

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1 Definisi

Tuberkulosis adalah penyakit menular, yang disebabkan oleh mikroorganisme yang disebut *Mycobacterium Tuberculosis*. mikroorganisme yang merupakan salah satu penyakit infeksi yang menyebabkan kematian terbesar. yang biasanya masuk ke dalam tubuh dan penularan melalui udara (*airborner spreading*) dari droplet pasien terinfeksi, yang paling sering menyerang paru paru, namun juga dapat mengenai organ lain seperti kelenjar getah bening, tulang, otak, dan ginjal. Penyakit ini menyebar melalui udara, terutama pada saat penderita TB paru aktif bersin, berbicara, dan orang lain menghirup kuman tersebut.

Paru – paru merupakan area utama terjadinya infeksi TB. Dengan sekitar 79%-87% pasien pengidap tuberkulosis aktif memengaruhi paru-paru mereka (Ma et al., 2022). Gejala klinis tuberkulosis paru dapat terjadi nonspesifik dan berkembang perlahan. Gejala utamanya meliputi batuk yang berlangsung setidaknya tiga minggu, nyeri dada, batuk berdarah atau berdahak, sesak napas, demam, keringat malam, penurunan berat badan, kelelahan, dan kehilangan nafsu makan. Jika tidak diobati, tuberkulosis dapat mengancam jiwa, tetapi dapat disembuhkan dengan antibiotik, terutama jika terdeteksi dini. Komplikasi sistemik akibat tuberkulosis paru dapat mencakup kadar natrium rendah dan intoleransi glukosa, yang mungkin tidak disadari oleh pasien. Tuberkulosis di luar paru-paru, di mana infeksi menyebar ke bagian tubuh lainnya, dapat menyebabkan gejala spesifik pada organ yang terinfeksi, seperti demam, menggigil, dan nyeri lokal (Luies & Preez, 2020a).

2.1.2 Etiologi

Mycobacterium Tuberculosis merupakan bakteri gram positif dan termasuk dalam kelompok bakteri tahan asam. Bakteri ini menyebabkan

tuberkulosis pada manusia dan dianggap sebagai salah satu patogen manusia yang paling mudah beradaptasi. Ia menggunakan strategi unik untuk bertahan hidup di dalam inang hingga ada peluang penularan. *Mycobacterium Tuberculosis* memiliki beberapa faktor virulensi yang membantu bakteri menghindari penghalang mukosa. Selain itu, bakteri ini menggunakan makrofag inang untuk menyerang jaringan paru-paru dan jaringan lain, yang menyebabkan pembentukan granuloma jangka panjang (Mohammadnabi et al., 2024). Begitu memasuki tubuh M. Tuberkulosis sering kali menyebabkan infeksi laten yang berlangsung lama, tanpa gejala, dan biasanya tidak menular. Infeksi laten ini dapat berlangsung selama beberapa dekade. Namun, seiring bertambahnya usia seseorang atau jika mereka memiliki kondisi kesehatan yang mendasarinya, infeksi dapat menjadi aktif menimbulkan gejala dan membuatnya menular (Mohammadnabi et al., 2024).

2.1.3 Epidemiologi

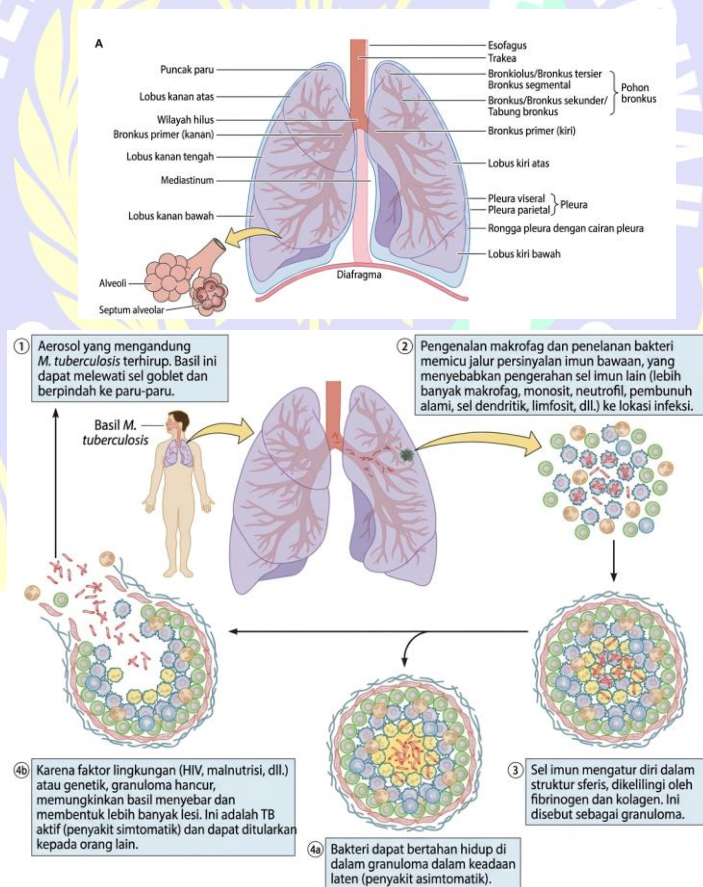
Tuberkulosis (TBC) masih menjadi salah satu masalah kesehatan global dengan presentase penyakit yang tinggi. Berdasarkan Global Tuberculosis Report 2024 oleh *World Health Organization* (WHO), diperkirakan terdapat 10,8 juta kasus baru TBC di dunia pada tahun 2023 (95% UI: 10,1–11,7 juta), mengalami sedikit peningkatan dibandingkan tahun sebelumnya. Kasus tersebut didominasi oleh negara-negara dengan beban tinggi, di mana India, Indonesia, China, Filipina, dan Pakistan menyumbang lebih dari separuh total kasus global. Indonesia menempati urutan kedua dengan proporsi sekitar 10% dari seluruh kasus TBC dunia. Dari seluruh kasus, 55% terjadi pada laki-laki dewasa, 33% pada perempuan, dan 12% pada anak-anak serta remaja muda.

Secara global, angka kematian akibat TBC pada tahun 2023 mencapai sekitar 1,25 juta jiwa, terdiri atas 1,09 juta kematian pada individu tanpa HIV dan 161.000 kematian pada penderita dengan koinfeksi HIV, menunjukkan penurunan dibandingkan tahun 2022 (1,32 juta kematian). Distribusi geografis menunjukkan bahwa wilayah Asia Tenggara menyumbang 45% kasus global, diikuti oleh Afrika (24%) dan

Pasifik Barat (17%). Meskipun demikian, secara keseluruhan penurunan insidensi global hanya mencapai 8,3% sejak 2015, masih jauh dari target End TB Strategy WHO untuk menurunkan 50% insidensi dan 75% angka kematian pada tahun 2025. Dua wilayah yang menunjukkan kemajuan paling signifikan adalah Afrika (penurunan 24%) dan Eropa (penurunan 27%). Kondisi tersebut menunjukkan bahwa TBC tetap menjadi tantangan utama kesehatan masyarakat, terutama di negara berkembang dengan beban sosial ekonomi tinggi. Upaya pengendalian memerlukan strategi yang komprehensif yang mencakup deteksi dini, peningkatan cakupan terapi, serta penguatan sistem kesehatan dan sosial guna mencapai eliminasi TBC secara global sesuai target WHO tahun 2030 (WHO, 2024).

2.1.4 Patofisiologi

Mekanisme Gejala dan Komplikasi TB (Luies & Preez, 2020).



Gambar 2.1 Mekanisme Gejala dan Komplikasi TB

Dari gambar tersebut menunjukkan anatomi paru paru dan patofisiologi infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Setelah *M. tuberculosis* terhirup, basil mencapai alveoli paru (1) dan dikenali oleh makrofag yang kemudian memicu respon imun tubuh melalui perekrutan berbagai sel imun ke lokasi infeksi (2). Respons imun ini selanjutnya menyebabkan terbentuknya granuloma, yaitu kumpulan sel imun yang berfungsi membatasi penyebaran bakteri (3). Pada sebagian besar kasus, granuloma mampu mengendalikan infeksi sehingga bakteri tetap berada dalam keadaan laten tanpa menimbulkan gejala klinis (4a). Namun, apabila terjadi penurunan sistem kekebalan tubuh, granuloma dapat mengalami kerusakan sehingga bakteri kembali aktif berkembang biak dan menyebabkan tuberkulosis aktif yang bersifat simptomatik serta berpotensi menularkan penyakit kepada individu lain (4b) (Luies & Preez, 2020).

2.2 Manifestasi Klinis

2.2.1 Gejala Klinis

Gejala klinis tuberkulosis dibagi menjadi dua golongan, yaitu gejala lokal dengan gejala sistemik. Bila organ yang terkena adalah paru maka disebut sebagai gejala lokal, yaitu gejala respiratorik (gejala lokal sesuai organ yang terlibat). Gejala sistemik adalah gejala yang dirasakan diseluruh tubuh dan tidak spesifik pada satu organ. Gejala tuberkulosis antara lain adalah gejala respiratorik dengan adanya tanda batuk-batuk selama dua minggu atau lebih, batuk berdahak, sesak nafas dan nyeri dada. Gejala respiratorik sangat bervariasi, dari mulai tidak ada gejala sampai gejala yang cukup berat bergantung dari luas lesi. Kadang pasien terdiagnosa pada saat medical chek up. Bila bronkus belum terlibat dalam proses penyakit, maka pasien mungkin tidak ada gejala batuk. Sedangkan untuk gejala sistemik memiliki tanda-tanda khusus, seperti demam, malaise, anoreksia, keringat malam dan berat badan menurun. Pada tuberkulosis ekstra paru, gejala yang timbul tergantung dari organ yang terlibat, misalnya pada limfadenitis tuberkulosa akan terjadi pembesaran

yang lambat dan tidak nyeri dari kelenjar getah bening, pada meningitis tuberkulosa akan terlihat gejala meningitis, sementara pada pleuritis tuberkulosa terdapat gejala sesak nafas dan kadang nyeri dada pada sisi yang rongga pleuranya terdapat cairan (Masrifah et al., 2018). Gejala klinis TB paru tergantung pada lokasi, sehingga dapat menunjukkan manifestasi klinis sebagai berikut (Kemenkes RI, 2020):

- 1) Batuk > 2 minggu
- 2) Batuk berdahak
- 3) Batuk berdahak dapat bercampur darah
- 4) Dapat disertai nyeri dada
- 5) Sesak napas

Dengan gejala lain meliputi:

- a. Malaise
- b. Penurunan berat badan
- c. Menurunnya nafsu makan
- d. Menggigil
- e. Demam
- f. Berkeringat di malam hari

Selain batuk, pasien sering mengalami penurunan berat badan secara signifikan dalam beberapa minggu hingga bulan. Kondisi ini terjadi akibat gangguan metabolisme dan berkurangnya nafsu makan karena peradangan kronik yang ditimbulkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis*. Penurunan berat badan sering disertai rasa lemah, mudah lelah, dan kehilangan energi, yang dapat memengaruhi aktivitas sehari-hari pasien (Kasni et al., 2024). Keringat malam adalah gejala khas lainnya yang dialami pasien TB paru. Pasien sering mengeluhkan pakaian atau sprei yang basah saat tidur malam. Gejala ini berhubungan dengan aktivitas imun yang meningkat dan respon inflamasi tubuh terhadap infeksi bakteri (Masrifah et al., 2018).

Pemahaman terhadap gejala klinis TB paru penting, karena deteksi dini dapat meningkatkan efektivitas pengobatan OAT (RHZE) dan menurunkan risiko komplikasi serta penularan penyakit. Efek samping

obat juga dapat memengaruhi persepsi pasien terhadap gejala, sehingga edukasi yang tepat sangat penting (Akhmad Rokiban & Kiky Maykasari, 2024).

2.2.2 Paparan

Paparan terhadap *Mycobacterium tuberculosis* merupakan faktor utama yang memicu infeksi TB paru. Paparan dapat terjadi melalui kontak langsung atau tidak langsung dengan penderita TB aktif. Intensitas paparan, durasi, dan kondisi ventilasi ruangan sangat memengaruhi risiko penularan (Kinanti & Rahmawaty, 2024).

Keluarga atau anggota rumah tangga yang tinggal serumah dengan pasien TB aktif memiliki risiko tinggi terinfeksi karena paparan berulang terhadap droplet yang mengandung bakteri. Kondisi ini diperparah jika ruang tinggal sempit dan ventilasi buruk, sehingga droplet lebih mudah menetap di udara. Pekerja kesehatan juga termasuk kelompok berisiko tinggi karena sering melakukan kontak dengan pasien TB aktif. Meskipun menggunakan alat pelindung diri, paparan tetap dapat terjadi terutama jika prosedur medis menghasilkan aerosol seperti bronkoskopi atau pengambilan dahak (Kasni et al., 2024).

Faktor sosial-ekonomi juga memengaruhi paparan. Individu dengan akses terbatas ke fasilitas kesehatan atau tinggal di lingkungan dengan prevalensi TB tinggi memiliki risiko paparan lebih besar. Paparan berulang dan tidak terkontrol dapat menyebabkan infeksi laten yang kemudian berkembang menjadi TB aktif jika kondisi imun menurun. Hal ini menunjukkan pentingnya strategi pencegahan, termasuk edukasi, deteksi dini, dan pengobatan TB aktif untuk memutus rantai penularan. Selain itu, paparan juga dapat memengaruhi perjalanan klinis TB. Pasien yang mengalami paparan intens cenderung memiliki beban kuman yang lebih tinggi, sehingga gejala klinis muncul lebih cepat dan pengobatan OAT perlu dilakukan dengan pengawasan ketat untuk mencegah resistensi obat (Vellia et al., 2024). Pemantauan paparan dan edukasi keluarga pasien TB menjadi langkah penting untuk menurunkan risiko infeksi sekunder. Pendekatan ini juga mendukung keberhasilan

pengobatan dan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap OAT (Rokiban & Maykasari, 2024).

2.2.3 Cara Penularan

TB paru menular terutama melalui droplet kecil yang dilepaskan saat pasien aktif batuk, bersin, atau berbicara. Droplet ini dapat mengandung *M. tuberculosis* dalam jumlah cukup untuk menimbulkan infeksi pada individu yang rentan, partikel droplet TB yang sangat kecil dapat tetap berada di udara selama beberapa jam, terutama di ruang tertutup dengan ventilasi buruk. Hal ini menjadikan penularan TB lebih mudah di lingkungan yang padat dan kurang sirkulasi udara (Kinanti & Rahmawaty, 2024).

Kontak langsung dengan penderita TB aktif, misalnya saat merawat pasien di rumah, merupakan jalur penularan utama. Anak-anak dan orang tua yang memiliki sistem imun lemah memiliki risiko tinggi terinfeksi melalui kontak ini. Selain itu, penularan dapat terjadi di fasilitas kesehatan jika prosedur medis menghasilkan aerosol. Penggunaan masker, ventilasi memadai, dan prosedur sterilisasi menjadi strategi penting untuk mencegah penularan di tempat ini (Masrifah et al., 2018). Faktor durasi dan intensitas paparan berperan besar dalam penularan. Paparan singkat pada pasien TB aktif dengan jumlah droplet rendah memiliki risiko infeksi lebih kecil dibandingkan paparan lama di ruang tertutup dengan pasien yang sering batuk (Kasni et al., 2024).

Orang yang sudah terinfeksi TB laten dapat menjadi sumber penularan kembali jika mengalami reaktivasi TB aktif, terutama jika kepatuhan terhadap pengobatan OAT rendah atau terjadi resistensi obat (Vellia et al., 2024). Pemahaman cara penularan ini penting untuk strategi pencegahan TB, termasuk isolasi pasien, penggunaan masker, ventilasi yang baik, serta edukasi keluarga dan masyarakat agar penularan dapat dikurangi secara signifikan.

2.3 Klasifikasi Tuberkulosis

Penyakit TB paling sering menyerang jaringan parenkim paru (tidak termasuk pleura) disebut TB Paru, sedangkan yang menyerang organ lain disebut TB ekstra paru. Berdasarkan pada hasil pemeriksaan pada kasus TB menurut (Kemenkes RI, 2020) dapat dibedakan menjadi beberapa kriteria yaitu:

2.3.1 Pasien Yang Terduga Terkonfirmasi *M. tuberculosis*

Pasien dengan hasil pemeriksaan bakteriologi positif sputum, cairan tubuh, atau jaringan melalui mikroskopis, TCM TB, atau biakan, termasuk:

- 1) TB paru BTA positif
- 2) TB paru biakan *M. tuberculosis* positif
- 3) TB paru dengan tes cepat *M. TB* positif
- 4) TB ekstra paru dengan hasil bakteriologi positif
- 5) TB anak yang terkonfirmasi bakteriologis

Pasien yang tidak terkonfirmasi bakteriologis, tetapi dokter menilai sebagai TB aktif dan memutuskan terapi OAT. Termasuk:

- a. TB paru BTA negatif dengan foto toraks mendukung TB
- b. TB paru BTA negatif dengan tidak membaik setelah antibiotik non-OAT dan memiliki faktor risiko TB
- c. TB ekstra paru yang didiagnosis klinis/lab/histopatologi tanpa bukti bakteriologi
- d. TB anak berdasarkan sistem skoring

Jika pasien yang awalnya diagnosis klinis kemudian positif bakteriologi, maka harus diklasifikasi ulang sebagai TB terkonfirmasi. Diagnosis hanya boleh digunakan pada kondisi tertentu untuk mencegah overdiagnosis yaitu pada gejala dan kondisi klinis yang sangat mengarah pada TB dan kondisi membutuhkan pengobatan segera seperti meningitis TB, TB milier, TB perikarditis, TB adrenal, dan pasien dengan HIV positif

2.3.2 Berdasarkan Lokasi Anatomi

- 1) TB paru adalah kasus TB yang melibatkan parenkim paru atau trakeobronkial. TB milier diklasifikasikan sebagai TB paru karena terdapat lesi di paru. Pasien yang mengalami TB paru dan ekstra paru harus diklasifikasikan sebagai kasus TB paru.
- 2) TB ekstra paru adalah kasus TB yang melibatkan organ di luar parenkim paru seperti pleura, kelenjar getah bening, abdomen, saluran genitorurinaria, kulit, sendi dan tulang, selaput otak. Kasus TB ekstra paru dapat ditegakkan secara klinis atau histologis setelah diupayakan semaksimal mungkin dengan konfirmasi bakteriologis.

2.3.3 Berdasarkan Riwayat Pengobatan

Klasifikasi TB berdasarkan riwayat pengobatan sangat penting untuk mengidentifikasi risiko resistensi obat dan kemungkinan efek samping yang memengaruhi kepatuhan pasien. Pasien TB dapat diklasifikasikan menjadi:

- 1) Kasus baru adalah pasien yang belum pernah mengonsumsi OAT sebelumnya, atau pernah minum OAT tetapi kurang dari 1 bulan (kurang dari 28 dosis bila memakai obat program).
- 2) Kasus dengan riwayat pengobatan adalah pasien yang sudah pernah menjalani terapi OAT selama 1 bulan atau lebih (lebih dari 28 dosis). Kelompok ini masih dibagi lagi berdasarkan hasil pengobatan terakhir.
- 3) Kasus kambuh (relaps) yaitu pasien yang sebelumnya pernah dinyatakan sembuh atau menyelesaikan pengobatan OAT, namun sekarang mengalami episode TB lagi, baik karena penyakitnya aktif kembali maupun karena infeksi baru.
- 4) Kasus pengobatan setelah gagal adalah pasien yang pernah menjalani pengobatan TB namun pada akhir terapi dinyatakan gagal.

- 5) Kasus setelah loss to follow-up yaitu pasien yang pernah minum OAT setidaknya 1 bulan, kemudian berhenti berobat selama lebih dari 2 bulan berturut-turut sehingga tercatat sebagai putus berobat.
- 6) Kasus lain-lain adalah pasien yang pernah menjalani pengobatan OAT, tetapi hasil akhir pengobatannya tidak jelas atau tidak pernah dicatat.
- 7) Kasus dengan riwayat pengobatan tidak diketahui adalah pasien yang tidak memiliki informasi riwayat pengobatan sebelumnya sehingga tidak bisa dimasukkan ke kategori mana pun di atas.

2.4 Diagnosa Penyakit TB

Diagnosis tuberkulosis (TB) menurut pedoman ATS/CDC/IDSA tahun 2017 dilakukan melalui pendekatan klinis, radiologis, dan pemeriksaan laboratorium. Pada TB paru, seluruh pasien suspek TB dianjurkan menjalani pemeriksaan mikroskopis apusan dahak (AFB smear), meskipun hasil positif tidak selalu memastikan TB dan hasil negatif tidak menyingkirkan penyakit. Oleh karena itu, pemeriksaan kultur *Mycobacterium tuberculosis* tetap menjadi standar baku emas (gold standard) karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas tertinggi, serta direkomendasikan dilakukan pada media cair dan padat untuk semua spesimen respiratori. Selain itu, tes amplifikasi asam nukleat (NAAT) dianjurkan pada spesimen dahak pertama, di mana hasil NAAT positif pada AFB positif memperkuat diagnosis TB, sedangkan NAAT positif pada AFB negatif dianggap sebagai bukti presumtif TB sebaliknya, NAAT negatif tidak dapat menyingkirkan TB sehingga tetap memerlukan interpretasi klinis dan pemeriksaan penunjang lain. Pada pasien yang tidak dapat menghasilkan sputum spontan, induksi sputum direkomendasikan, sedangkan bronkoskopi dilakukan bila induksi sputum tidak berhasil atau diperlukan evaluasi diagnosis banding (Lewinsohn et al., 2017).

Berdasarkan pedoman nasional pelayanan kedokteran 2020 Di Indonesia sendiri menggunakan metode yang sesuai dengan rekomendasi WHO yaitu;

- 1) Metode konvensional uji kepekaan obat

Biakan *M. tuberculosis* dilakukan pada media padat (Lowenstein-Jensen/LJ atau Ogawa) dan media cair MGIT. Media cair memberikan

hasil lebih cepat (± 2 minggu) dibanding media padat yang memerlukan 28–42 hari.

2) Metode cepat uji kepekaan obat (uji diagnostik molekular cepat)

Pemeriksaan molekular merupakan metode tercepat untuk mendeteksi DNA M.TB yang saat ini merupakan metode pemeriksaan tercepat yang ada di Indonesia yang membedakannya dari NTM, serta mendeteksi mutasi gen resistensi OAT lini 1 dan 2. WHO merekomendasikan Xpert MTB/RIF untuk deteksi resistensi rifampisin dan *second line line probe assay* (SL-LPA) untuk resistensi OAT lini 2 (fluorokuinolon dan obat injeksi). Metode sekuensing dapat mendeteksi resistensi lain, namun belum digunakan rutin. WHO merekomendasikan TCM dan LPA dapat dilakukan langsung dari sputum.

Pemeriksaan TCM mampu mendeteksi M. tuberculosis dan gen resistensi rifampisin (*rpoB*) dari sputum dalam waktu ± 2 jam. Namun, biakan dan uji kepekaan OAT konvensional tetap menjadi baku emas untuk konfirmasi diagnosis definitif TB, terutama pada pasien BTA negatif serta untuk mendeteksi resistensi OAT selain rifampisin. Apabila sputum tidak dapat diperoleh secara spontan, dapat dilakukan induksi sputum atau prosedur invasif seperti bronkoskopi atau torakoskopi. Pemeriksaan tambahan pada semua pasien TB meliputi tes HIV dan gula darah, sedangkan pemeriksaan lain seperti fungsi hati dan ginjal dilakukan sesuai indikasi klinis (Kemenkes RI, 2020).

2.2 Tuberkulosis Paru Sensitif Obat

Tuberkulosis paru sensitif obat (TB SO) adalah penyakit infeksi paru yang disebabkan oleh mycobacterium tuberculosis yang masih peka terhadap obat anti tuberkulosis, khususnya OAT lini pertama seperti rifampisin dan isoniazid. Kondisi ini menunjukkan bahwa kuman TB belum mengalami resistensi terhadap obat-obatan utama, sehingga standar masih efektif untuk diberikan.

Maka dari itu TB SO merujuk pada kasus TB paru yang masih responsif terhadap pengobatan standar sesuai dengan pedoman kementerian kesehatan RI. Penatalaksanaan dilakukan melalui pemberian OAT secara teratur dan terawasi

untuk mencapai kesembuhan, mencegah penularan, serta menghindari terjadinya resistensi obat di kemudian hari

2.5 Pengobatan TB

2.5.1 Pengobatan Tahap awal (Intensif)

Pengobatan tahap awal diberikan pada pasien setiap hari. Kombinasi obat pada tahap ini bertujuan untuk secepatnya dapat menurunkan jumlah bakteri dalam tubuh pasien serta mengurangi dampak dari sebagian kecil bakteri yang mungkin sudah resisten sebelum mulai terapi. Untuk semua pasien baru pengobatan tahap awal harus berlangsung selama 2 bulan. Biasanya jika pasien minum obat secara teratur dan tidak ada komplikasi maka tingkat penularan penyakit akan menurun drastis setelah 2 minggu pertama pengobatan.

Dosis OAT pada paduan standar jangka pendek dosis obat berdasarkan pengelompokan berat badan menurut (KEMENKES, 2025) dapat dilihat pada tabel berikut:

Table 2.1 Dosis OAT berdasarkan berat badan

Panduan	OAT	Dosis berdasarkan BB	Sediaan (mg)	Bentuk sediaan	25	30	35	50	65- 80 kg
					<30 kg	<35 kg	<50 kg	<65 kg	>80 kg
Tablet									
6 bulan (2RHZE/4HR)*	KDT (RHZE)		75/150 /400 /275	KDT	2	3	4	4	5
	KDT (HR)		75/150	KDT	2	3	4	4	5
	Isoniazid	4-6 mg/kg	300	Lepas an	0.5	1	1	1	1.25
	rifampisin	8-12 mg/kg	300	Lepas an	1	1.5	2	2	2.5
	pirazinamid	20-30 mg/kg	400	Lepas an	2	3	4	4	5
	Pirazinamid	20-30 mg/kg	500	Lepas an	1.5	2.5	3	3	4
	ethambutol	15-25 mg/kg	400	Lepas an	1.5	2	3	3	4

Keterangan:

1 minggu pengobatan = 7 hari

1 bulan pengobatan = 28 hari

*) Diberikan sesuai dengan ketersediaan logistik di Program Penanggulangan TB Nasional

2.2.2 Pengobatan Tahap Lanjutan

Tujuan dari pengobatan tahap lanjutan adalah untuk membunuh sisa-sisa bakteri/kuman yang masih ada di dalam tubuh, khususnya bakteri persisten yang masih terdapat dalam tubuh sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Durasi pada tahap lanjutan yaitu selama 4 bulan. Pada fase lanjutan seharusnya obat diberikan juga setiap hari.

Pasien berusia di atas 60 tahun tidak dapat mentoleransi lebih dari 500-700 mg perhari, beberapa pedoman merekomendasikan dosis 10 mg/kg BB pada pasien kelompok usia ini. Pasien dengan berat badan di bawah 50 kg tidak dapat mentoleransi dosis lebih dari 500-750 mg perhari.

Pengobatan TB paru dewasa mengikuti pedoman nasional dan internasional dengan OAT (RHZE). Fase intensif selama 2 bulan menggunakan Rifampisin, Isoniazid, Pyrazinamide, dan Ethambutol, kemudian dilanjutkan dengan fase lanjutan selama 4 bulan menggunakan Rifampisin dan Isoniazid. Penelitian di Puskesmas Poasia Kendari menunjukkan rasionalitas penggunaan OAT KDT cukup baik, dengan kepatuhan pasien yang relatif tinggi, dosis yang sesuai, dan lama terapi yang sesuai pedoman (Kasni et al., 2024)

Manajemen pengobatan TB tidak hanya berupa pemberian obat, tetapi juga melibatkan edukasi pasien, pemantauan efek samping, dan strategi untuk mempertahankan kepatuhan, seperti Directly Observed Therapy (DOTS). Evaluasi berkala melalui rekam medis membantu menilai hasil terapi, mendeteksi pasien yang berisiko gagal terapi, serta menyesuaikan intervensi jika diperlukan.

2.3 Farmakovigilans

2.3.2 Definisi Farmakovigilans

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), farmakovigilans mengarah pada ilmu atau kegiatan yang mengidentifikasi, mengevaluasi, mengevaluasi, memahami dan menghindari dampak negatif dari obat atau potensi yang mencakup beberapa komponen seperti kesalahan pengobatan, obat palsu, dan tidak berlisensi, kurangnya efikasi, interaksi obat dan peresepan obat yang tidak rasional.

2.3.3 Klasifikasi Farmakovigilans

Kejadian Definisi untuk istilah kejadian tidak diinginkan, efek samping obat, dan efek samping obat yang tidak terduga telah disetujui oleh lebih dari 30 *Collaborating Centers of WHO International Drug Monitoring Centre* (BPOM, 2020).

a. Kejadian Tidak diinginkan (KTD)/*Adverse Event* (AE)

Kejadian Tidak Diinginkan adalah segala kejadian medis yang tidak diinginkan yang terjadi selama terapi menggunakan obat tetapi belum tentu disebabkan oleh obat tersebut.

b. Efek Samping Obat (ESO)/(*Adverse Drug Reaction*/ADR)

Efek Samping Obat (ESO) adalah respons merugikan dan tidak diinginkan yang terjadi pada penggunaan obat dengan dosis normal, di mana terdapat kemungkinan hubungan sebab akibat antara obat dan kejadian tersebut. ESO sering disalahartikan sebagai Kejadian Tidak Diinginkan (KTD), padahal ESO merupakan bagian dari KTD yang secara langsung berkaitan dengan efek fisiologis obat. Perbedaan utama keduanya adalah ESO terjadi pada dosis terapi normal dan diduga memiliki hubungan kausal dengan obat, sedangkan KTD tidak selalu berkaitan dengan efek obat dan dapat disebabkan oleh faktor lain, termasuk kesalahan pengobatan.

c. Reaksi Obat yang Tidak Diharapkan yang Tidak Diduga atau *Unexpected Adverse Drug Reaction*

Kejadian tidak diinginkan dapat terjadi jika diduga terkait dengan obat (efek samping obat), dimana dapat memberikan perubahan signifikan pada obat yang telah dikembangkan (misalnya, perubahan dalam dosis, populasi, pemantauan yang diperlukan, bentuk persetujuan). Hal ini terutama berlaku untuk reaksi yang paling parah mengancam jiwa.

2.4 Potensi Kejadian Efek Samping OAT Pada Pasien TB Paru

OAT (RHZE) memiliki berbagai efek samping yang harus diperhatikan. Dilihat dari tabel berdasarkan gejala untuk mengobati efek samping dari OAT menurut (Kemenkes RI, 2020). Pemahaman tentang efek samping sangat penting karena berdampak pada kepatuhan pasien dan keberhasilan terapi (Vellia et al., 2024).

Table 2.2 Berdasarkan gejala untuk mengobati efek samping dari OAT

Efek Samping	Kemungkinan Obat Penyebab	Pengobatan
Ruam kulit dengan atau tanpa gatal	Isoniazid, rifampisin, pirazinamid	Hentikan
Tuli	streptomisin	Hentikan streptomisin
Pusing vertigo nistagmus	Streptomisin	Hentikan streptomisin
Hepatitis	Streptomisin, isonisid, rifampisin, pirazinamid	Hentikan OAT
Gangguan penglihatan	Etambutol	Hentikan Etambutol
Syok, purpura, gagal ginjal akut (sering terjadi akibat gangguan imunologi)	rifampisin	Hentikan rifampisin
Oligouria	streptomisin	Hentikan streptomisin

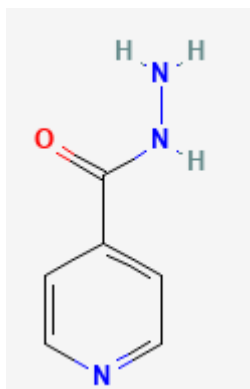
Efek Samping	Kemungkinan Obat Penyebab	Pengobatan
Ringan		Lanjutkan OAT dan cek dosis OAT
Anoreksia, mual, nyeri perut	Pirazinamid, rifampisi, isoniazid	Berikan obat dengan bantuan sedikit makanan atau menelan OAT sebelum tidur, dan sarankan untuk menelan pil secara lambat dengan sedikit air. Bila gejala menetap atau memburuk, atau muntah berkepanjangan atau terdapat tanda-tanda perdarahan, pertimbangkan kemungkinan ETD mayor dan rujuk ke dokter ahli segera
Nyeri sendi	Isoniazid	Aspirin atau obat anti inflamasi non-steroid, atau parasetamo
Rasa terbakar, kebas atau kesemutan di tangan dan kaki	Isoniazid	Piridoksin 50-75 mg/ hari
Rasa mengantuk	Isoniazid	Obat dapat diberikan sebelum tidur
Air kemih kemerahan	Rifampisin	Pastikan pasien diberitahukan sebelum mulai minum obat dan bila hal ini terjadi adalah normal

Efek Samping	Kemungkinan Obat Penyebab	Pengobatan
Sindrom flu (demam, menggigil, malaise, sakit kepla, nyeri tulang)	Pemberian rifampisin intermiten	Ubah pemberian rifampisin intermin menjadi setiap hari

2.4.2 Pemeriksaan SGOT dan SGPT

Pemeriksaan fungsi hati (SGOT/SGPT) dilakukan sebelum memulai pengobatan dan dipantau secara berkala, setiap minggu pada fase awal lalu dapat diperjarang bila stabil. Obat harus segera dihentikan bila kadar enzim hati meningkat ≥ 5 kali batas normal tanpa gejala, atau ≥ 3 kali batas normal bila disertai gejala atau ikterus. Setelah fungsi hati membaik, obat dapat diberikan kembali secara bertahap, dimulai dari obat yang paling sedikit bersifat hepatotoksik. fungsi hati menjadi bagian penting dalam pemantauan keamanan pengobatan (Kemenkes RI, 2025). Peningkatan kadar SGOT dan SGPT merupakan salah satu indikator adanya gangguan fungsi hati selama penggunaan obat antituberkulosis. Obat lini pertama seperti isoniazid, rifampisin, dan terutama pirazinamid diketahui memiliki potensi menyebabkan hepatotoksisitas melalui mekanisme kerusakan hepatoseluler. Efek ini umumnya terjadi melalui mekanisme idiosinkratik yang sulit diprediksi dan dapat menyebabkan kerusakan hati yang serius apabila tidak terdeteksi sejak dini. Di antara berbagai efek samping OAT, hepatotoksisitas menjadi perhatian utama karena hati berperan sebagai organ utama dalam metabolisme obat. Oleh karena itu, peningkatan kadar enzim hati pada sebagian pasien dalam penelitian ini perlu mendapat perhatian sebagai bagian dari kegiatan farmakovigilans untuk mendeteksi secara dini kemungkinan terjadinya reaksi obat yang tidak diinginkan (Rasyid et al., 2020).

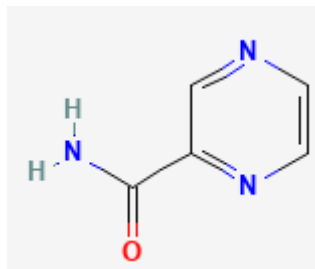
2.4.3 Isoniazid (INH)



Gambar 2.2 Struktur Isoniazid (NCBI, 2026)

Isoniazid adalah agen antimikobakteri proten yang menghambat pembentukan dinding sel TB dan digunakan dalam rejimen terapeutik dan profilaksis, dosis dewasa umumnya 300mg (5mg/kg) setiap hari hingga 900 mg (15 mg/kg) (Badrinath et al., 2024). Absorpsi cepat dan lengkap terjadi setelah pemberian oral atau intramuskular. Waktu puncak konsentrasi plasma adalah 1 hingga 2 jam, INH diserap oleh usus halus dan diangkut melalui sistem portal ke hati. INH didistribusikan dengan cepat ke seluruh jaringan tubuh, termasuk cairan serebrospinal. Ikatan protein plasma adalah 10% hingga 15%. Metabolisme INH melalui proses asetilasi oleh enzim NAT2 kemudian dapat diubah oleh enzim CYP2E1 menjadi senyawa yang berpotensi merusak hati. Namun tubuh memiliki enzim lain (GST) yang membantu menetralkan metabolit toksik tersebut sehingga lebih aman dan mudah dikeluarkan. Sebagian besar INH hasil metabolisme (75-95%) dikeluarkan melalui urin, dan sebagian ke air liur (Brown & Schult, 2024). Namun, Metabolit toksik isoniazid dapat merusak hepatosit sehingga menyebabkan peningkatan SGOT dan SGPT. Selain itu, isoniazid mengganggu metabolisme vitamin B6 (piridoksin) sehingga dapat menimbulkan neuropati perifer berupa kesemutan, baal, dan rasa terbakar pada tangan atau kaki (Mereskeviciene & Danila, 2025).

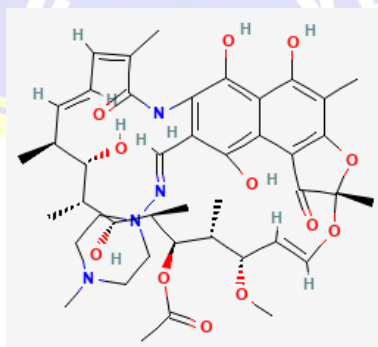
2.4.4 Pyrazinamide



Gambar 2.3 Struktur Pyrazinamide (NCBI, 2026a)

Pyrazinamide berpotensi meningkatkan kadar asam urat, sehingga pasien dapat mengalami nyeri sendi atau gejala mirip gout. Laporan penelitian dan praktik klinis menunjukkan nyeri sendi sebagai efek samping yang cukup umum. Pirazinamid diserap baik dari saluran cerna dan tersebar ke seluruh tubuh, dengan dosis oral 1 g menghasilkan konsentrasi plasma sekitar 45 µg/mL dalam 2 jam dan 10 µg/mL dalam 15 jam, Diekskresikan terutama oleh filtrasi glomerulus ginjal; konsentrasi urin adalah 50 hingga 100 µg/mL selama beberapa jam setelah dosis tunggal, dimetabolisme menjadi asam pirazinoat dan selanjutnya menjadi asam 5-hidroksipirazinoat (Rao et al., 1997). Akan tetapi metabolitnya dapat menyebabkan kerusakan hati dan meningkatkan kadar asam urat karena menghambat ekskresi asam urat di ginjal. Akibatnya dapat timbul hiperurisemia, nyeri sendi, mual, muntah, dan penurunan nafsu makan (Mereskeviciene & Danila, 2025).

2.4.5 Rifampisin

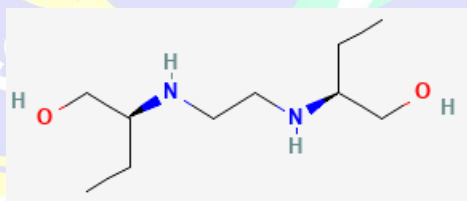


Gambar 2.4 Struktur Rifampisin (NCBI, 2026b)

Rifampisin adalah obat yang membunuh bakteri dengan cara menghambat proses pembentukan RNA, obat ini bekerja dengan

menghalangi enzim RNA polimerase, karena proses pembentukan RNA terhenti, bakteri tidak bisa memproduksi protein penting, sehingga akhirnya mati. Keunggulan rifampisin adalah obat ini khusus menargetkan enzim pada bakteri, dan tidak memengaruhi enzim serupa pada sel manusia, sehingga efek samping terhadap manusia lebih minimal. Selain itu, rifampisin bersifat bakterisida, yang mana benar-benar membunuh bakteri, baik yang berada di dalam sel maupun di luar sel, sehingga efektif untuk mengatasi infeksi seperti tuberkulosis. Rifampisin diserap cepat dari saluran cerna namun penyerapan menurun hingga 30% jika diberikan bersama makanan. Terdistribusi luas ke seluruh tubuh termasuk LCS Menginduksi enzim sitokrom P450 di hati sehingga meningkatkan pembentukan metabolit reaktif dan stres oksidatif yang dapat menyebabkan hepatotoksisitas. Rifampisin juga dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas, gangguan gastrointestinal, serta perubahan warna urin, keringat, dan air mata menjadi kemerahan-oranye, ini adalah efek normal dan tidak berbahaya. Dimetabolisme di hati melalui sirkulasi enterohepatik serta menginduksi berbagai enzim seperti CYP3A4. Akhirnya dieliminasi dengan waktu paruh 2–3 jam terutama melalui empedu dan feses serta sekitar 30% melalui urin (Taylor et al., 2023).

2.4.6 Ethambutol



Gambar 2.5 Struktur Etambutol (NCBI, 2026c)

Etambutol merupakan obat TB paru yang harus digunakan bersama obat lain bukan untuk terapi tunggal. Etambutol efektif melawan strain *Mycobacterium tuberculosis* tetapi kurang efektif melawan virus, jamur, atau bakteri lainnya. Etambutol dianggap sebagai obat bakteriostatik, yang mengganggu biosintesis arabinogalaktan di dinding sel, sehingga menghambat perkembangbiakan basil. Etambutol dapat

diberikan secara oral dan dalam bentuk tablet dengan dosis 400 dan 100 mg. Penyerapan ethambutol mencapai konsentrasi serum dalam 2-4 jam setelah diminum, dan tetap stabil bila di konsumsi setiap hari. Distribusi ethambutol dibidang luas dengan konsentrasi eritrosit dua kali lipat konsentrasi plasma. Dapat berdifusi dengan mudah masuk kedalam sel mikobakterium yang sedang tumbuh aktif, sehingga membantu efektifitas terapi. Etambutol dimetabolisme di tubuh menjadi zat antara aldehida dan asam dikarboksilat dikatalisis oleh enzim alkohol dehidrogenase. Sebagian besar obat dibuang melalui ginjal, sehingga pada pasien dengan gangguan ginjal dapat mengalami akumulasi obat yang signifikan karena proses pembuangannya terganggu (Lee et al., 2024). Etambutol dapat mengikat (mengelasi) ion logam seperti tembaga sehingga mengganggu fungsi mitokondria dan transport akson saraf optik. Hal ini dapat menyebabkan neuritis optik, gangguan penglihatan, penurunan ketajaman visual, dan gangguan persepsi warna merah-hijau (He et al., 2026)

2.5 Keaslian Penelitian

Table 2.3 State of the art

Penulis		Judul	Tahun	Metode Dan Hasil	Perbedaan Penelitian
Sri Ana Setianingsih; Delladari Mayefis; Helmi Arifin (Setianingsih, 2020)	Ana	Study of MDR-TB Treatment Pharmacovigilance in Outpatients at Embung Fatimah Hospital Batam City in 2020	2020	Metode: Penelitian non-eksperimental dengan rancangan deskriptif retrospektif. Data diambil dari rekam medis pasien, dengan teknik purposive sampling.	Waktu dan tempat penelitian

Penulis	Judul	Tahun	Metode Dan Hasil	Perbedaan Penelitian
			Hasil: Dari 24 pasien MDR-TB, mayoritas perempuan (62,5%) dan usia 26–45 tahun (54,2%). Efek samping obat yang paling sering dialami adalah mual dan muntah (100%), diikuti nyeri tempat suntikan (79,2%), nyeri sendi (79,2%), dan gangguan pendengaran (58,3%).	
Mirunalini Ravichandran, Manju Rajaram, Malathi Munusamy (Ravichandran et al., 2022)	Pharmacovigilance of Antitubercular Therapy in Tuberculosis	2022	Penelitian observasional pada 219 pasien tuberkulosis paru dan ekstra paru yang menerima OAT lini pertama dan lini kedua dan terdaftar dalam (NTEP) (Maret–Desember 2020).	Tempat dan waktu Penelitian serta metode penelitian yang digunakan

Penulis	Judul	Tahun	Metode Dan Hasil	Perbedaan Penelitian
			Data ESO dikumpulkan melalui kartu pengobatan, buku harian pasien, serta pemantauan selama follow-up. Analisis kausalitas menggunakan skala Naranjo dan tingkat keparahan menggunakan skala Hartwig– Siegel.	Hasil menunjukkan 92 pasien (42%) mengalami efek samping obat. Perempuan memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan laki-laki (OR 1,871; IK 95%: 1,066–3,284). Sistem gastrointestinal paling sering terdampak (39%),

Penulis	Judul	Tahun	Metode Dan Hasil	Perbedaan Penelitian
			diikuti sistem muskuloskeletal (24%) dan kulit (21%). Sebagian besar efek samping bersifat laten (60,9%), ringan hingga sedang (71,8%), dan termasuk kategori kausalitas “probable” (41,3%).	
Hesti Aulia Ananda, Darini Kurniawati, Risyda Komalia, Melviani (Ananda et al., 2023)	Studi Farmakovigilans Terapi Tuberkulosis Paru Pasien Rawat Jalan di RSUD Ulin Banjarmasin	2023	Penelitian observasional deskriptif dengan desain cross-sectional pada 62 pasien TB paru rawat jalan di Poliklinik TB- DOTS RSUD Ulin Banjarmasin menggunakan kuesioner Algoritma Naranjo. Hasil menunjukkan 61 dari 62 pasien	Tempat dan waktu Penelitian serta metode penelitian yang digunakan

Penulis	Judul	Tahun	Metode Dan Hasil	Perbedaan Penelitian
			mengalami efek samping dengan efek samping terbanyak perubahan warna urin (40,32%), sakit kepala (14,51%), ruam kulit (12,90%), nyeri sendi dan mual (masing-masing 11,30%), serta gangguan penglihatan (8,06%). Klasifikasi kausalitas Naranjo menunjukkan definite 43,5%, probable 41,9%, possible 12,9%, dan doubtful 1,7%.	
Surya Amal, Himyatul Hidayah, Anton Cahyadi	Studi Farmakovigilans terhadap ADRs Obat Antituberkulosis	2020	Studi observasional deskriptif-analitik prospektif pada 60 pasien TB paru	Tempat dan waktu Penelitian serta metode

Penulis	Judul	Tahun	Metode Dan Hasil	Perbedaan Penelitian
(Amal et al., 2020)	pada Pasien TB Paru di Rumah Sakit 'X' Karawang		dewasa pengguna OAT primer. ADR paling sering adalah perubahan warna urin, nyeri sendi, penurunan nafsu makan, mual, dan pusing, dengan kausalitas probable berdasarkan algoritma Naranjo.	penelitian yang digunakan

