

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tuberkulosis**

##### **2.1.1. Definisi**

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga sering dikenal dengan BTA. Sebagian besar sering ditemukan menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB Paru. Bakteri ini jugamemiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lain (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar limfe, tulang dan organ sekitar paru lainnya.<sup>8</sup>

##### **2.1.2. Etiologi**

Etiologi penyakit tuberkulosis adalah bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini mempunyai ukuran 0,5-4 mikron × 0,3-0,6 mikron dengan bentuk batang tipis, lurus atau agak bengkok, bertumpuk dan tidak memiliki selubung, tetapi memiliki lapisan luar tebal yang terdiri dari lipid peptidoglikan dan arabinomannan. Lipid inilah yang membuat bakteri lebih tahan terhadap asam sehingga disebut Bakteri Tahan Asam dan ia juga lebih tahan terhadap gangguan kimia dan fisis.<sup>8,12</sup>

*Mycobacterium tuberculosis* ini rentan mati terhadap sinar matahari dan sinar ultraviolet sehingga bisa mengalami kematian dalam waktu

yang cukup cepat jika berada di bawah sinar matahari. Bakteri ini akan mengalami kematian jika berada di lingkungan air yang bersuhu 1000°C dan akan mati jika terkena alkohol 70% atau lisol 50%. Dalam jaringan tubuh, bakteri ini dapat dormant, tertidur lama selama beberapa tahun. Sifat dormant pada bakteri ini yang dapat membuat bakteri aktif kembali dan menjadikan penyakit tuberkulosis aktif lagi.<sup>8,13</sup>

### **2.1.3. Epidemiologi**

Berdasarkan WHO 2018, sebagian besar kasus TB terjadi di wilayah Asia Tenggara (44%), diikuti dengan Afrika (24%). Insidensi TB per tahunnya bervariasi, mulai dari 100.000 populasi pada negara berpendapatan tinggi hingga 150-300 per 100.000 penduduk pada negara 30 besar TB.<sup>9</sup> Tahun 2019 TB tetap menjadi penyebab utama kematian dari agen infeksi tunggal di seluruh dunia. Tingkat prevalensi TB secara global di seluruh belahan dunia mencapai 9,9 juta kasus di tahun 2020, dimana sebanyak 5,8 juta kasus dilaporkan dan memiliki akses ke perawatan TB, sedangkan 4,1 juta kasus tidak terdiagnosis. Indonesia merupakan negara berkembang dengan angka kejadian TB yang tergolong tinggi yaitu 14% kasus TB pada tahun 2020, dimana hal ini menjadikan Indonesia berada di urutan ke-2 negara dengan kasus TB terbesar setelah Negara India.<sup>2</sup> Di Indonesia diperkirakan ada 845.000 kasus TB, tetapi baru 543.874 kasus yang dilaporkan ke Kementerian Kesehatan berdasarkan data Maret 2020.<sup>4</sup>

Tuberkulosis dapat menular melalui mikrodroplet aerosol yang bisa

dihasilkan dari batuk pasien TB aktif dengan cara bernyanyi, berteriak, dan bersin. Terkena paparan yang terlalu lama juga bisa menjadi faktor utama dalam meningkatkan risiko penularan. Karena itu anggota rumah tangga dan rekan kerja bisa tertular lebih cepat.<sup>14</sup> Berdasarkan *Global TB Report* tahun 2022, jumlah kasus TBC terbanyak rata-rata pada usia produktif khususnya pada usia 25 sampai 34 tahun. Di Indonesia jumlah kasus TBC terbanyak yaitu pada kelompok usia produktif di usia 45 sampai 54 tahun.<sup>15</sup>

#### **2.1.4. Faktor Risiko Tuberkulosis**

Faktor karakteristik ini terbagi menjadi dua, ada yang dapat diubah dan ada yang tidak dapat diubah. yang bisa diubah adalah tingkat pendidikan yang rendah, kemiskinan dan perilaku, serta pengangguran yang cukup tinggi. Karakteristik yang tidak dapat diubah adalah usia, suku bangsa, jenis kelamin, dan genetik.

##### **a) Pendidikan**

Pendidikan cukup berperan penting karena berkaitan dengan kemampuan menerima informasi dan pengetahuan dalam mengambil keputusan untuk melakukan tindakan pencegahan dan pengobatan dengan benar. Beberapa peneliti menunjukkan bahwa penderita tuberkulosis lebih banyak diderita oleh orang yang berpendidikan rendah.

##### **b) Perilaku**

Perilaku merupakan kebiasaan yang dapat diubah dengan

cara pemahaman dan komitmen seseorang untuk menjalani hidup sehat. Kebiasaan dengan perilaku baik bisa mencegah menyebarnya bakteri *M.tuberculosis*. Kebiasaan yang berisiko menularkan TB adalah dengan cara batuk yang tidak menutup mulut dan meludah di sembarang tempat. Sifat bakteri M.tb dapat ditularkan melalui percikan dahak (*droplet*) bahkan setiap sekali batuk bisa mengeluarkan sekitar 3.000 partikel bakteri, yang bisa bertahan di tempat lembab dan gelap. Dengan kebiasaan perilaku batuk yang baik bisa memutus rantai penyebaran infeksi tuberkulosis.

c) Ekonomi

Kondisi sosial-ekonomi merupakan hal terpenting dalam terjadinya peningkatan kasus TB bagi negara-negara yang memiliki kasus tuberkulosis tertinggi didunia, misalnya India, China dan Indonesia. Tingkat ekonomi yang rendah dan kepadatan penduduk di wilayah perkotaan mempunyai risiko lebih besar tertular bakteri M.tuberculosis dibandingkan wilayah yang jarang penduduk dan ekonominya yang mencukupi. Angka kemiskinan di Indonesia dari tahun ke tahun semakin menurun meski sebagian kecil di daerah tertentu angka kemiskinannya masih tinggi. Secara tidak langsung ekonomi yang rendah bisa memperberat kondisi penyakit dimana keluarga akan lebih mementingkan kebutuhan primer dibandingkan dengan

pengobatan, pemenuhan gizi yang baik dan penggunaan vitamin.

d) Pekerjaan

Tuberkulosis merupakan penyakit kronis yang dapat berdampak pada produktivitas seseorang. Pada penderita tuberkulosis dengan mempunyai pekerjaan yang tidak menetap atau tidak mempunyai pekerjaan bisa berdampak pada penurunan penghasilan sehingga akan kesulitan dalam memenuhi kebutuhan keluarga dan secara epidemiologis pun hal tersebut bisa menjadi berisiko terjadinya penularan diantara keluarga di dalam rumah tersebut.

e) Usia

Prevalensi tuberkulosis akan lebih besar terjadi pada usia dewasa, pra lansia dan lansia. Kelompok dewasa merupakan kelompok produktif yang lebih banyak berinteraksi secara sosial dan mempunyai risiko jika terpapar dari orang yang positif tuberkulosis. Pada usia dewasa juga memiliki mobilitas dan interaksi sosial yang tinggi dikarenakan terdapat beberapa kegiatan pekerjaan, pendidikan, olahraga, hobi, organisasi dan tempat kerumunan lainnya. Saat berinteraksi sosial kemungkinan besar terjadi penularan bakteri tuberkulosis.

f) Jenis kelamin

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa laki-laki berisiko terinfeksi dari pada perempuan, hal tersebut

dikarenakan laki-laki lebih berat beban pekerjaannya, kurang istirahat, dilihat dari gaya hidup yang tidak sehat seperti contohnya adalah merokok dan minum minuman alkohol dan lebih banyak berinteraksi sosial. Data kementerian kesehatan menunjukkan angka presentasi penderita TB laki-laki sekitar 56,6% dan WHO menyebutkan rasio laki-laki : perempuan adalah 2:1.<sup>16</sup>

#### 2.1.5. Klasifikasi Tuberkulosis

Klasifikasi tuberkulosis berdasarkan organ tubuh yang terkena :

##### a) Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis paru adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan (parenkim)paru. Tidak termasuk pleura (jaringan yang melapisi paru) dan kelenjar pada hilus.

##### b) Tuberkulosis Ekstra Paru

Tuberkulosis yang menyerang organ tubuh lain selain paru, misalnya pleura, selaput otak, jaringan yang melapisi jantung (perikardium), kelenjar lymfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin, dan lain- lain.<sup>8</sup>

Klasifikasi tuberkulosis berdasarkan hasil pemeriksaan dahak mikroskopis :

##### a) TB paru BTA positif

- Sekurang-kurangnya 2 atau 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif

- 1 sampel dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto thoraks dada menunjukkan adanya gambaran TB
  - 1 sampel dahak SPS hasilnya terdapat BTA positif dan bakteri tersebut positif berkembang biak
  - 1 sampel dahak atau lebih hasilnya menunjukkan positif setelah dilakukan beberapa kali pemeriksaan hasil menunjukkan BTA negatif dan tidak ada kemajuan saat diberikan OAT
- b) TB paru BTA negatif
- Paling tidak 3 sampel dahak hasilnya BTA negatif
  - Foto thoraks menunjukkan gambaran abnormal TB
  - Tidak ada kemajuan setelah diberikan OAT
  - Ditentukan (dipertimbangkan) oleh dokter untuk diberi pengobatan

Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya :

Pasien yang belum pernah diobati dengan OAT atau sebelumnya sudah meminum OAT kurang dari satu bulan (4 minggu).

a) *Kambuh (relapse)*

Pasien TB yang sebelumnya pernah dilakukan pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh namun di diagnosis kembali dengan BTA positif dilakukan dengan pemeriksaan kultur atau apusan darah tepi.

b) Gagal (*failure*)

Pasien yang hasil pemeriksaan dari dahaknya tetap positif atau dinyatakan positif kembali di bulan kelima atau lebih selama pengobatan berlangsung.

c) Perpindahan (*transferin*)

Pasien yang dipindahkan dari pelayanan kesehatan yang memiliki pelayanan TB untuk dilanjutkan pengobatannya.

d) Lain-lain

Semua kasus TB yang tidak termasuk diatas. Biasanya dalam kasus kronik, yaitu pasien dengan hasil pemeriksaan BTA positif meski selesai dilakukan pengobatan ulang.<sup>17</sup>

### 2.1.5. Patogenesis Tuberkulosis

Tuberkulosis biasanya menular dari manusia ke manusia lain melalui percik renik atau *droplet nucleus* (<5 microns) yang keluar ketika seorang yang terinfeksi TB paru batuk, bersin, atau bicara. Penderita TB yang menular adalah penderita dengan basil-basil TB di dalam dahaknya yang dibuktikan dengan pemeriksaan BTA dengan hasil positif. Penderita TB dengan hasil pemeriksaan sputum positif<sup>3+</sup> merupakan kasus paling infeksius. Satu batuk dapat memproduksi hingga 3.000 droplet dan satu kali bersin dapat memproduksi hingga 1 juta droplet. Sedangkan, dosis yang diperlukan terjadinya suatu infeksi 1-10 basil. Droplet ini mengandung kuman 1-5 basil dan dapat bertahan pada suhu kamar selama 4 jam. Apabila droplet tersebut terhirup ke dalam saluran



pernapasan yang agak besar, misalnya trakea dan bronkus, droplet *nuclei* akan segera dikeluarkan oleh gerakan-gerakan *cilia* selaput lendir saluran pernapasan. Tetapi apabila droplet ini masuk langsung ke alveolus ataupun menempel pada mukosa bronkiolus, droplet *nuclei* akan menetap dan basil-basil TB akan berkembang biak, maka bakteri tersebut berhasil melakukan invasi. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi transmisi ini. Pertama adalah jumlah basil dan virulensinya. Makin banyak basil di dalam dahak seorang penderita, semakin tinggi bahaya penularan. Bila hasil pemeriksaan dahak negatif, maka penderita tersebut dianggap tidak menular. Faktor lain adalah cahaya matahari dan ventilasi.<sup>18</sup> Karena basil TB tidak tahan cahaya matahari, kemungkinan penularan di bawah terik matahari sangat kecil. Cara penularan lainnya seperti melalui kontak langsung luka di kulit.<sup>8,19</sup> Tahap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, diantaranya yaitu :

a) Tahap inhalasi

Masuknya kuman yang dikeluarkan secara droplet masuk ke dalam saluran napas sampai ke alveoli. Droplet yang mengandung *M.tuberculosis* akan ditangkap oleh makrofag alveolar berfungsi sebagai pertahanan pertama paru. Makrofag yang alveolar akan melepaskan sitokin proinflamasi seperti Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) yang akan menghambat pertumbuhan bakteri *M.tuberculosis* dan menyebabkan terjadinya fusi lisosom.<sup>13,20</sup>

b) Munculnya sel inflamasi

Bakteri yang belum tereliminasi oleh mekanisme pertahanan awal makrofagalveolar dan *sel dendritic* akan merangsang mediator imunitas seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) IL 6, IL 12p80, IL1- $\alpha$ , IL-1b, IFN-  $\gamma$  yang akan mengaktifasi makrofag untuk menginduksi pemusnahan bakteri *M.tuberculosis*. *Interferon gamma* adalah sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh sel T cluster of differentiation 4+ (CD4+) dan (CD8+) yang diaktifasi oleh sel Natural Killer (NK) sebagai respon pada IL 12 dan IL 18 yang diproduksi oleh makrofag alveolar dan sel dendritik. Lalu efek lokal inflamasi paru terjadi karena rangsangan dari proliferasi *M.tuberculosis* sel inflamasi perifer termasuk sel monosit, neutrophil, dan sel dendritic yang dihasilkan oleh paru. Sel dendritik diaktifkan oleh jalur TLR dan sel monosit yang akan berdiferensiasike makrofag efektor yang akan menghasilkan substansi mikrobisidal termasuk TNF- $\alpha$  yang berkontribusi pada pertumbuhan *M.tuberculosis* dan pembentukan granuloma.<sup>20,21</sup>

c) Tahap kontrol proliferasi

Fase selanjutnya yaitu adanya penghambatan proliferasi dari bakteri *M.tuberculosis* dengan pembentukan granuloma. Perangsangan sitokin akan menghasilkan makrofag untuk berdiferensiasi kedalam sel epiteloid yang akan bergabung menjadi *Giant cells*. Struktur granuloma terdiri dari agregasi sel T dan makrofag yang mengandung bakteri *M.tuberculosis* untuk mencegah penyebaran. Aktivasi sel T menyebabkan ekskresi berbagai sitokin seperti IFN- $\gamma$  dan TNF yang

bertujuan mengaktivasi makrofag, meningkatkan kemampuan fagositosis dan sebagai respons inflamasi lokal. Proses aktivasi yang terus menerus bisa menyebabkan terbentuknya granuloma untuk melokalisasi infeksi dan juga terjadi nekrosis sentral yang biasa disebut nekrosis kaseosa. Nekrosis kaseosa ini disebabkan oleh produk makrofag yaitu enzim lisosom dan *reactive oxygen spesies (ROS)*. Pembentukan granuloma ini akan diikuti proses nekrosis dan fibrosis jaringan yang akan menyebabkan kerusakan jaringan sehingga timbul gejala klinis infeksi TB. *M.tuberculosis* dapat bertahan di dalam makroba selama bertahun-tahun dan dapat mengalamireaktivasi kapan saja khususnya ketika respon imun tubuh tidak mampu lagi mengontrol infeksi.<sup>20,21,22</sup>

Berbeda dengan TB Aktif, TB Laten mempunyai sitokin proinflamasi yang memegang penting dalam menjaga formasi dan stabilitas granuloma adalah IFN- $\gamma$  TNF- $\alpha$  IL-6, IL-12, IL-17 IL-23 dan adanya kemokin inflamasi yang dibutuhkan untuk pembentukan granuloma. Mekanisme ini diikuti dengan pembentukan infeksi tb primer lokal atau bisa disebut juga infeksi laten.<sup>20,22</sup>

d) Tuberkulosis tahap primer

Tahap terakhir ini terjadi karena bakteri *M.tuberculosis* gagal dieliminasi yang dihubungkan karenaagalnya sistem imunologi, maka terjadilah reaktifasi atau terjadinya kerusakan disekitar bronkus yang akan menyebar ke tempat lain diluar paru.<sup>23</sup> Basili yang bersarang di

jaringan paru akan membentuk fokus Gohn yang dapat terjadi di mana saja di parenkim paru. Darifokus Gohn dapat timbul peradangan saluran limfa menuju hilus (limfangitis regional) dan diikuti pembesaran kelenjar getah bening hilus (lifadenitis regional). Fokus Gohn ditambah dengan limfadenitis regional menjadi kompleks primer. Proses ini berlangsung selama 3-8 minggu. Kompleks primer selanjutnya dapat menjadi sembuh sempurna tanpa meninggalkan bekas, sembuh dengan meninggalkan bekas berupa garis fibrotik, kalsifikasi di hilus, sarang Gohn, dan menyebar dengan cara per kontinuitatum (ke sekitarnya), bronkogen (ke bagian paru lain atau paru sebelahnya) atau tertelan bersama sputum dan ludah sehingga menyebar ke usus.<sup>23,24</sup>

Pasien dengan imunitas optimal umumnya tidak mengalami sakit TB. Sakit TB dapat muncul akibat reaktivasi atau reinfeksi pada pejamu yang imunitasnya sedang menurun.<sup>23</sup>

## **2.2. Tuberkulosis Laten**

### **2.2.1. Definisi**

Infeksi Laten Tuberkulosis adalah suatu keadaan dimana sistem kekebalan tubuh orang yang terinfeksi tidak mampu mengeliminasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dari tubuh secara sempurna tetapi mampu mengendalikan bakteri TB sehingga tidak timbul gejala sakit TB.<sup>23</sup> Tidak semua orang yang terpapar *M. tuberculosis* menjadi terinfeksi, dan tidak semua yang terinfeksi akan mengembangkan tuberkulosis aktif<sup>25</sup>. Infeksi laten tuberkulosis juga diartikan sebagai

keadaan klinis tanpa gejala yang tidak menular atau penyakit TB aktif.<sup>24,26</sup> Saat dilakukan pemeriksaan *antibody* terhadap *M.tuberculosis* melalui uji *tuberculin* atau *interferon* didapatkan hasil yang positif.<sup>27</sup>

### **2.2.2. Epidemiologi**

Sesuai dengan perkiraan WHO sebelumnya dari tahun 1999 serta dengan perkiraan baru dari penelitian Houben dan Dood ditemukan bahwa Asia Tenggara adalah wilayah dengan prevalensi LTBI tertinggi. Strategi Akhir TB menurut WHO telah ditetapkan untuk mengurangi kejadian TB secara global sebesar 90% dan kematian akibat TB sebesar 95% pada tahun 2035. Sementara kasus TB secara aktif telah menjadi landasan kesehatan masyarakat terhadap TB, hal ini menunjukkan bahwa untuk mencapai target yang baik butuh dilakukan pengurangan reservoir LTBI melalui terapi pencegahan yang sangat penting. Mencegah perkembangan LTBI menjadi penyakit TB aktif adalah tujuan kesehatan masyarakat yang penting yang secara substansial dapat mengurangi penularan TB. Bagian penting dari Strategi Akhir TB adalah pengobatan yang ditargetkan untuk mereka yang terinfeksi dan yang berisiko berkembang menjadi penyakit TB aktif<sup>28</sup>. Tahun 2014 beban ILTB di dunia diperkirakan mencapai 1.700.000.000 orang dimana 35% diantaranya berasal dari wilayah Asia Tenggara khususnya Indonesia.<sup>23</sup> Indonesia terdiri dari 34 provinsi salah satu pulau yang terpadat adalah pulau Jawa yang terdiri dari 6 provinsi. Data

menunjukkan Jawa barat merupakan provinsi dengan kejadian TB tertinggi di Pulau Jawa.<sup>2</sup>

Dengan hal tersebut faktor terjadinya LTBI semakin meningkat jika dilihat dari letak geografis. Riskesdas tahun 2018 menunjukkan angka kejadian TB di Jawa Barat lebih tinggi dari tahun-tahun sebelumnya hal ini menunjukkan bahwa eliminasi TB di tahun 2030 masih menjadi PR bersama, meski di tahun 2021 terdapat penurunan namun masih belum mencapai target yang diharapkan.

Menurut Adam Cohen dkk prevalensi LTBI secara global adalah 24,8% dan 21,2% dari hasil IGRA dan TST (10 mm). Prevalensi LTBI berdasarkan interval kejadian TB untuk TST dan IGRA terdapat hubungan yang kuat antara tingkat TB menurut WHO dan prevalensi LTBI berdasarkan kedua pemeriksaan IGRA dan TST.

### **2.2.3. Faktor Risiko TB laten**

#### **a. Bekerja di Fasilitas Kesehatan**

Kejadian TB juga tinggi terjadi pada petugas kesehatan yang bekerja di fasilitas pelayanan kesehatan, seperti rumah sakit atau faskes tingkat pertama. Hal ini terjadi, dikarenakan pasien TB yang melakukan pengobatan maupun perawatan tersebut dan menimbulkan penularan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bahar, dkk tahun 2020 yang menyatakan bahwa fasilitas pelayanan kesehatan merupakan tempat kerja yang memiliki risiko penularan TB yang lebih tinggi dibandingkan tempat umum. Hal ini disebabkan karena adanya kontak

pasien dengan nakes serta frekuensi kunjungan pasien yang dilakukan fasilitas pelayanan kesehatan<sup>29</sup>.

b. Kontak Erat Dengan Pasien TB aktif

Kontak erat atau kontak dekat yang merupakan pasangan atau orang tua dari pasien TB aktif, umumnya mempunyai banyak waktu dan kesempatan untuk berinteraksi dengan pasien TB aktif, baik secara frekuensi maupun lama waktunya, sehingga sangat besar peluang untuk terjadi penularan *M.tb* dibandingkan kontak yang tidak erat (kontak tidak dekat)<sup>30</sup>.

Hal ini sejalan dengan penelitian Kardito dkk tahun 2023 bahwa hasil penelitiannya menunjukkan jenis kontak secara signifikan sebagai faktor risiko infeksi TB laten. Jenis kontak kategori kontak erat mempunyai proporsi infeksi TB laten lebih tinggi (75,4%) dibandingkan kategori kontak tidak erat (55,6%) dan risiko terjadinya infeksi TB laten pada kontak erat sebesar 2,46 kali dibandingkan kontak tidak erat.

c. Rumah dengan cahaya sinar matahari kurang

Rumah yang sehat memerlukan cahaya matahari yang cukup tidak kurang dan tidak terlalu banyak. Kurangnya cahaya matahari yang masuk ke dalam rumah, terutama cahaya matahari, di samping kurang nyaman juga dapat menjadi media atau tempat yang baik untuk hidup dan berkembang biak bibit penyakit. Cahaya alamiah yakni matahari.

Cahaya ini sangat penting, karena dapat membunuh bakteri-bakteri pathogen dalam rumah seperti basil TBC. Oleh karena itu rumah yang sehat harus mempunyai jalan masuk cahaya (jendela) yang luasnya sekurang-kurang 15% dari luas lantai<sup>31</sup>.

Rumah yang tidak masuk sinar matahari mempunyai risiko menderita tuberkulosis 3-7 kali dibandingkan dengan rumah yang dimasuki sinar matahari. Kuman tuberkulosis dapat bertahan hidup pada tempat yang sejuk, lembab dan gelap tanpa sinar matahari sampai bertahun-tahun lamanya, dan mati bila terkena sinar matahari, sabun, lisol, karbol dan panas api, kuman *Mycobacterium tuberculosis* akan mati dalam waktu 2 jam oleh sinar matahari<sup>31</sup>.

#### **2.2.4. TB Laten dan Reaktivasi**

Durasi latensi bervariasi dan individu yang sehat dapat menyimpan ILTB seumur hidup. Sebagian kecil reaktivasi akan terjadi sekitar 5% sampai 15% dan terjadi seringkali dalam 2 hingga 5 tahun pertama setelah terinfeksi.<sup>24,26</sup>

Reaktivasi adalah proses dimana infeksi subklinis laten yang bertransisi menjadi TB aktif. Dengan demikian, individu dengan ILTB bisa mewakili reservoir utama untuk kasus TB aktif. Faktor risiko yang paling kuat adalah HIV, dimana HIV bisa meningkatkan risiko lebih dari 100 kali lipat untuk mengembangkan TB menjadi aktif. Komorbiditas dan kondisi lain yang terkait dengan reaktivasi ILTB dikategorikan sebagai risiko tinggi, sedang, sedikit meningkat, rendah



dan sangat rendah tergantung pada risiko terkait.<sup>24</sup>

Dalam kategori risiko tinggi adalah pasien dengan gagal ginjal kronis yang membutuhkan hemodialisis, pasien transplantasi dengan immunosupresan dan pasien dengan silicosis. Kategori risiko sedang adalah pasien yang dirawat dengan TNF- $\alpha$  yang biasanya terjadi di banyak kondisi dengan autoimun atau peradangan, dan dipenderita glukokortikoid atau yang menderita diabetes semua jenis.<sup>24,32</sup>

Model murine telah menggunakan cara yang ekstensif untuk menggambarkan *host factor* yang merupakan kunci untuk mengendalikan infeksi awal dari *M.tuberculosis* dimana sel T baik CD41 dan CD81 akan berpartisipasi dalam perlindungan pertama terhadap tuberkulosis. Sel ini berfungsi mengaktifkan dan menghancurkan *M.tuberculosis* yang terinfeksi. Produksi *reactive nitrogen intermediate* (RNI) pada makrofag diperlukan untuk melindungi manusia dari *M.tuberculosis*. sitokin juga bertanggung jawab untuk aktivasi makrofag pada tuberkulosis termasuk produksi RNI yang merupakan satu-satunya mekanisme yang diketahui dimana makrofag dapat membunuh *M.tuberculosis* intraseluler. Namun kemungkinan akan ada mekanisme tambahan yang digunakan Interferon Gamma (IFN- $\gamma$ ) berkontribusi dalam pengendalian tuberkulosis.<sup>24,32</sup>

### **2.2.5. Faktor risiko TB laten menjadi TB aktif**

#### **a. Infeksi HIV**

Faktor risiko yang paling kuat adalah infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV). Orang dengan koinfeksi HIV dan TB laten memiliki peningkatan risiko lebih dari 100 kali lipat untuk mengembangkan penyakit TB aktif. Bahkan setelah terapi antiretroviral berhasil, risikonya tetap meningkat secara signifikan. Komorbiditas dan kondisi lain yang terkait dengan reaktivasi LTBI dikategorikan sebagai risiko tinggi, sedang, sedikit meningkat, rendah dan sangat rendah, tergantung pada faktor risiko yang terkait. Dalam kategori berisiko tinggi adalah pasien dengan gagal ginjal kronis yang membutuhkan hemodialisis, pasien transplantasi dengan penekan kekebalan dan pasien dengan silikosis.<sup>12</sup>

- d. Kontak serumah dengan pasien TBC paru yang terkonfirmasi bakteriologis.

Faktor ini menyebabkan seseorang lebih mudah menularkan kuman TB ke orang lain. Keadaan ini akan lebih tinggi jika orang tersebut memiliki hasil pemeriksaan Basil Tahan Asam sputum yang positif, terdapat infiltrasi luas padalobus atas atau kavitas, produksi sputum banyak dan encer, batuk produktif dan kuat. Kelompok orang yang memiliki risiko lebih tinggi adalah anak usia di bawah 5 tahun, anak usia 5-14 tahun, remaja dan dewasa (usia di atas 15 tahun)

- e. Kelompok risiko lainnya dengan HIV negatif
- f. Pasien immunokompromais

Pasien tersebut diantaranya yang sedang menjalani

pengobatan kanker, pasien yang mendapatkan perawatan dialisis, pasien yang mendapat kortikosteroid jangka panjang, pasien yang sedang persiapan transplantasi organ. Pasien-pasien tersebut biasa diobati dengan TNF- $\alpha$  inhibitor (biasanya digunakan untuk banyak kondisi autoimun dan peradangan) atau glukokortikoid, biasanya pada orang yang menderita diabetes (semua jenis diabetes) dan anak-anak yang baru terinfeksi di bawah usia empat tahun. Mereka yang menggunakan alkohol, merokok atau kurang gizi berisiko sedikit lebih tinggi untuk pengaktifan kembali ILTB. Kesamaan di antara sebagian besar kondisi ini yang menyebabkan peningkatan risiko reaktivasi adalah kekebalan yang ditekan (*immunosuppression*).<sup>24</sup> Seperti yang kita tahu semakin bertambahnya usia sistem kekebalan tubuh akan semakin lemah. Hal tersebut menjadi alasan mengapa orang yang berusia diatas 70 tahun yang paling sering berisiko terkena penyakit ini.<sup>33</sup> Kejadian penyakit TB ini lebih tinggi terjadi pada pria dibandingkan wanita. Pada wanita memiliki kemampuan untuk menghasilkan tingkat sirkulasi antibody yang lebih tinggi dari pada pria, maka pria lebih rentan terkena penyakit autoimmune dibanding wanita.<sup>34</sup> Tinjauan grafik di US menunjukkan bahwa anak-anak dengan berat badan kurang lebih sering dirawat di unit gawat darurat karena infeksi saluran pernapasan dibandingkan dengan anak-anak yang memiliki berat badan normal atau bahkan obesitas yang disesuaikan dengan jenis

kelamin dan usia.<sup>35</sup> Hal tersebut menjadi penguat bahwa usia, jenis kelamin dan status gizi bisa menjadi faktor lain penyakit TB laten.

- g. Warga Binaan Pemasyarakatan (WBP), petugas kesehatan, sekolah berasrama, barak militer.

#### **2.2.6. Kriteria Diagnosis TB laten**

Ada beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan pada pasien dengan infeksi laten tuberkulosis. Adapun pemeriksaan tersebut ialah Pemeriksaan pasien infeksi laten tuberkulosis dapat dilakukan dengan *Tuberculin Skin Tes dan Interferon-Gamma Release Assay*<sup>36</sup>.

##### *a). Tuberculin Skin Test (TST)*

Tuberkulin Skin Test (TST) merupakan tes yang dilakukan berdasarkan adanya hipersensitivitas tubuh akibat adanya infeksi oleh M.Tuberkulosis sebelumnya. Hal ini yang dimediasi oleh sel limfosit T yang telah tersensitisasi akibat terinfeksi oleh M.Tuberkulosis secara alamiah. Tes ini dilakukan dengan menginjeksikan tuberculin tes (PPD RT-23 2TU atau PPD S 5TU), dosis 0,1 cc, secara intrakutan di bagian volar lengan bawah. Reaksi tuberculin mulai 5-6 jam setelah penyuntikan dan indurasi maksimal terjadi setelah 48 – 72 jam dan selanjutnya berkurang selama beberapa hari. Pembacaan dilakukan 48-72 jam setelah penyuntikan. Pengukuran dilakukan terhadap indurasi yang timbul, bukan pada bagian yang hiperemis atau eritemanya. dilakukan pada ruangan

dengan pencahayaan yang baik dan lengan bawah sedikit difleksikan pada siku. Hasil pembacaan diukur dan ditulis dalam ukuran millimeter.<sup>37</sup>

Indikasi pemeriksaan TST :

- 1) Anak dengan gejala dan tanda sakit TB
- 2) Kontak erat dengan penderita TB dewasa aktif (BTA +)
- 3) Anak dengan faktor risiko tinggi terpapar TB (tuna wisma, alkoholik, pengguna narkoba suntik).
- 4) Pasien immunokompromais (infeksi HIV, sindroma nefrotik, keganasan) dan pasien yang akan mendapat immunosupresan jangka panjang.
- 5) Bayi yang akan mendapat BCG di atas usia 3 bulan

**Tabel 1 Interpretasi Hasil *Tuberculin Skin Test*.**<sup>23</sup>

Indurasi $\geq$ 5mm dianggap positif pada:	Indurasi $\geq$ 10 mm dianggap positif pada :	Indurasi $\geq$ 15mm dianggap positif pada :
ODHA	Imigran (dalam kurun waktu kurang dari 5 tahun) dari negara dengan prevalensi TBC yang tinggi	Setiap orang termasuk pada orang-orang yang tidak diketahui faktor risiko TBC, meskipun demikian pemeriksaan TST harusnya hanya dilakukan pada kelompok berisiko tinggi
Baru berkontak dengan pasien TBC	Pengguna narkoba suntik	

Orang dengan perubahan bercak fibrosis pada rontgen dada	Penduduk atau pekerja yang tinggal di tempat khusus dengan risiko tinggi	
Pasien dengan tranplantasi organ	Staf laboratorium mikrobiologi	
Pasien immunosupresan dengan alasan apapun	Orang-orang dengan kondisi klinis khusus yang berisiko tinggi	
	Anak usia dibawah 5 tahun, atau anak dan remaja yang terpapar dengan orang dewasa yang masuk kedalam kategori risiko tinggi	

*b). Interferon-Gamma Release Assay (IGRA)*

*Interferon-Gamma Release Assay (IGRA)* merupakan pemeriksaan *in vitro blood tests* yang berfungsi untuk mendeteksi adanya infeksi TBC dengan mengukur produksi IFN- $\gamma$  yang dilepaskan sel limfosit T yang telah tersensitasi oleh antigen spesifik M.TB kompleks. *Interferon-Gamma* dihasilkan oleh sel-sel dari sistem imun seperti CD4+, CD8+, dan NK cells. Sitokin ini berperan penting dalam mengeliminasi Mtb dengan mengaktifasi produksi *reactive oxygen species* dalam makrofag, yang terlibat dalam destruksi bakteri patogen. Sel T yang secara khusus mengenal antigen M.TB adalah sel T CD4, yang menghasilkan IFN- $\gamma$  untuk mengaktifasi makrofag yang terinfeksi M.TB. Makrofag yang teraktivasi dapat menangkap dan mengontrol perkembangan dari M.TB.<sup>38</sup>

Teknik komersial pemeriksaan IGRA berdasarkan *Food and*

*Drug* (FDA) terbagi atas:<sup>39</sup>

- a). QuantiFERON (QFT-Plus)
- b). QFT

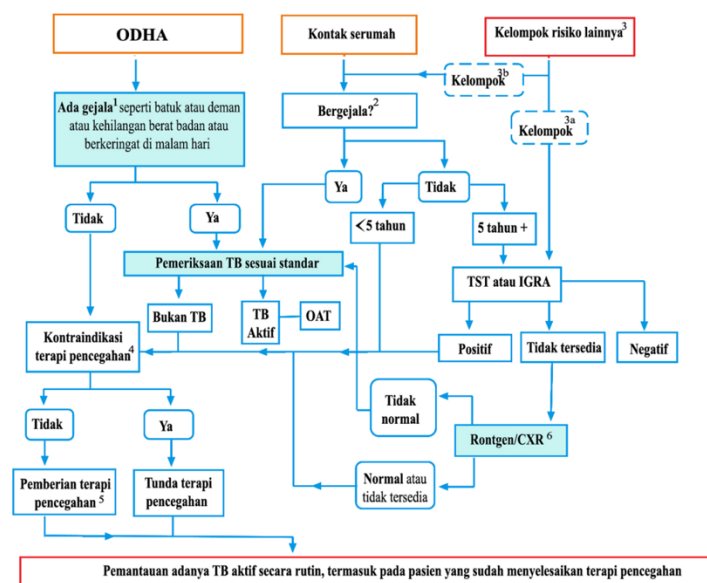
Saat ini yang banyak digunakan adalah *QFT-GIT*, antigen yang digunakan adalah *peptide cocktailstimulating protein* ESAT-6, CFP-10 dan TB7.7(p4). Tes ini memiliki beberapa kelebihan seperti kunjungan penderita hanya satu kali untuk pemeriksaan, tidak seperti seperti pada TST yang membutuhkan dua kali kunjungan untuk membaca hasil, hasil pemeriksaan keluar dalam 24 jam, dapat digunakan untuk evaluasi infeksi TB dan ILTB, lebih spesifik dari TST karena tidak dipengaruhi oleh vaksinasi BCG sebelumnya, hasil positif merupakan indikasi seseorang telah mengalami infeksi TB tetapi tidak dapat membedakan antara TB aktif dan ILTB, dan hasil negatif dapat mengeksklusi TB pada penderita imunokompeten. Kekurangan tes ini adalah membutuhkan penanganan sampel dalam waktu 12 jam setelah pengambilan darah, dan masih sedikit data yang berhubungan dengan penggunaannya dalam menentukan risiko menderita TB. Tes ini juga berfungsi untuk diagnosis LTBI dan sebagai diagnosis pembantu pada yang terinfeksi *Mtb* kompleks. Hasil positif dapat mendukung diagnosis penyakit TB, namun infeksi oleh karena mikobakterium lain seperti *M. kansasii* dapat juga memberikan hasil positif. Akurasi aplikasi IGRAs ini telah diteliti, dapat digunakan pada populasi yang berbeda seperti pada anak-anak, pasien immunosuppressed, dan petugas kesehatan.<sup>38</sup>

Algoritma pemeriksaan ILTB dan pemberitan TPT untuk orang yang berisiko:

**Gambar 1. Algoritma Pemeriksaan ILTB dan TPT Pada Individu Berisiko**

### 2.2.7. Tatalaksana

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2020 dalam Petunjuk Teknis Penanganan Infeksi Laten Tuberkulosis (ILTB) disebutkan bahwa mereka yang memiliki penyakit TBC aktif harus memulainya pengobatan anti-TBC dan lainnya memulai TPT atau Terapi Pencegahan Tuberkulosis (TPT) sebagai bagian dari pelayanan tuberkulosis. Hal ini bertujuan untuk mencegah ILTB yang berisiko berkembang menjadi TB aktif sehingga dilakukan penjangkauan sesegara mungkin dengan pemberian TPT. Kontraindikasi pemberian

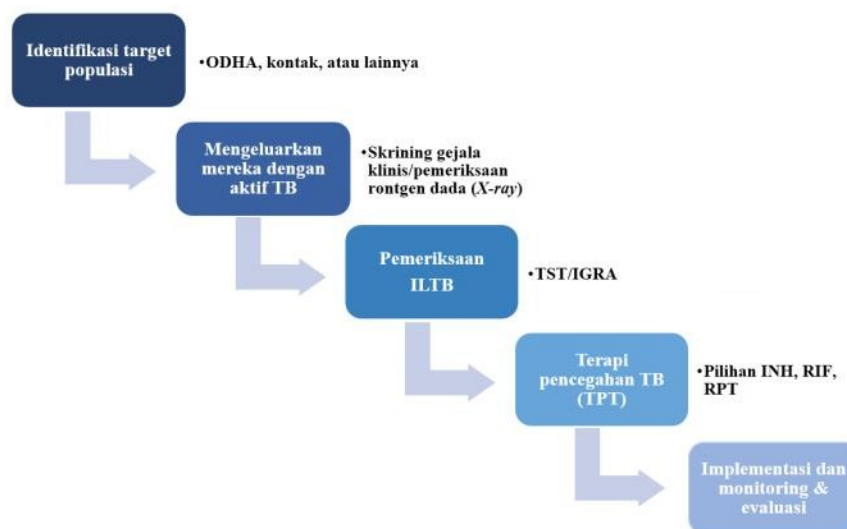


TPT yaitu adanya hepatitis akut atau kronis, neuropati perifer (jika menggunakan isoniazid), konsumsi alkohol biasa atau berat. Kehamilan atau riwayat TBC sebelumnya bukan merupakan kontraindikasi.<sup>23</sup>



Berikut adalah kelompok risiko prioritas yang merupakan sasaran pemberian TPT TB Laten:<sup>23</sup>

- a. Orang dengan HIV/AIDS (ODHA)
- b. Kontak serumah dengan pasien TBC paru yang terkonfirmasi bakteriologis
  - Anak usia < 5 tahun
  - Anak usia 5 – 14 tahun
  - Remaja dan dewasa (usia > 15 tahun)



**Gambar 2. Algoritma Tatalaksana TB Laten.**<sup>23</sup>

Orang dengan HIV/AIDS, yang sudah kontak dengan pasien TB Aktif atau yang lainnya bisa dilakukan skrining dari gejala klinis/pemeriksaan rontgen dada (*x-ray*), dilanjutkan dengan melakukan pemeriksaan ILTB yaitu TST/IGRA, berikan pencegahan TB dengan pemberian obat INH, RIF, dan RPT, lakukan implementasi, evaluasi, dan monitoring.

- c. Kelompok risiko lainnya dengan HIV negatif
  - Pasien *immunokompromais* lainnya (Pasien yang menjalani pengobatan

kanker, pasien yang mendapatkan perawatan dialisis, pasien yang mendapat kortikosteroid jangka panjang, pasien yang sedang persiapan transplantasi organ, dll).

- Warga Binaan Pemasyarakatan (WBP), petugas kesehatan, sekolah berasrama, barak militer, pengguna narkoba suntik.

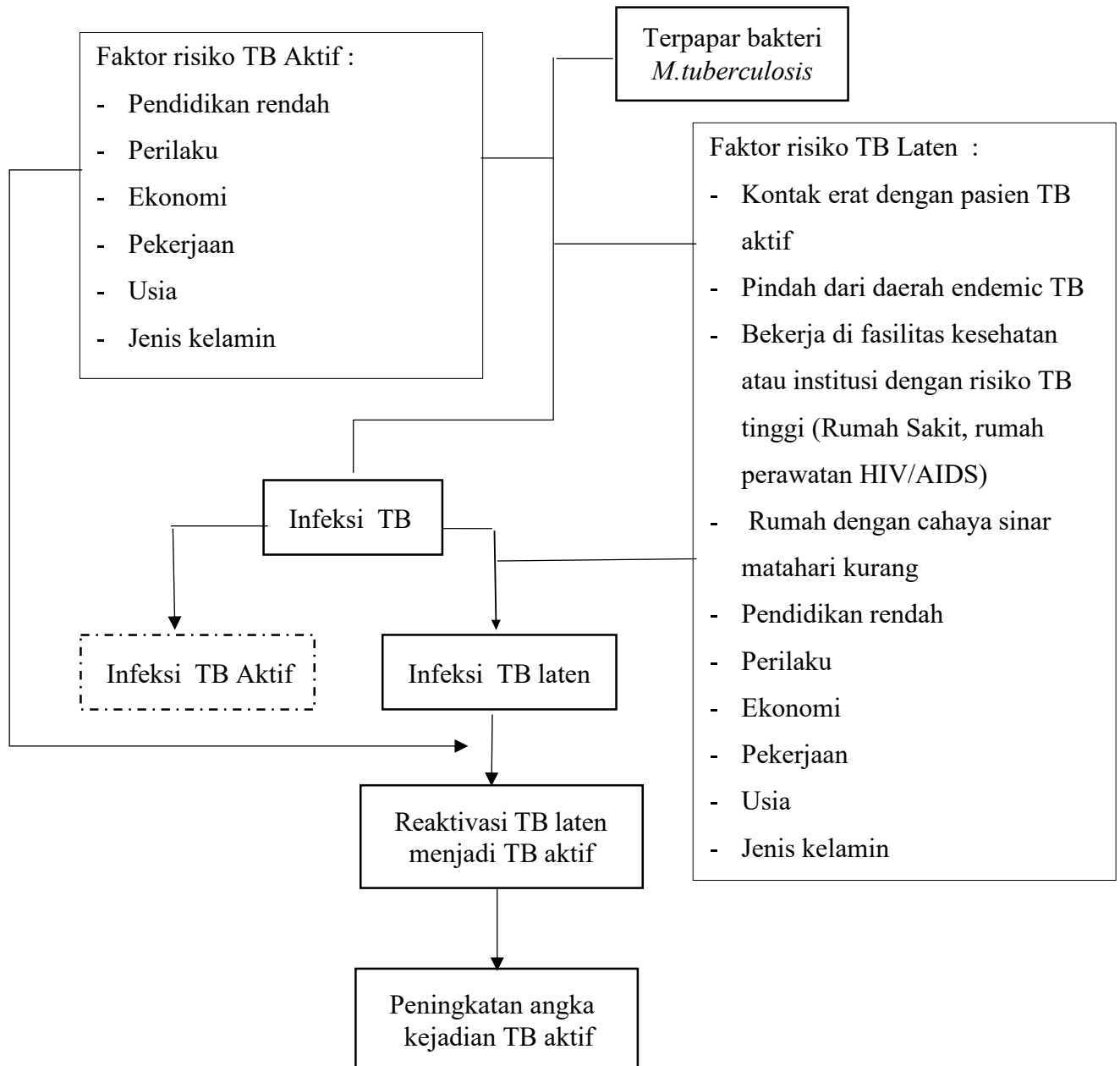
**Tabel 2 Pilihan Panduan Terapi Pencegahan Tuberkulosis.<sup>23</sup>**

No	Sasaran	Pilihan paduan TPT		
		3HP	3HR	6H
1	Kontak serumah usia < 2 tahun *)		√	√
2	Kontak serumah usia 2 – 4 tahun	√		
3	Kontak serumah usia ≥ 5 tahun	√		
4	ODHA usia < 2 tahun *)		√	√
5	ODHA usia ≥ 2 tahun **)	√		√
6	Kelompok risiko lainnya	√		

\*) Bila 3HR belum tersedia maka dapat menggunakan pilihan paduan TPT 6H, bila 3HR sudah tersedia maka TPT untuk anak usia <2 tahun menggunakan paduan 3HR.

\*\*) Untuk ODHA yang mendapatkan jenis ARV (dapat melihat pada 4.6 Interaksi Obat) seperti yang memiliki interaksi dengan rifampisin, kehamilan, ibu menyusui dan malaria berat merupakan kontraindikasi untuk paduan berbasis rifampisin seperti 3HP atau 3HR maka alternatif lain dapat menggunakan paduan 6H.

## 2.2. Kerangka Pemikiran



Gambar 3. Kerangka Pemikiran