaknya terjadi penebalan perikardium minimal (Vahid, 2009).
4. Penebalan perikardium parietal konstiksi, konstiksi miokardium akan membatasi ruang gerak jantung dan terjadi deposit kalsium di perikardium sehingga terjadi kalsifikasi perikardium (Mayosi, 2005). Beberapa pasien timbul perikarditis konstriktif efusi karena terjadi penebalan perikardium viseral (proses penyembuhan dengan fibrosis dan kalsifikasi). Hal ini akan menghasilkan perubahan khas berupa kontriksi sedangkan peningkatan tekanan cairan perikardium menghasilkan temuan klinis khas tamponade jantung. Perikarditis efusi konstriktif tidak patognomonik pada TB karena dapat juga terjadi pada keganasan, kerusakan radiasi, hemoperikardium, dan infeksi virus (Ralph, 2011).

Manifestasi klinis terdapat bermacam gejala dan pendukung yang dapat dijabarkase sebagai berikut:

1. Gejala klinis

Gejala Perikarditis Tuberkulosis tidak spesifik seperti demam, penurunan berat badan dan keringat malam sering mendahului

keluhan jantung dan paru (Mayosi, 2005). Timbulnya gejala tergantung pada stadium infeksi, derajat keterlibatan perikardium dan derajat tuberkulosis ekstra perikardium. Beberapa kasus bergejala lambat namun beberapa mendadak pada 20-25% kasus (Ralph, 2011). Beberapa gejala yang timbul adalah batuk (94%), sesak (88%), nyeri dada perikardial atau retrosternal (76%), keringat malam (56%), ortopnea (53%), berat badan turun (48%), dan edema tungkai. (Munthe, 2011; Trautner, 2002). Namun, gejala tiap penderita bervariasi. Kebanyakan penderita perikarditis tuberkulosis mengeluhkan gejala khas perikarditis (nyeri dada pleuritik dan *friction rub* perikardium) atau bahkan menjadi tamponade jantung. Hanya sebagian kecil penderita yang tampak hari sebagai perikarditis restriktif (Cherian, 2004). Gejala klinis tersebut (demam, penurunan berat badan dan lemah badan) diduga terkait dengan sitokin proinflamasi, terutama TNF- α (Trautner, 2002).

Tabel 61.1 Tampilan perikarditis TB efusi yang tidak khas.

- Demam
- Sesak Napas
- Nyeri prekardial
- Penurunan berat badan
- <i>Pericardial rub</i>
- Peningkatan tekanan vena jugularis
- Tamponade
- Riwayat kontak dengan pasien TB

2. Pemeriksaan fisik

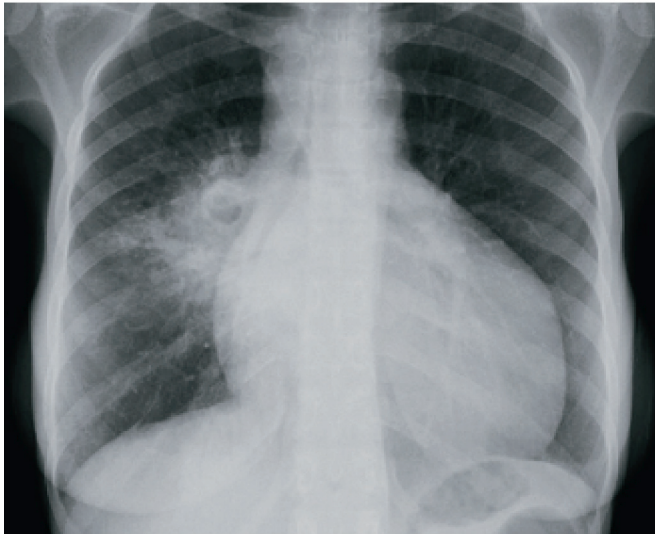
Kebanyakan penderita di dapati demam sub-febril, takikardi, peningkatan tekanan vena jugularis, hepatomegali, asites dan edema perifer. Juga sering di dapati suara bisik perikardium (*pericardial rub*), suara jantung yang menjauh pulsus paradoktus, dan efusi pleura (Ralph, 2011; Trautner, 2002). Namun temuan pemeriksaan fisik ini tidak menggambarkan perbedaan perikarditis tuberkulosis maupun perikarditis karena infeksi atau non-infeksi (Munthe, 2011; Ralph, 2011).

Pemeriksaan fisik berbeda antara perikarditis restriktif, perikarditis restriktif efusi dan tamponade jantung. Pada perikarditis restriktif didapatkan tanda Kussmaul (napas cepat dan dangkal), peningkatan vena jugularis, dan *pericardial knock* (jarang ditemukan). Pada kasus

konstriktif, napas akan menurunkan tekanan jantung sehingga darah tidak dialirkan ke jantung kanan (Ralph, 2011).

Pada perikarditis efusi konstriktif didapati pulsus paradoksus, tanpa *pericardial knock*, dan tanpa tanda Kussmaul. Diagnosis menjadi jelas selama pericardiocentesis pada pasien yang awalnya dianggap memiliki tamponade jantung tidak berkomplikasi (Ralph, 2011).

Pemeriksaan fisik tamponade subakut dapat mengungkapkan hipotensi dengan tekanan nadi sempit, mencerminkan stroke volume yang terbatas. Temuan lainnya termasuk sinus takikardi, peningkatan tekanan vena jugularis, dan pulsus paradoksus (penurunan tekanan darah sistolik >10 mmHg saat inspirasi). Akan menjadi rancu pada penderita dengan ascites sebagai manifestasi utama sehingga dianggap menderita sirosis, untuk membedakannya adalah peningkatan tekanan vena jugularis, yang tidak terlihat pada sirosis kecuali ada asites yang besar sekali (sedikit meningkatkan tekanan vena) (Ralph, 2011). Pemeriksaan fisik tamponade jantung didapati *Trias Beck* (hipotensi, peningkatan JVP dan suara jantung melemah), pulsus paradoksus (penurunan tekanan sistolik lebih dari 12 mmHg pada saat inspirasi), Kussmaul *sign* (penurunan tekanan dan distensi JVP yang sebelumnya meningkat saat inspirasi), dan tanda Ewart (gambaran redup di daerah di bawah skapula kiri, terjadi pada efusi parikardial luas) (Munthe, 2011).



Gambar 61.1 Foto Rontgen dada pasien dengan Perikarditis TB (Liebenberg, 2016).

3. Foto Polos Dada

Gambaran TB paru dapat menyertai temuan perikarditis TB, kurang dari sepertiga penderita dengan perikarditis TB efusi merupakan penderita TB aktif dari gambaran rontgen (Ralph, 2011; Hermonth, 2005). Kardiomegali dan efusi pleura merupakan gambaran radiologis yang terbanyak ditemukan pada perikarditis tuberkulosis. Namun, temuan ini tidak menyingkirkan diagnosis banding yang lain. Kalsifikasi perikardium dapat di temui pada kondisi perikarditis kronis (Ralph, 2011). Pembesaran limfonodi mediastinal sering tidak terlihat pada foto polos dada dan memerlukan pemeriksaan lebih lanjut (CT-scan atau MRI dada) (Cherian, 2004).

Tabel 61.2 Ringkasan gambaran Foto Polos dada penderita Perikarditis TB efusi.

Variable	TB/HIV+ (n=41)	TB/HIV- (n=49)	Total (n=90)
CTR > 0.55 and ≤ 0.75	39	41	80
CTR > 0.75	2	8	10
Left-sided pleural effusion	7	8	15
Right-sided pleural effusion	8	10	18
Bilateral pleural effusion	5	7	12
Mediastinal lymphadenopathy	5	2	7
Disseminated TB	2	2	4
Alveolar infiltrates with cavitation	2	5	7
Alveolar infiltrates without cavitation	2	2	4
Bronchopneumonia	1	2	3
Consolidation pneumonia	2	0	2

CTR: cardio-thoracic ratio; HIV+: human immunodeficiency virus positive; HIV-: human immunodeficiency virus negative; TB: tuberculosis.

(Hermonth, 2005).

4. Elektrokardiogram (EKG)

Tidak didapati gambaran EKG yang spesifik pada penderita Perikarditis TB. Gelombang QRS volume rendah (*low-voltage*, kompleks QRS < 5 mm pada sandapan ekstremitas dan < 10 mm pada sandapan perikordial) (Trautner, 2002) dan T inversi dapat ditemui pada efusi perikardium yang besar, sementara pada penderita dengan efusi perikardium yang sangat besar dan tamponade jantung dapat ditemukan *electrical alternans* (ditandai dengan siklik *beat-to-beat* menggeser sumbu QRS terkait dengan ayunan mekanik jantung secara bolak-balik, biasanya didapat pada efusi perikardial yang besar). Gambaran *low-voltage* QRS

dan T inversi merupakan gambaran yang tidak khas. Adanya *electrical alternans* dengan QRS *low-voltage* dapat mengarahkan pada diagnosis tamponade jantung (Vahid, 2009; Mayosi, 2005). Fibrilasi atrium yang biasanya samar dapat ditemukan pada 4% kasus (Mayosi, 2005).

5. Ekhokardiografi

Ekhokardiografi memiliki peran yang besar untuk konfirmasi adanya efusi perikardium dan deteksi adanya tanda tamponade jantung (yang didiagnosis biasanya secara klinis). Efusi pleura yang hebat dapat menyebabkan tamponade jantung yang akan menekan jantung kanan disertai kolaps atrium kanan, diastole ventrikel kanan, dan yang paling penting adalah peningkatan variasi respirasi dari gerak mitral dan trikuspid (Ralph, 2011). Gambaran ekhokardiografi adanya efusi dengan serat fibrotik pada visceral perikardium tidak khas untuk perikarditis TB (Mayosi, 2005). Kelainan intraperikardial seperti serat fibrin, lapisan eksudat, dan deposit lebih sering didapati pada efusi perikarditis TB dibanding dengan efusi perikardial idiopatik kronis (George, 2004). Penderita dengan perikarditis restriktif terkait tuberkulosis secara khas menunjukkan penebalan perikardium disertai pelebaran atrium dan vena kava. Ekhokardiografi dengan Doppler didapati gerak katup mitral yang abnormal dengan peningkatan gelombang E, gelombang A yang kecil dan variasi pernapasan pada amplitude gelombang A. Hal ini membuat sangat sulit dibedakan dengan kardiomiopati restriktif (Ralph, 2011). Akurasi ekhokardiografi sebesar 85% dalam mendiagnosis perikarditis TB (Vahid, 2009).

Tabel 61.3 Data Ekhokardiografi penderita Perikarditis TB efusi

<i>Parameter</i>	TB/HIV+ (n=41)	TB/HIV- (n=49)	Total (n=90)
<i>Presence of tamponade</i>	37	44	81
<i>Pericardial thickness (mm)</i>	6.7	6.8	6.7
<i>Presence of fibrin strands</i>	26	32	58
<i>Effusive constriction</i>	2	3	5
<i>Volume of pericardial effusion (ml)* [median (range)]</i>	816 (250-1 800)	832 (250-2 700)	825 (250-2 700)
*Pericardial volumes were not available for three patients (HIV+: n = 1, HIV-: n = 2. HIV+: human immunodeficiency virus positive; HIV-: human immunodeficiency virus negative; TB: tuberculosis.			

(Hermonth, 2005)

6. Katerisasi Jantung
 Pada pemeriksaan katerisasi jantung pada perikarditis konstriktif didapati peningkatan tekanan di ruang jantung (Vahid, 2009). Pengukuran tekanan intraperikardial dapat dilakukan bila fasilitas memadai (Rusell, 2008).
7. CT-scan jantung
 Pada CT-scan dada didapatkan perubahan yang khas pada limfonodi mediastinum berupa pembesaran >10 mm dengan anyaman limfonodi hilus yang renggang dan hipodens di tengahnya (Mayosi, 2005).
8. MRI jantung
 CT-scan dan MRI dapat menilai ketebalan perikardium dan stadium perikarditis TB. (Vahid, 2009). Ketebalan perikardium, inflamasi epikard, akumulasi cairan perikard disertai dengan fibrin dapat terlihat pada MRI. Dengan demikian, MRI jantung dianggap sebagai baku emas dalam menilai struktur, fungsi, inflamasi dan fibrosis dari perikardium serta miokardium (Rusell, 2008).

DIAGNOSIS

Tidak ada metode tunggal untuk mendiagnosis perikarditis TB yang akurat, aman, dan mudah dilakukan. Dengan demikian, diagnosis sulit (Bathoom, 2011) dan sering tertunda atau salah sehingga mortalitas dan komplikasi perikarditis konstriktif dapat terjadi. Penggunaan beberapa tes diagnostik adalah strategi umum pada fasilitas diagnostik yang tersedia (Ralph, 2011). Diagnosis perikarditis TB didasarkan pada beberapa kriteria di antaranya 1) isolasi *M. tuberculosis* dari cairan efusi perikard atau spesimen biopsi perikard (hapusan BTA atau kultur *M. tb*); dan 2) gambaran inflamasi granulomatous pada pemeriksaan histologi biopsi perikard dan atau radiologis didapati TB, didapati respons terhadap OAT serta tidak ditemukannya penyebab efusi perikard yang lain (Hermonth, 2006).

Tabel 61.4 Indeks diagnosa penderita Perikarditis TB

Variabel rawat inap	Odds ratio	Weight	Indeks Diagnosis
Penurunan berat badan	6,15	0,13	1
Keringat malam	4,16	0,09	1
Demam	7,71	0,17	2
Serum globulin > 40 g/l	15,09	0,33	3
Leukosit < 10 x 10 ⁹ /l	12,76	0,28	3

(Hermonth, 2006)

Diagnosis perikarditis TB bila jumlah *diagnostic index* ≥ 6 . Kriteria indeks ini memiliki sensitivitas 86% dan spesifisitas 84%. Bila skornya < 6 merupakan perikarditis non-TB (Hermonth, 2006).

Beragam tes yang dilakukan untuk mengetahui Perikarditis TB, sebagai berikut:

1. Tes Tuberkulin dengan PPD (*Purified Protein Derivates*), merupakan tes rapid kulit dengan sensitivitas 67–72%. Tes ini tidak bisa memisahkan infeksi aktif atau riwayat infeksi serta tidak bisa memisahkan dengan vaksin BCG *Mycobacterium bovis* (Bathoom, 2011). Disebut positif bila indurasi ≥ 10 mm dan dinyatakan sangat positif bila ≥ 15 mm (Cherian, 2004). Hasil yang positif menunjukkan kecurigaan terhadap perikarditis TB sedangkan hasil negatif tidak dapat menyingkirkan diagnosisnya (Trautner, 2002). Hasil positif palsu didapat pada penderita HIV dan lanjut usia (Munthe, 2011). Sekitar 30–40% penderita perikarditis idiopatik didapati hasil PPD yang positif (Vahid, 2009). Di Afrika dan negara berkembang, tes tuberkulin kurang memberikan makna karena prevalensi TB yang tinggi (Mayosi, 2005).
2. PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dari cairan efusi perikardium maupun jaringan perikardium dapat digunakan untuk mencari DNA *M.tb*. Sensitivitas PCR lebih tinggi pada spesimen jaringan (80%) dibandingkan dari cairan efusi perikardium (15%). Namun pemeriksaan ini sering *false positif*, sehingga tidak dipakai sebagai pemeriksaan rutin (Mayosi, 2005).
3. Analisa cairan efusi perikardium. Efusi perikarditis TB merupakan eksudat dengan ciri khas mengandung protein yang tinggi dan peningkatan jumlah sel lekosit dengan predominan limfosit dan monosit (Cherian, 2004). Kriteria *light* eksudat yaitu bila didapati satu atau lebih kriteria, yaitu protein efusi dibagi protein serum $> 0,5$; LDH (Laktat dehidrogenase) efusi dibagi LDH serum $> 0,6$; kadar LDH efusi $> 66\%$ dari batas normal atas LDH serum. Kriteria ini merupakan kriteria yang dapat dipercaya untuk mendiagnosa eksudat dari efusi perikardium (Mayosi, 2005).
Sitologi cairan perikardium didapati rasio limfosit terhadap neutrofil ≥ 1 . Tes ini memiliki sensitivitas 73%, spesifisitas 79% (Ralph, 2011).
4. Biopsi perikardium. Pengambilan sampel jaringan perikardium layaknya dilakukan guna penegakan diagnosis yang definitif. *Open biopsy* perikard selain berguna untuk diagnosis juga bermanfaat untuk mencegah akumulasi cairan berulang. (Trautner, 2002). Dilaporkan bahwa histologi jaringan perikardium lebih bermanfaat pada

perikarditis TB tanpa efusi. Sensitivitas biopsi sebesar 10–64% sehingga hasil biopsi yang normal tidak menyingkirkan diagnosis perikarditis TB (Mayosi, 2005).

5. Isolasi kuman *M.tb* dengan hapusan BTA (batang tahan asam) atau kultur. Isolasi berasal dari spesimen dahak, limfonodi, dan cairan perikardium (Mayosi, 2005). Kultur *M.tb* cairan perikardium memerlukan waktu 6–8 minggu dengan sensitivitas yang terbatas. Cairan perikard diinokulasi menggunakan sistem MGIT (Bathoom, 2011).
6. Tes ADA (Adenosine Deaminase) dengan nilai *cut off* 40U/l, dengan sensitivitas 87% dan spesifisitas 89%. Disebutkan bahwa terdapat hubungan antara kadar ADA yang tinggi terhadap pembentukan perikarditis restriktif (Ralph, 2011; Mayosi, 2005).
7. Tes IFN- γ . TB menyebabkan aktivasi dan proliferasi limfosit T spesifik terhadap TB, limfosit ini akan menghasilkan sitokin proinflamasi termasuk IFN- γ . Tes ELISA. T-SPOT TB adalah tes ELISPOT (*Enzyme-Linked Immunospot assay*), merupakan tes *in vitro* untuk mengukur IFN- γ dari darah dan bukan dari cairan perikard/pleura (Ralph, 2011). Dengan tes ini, respons dibangkitkan oleh antigen spesifik TB *Early Secretary Antigenic Target* (ESAT-6) dan *Culture Filtrate Protein 10* (CFP-10). Namun tes ini tidak bisa membedakan TB aktif atau riwayat TB. Fraksi dari sel T yang teraktivasi dalam merespons ESAT-6 terkait dengan infeksi TB aktif. Tes kadar IFN- γ yang tidak spesifik dapat memberikan prediksi yang baik pada perikarditis TB, baik penderita HIV atau bukan, sehingga tidak dipengaruhi oleh status HIV. Nilai *cut off*-nya adalah ≥ 200 pg/dl dengan sensitivitas dan spesifisitas 100% (Bathoom, 2011; Mayosi, 2005).

TATALAKSANA

Risiko kematian dan komplikasi perikarditis restriktif berkurang sejak ditemukannya obat antituberkulosis (OAT). Angka kematian berkurang dari 90% menjadi 43% setelah streptomycin diperkenalkan. Kejadian perikarditis restriktif berkurang dari 16/18 kasus tidak diobati menjadi 10–20% kasus diobati OAT. Terapi penderita perikarditis TB dewasa sama dengan kasus TB ekstra-paru lain yaitu OAT regimen empat obat Isoniazid (300 mg per oral tiap hari), rifampicin (600mg per oral tiap hari), pirazinamid (15–30mf/kg BB per oral tiap hari). Cara pemberian OAT pada fase intensif yaitu

empat OAT selama 8 minggu dilanjutkan dengan fase lanjutan 18 minggu Isoniazid dan Rifampicin tiap hari atau 5/minggu. Penderita harus diawasi selama minum OAT (Ralph, 2011). OAT dapat diberikan selama 6, 9 atau 12 bulan (Chin, 2007).

Peran kortikosteroid kontroversial pada perikarditis TB (rekomen­dasi IIb (Chin, 2007; Vahid, 2009). Penderita perikarditis restriktif aktif yang mendapatkan OAT ditambah dengan kortikosteroid dapat menurunkan mortalitas dan kebutuhan untuk perikardiosintesis dan perikardiaktomi karena akumulasi efusi perikardium berkurang (Vahid, 2009; Engel, 2007; Ntsekhe, 2003). Penderita dengan perikarditis restriktif efusi yang mendapatkan OAT, prednison, dan perikardiosintesis dapat menurunkan mortalitasnya menjadi 3% dibandingkan hanya dengan perikardiosintesis dan OAT tanpa prednison (mortalitas 3%). Prednison 60 mg/hari pada orang dewasa diberikan selama 4 minggu, 15 mg/hari selama 2 minggu dan 5 mg/hari pada minggu kedelapan. Untuk anak diberikan dosis 1mg/kg BB/hari selama 4 minggu dan dilakukan *tapering off* seperti dosis dewasa. Steroid juga diberikan pada penderita dengan HIV positif (Ralph, 2011; Ntsekhe, 2003). Steroid lain yang juga direkomendasikan adalah Prednisolon peroral selama 11 minggu dengan aturan hari 1–28 (60 mg/hari), hari 29–56 (30 mg/hari), hari 57–70 (15 mg/hari), dan hari 71–77 (5 mg/hari) (Kadhiravan, 2010).

Perikardiaktomi (rekomen­dasi I) merupakan pembedahan yang dilakukan bila efusi perikard berulang atau peningkatan tekanan vena jugularis yang berlanjut selama 4-6 minggu minum OAT dan terapi kortikosteroid. Reseksi perikard lebih mudah diselesaikan dengan mortalitas yang lebih rendah bila dikerjakan pada stadium awal perikarditis restriktif terkait TB. Bila dikerjakan pada perikarditis restriktif *end-stage* sering gagal (Ralph, 2011).

KOMPLIKASI

Komplikasi yang dapat terjadi adalah perikarditis restriktif efusi, tamponade jantung dan perikarditis restriktif. Sekitar 30–50% penderita yang mendapatkan OAT akan mengalami komplikasi (Vahid, 2009). Di Afrika dilaporkan bahwa perikarditis TB dapat menyebabkan gagal jantung, jumlahnya lebih sedikit dibanding dengan penyebab *Rheumatic Heart Disease* (Mayosi, 2005).

PROGNOSIS

Respons imun terhadap kuman *M. tuberculosis* menembus perikardium bertanggung jawab terhadap morbiditas terkait dengan perikarditis tuberkulosis (Mayosi, 2005). Penyembuhan dari efusi perikardium bervariasi dari 30–100% (Cherian, 2004). Kematian penderita perikarditis TB disebabkan oleh tamponade jantung dan perikarditis restriktif. (Chin, 2007).

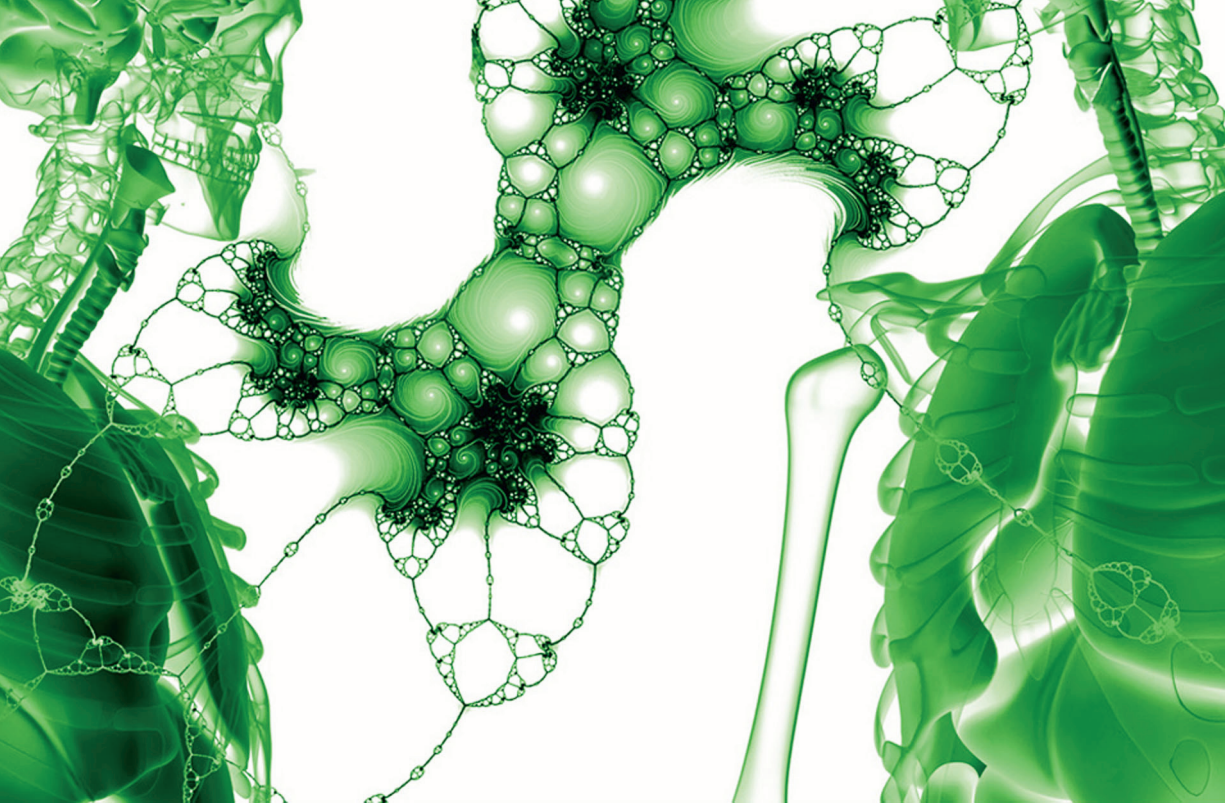
RINGKASAN

Perikarditis TB merupakan kasus yang jarang namun dapat menjadi fatal bila tidak segera didiagnosis dan diterapi secara adekuat. Komplikasi dan angka kematian karena perikarditis TB dapat meningkat. Berbagai macam pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis perikarditis TB. OAT merupakan obat yang wajib diberikan pada penderita ini, disertai dengan steroid dan perikardiosintesis atau perikardiaktomi.

DAFTAR PUSTAKA

- Bathoorn, E., Limburg, A., Bouwman, J. J., Bossink, A. W., & Thijsen, S. F. 2011. Diagnostic Potential of an Enzyme-Linked Immunospot Assay in Tuberculous Pericarditis. *Clinical and Vaccine Immunology*, 18(5), 874–877. doi:10.1128/cvi.00031-11
- Corey G.Ralph, Campbell Paul T., Van Trigt Peter, Sheikh Khalid H., Kisslo Joseph A., Wall Thomas C. 1993. Etiology of large pericardial effusions. *The American journal of Medicine*, 95(2): 209-13.
- Cherian G. Diagnoses of tuberculous aetiology in pericardial effusions. *Postgrad. Med. J.* 2004; 80:262-6.
- Chin HK, Chang YP. 2007. Chao Acute PRIMARY Tuberculous Pericarditis. *Acta Cardiol Sin*, 23:56-61.
- Engel ME, Matchaha PT, Volmink J. 2007. Corticosteroids for tuberculous for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). Art No: CD001876 DOI: 10.1002/14651858.CD001876.pub2.
- Eva Munthe, Reviono. Yosep S, Trisulo. 2011. Tamponade Jantung *et causa* Perikarditis Tuberkulosis. *Cermin Dunia Kedokteran* 184, 38(3):2005-2008.
- George, Salama AL, Uthaman B, Cherian G. 2004. Echocardiography in differentiating tuberculous from chronic pericardial effusion. *Heart*, 90: 1338-1339.

- Kadhiravan T, Deepanjali S. 2010. Role of Corticosteroids in the Treatment of Tuberculosis: An Evidence-based Update. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences* 52:153-158.
- Lieberberg J, van der Bijl P. 2016. A "Vanishing", Tuberculous, Pericardial Effusion. *Korean Circ J*, 46(6):879-881
- Mayosi MB, Burgess JL, Doubel AF. 2005. Tuberculous Pericarditis. *Circulation*. 112:3608-36-16.
- Montazeri vahid, Sokouti Mohsen. 2009. Tuberculous Pericarditis: of A Protocol in the Treatment Based on Staging. *J Cardiovasc Thorac Res*, 1(1):5-10.
- Ntsekhe M, Wiysonge C, Volmink J.A, Commerford PJ., Mayosi B.M. 2003. Adjuvant Corticosteroids For Tuberculous Pericarditis: Promising, But Not Proven. *Q J Med*, 96:593-599.
- Renter H, Burgess L, Vuuren VW. 2006. Doubell A. Diagnosing tuberculous pericarditis. *Q J Med*, 99:827-839.
- Renter Hermonth, Burgess JL, Doubell F. Anton. 2005. The Role Of Chest radiography in diagnosing patient with Tuberculous Pericarditis. *Cardiovasc J South Afr*, 16:108-111.
- Rusell JBW, Syed FF, Ntsekhe M. Mayosi BM, Moosa S. Tshifularo M, Smedema JP. 2008. Tuberculous Effusive Pericarditis. *Cardiovascular Journal of Africa*, 19(4):200-201.
- Trautner WB, Darouiche OR. 2002. Tuberculous Pericarditis: Optimal Diagnosis and Management *Clinical Infectious Diseases*, 33:954-61.



Bagian 19

Tuberkulosis di Bidang Tambahan

Infeksi Tuberkulosis Laten

Herley Windo Setiawan

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi salah satu masalah kesehatan global. WHO memperkirakan sepertiga penduduk dunia terinfeksi kuman *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). TB menjadi salah satu penyakit menular utama yang mengancam jutaan penduduk di seluruh dunia terutama di negara miskin dan berkembang. Indonesia merupakan salah satu negara berkembang. Indonesia menempati peringkat ketiga insiden TB tertinggi di seluruh dunia (WHO, 2019). Salah satu penyebabnya adalah tingkat penularan TB yang tinggi.

Penularan TB merupakan memiliki keunikan dari segi epidemiologi karena terdapat *reservoir* yaitu mereka yang telah terinfeksi *M. tuberculosis* namun tidak menderita penyakit TB aktif (Lalvani & Pareek, 2010) Keadaan ini yang disebut TB laten. Jumlah TB laten yang banyak akan menyebabkan peningkatan angka penyakit TB terutama di negara non endemis di mana para pendatang dengan infeksi laten dan mereka yang baru saja terinfeksi akan meningkatkan TB *case load* (Druszczynska *et al.*, 2012). Oleh karena itu, identifikasi serta terapi dari infeksi TB Laten (LTBI) memiliki potensi untuk mengurangi beban kejadian TB.

DEFINISI

Infeksi tuberkulosis laten (ITBL) didefinisikan sebagai seseorang yang terinfeksi *M. tuberculosis* namun tidak menunjukkan tanda dan gejala klinis serta gambaran foto toraks normal dan hasil uji imunologis positif (PDPI, 2016). ITBL merupakan suatu keadaan respons imun persisten akibat stimulasi oleh antigen *M. tuberculosis* tanpa bukti klinis nyata TB aktif (WHO, 2018).

ETIOLOGI

Mycobacterium tuberculosis adalah bakteri aerobik berbentuk batang non motil tidak berkapsul dengan panjang 1–10 μm . Dinding *M. tuberculosis* sangat kompleks, terdiri dari lapisan lemak cukup tinggi (60%). Struktur dinding sel yang kompleks tersebut menyebabkan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* bersifat tahan asam, yaitu apabila sekali diwarnai akan tetap tahan terhadap upaya penghilangan zat warna tersebut dengan larutan asam alkohol (Pfyffer & Palicova, 2011).

EPIDEMIOLOGI

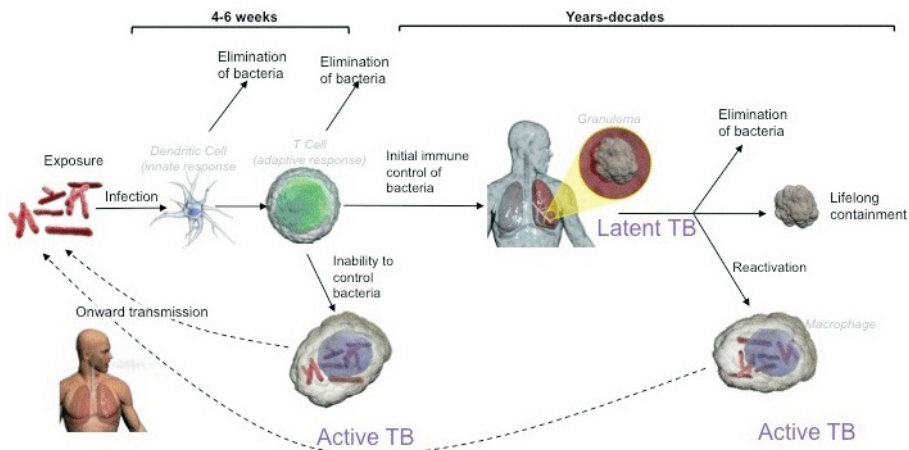
Angka kejadian ITBL di seluruh dunia sukar ditentukan karena belum ada standar emas diagnosis ITBL. WHO memperkirakan sekitar sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi *M. tuberculosis*. Prevalensi ITBL tentu saja berbeda pada tiap negara. Angka tersebut sangat dipengaruhi oleh insidensi dan prevalensi kasus TB tiap negara (WHO, 2018).

Centers of Disease Control and Prevention (CDC) Amerika Serikat (AS) melaporkan sebanyak 13 juta penduduknya menderita ITBL. (CDC, 2020) Houben dkk menyatakan bahwa terdapat 1,7 milyar penduduk di dunia menderita ITBL di tahun 2014 dengan prevalensi sekitar 23%. Negara di Asia Tenggara, Pasifik Barat dan Afrika merupakan negara dengan prevalensi tertinggi sekitar 80% dari seluruh ITBL di dunia (Houben dan Dodd, 2016).

PATOGENESIS

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. TB pada umumnya menyerang paru, namun dapat juga menginfeksi organ tubuh lain seperti otak, ginjal, atau tulang belakang. Penyakit ini termasuk penyakit menular yang menyebar melalui udara (Kemenkes, 2014). Ketika seseorang yang terinfeksi TB batuk atau bersin, droplet nuklei yang mengandung *M.Tuberculosis* keluar ke udara. Jika orang lain menghirup udara yang mengandung droplet nuklei tersebut, mereka akan dapat menjadi terinfeksi, namun tidak semua orang yang terinfeksi oleh kuman TB akan menjadi sakit. Setelah terjadi infeksi primer, basil tuberkel dapat menyebabkan penyakit dengan cepat, atau dapat menjadi dorman selama beberapa waktu (CDC, 2013). Penelitian menunjukkan hanya 5–10% saja dari individu imunokompeten yang berkembang menjadi penyakit aktif dalam hidup mereka. Hal ini akan menghasilkan dua kondisi terkait TB, yakni infeksi TB laten dan penyakit TB (Getahun *et al.*, 2015).

Infeksi TB Laten (LTBI) didefinisikan sebagai suatu keadaan respons imun persisten terhadap stimulasi antigen *M. tuberculosis* tanpa ditemukannya gejala klinis TB aktif (PDPI, 2016). Satu-satunya tanda dari infeksi TB adalah reaksi positif terhadap *Tuberculin Skin Test* atau pemeriksaan darah TB. Penderita infeksi TB laten tidaklah infeksius dan tidak dapat menyebarkan infeksi TB ke orang lain (CDC, 2013).



Gambar 62.1 Perjalanan alami infeksi TB pada ODHA akan meningkatkan risiko reaktivasi TB laten dan risiko TB aktif setelah kontak pertama kali (Knechel, 2009).

Pada beberapa orang, kuman TB dapat melewati sistem imun mereka dan bermultiplikasi sehingga menyebabkan progresi dari infeksi TB laten menjadi TB aktif. Beberapa orang dapat menderita penyakit TB segera setelah terinfeksi, sedangkan yang lainnya dapat menjadi sakit setelah sistem imun mereka melemah (Knechel, 2009). Sekitar 2–15% pasien ITBL akan berkembang menjadi TB aktif terutama pada mereka dengan faktor *immunocompromised* (PDPI, 2016)

Tabel 62.1 Perbedaan ITBL dan Penyakit TB Aktif

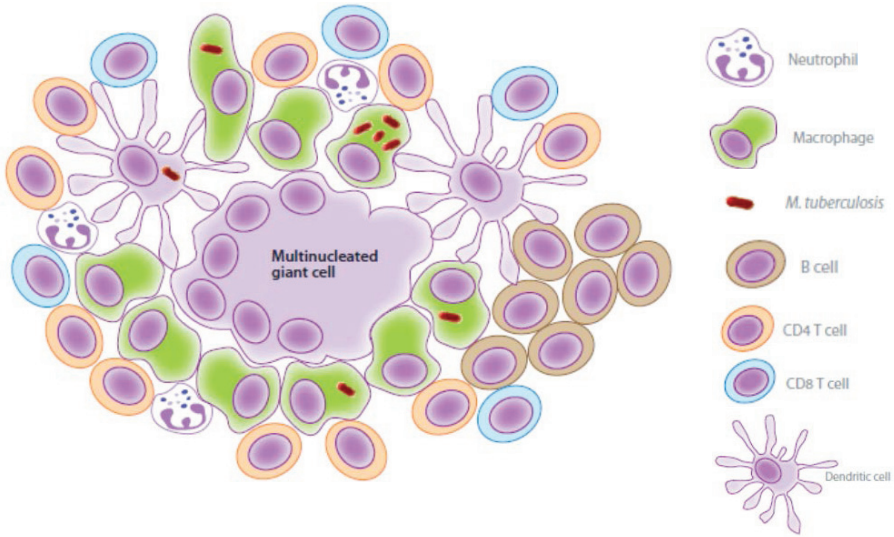
Seseorang dengan ITBL	Seseorang dengan Penyakit TB Aktif
Tidak ada gejala	Memiliki salah satu gejala berikut : demam, batuk, nyeri dada, BB turun, keringat malam, batuk darah, lemah dan nafsu makan menurun
Uji Tuberkulin (TST) atau IGRA positif	Uji Tuberkulin (TST) atau IGRA positif
Foto toraks normal	Foto toraks abnormal tapi bisa normal pada orang imunokompromis atau TB ekstraparu
Hasil pemeriksaan mikrobiologi negatif (BTA, kultur dan Tes Cepat Molekuler)	Hasil pemeriksaan mikrobiologi dapat positif ataupun negatif, termasuk pada TB ekstraparu
Tidak menular	Dapat menular
Perlu terapi pencegahan pada kondisi tertentu	Perlu pengobatan sesuai standar terapi TB

(CDC, 2013)

IMUNOPATOGENESIS

Infeksi *M. tuberculosis* terjadi ketika seseorang menghirup droplet nuclei yang mengandung bakteri *M. tuberculosis*. Droplet tersebut akan mencapai alveoli dan mampu menembus sistem mukosilier. Makrofag dan sel dendrit alveolar akan mengenali *M. tuberculosis* dan melakukan fagositosis. Sebagian besar kuman akan mati oleh proses fagolisosom makrofag, namun sebagian kecil kuman *M. tuberculosis* akan mampu menghindari proses ini dan tetap hidup serta bereplikasi dalam sel makrofag (Druszczyńska *et al.*, 2012).

Makrofag yang terinfeksi *M. tuberculosis* ini akan mengalami serangkaian peristiwa inflamasi dan dalam waktu 2–8 minggu akan membentuk tuberkel. Tuberkel adalah kumpulan kuman *M. tuberculosis* yang dikelilingi oleh dinding granuloma. Granuloma ini menjaga *M.*



Gambar 62.2 Pembentukan granuloma *Mycobacterium tuberculosis*. Granuloma individual dapat memberikan berbagai gambaran morfologis. Tampak sel-sel pembentuk granuloma yang tersusun atas berbagai sel imun termasuk sel T CD₄⁺ (Knechel, 2009)

tuberculosis dalam keadaan stabil dan tidak bereplikasi serta menyebar dengan cepat (lihat Gambar 62.2) (Knechel, 2009).

Setelah terjadi infeksi primer, basil tuberkel dapat menyebabkan penyakit dengan cepat, atau dapat menjadi dorman selama beberapa waktu. Penelitian menunjukkan hanya 5–10% saja dari individu imunokompeten yang berkembang menjadi penyakit aktif dalam hidup mereka (WHO, 2019). Hal ini akan menghasilkan dua kondisi terkait TB, yakni infeksi TB laten dan penyakit TB.

Keadaan *M. tuberculosis* yang tidak mengalami replikasi cepat dan dikelilingi dinding granuloma disebut fase dorman. Pembentukan dinding granuloma ini disusun oleh makrofag, sel dendrit, neutrophil, sel B dan sel T (CD₄⁺ dan CD₈⁺). Berbagai sel inflamasi tersebut juga memproduksi kemokin (IL-8 dan MCP-1) serta sitokin pro inflamasi seperti IL-1 β , IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-18 dan TNF- α . Jika respons *cell mediated immune* (CMI) pasien tersebut baik akan terjadi eliminasi basil *M. tuberculosis* atau paling tidak terjadi infeksi laten. Pada pasien dengan *immunocompromised* terjadi kegagalan respons CMI dalam mengendalikan jumlah kuman *M. tuberculosis* dan akan meningkatkan risiko reaktivasi dari infeksi laten (Getahun *et al.*, 2015; Ahmad, 2011).

Dari seluruh sel inflamasi tersebut, sel T CD4⁺ memiliki peranan paling penting. Sel T CD4⁺ berfungsi sebagai regulator dalam pembentukan granuloma. Kegagalan CD4⁺ dalam mengatur pembentukan granuloma akan menyebabkan peningkatan replikasi *M. tuberculosis* dan peningkatan risiko penyebaran *M. tuberculosis* (Knechel, 2009; Ahmad, 2011).

ALUR DIAGNOSIS ITBL

Hingga saat ini belum ada pemeriksaan standar emas untuk ITBL (WHO, 2018). Diagnosis ITBL tidak dilakukan secara rutin kecuali untuk individu berisiko, atau pada pemeriksaan kesehatan khusus seperti pada pemeriksaan kesehatan sekolah atau pekerjaan tertentu. Diagnosis ITBL juga harus menyingkirkan TB aktif untuk menghindari pemberian terapi yang salah (PDPI, 2016). Pedoman WHO mempertimbangkan kemungkinan progresi ITBL menjadi TB aktif pada kelompok risiko tertentu, epidemiologi penyakit TB, ketersediaan sumber daya dan dampak TB terhadap kesehatan masyarakat (WHO, 2018).

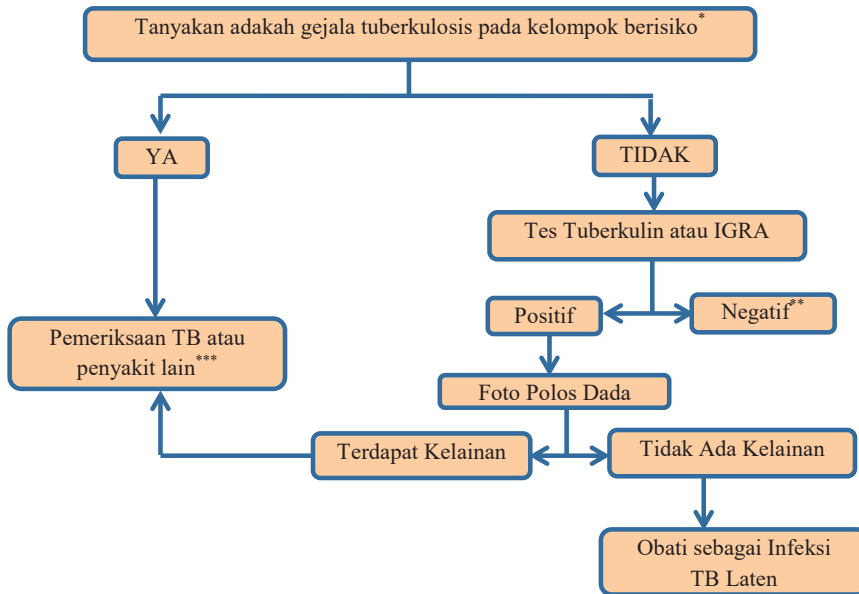
PDPI (2016) menyatakan bahwa populasi berisiko adalah sebagai berikut.

1. Kontak erat dengan pasien TB aktif atau suspek TB.
2. Berada pada tempat dengan risiko tinggi untuk terinfeksi TB (misalnya lapas, fasilitas perawatan jangka panjang dan penampungan tunawisma).
3. Petugas kesehatan yang melayani pasien TB.
4. Bayi, anak-anak, dan dewasa muda yang terpajan orang dewasa yang berisiko tinggi terinfeksi TB aktif.

PEMERIKSAAN UNTUK ITBL

Tes tuberkulin

Tes tuberkulin telah digunakan bertahun-tahun sebagai bantuan untuk mendiagnosis adanya infeksi laten tuberkulosis. Tes tuberkulin digunakan secara luas karena murah. Tes ini mengukur respons reaksi hipersensitivitas tipe IV 48-72 jam setelah injeksi *purified protein derivative* (PPD) intradermal (Getahun *et al.*, 2015). PPD merupakan campuran antigen dari mikobakteria termasuk *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, dan berbagai mikobakteria di lingkungan (Yang, Kruh-Garcia & Dobos, 2012).



- * Berbagai gejala TB aktif meliputi batuk, batuk darah, demam, keringat malam, penurunan berat badan, nyeri dada, napas pendek, kelelahan, dan pemeriksaan HIV. Foto toraks harus dilakukan untuk memastikan penemuan kasus TB
- ** Individu yang mendapatkan pengobatan ITBL harus mendapatkan informasi tentang TB termasuk pentingnya mencari pelayanan kesehatan bila mengalami gejala TB
- *** Panduan ITBL harus menyebutkan perlunya investigasi TB. Individual yang telah disingkirkan kemungkinan TB aktif perlu dipertimbangkan untuk mendapatkan pengobatan untuk pencegahan

Gambar 62.3 Alur prosedur diagnosis (PDPI, 2016)

Reaksi tuberkulin dimulai sejak beberapa jam setelah penyuntikan PPD. Secara histopatologis pada 4–6 jam pertama terjadi infiltrasi netrofil. Setelah 12 jam pasca penyuntikan, sel T akan mulai berada di sekitar kapiler kulit. 24 jam pasca penyuntikan merupakan puncak dari infiltrasi makrofag yang teraktivasi. Pada 48 jam setelah penyuntikan, mayoritas infiltrasi adalah sel T yang terakumulasi perivaskuler. Pada saat inilah waktu yang tepat untuk melakukan interpretasi tes tuberkulin (PDPI, 2016).

Tes tuberkulin ini merupakan tes yang murah sehingga dapat diterima oleh berbagai negara. Kelemahan tes tuberkulin adalah memiliki spesifisitas yang tidak terlalu bagus pada populasi yang telah menjalani vaksinasi BCG (*Bacille Calmette-Guerin*) dan pada populasi dengan prevalensi TB yang tinggi (Getahun *et al.*, 2015). Tes tuberkulin juga memiliki sensitivitas yang rendah pada pasien *immunocompromised*. Kelemahan lainnya adalah

kunjungan berulang penderita ke layanan medis yang bersangkutan karena tes tuberkulin membutuhkan waktu 2–5 hari untuk interpretasi indurasinya (PDPI, 2016).

Tabel 62.3 Interpretasi tes tuberkulin

Hasil tes tuberkulin positif bila	Kelompok pasien
Indurasi > 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Individu dengan HIV • Kontak erat dengan pasien TB aktif BTA positif dalam waktu dekat • Pasien dengan gambaran foto toraks fibrosis disertai riwayat TB sebelumnya • Pasien yang menjalani transplantasi organ • Pasien dengan imunokompromise (termasuk menjalani terapi kortikosteroid lebih dari 1 bulan) • Pasien yang menjalani terapi antagonis TNF-α
Indurasi > 10 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien dari negara endemis TB dalam 5 tahun terakhir • Pengguna narkoba suntik • Individu atau pekerja di tempat dengan kepadatan tinggi (RS, panti sosial, lapas, rumah singgah) • Pekerja laboratorium mikrobiologi • Pasien dengan risiko tinggi menjadi TB aktif (DM, malnutrisi) • Anak < 5 tahun • Anak yang kontak dengan individu berisiko TB
Indurasi > 15 mm	Individu risiko rendah terinfeksi TB (biasanya dilakukan untuk pemeriksaan penapisan sebagai syarat bekerja atau sekolah)

(PDPI, 2016)

Interferon Gamma Release Assay (IGRA)

Berbagai penelitian menunjukkan peran Interferon- γ (IFN- γ) dalam peran respons imun tubuh terhadap infeksi *M. tuberculosis*. IFN- γ memegang peranan penting dalam *regulating cell-mediated immune responses* terhadap infeksi *M. tuberculosis* memunculkan perkembangan baru dari *interferon gamma release assays* (IGRAs) untuk mendeteksi infeksi *M. tuberculosis*. IGRA merupakan tes darah yang digunakan untuk menilai adanya respons imun memori dan efektor untuk melawan antigen *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10, dan pada salah satu tes yang tersedia, antigen TB7.7). IGRA telah terbukti dapat digunakan secara predominan untuk mengukur

keberadaan sel T memori efektor spesifik *M. tuberculosis*. Keberadaan sel-sel tersebut merupakan indikasi adanya pajanan *in-vivo* terdahulu terhadap basil. Sampel darah juga dapat mengandung sel T memori sentral spesifik terhadap antigen *M. tuberculosis* dan dapat diukur dalam tes (ECDC, 2011).

Keunggulan IGRA jika dibandingkan dengan tes tuberkulin adalah IGRA memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dalam mendiagnosis infeksi TB laten (CDC, 2013). Selain itu, sensitivitas T-SPOT TB yang tinggi dapat berguna untuk mengevaluasi seseorang dengan kondisi immunosupresif. Sensitivitas IGRAs berkurang pada infeksi HIV. Kadar CD4 yang rendah telah terbukti berhubungan dengan hasil IGRA *indeterminate* yang tinggi, terutama pada kasus dengan pemeriksaan QFT-GIT (ECDC, 2011).

Tabel 62.4 Perbandingan sensitivitas dan spesifisitas tuberkulin dan IGRA

	Populasi	Tuberkulin	IGRA	
			QFT	T-Spot
Sensitivitas	Umum	75-89%	75-83%	~90%
Spesifisitas	Umum	85-95%	>95%	88-95%
Spesifisitas	Prevalens rendah, <i>Non – BCG Vaccinated</i>	97%	>95%	88%
Spesifisitas	<i>BCG Vaccinated</i>	60%	96%	93%

(ECDC, 2011)

Radiografi toraks

Chest X-ray (CXR) dapat membantu dalam membedakan ITBL dari penyakit TB aktif. Terutama pada pasien dengan tes tuberkulin atau IGRA yang positif. PDPI merekomendasikan CXR sebagai pemeriksaan rutin sebelum memberikan terapi profilaksis ITBL. Gambaran CXR yang normal pada pasien berisiko menjadi salah satu pertimbangan pemberian terapi preventif (PDPI, 2016)

TATA LAKSANA ITBL

Tata laksana ITBL bertujuan untuk mencegah progresivitas menjadi TB aktif sehingga dapat member manfaat ntuk individu dan komunitas. Tata laksana LTBI saat ini dapat mengurangi risiko terjadinya penyakit TB sebesar 60%. Satu hal yang sebaiknya diperhatikan adalah aspek keamanan yang berhubungan dengan timbulnya hepatotoksisitas (WHO, 2018).

Terdapat beberapa paduan pengobatan untuk pengobatan LTBI. Sebaiknya paduan pengobatan yang dipilih berdasarkan beberapa hal berikut.

1. Hasil uji kepekaan obat kasus indeks (sumber penularan, jika diketahui). Bila kasus indeks terkonfirmasi TB-MDR maka tata laksana ini tidak dapat digunakan.
2. Penyakit lain yang menyertai.
3. Kemungkinan adanya interaksi obat.

Beberapa pilihan pengobatan yang direkomendasikan oleh PDPI tahun 2016 untuk pengobatan LTBI diuraikan dalam Tabel 62.4.

Tabel 62.4 Pilihan pengobatan LBTI

Obat	Lama	Dosis	Frekuensi	Total
INH	9 bulan	<ul style="list-style-type: none"> • Dewasa : 5 mg/kgBB • Anak : 10–20 mg/kgBB Dosis maks. 300 mg	Tiap hari	270 dosis
		<ul style="list-style-type: none"> • Dewasa : 15 mg/kgBB • Anak : 2–40 mg/kgBB Dosis maks. 900 mg	Dua kali seminggu	76 dosis
	6 bulan	<ul style="list-style-type: none"> • Dewasa : 5 mg/kgBB • Anak : tidak direkomendasikan Dosis maks. 300 mg	Tiap hari	180 dosis
		<ul style="list-style-type: none"> • Dewasa : 15 mg/kgBB • Anak : tidak direkomendasikan Dosis maks. 900 mg	Dua kali seminggu	52 dosis
INH + RPT	3 bulan	Dewasa dan anak \geq 12 th. <ul style="list-style-type: none"> • INH 15 mg/kgBB (dapat dibulatkan hingga 50 mg atau 100 mg dengan dosis maks. 900 mg) • RPT : • 10,0 s/d 14,0 kg: 300 mg • 14,1 s/d 25,0 kg : 450 mg • 25,1 s/d 32,0 kg : 600 mg • 32,1 s/d 49,9 kg : 750 mg • \geq 50,0 kg : 900 mg 	Satu kali seminggu	12 dosis
Rif	3-4 bulan	Dewasa : 10 mg/kgBB Dosis maks 600 mg	Tiap hari	90 dosis
INH + Rif	3-4 bulan	<ul style="list-style-type: none"> • Isoniazid • Dewasa = 5 mg/kg • Anak = 10 mg/kg Dosis maks. 300 mg	Tiap hari	120 dosis
		<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicin • Dewasa dan anak = 10 mg/kg Dosis maks. 600 mg		

(PDPI, 2016)

EVALUASI

Evaluasi Sebelum Pemberian Profilaksis

Evaluasi sebelum pemberian profilaksis harus dilakukan pada pasien untuk menjamin kepatuhan dan keamanan pengobatan. Evaluasi ini juga memberikan kesempatan untuk melakukan edukasi tentang manfaat terapi ITBL bagi individu dan masyarakat dalam pencegahan TB, kepatuhan pengobatan, dan kemungkinan terjadinya efek samping.

Evaluasi Selama Pemberian Profilaksis

1. Tanda dan gejala efek samping dari masing-masing obat, kapan pengobatan harus dihentikan atau bila evaluasi klinis diperlukan.
2. Tanda dan gejala klinis TB aktif harus selalu dipantau untuk menilai keberhasilan terapi preventif.
3. Pengawasan pengobatan meliputi penilaian bulanan dalam kepatuhan, efek samping dan perkembangan klinis.

RINGKASAN

Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL) adalah keadaan terdapatnya bakteri *Mycobacterium tuberculosis* di dalam tubuh seseorang, tetapi tidak menimbulkan tanda dan gejala, serta pemeriksaan penunjang lainnya seperti foto toraks dan pemeriksaan bakteriologis dalam keadaan normal dengan hasil uji imunologik seperti uji tuberkulin atau *interferon gamma release assay* (IGRA) positif. Risiko dari seorang individu dengan ITBL untuk berkembang menjadi TB aktif adalah sekitar 5–10%. Reaktivasi infeksi laten terjadi apabila sel *Mycobacterium tuberculosis* yang laten teraktivasi dari masa dorman. Kelompok populasi yang berisiko sangat tinggi terdapat pada kalangan anak-anak di bawah usia 5 tahun dan orang dengan immunocompromised.

Pada pasien ITBL tidak terdapat gejala klinis. Manifestasi klinis akan timbul jika terjadi reaktivasi dari kuman TB. Manifestasi klinis pada reaktivasi TB laten sama dengan TB paru atau TB ekstra paru sesuai lokasi reaktivasi kuman TB. Diagnosis TB laten ditegakkan berdasarkan uji tuberkulin atau tes IGRA. Tidak terdapat pemeriksaan gold standard untuk mendiagnosis ITBL. Pemeriksaan untuk mendiagnosis ITBL dapat dilakukan dengan menggunakan *tuberkulin skin test* (TST) atau *interferon-*

gamma release assay (IGRA). Pemilihan pemeriksaan mana yang paling sesuai untuk masing-masing kasus ITBL harus berdasarkan kesediaan pemeriksaan dan biaya pemeriksaan.

Beberapa pilihan pengobatan yang direkomendasikan untuk pengobatan ITBL yaitu monoterapi isoniazid setiap hari selama 6–9 bulan, rifampisin setiap hari selama 3–4 bulan, rifampisin dan isoniazid setiap hari selama 3–4 bulan, isoniazid dan rifapentine sekali seminggu selama 3 bulan. Untuk memastikan keamanan dan efikasi pengobatan terapi ITBL, petugas kesehatan seharusnya secara periodik mengevaluasi perkembangan pasien. Evaluasi ini meliputi monitoring klinis dan tes laboratorium, serta edukasi pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, S. 2011. Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011:1–17. doi: 10.1155/2011/814943.
- CDC. 2013. Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. Dalam *Latent Tuberculosis Infection : A Guide for Primary Healthcare Providers*. hlm. 19–44. Atlanta: Centers for Diseases Control and Prevention.
- CDC. 2020. *TB Data & Statistics*. Diakses dari: <https://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm>
- Druszczynska, M. Kulbat, M.K, Fol, M. *et al.* 2012. Latent M . tuberculosis Infection – Pathogenesis, Diagnosis, Treatment and Prevention Strategies. *Polish Journal of Microbiology*, 61(1):3–10.
- ECDC. 2011. *Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis*. Stockholm: ECDC.
- Getahun, H., Matteelli, A., Chaisson, R. E., & Raviglione, M. (2015). *Latent Mycobacterium tuberculosis Infection*. *New England Journal of Medicine*, 372(22), 2127–2135. doi:10.1056/nejmra1405427.
- Houben, R.M.G.J. & Dodd, P.J. 2016. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection : A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Medicine*, 5:1–13. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152.
- Kemenkes. 2014. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Knechel, N. 2009. Tuberculosis: Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Critical Care Nurse*, 29(2):34–43. doi: 10.4037/ccn2009968.
- Lalvani, A. & Pareek, M. 2010. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica*, 28(4):245–252. doi: 10.1016/j.eimc.2009.05.012.

- PDPI. 2016. *Pedoman Tatalaksana Infeksi TB Laten*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Pfyffer, G. & Palicova, F. 2011. General Characteristics, Laboratory Detection, and Staining Procedures. Dalam *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed. hlm. 472–502. Washington DC: ASM Press.
- World Health Organization. 2018. *Latent tuberculosis infection : updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Jenewa: WHO.
- World Health Organization. 2019. *Global TB Report 2019*. Paris: WHO.
- World Health Organization. 2018. *South East Asia Regional Action on Programmatic Management of Latent Tuberculosis Infection*. Jenewa: WHO.
- Yang, H., Kruh-Garcia, N.A. & Dobos, K.M. 2012. Purified Protein Derivatives of Tuberculin - Past, Present and Future. *FEMS Immunol MedMicrobiol*, 66(3):273–280. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.01002.x.Purified.

Imunopatogenesis TB HIV

Nasronudin

PENDAHULUAN

Infeksi HIV masih menjadi masalah global dan nasional. Menurut WHO tahun 2017 : 70 juta penduduk dunia terinfeksi HIV, 35 juta diantaranya meninggal akibat AIDS. WHO mencanangkan program 3 zero yaitu stigma dan diskriminasi dan zero kematian akibat AIDS dan zero infeksi HIV baru (WHO, 2006).

HIV ditularkan antar manusia secara vertikal dari ibu ke janin / anak, horizontal kontak antara darah atau cairan tubuh, kontak seksual baik heteroseksual, homoseksual maupun biseksual. Individu tertular ataupun tidak sangat tergantung pada faktor internal dan eksternal. Faktor internal dipengaruhi oleh faktor genetik, usia, status kekebalan tubuh, penyakit lain yang telah mendasari sebelumnya. Faktor eksternal termasuk pasangan hidup, lingkungan, intensitas paparan (WHO, 2004).

HIV yang berhasil masuk ke dalam tubuh akan berusaha untuk mempertahankan keberadaannya, berusaha memperbanyak diri, mengintervensi berbagai sel imun *host*, mengakibatkan penurunan kekebalan tubuh dan memicu terjadinya infeksi sekunder, maupun mendorong terjadi mutasi sel ke arah malignansi serta terjadi sindroma *wasting* (Nasronudin, 2014).

Berbagai infeksi sekunder termasuk akibat infeksi virus lain, bakteri, protozoa maupun jamur. Salah satu infeksi sekunder yang sering terjadi di Indonesia adalah infeksi tuberkulosis (MTB). Infeksi tuberkulosis dan infeksi HIV secara simultan berpotensi mendorong penurunan kekebalan tubuh *host* yang berakibat terjadi progresivitas infeksi menuju stadium yang lebih berat (Semple, 1997).

IMUNOPATOGENESIS INFEKSI HIV TB

HIV merupakan retrovirus dengan ukuran sekitar 100 nm. Masuk ke tubuh manusia secara vertikal dari ibu ke janin/anak, horizontal kontak antara darah atau cairan tubuh, kontak seksual baik heteroseksual, homoseksual maupun biseksual. HIV yang masuk ke tubuh *host* melalui kulit sebenarnya ditahan oleh struktur kulit intak dan dihadang oleh sel dendritik serta Langerhan's. Bila berhasil memasuki darah akan berada di dalam sirkulasi sistemik (Rojanapitha, 1999). Pada sirkulasi sistemik HIV akan berhadapan dengan komplemen. Komplemen melalui proses opsonisasi yaitu melihat, mendekat, melekat dan berusaha menghancurkan. Bila upaya komplemen gagal HIV akan bergerak menuju sel sasaran yaitu limfosit, monosit/makrofag. Diantara itu HIV akan ditahan oleh interferon alfa dan interferon beta. Bila interferon tersebut gagal menjalankan fungsinya HIV terus bergerak menuju sel sasaran. Limfosit maupun makrofag yang terpapar HIV mengalami aktivasi meningkatkan produksi dan sekresi sitokin proinflamatori dan antiinflamatori. Sitokin proinflamatori yang meningkat produksi dan sekresinya adalah interleukin-1, interleukin-6, TNF alfa. Sitokin proinflamatori yang meningkat produksi dan sekresinya meliputi interleukin-1 Ra, Interleukin-10. Interaksi antara sitokin proinflamatori dan sitokin antiinflamatori akan menentukan perjalanan infeksi lebih lanjut (Ramos *et al.*, 2020).

Apabila dampak HIV pada sel sasaran memicu sitokin proinflamatori yang dominan, maka akan terjadi inflamasi pada berbagai bagian pada tubuh *host*. Situasi ini akan menyebabkan munculnya berbagai keluhan dan gejala infeksi HIV pada umumnya. Keluhan dan gejala awal tersebut meliputi panas badan, nyeri kepala, nyeri pada sendi dan tulang, insomnia, mual, muntah, diare, penurunan nafsu makan (Nasronudin, 2014).

Perjalanan lebih lanjut infeksi HIV akan terjadi peningkatan jumlah virus atau viral load akibat terjadinya replikasi virus. HIV yang berhasil masuk pada sel sasaran akan diikuti oleh proses replikasi. Semula

dibentuk kopi virus yang semula untaian tunggal kemudian dilanjutkan terbentuknya kopi untaian ganda (Barnes, 1992). Proses ini sebenarnya dipengaruhi oleh enzim *reverse transcriptase*, selanjutnya akan berlangsung proses lebih lanjut atau dorman untuk beberapa saat. Bila terjadi aktivasi maka proses akan berlanjut dengan memasuki inti dengan bantuan enzim integrase. Perjalanan berikutnya mRNA akan membantu mengumpulkan bahan-bahan pembentuk komponen HIV. Proses ini bila telah berlangsung sempurna merupakan proses pelipatgandaan HIV (Montales, 2015).

Akibat intervensi HIV pada sel ketahanan tubuh *host* memicu kematian dari sel tersebut sehingga lambat laun jumlah sel sasaran salah satunya limfosit T-CD4 akan menurun. Penurunan jumlah limfosit T-CD4 yang berlangsung dramatis sehingga mencapai kurang dari 200 sel per mm^3 menyebabkan penurunan daya tangkal sel imun terhadap intervensi berbagai mikroorganisme lain (Post JJ, 2003).

Berbagai mikroorganisme termasuk mikrobakterium tuberkulosis tidak mampu dibendung oleh sel ketahanan tubuh sehingga bakteri ini akan tumbuh berkembang biak dengan leluasa. Infeksi HIV dan infeksi MTB secara simultan semakin menekan sel ketahanan tubuh. Hal ini mendorong terjadi infeksi sekunder oleh MTB. MTB dari waktu ke waktu juga terus berkembang biak menimbulkan berbagai kelainan pada tubuh *host* mengakibatkan berbagai keluhan dan gejala akibat infeksi MTB (Setiawan, 2005).

Tuberkulosis merupakan salah satu infeksi sekunder tersering pada ODHA di Indonesia. Di dunia tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang menjadi salah satu penyebab utama kematian pada AIDS. Lebih kurang terjadi 3 juta kematian per tahun. Infeksi oleh MTB ini lebih sering terjadi pada penderita HIV&AIDS dibandingkan dengan populasi umum. Tuberkulosis merupakan penyebab terbesar morbiditas dan mortalitas pada orang dengan HIV&AIDS (ODHA) serta penyebab kematian diantara 30% populasi AIDS. Infeksi ini dapat terjadi pada beberapa stadium infeksi HIV, biasanya terjadi pada CD4 kurang 400 sel / ml^3 . Di negara maju risiko terinfeksi MTB pada penderita HIV adalah 50% sedangkan orang dengan HIV negatif hanya 5–10%. Di UPIPI RSU Dr. Soetomo (2005) manifestasi AIDS akibat infeksi sekunder TB paru mencapai 25–83% (Nasronudin, 2014).

Viral load pada penderita HIV yang disertai TB akan meningkat menjadi enam atau tujuh kali dibandingkan HIV tanpa TB. Hal ini mengakibatkan perkembangan HIV menjadi AIDS lebih cepat. HIV juga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi MTB dan meningkatkan progresivitas TB laten

menjadi TB aktif. Selain itu HIV juga menyebabkan penurunan sel CD4 yang mengakibatkan sistem imun tidak dapat mencegah perkembangan dan penyebaran kuman MTB (Rojanapitha, 1999).

Hasil analisis situasi HIV-TB yang dilakukan oleh Departemen Kesehatan di empat propinsi pada tahun 2003 menunjukkan angka yang bervariasi. Survei yang dilakukan pada masing-masing kota didapatkan bahwa infeksi HIV&AIDS yang disertai infeksi TB adalah kurang lebih 24% di Bali, 32% di Jawa Timur dan 10% di DKI Jakarta. Pada survei tersebut juga ditemukan masih banyak pasien HIV&AIDS yang belum mendapatkan penanganan dan pengobatan yang sesuai dengan standar terutama bagi penderita HIV&AIDS dengan infeksi oportunistik TB (Setiawan, 2005).

Tuberkulosis dapat menjadi manifestasi awal dari HIV sehingga penderita yang terdiagnosis tuberkulosis perlu dipikirkan hubungannya dengan infeksi HIV terutama pada kelompok risiko tinggi terinfeksi HIV. Manifestasinya dapat berupa infeksi pada paru (TB paru) atau infeksi diluar paru ekstra pulmonal. TB ekstra pulmonal lebih sering terjadi pada penderita HIV sampai 70% dibandingkan populasi umum. TB ekstra pulmonal ini dapat berupa: limpadenitis TB, infeksi pada saluran genital, saluran kencing, susunan saraf pusat dan sumsum tulang. Diagnosis dibuat berdasarkan: riwayat penyakit, faktor risiko HIV, foto thorak dimana terlihat pembesaran kelenjar hilus, infiltrat di apex paru, efusi pleura, kavitas paru atau gambaran TB miliar (Nasronudin, 2014).

Infeksi HIV potensial meningkatkan kerentanan terhadap infeksi TB. Infeksi HIV cenderung meningkatkan progresivitas infeksi TB, hal ini akibat risiko semakin meningkatnya immunosupresi. HIV tidak hanya meningkatkan risiko koinfeksi TB, tetapi juga membuka peluang progresifnya TB laten (WHO, 2014).

Sejalan dengan perkembangannya infeksi HIV di tubuh seseorang, jumlah dan fungsi sel CD4 menurun. Kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk mencegah pertumbuhan kuman TB berkurang. Dibanding orang yang tidak terinfeksi HIV, ODHA mempunyai risiko sepuluh kali lebih besar untuk menderita TB. Sama seperti umumnya TB Paru merupakan jenis TB yang paling sering dijumpai pada ODHA. Selain itu penyebaran TB ekstra pulmonal lebih sering dijumpai pada ODHA dari pada orang yang tidak terinfeksi HIV. Manifestasi TB pada ODHA tergantung dari derajat immunosupresi di dalam tubuhnya (WHO, 2006).

HIV merupakan faktor risiko utama yang menyebabkan TB aktif. Potensi progresif menjadi TB aktif adalah lebih dari 40% pada pasien dengan HIV, sedangkan 5% terjadi pada pasien tanpa HIV. Risiko terjadinya

reaktifasi infeksi TB adalah 2,5–15% setiap tahun pada pasien dengan HIV dan kurang dari 0,1% setiap tahun pada pasien tanpa HIV (Montales, 2015).

MTB mempunyai komponen penting yaitu *Lipoarabinomannan* (LAM) yang memiliki kemampuan luas menghambat pengaruh imunoregulator. LAM merupakan kompleks heteropolisakarida yang tersusun dari fosfatidilinositol, berperan langsung dalam pengendalian pengaruh sistem imun sehingga MTB tetap mampu mempertahankan kelangsungan hidupnya. Didalam upaya mempertahankan kehidupannya tersebut MTB juga menekan proliferasi limfosit T, menghambat aktivasi makrofag, dan menetralsir pengaruh toksik radikal bebas. Disisi lain LAM mempengaruhi makrofag dan sebagai induktor transkripsi mRNA sehingga mampu menginduksi produksi dan sekresi sitokin termasuk TNF, *granulocyte-macrophage-CSF*, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, dan IL-10. Pengaruh sitokin tersebut menghambat peran antimikrobal, memicu gejala demam, mengakibatkan nekrosis jaringan. Tetapi LAM tidak menginduksi transkripsi mRNA dari sitokin yang mestinya diproduksi limfosit seperti limfotoksin, IFN- γ , IL-2, IL-3, IL-4. Struktur yang lebih sederhana dari LAM adalah *Limpomannan* (LM) dan *phosphatidylinositol mannosides* (PIM). LM tidak memiliki arabian, sementara PIM memiliki arabian dan residu mannan. LAM, LM, dan PIM menginduksi transkripsi mRNA sitokin sehingga dapat memicu munculnya manifestasi klinis tuberkulosis seperti demam, penurunan berat badan, nekrosis jaringan dan kakeksia. Menurunnya status imun dan status nutrisi akibat MTB ini maka tuberkulosis dapat mempercepat perjalanan infeksi HIV menuju AIDS. Pasien dengan koinfeksi TB-HIV mempunyai *viral load* kurang lebih satu log lebih besar dari pada pasien yang tidak mengalami TB. Terjadinya peningkatan kepadatan *viral load* ini akibat pengaruh MTB terhadap produksi sitokin (IL-1, IL-6, TNF α). Sitokin proinflamatori tersebut menginduksi-aktivasi N κ B sehingga terjadi aktivasi provirus yang semula tenang pada fase laten, serta percepatan replikasi HIV. Angka mortalitas pada koinfeksi TB-HIV kurang lebih empat kali lebih besar dari pada pasien yang hanya mengalami TB saja (Souriant *et al.*, 2019).

SIMPULAN

HIV merupakan faktor risiko utama yang menyebabkan TB aktif. Potensi progresif menjadi TB aktif adalah lebih dari 40% pada pasien dengan HIV, sedangkan 5% terjadi pada pasien tanpa HIV (Montales, 2015).

Sejalan dengan perkembangannya infeksi HIV di tubuh seseorang, jumlah dan fungsi sel CD4 menurun. Kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk mencegah pertumbuhan kuman TB berkurang (WHO, 2006).

Tanda dan gejala yang biasa dialami pasien HIV-TB adalah: Batuk lebih dari 3 minggu dan tidak bereaksi terhadap pengobatan antibiotik yang biasa, produksi purulen, kadang-kadang terdapat darah pada sputum, demam, berkeringat pada malam hari, terjadi penurunan berat badan secara progresif (Nasronudin, 2014).

DAFTAR PUSTAKA

- Barnes, P.F., Chatterjee, D.C., Abrams, J.S., Lu Shuzhuang, Wang E. 1992. Cytokine Production Induced by Mycobacterium tuberculosis Lipoarabinomannan. *The Journal of Immunology* 149, 541-547.
- Montales, M.T., Claudhury, A., Beebe, A., Patil, S., Patil, N. 2015. HIV-Associated TB Syndemic: A Growing Clinical Challenge Worldwide. *Frontiers in Public Health* 3: 1-7.
- Nasronudin. 2014. Penatalaksanaan Koinfeksi Penderita HIV. Dalam: HIV & AIDS Pendekatan Biologi Molekuler, Klinis, dan Sosial. Editor: Jusuf Barakbah, Suharto, Usman Hadi, Wahyu Dwi Astuti, Bramantono, Vitanata, Erwin Asta, Purwati, Musofa Rusli. Surabaya, hlm. 239-258.
- Post, J. 2003. Mycobacterium Tuberculosis. In: HIV Management in Australia a Guide for Cincial Care. Melbourne, pp. 146-148.
- Ramos de Sa N.B., Ribeiro-Alves, M., da Silva T.P., Pilotto, J.H. et al. 2020. Clinical and genetic markers associated with tuberculosis, HIV-1 infection, and TB/HIV-immune reconstitution inflammatory syndrome outcomes. de Sa et al . *BMC Infection Diseases* (2020) 20:59, pp. 1-12.
- Rojanpitthayakorn, W. & Narain, Jai P. 1999. *Tuberculosis and HIV: Some Questions and Answers*. New Dehli. WHO Region Office for South-East Asia. P:5
- Semple, S., and Miller, R. 1997. AIDS and The Lung. London. *Blackwell Science*. P:166, 172.
- Setiawan, P. 2005. *Jejaringan Pelayanan Penderita TB/HIV*. Disampaikan pada Pelatihan CST II di Jakarta. Jakarta. Tidak dipublikasikan
- Souriant, et al. 2019. Tuberculosis Exacerbates HIV-1 Infection through IL-10/STAT3-Dependent Tunneling Nanotube Formation in Macrophages. *Cell Reports* 26, 3586-3599.
- WHO. 2004. HIV related TB. In: TB/HIV A Clinical Manual. Second Edition. Geneva, pp.36-39.
- WHO. 2006. Considerations for Patients HIV with Tuberculosis. In: HIV/AIDS Programme. Geneva, pp. 58-63.

Tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan dunia. Indonesia menjadi penyumbang kasus terbanyak bersama India, Cina dan Afrika Selatan. Penanganan kasus Tuberkulosis harus dikerjakan secara komprehensif, dilakukan oleh semua pihak dengan keahlian dan profesi masing-masing. Perkembangan ilmu yang terus bertambah dengan makin canggihnya diagnostik dan terapi mengharuskan semua pihak terus belajar dan mengembangkan diri. Kasus TB bukan sekedar problem pemerintah selaku pengambil kebijakan namun juga menjadi tanggung jawab bersama termasuk tenaga kesehatan, dokter, dokter spesialis, perawat, bidan, apoteker, ahli gizi, ahli kesehatan masyarakat, bidang promosi kesehatan dan lainnya.

Hadirnya buku Manajemen Tuberkulosis terkini, multidisiplin dan komprehensif ini diharapkan dapat menjadi kontribusi positif bagi berbagai pihak dalam peran sertanya memerangi kasus TB. Semangat TOSS Temukan Obati Sampai Sembuh adalah jargon dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang terus melekat pada masing-masing kita dalam memerangi TB di Indonesia. Tanggal 24 Maret diperingati sebagai Hari TB dunia, bertepatan dengan tanggal saat Robert Koch mengumumkan penemuan TB dan mendapatkan Nobel Penghargaan.

Kasus TB didominasi kasus di Paru, lebih dari 70% kasus TB menjangkiti Paru. Lebih dari 20% kasus TB tersebar dapat menginfeksi berbagai organ tubuh manusia. Infeksi TB bukan saja organ di dalam, namun juga organ luar yaitu kulit. Diantara organ yang dapat menjadi target infeksi TB adalah kelenjar (limfadenitis), jantung (perikarditis), pleura (pleuritis), mata, telinga, hidung, tenggorok, saraf, pencernaan, saluran kencing, ginjal, kandungan, mammae, tulang, dan lainnya. Transmisi M.tb melalui droplet dari seorang yang sakit kepada kerabat atau keluarga dekat. Sehingga kasus TB dari orang tua dapat dengan mudah menulari anak atau orang tua mereka yang mungkin memiliki berbagai komorbid seperti Diabetes Melitus, Sakit Ginjal, Sakit Hati, dan lainnya termasuk HIV/AIDS.