**REFERAT**

**HUBUNGAN TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK TERHADAP**

**PENYAKIT TUBERKULOSIS**



Pembimbing:  
Mayor Laut (K/W) dr Titut H., M.Kes

Penyusun :  
Michael Phratama Nugraha 2015.04.2.0098

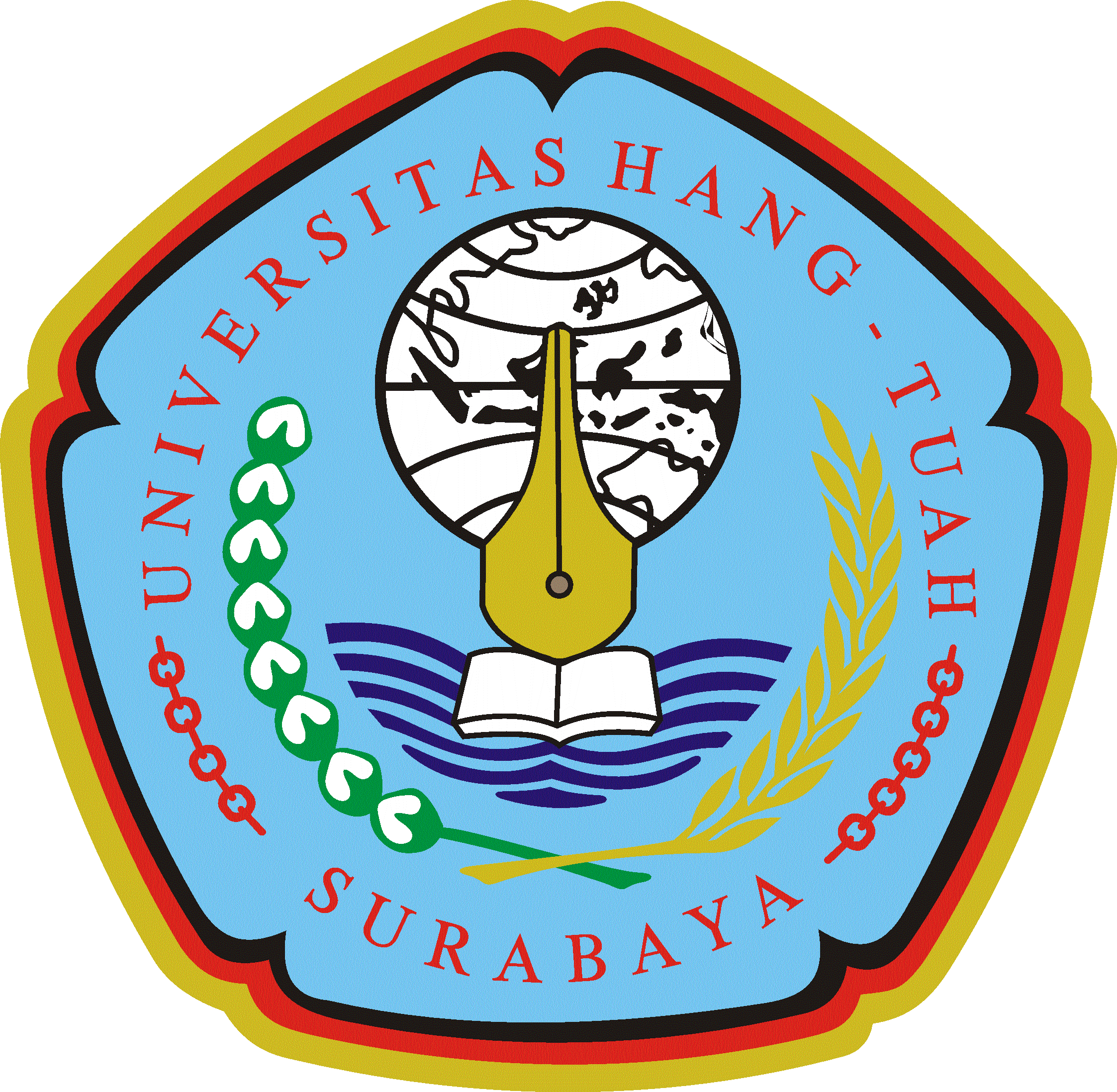
Michele Gondokesumo 2015.04.2.0100

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HANG TUAH**

**RSAL DR.RAMELAN SURABAYA**

**2015**

# **LEMBAR PENGESAHAN**



Judul referat “Pengaruh Terapi Hiperbarik Oksigen Terhadap Penyakit Tuberkulosis” telah diperiksa dan disetujui sebagai salah satu tugas baca dalam rangka menyelesaikan studi kepaniteraan Dokter Muda di bagian LAKESLA.

Mengetahui,

Pembimbing

# **KATA PENGANTAR**

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkah dan rahmatNya, kami bisa menyelesaikan referat dengan topik “Potensi Terapi Hiperbarik Oksigen pada Nefropati Diabetik” dengan lancar. Referat ini disusun sebagai salah satu tugas wajib untuk menyelesaikan kepaniteraan klinik di bagian LAKESLA RSAL dr. RAMELAN Surabaya, dengan harapan dapat dijadikan sebagai tambahan ilmu yang bermanfaat bagi pengetahuan penulis maupun pembaca.

Dalam penulisan dan penyusunan referat ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak, untuk itu kami mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr.Djati Widodo, M.Kes dan dr.Titut , M.Kes
2. Para dokter di bagian LAKESLA RSAL dr. RAMELAN Surabaya.
3. Para perawat dan pegawai di LAKESLA RSAL dr. RAMELAN Surabaya.

Kami menyadari bahwa referat yang kami susun ini masih jauh dari kesempurnaan, maka saran dan kritik yang membangun dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga referat ini dapat memberi manfaat.

Surabaya, Agustus 2015

Penyusun

**DAFTAR ISI**

[**LEMBAR PENGESAHAN** i](#_Toc427188257)

[**KATA PENGANTAR** ii](#_Toc427188258)

[**DAFTAR ISI** iii](#_Toc427188259)

[**Bab 1 PENDAHULUAN** 1](#_Toc427188260)

[**1.1.** **Latar Belakang** 1](#_Toc427188262)

[**Bab 2 TINJAUAN PUSTAKA** 3](#_Toc427188263)

[**2.1.** **Tuberkulosis** 3](#_Toc427188265)

[**2.1.1.** **Definisi** 3](#_Toc427188266)

[**2.1.2.** **Etiologi** 3](#_Toc427188267)

[***2.1.3.*** ***Mycobacterium tuberculosis*** 3](#_Toc427188268)

[**2.1.4.** **Penularan** 5](#_Toc427188269)

[**2.1.5.** **Patogenesis tuberkulosis primer dan *post*-primer** [4] 6](#_Toc427188270)

[**2.1.6.** **Patogenesis tuberkulosis paru** [4] 8](#_Toc427188271)

[**2.1.7.** **Tanda dan gejala** [4] 11](#_Toc427188272)

[**2.1.8.** **Manifestasi klinis** [2] 11](#_Toc427188273)

[**2.1.9.** **Diagnosa klinis** 11](#_Toc427188274)

[**2.1.10.** **Penatalaksanaan** [4] 13](#_Toc427188275)

[**2.2.** **Terapi Oksigen Hiperbarik** 14](#_Toc427188276)

[**2.2.1.** **Definisi** 14](#_Toc427188277)

[**2.2.2.** **Fisiologi terapi oksigen hiperbarik** [8] 14](#_Toc427188278)

[**2.2.3.** **Dasar pengobatan hiperbarik** 17](#_Toc427188279)

[**2.2.4.** **Indikasi terapi oksigen hiperbarik** 17](#_Toc427188280)

[**2.2.5.** **Kontraindikkasi terapi oksigen hiperbarik** 19](#_Toc427188281)

[**2.2.6.** **Komplikasi terapi oksigen hiperbarik** 20](#_Toc427188282)

[**2.2.7.** **Pelaksanaan terapi oksigen hiperbarik** 20](#_Toc427188283)

[**Bab 3 PERAN HBOT DALAM TERAPI TUBERKULOSIS** 22](#_Toc427188284)

[**Bab 4 KESIMPULAN** 25](#_Toc427188286)

[**DAFTAR PUSTAKA** 26](#_Toc427188288)

# **Bab 1**

# **PENDAHULUAN**

* 1. **Latar Belakang**

Tuberkulosis merupakan penyakit kedua terbanyak di dunia setelah HIV/AIDS yang mematikan akibat agen menular tunggal. Pada tahun 2013, sekitar 9 juta orang mengidap penyakit tuberkulosis dan 1,5 juta orang meninggal karenanya. Pada tahun 2010, Indonesia menpati urutan keempat dengan kasus tuberkulosis terbanyak setelah India, China dan Afrika selatan.[1]

Tuberkulosis adalah penyakit yang disebabkan oleh bakteri (*Mycobacterium tuberculosis*) yang kebanyakan menyerang paru dan terkadang organ lain dapat ikut terserang hampir sebanyak sepertiga dari kasus tuberkulosis.[2] Penyakit tuberkulosis dapat diobati dan disembuhkan dengan pengobatan yang tepat. Namun, seringkali penyakit ini terulang kembali akibat terjadinya reinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*.

Kesehatan hiperbarik adalah ilmu yang mempelajari tentang masalah-masalah kesehatan yang timbul akibat pemberian tekanan lebih dari 1 atmosfer (Atm) terhadap tubuh dan aplikasinya untuk pengobatan, dimana pemberian oksigen tekanan tinggi untuk pengobatan yang dilaksanakan dalam ruang udara bertekanan tinggi (RUBT).[3]

Kesehatan hiperbarik khususnya terapi oksigen hiperbarik di negara-negara maju telah berkembang dengan pesat. Terapi ini digunakan untuk menangani berbagai macam penyakit, baik penyakit akibat penyelaman maupun penyakit bukan penyelaman. Di Indonesia, kesehatan hiperbarik telah mulai dikembangkan oleh kesehatan TNI AL pada tahun 1960 dan terus berkembang sampai saat ini. Kesehatan TNI AL mempunyai ruang udara bertekanan tinggi (RUBT) di 4 lokasi, yaitu Tanjung Pinang, Jakarta, Surabaya dan Ambon. [3]

Terapi oksigen hiperbarik pada beberapa penyakit dapat sebagai terapi utama maupun terapi tambahan. Namun tidak boleh dilupakan, meskipun banyak keuntungan yang diperoleh penderita, cara ini juga mengandung resiko. Sebab itu, terapi oksigen hiperbarik harus dilaksanakan secara hati-hati sesuai dengan prosedur yang berlaku, sehingga mencapai hasil yang maksimal dengan resiko minimal. [3] Prinsip dari terapi oksigen hiperbarik ini adalah memberikan asupan oksigen tingkat tinggi agar kerja dari setiap sel yang ada di tubuh semakin baik dan optimal, diharapkan dapat membantu penyakit-penyakit yang tergolong berbahaya dan mengancam jiwa dengan fungsi dari oksigen tingkat tinggi tersebut dan dengan efek samping yang minimal termasuk untuk penyakit tuberkulosis.

# **Bab 2**

# **TINJAUAN PUSTAKA**

* 1. **Tuberkulosis**
     1. **Definisi**

Tuberkulosis merupakan infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis complex* (M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, M. microti, and M. canetti) yang terdiri dari patogen obligat. [6]Organisme ini disebut pula basil tahan asam.[4]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Spesies** | **Reservoar** | **Manifestasi Klinis yang Sering; Keterangan** |
| *M. tuberculosis* | Manusia | Tuberkulosis pulmonal dan diseminata; jutaan kasus di dunia setiap tahunnya |
| *M. bovis* | Manusia, sapi | Penyakit seperti TB; jarang terjadi di Amerika Utara; erat kaitannya dengan *M. tuberculosis* |
| *M. africanum* | Manusia, monyet | Biakan pulmonal; menyerupai *M. tuberculosis*; jarang |

(Brooks, G. F., Butel, J. S., Morse, S. A., 2004, *Jawetz, Melnick, & Adelberg Medical Microbiology*, 23rd Edition, McGraw-Hill Companies, Inc., San Fransisco.)

* + 1. **Etiologi**

*Mycobacterium tuberculosis*

* + 1. ***Mycobacterium tuberculosis***

Mikobakteria termasuk kedalam keluarga Mycobacteriaceae dan ordo Actinomycetales. Spesies patogenik merujuk pada kompleks M.tuberculosis, agen yang paling umum dan penting dari penyakit manusia adalah M. tuberculosis.[2]

Mikobakterium adalah bakteri berbentuk batang aerob yang tidak membentuk spora. Meskipun bakteri ini tidak terwarnai dengan mudah, sekali terwarnai, bakteri ini akan menahan warnanya walaupun diberikan asam atau alkohol dan oleh sebab itu, disebut basil “tahan asam”.[5]

Pada jaringan, basil tuberculosis adalah bakteri batang tipis lurus berukuran sekitar 0,4 x 3 mikrometer. Pada medium artifisial, bentuk koloid dan filamen terlihat dengan bentuk morfologi yang bervariasi dari satu spesies ke spesies lainnya. Mikobakterium tidak dapat diklasifikasikan menjadi gram-positif atau gram-negatif. [5]

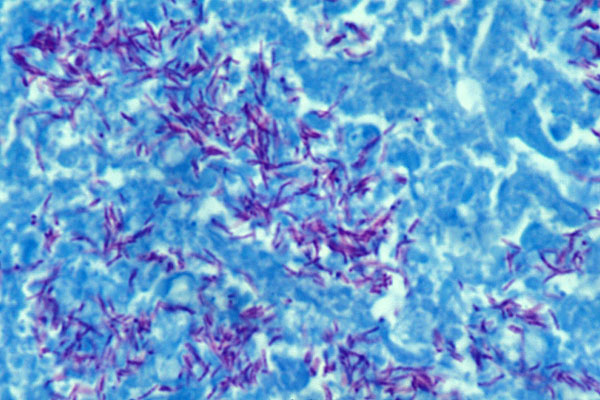
Mikobakterium adalah aerob obligat dan mendapatkan energi dari oksidasi banyak komponen karbon sederhana. Peningkatan tekanan CO2 mendukung pertumbuhan. Aktivitas biokimia tidak khas, dan laju pertumbuhannya lebih lambat daripada kebanyakan bakteri. Waktu replikasi basilus tuberculosis sekitar 18 jam. Kuman mati pada air mendidih dan mudah mati dengan sinar matahari ( 5 menit ), karena tidak tahan sinar ultraviolet. [5]

Fitur paling dahsyat dari TB adalah kemampuan penyakit ini untuk tetap laten selama dekade-dekade. Di mana kira-kira 95% pasien terinfeksi M. tuberculosis tidak berkembang menjadi penyakit akut setelah infeksi, tapi (mungkin semua) pasien tidak bisa mengeradikasi infeksi bahkan pada kondisi sistem imun yang normal.[6]

Tuberkulosis resisten obat didefinisikan sebagai tuberkulosis yang disebabkan oleh organisme resisten minimal isoniazid dan rifampin. Tuberkulosis resisten obat ini sulit diterapi dan umumnya perlu minimal 18-24 bulan terapi dengan obat-obatan lini kedua (umumnya kurang efektif, lebih toksik, lebih mahal); bedah disarankan untuk beberapa pasien [6].

Galur *M. tuberculosis* yang resisten terhadap obat individual muncul dari mutasi poin spontan pada genom mikobakterium, di mana terjadi pada rasio yang rendah tapi dapat diprediksi. Karena tidak ada resistensi silang diantara obat-obatan yang umum dipakai, kemungkinan galur tersebut resisten terhadap dua obat adalah kemungkinan dari resisten kedua obat, yang mana adalah rendah[2].

*M. tuberculosis* resisten multi-obat ( resisten terhadap rifampin dan isoniazid ) adalah masalah besar dan terus meningkat dalam pengobatan dan pengendalian tuberkulosis. Galur seperti itu, sering terjadi di daerah geografis tertentu ( misalnya, New York ) dan populasi tertentu ( rumah sakit dan penjara ). Pengobatan harus meliputi minimal tiga obat dan sebaiknya lebih dari tiga obat yang telah terbukti masih sensitive untuk organisme tersebut[5].



Gambar 1 : Tuberkulosis eksudatif pada pasien imunosupresif, mengandung BTA dalam jumlah besar dalam lesi (Ziehl-Neelsen).

[diambil dari : http://www.fujita-hu.ac.jp/~tsutsumi/case/case076.htm]

* + 1. **Penularan**

Penularan terjadi melalui udara (*airborne spreading)* dari *droplet* infeksi. Sumber infeksi adalah penderita TB paru yang membatukkan dahaknya, di mana pemeriksaan hapusan dahak umumnya ditemukan BTA positif.[4]

Mikobakterium dalam *droplet* berdiameter 1- 5 mikrometer terhirup dan mencapai alveoli. Penyakit disebabkan karena kehadiran dan proliferasi organisme virulen dan interaksinya dengan *host*.[5]

*M. tuberculosis* seringkali disebarkan dari seseorang dengan TB paru infeksius ke orang lain dengan *nuclei* yang teraerosolisasi dari batuk, bersin, berbicara.[2]

* + 1. **Patogenesis tuberkulosis primer dan *post*-primer** [4]

1. Tuberkulosis primer

Infeksi primer terjadi setelah seseorang menghirup mikobakterium tuberkulosis. Setelah melalui barrier mukosilier saluran nafas, basil TB akan mencapai alveoli. Kuman akan mengalami multiplikasi di paru, disebut focus Ghon. Melalui aliran limfe, basil mencapai kelenjar limfe hillus. Fokus Ghon dan limfadenopati hilus membentuk kompleks primer. Melalui kompleks primer basil dapat menyebar melalui pembuluh darah ke seluruh tubuh.

Respon imun seluler/hipersensitivitas tipe lambat terjadi 4-6 minggu setelah infeksi primer. Banyaknya basil TB serta kemampuan daya tahan tubuh host akan menentukan perjalanan penyakit selanjutnya. Pada kebanyakan kasus, respons imun tubuh dapat menghentikan multiplikasi kuman, sebagian kecil menjadi kuman dorman. Pada penderita dengan daya tahan tubuh yang buruk, respons imun tidak dapat menghentikan multiplikasi kuman sehingga akan menjadi sakit pada beberapa bulan kemudian. Sehingga kompleks primer akan mengalami salah satu hal sebagai berikut :

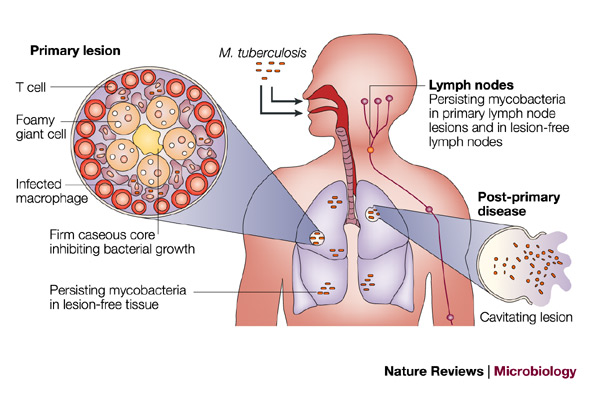
* Penderita akan sembuh dengan tidak meninggalkan cacat (restirution ad integrum).
* Sembuh dengan meninggalkan bekas (seperti sarang Ghon, firotik, perkapuran).
* Menyebar dengan cara : Perkontinuitatum ke jaringan sekitarnya, penyebaran paru bronkogen ke paru bersangkutan atau paru sebelahnya

1. Tuberkulosis *post*-primer

Terjadi setelah periode laten(beberapa bulan/tahun) setelah terjadi infeksi primer. Dapat terjadi karena reaktivasi atau reinfeksi. Reaktivasi terjadi akibat kuman dorman yang berada pada jaringan terinfeksi selama beberapa bulan/tahun setelah infeksi primer, mengalami multiplikasi. Hal ini dapat terjadi akibat daya tahan tubuh yang lemah. Reinfeksi diartikan adanya infeksi ulang pada seseorang yang sebelumnya pernah mengalami infeksi primer. TB post primer umumnya menyerang paru, tetapi dapat pula di tempat lain di seluruh tubuh umumnya pada usia dewasa. Karakteristik TB post primer adalah adanya kerusakan paru yang luas dengan kavitas, hapusan dahak BTA positif, pada lobus atas, umumnya tidak terdapat limfadenopati intratoraks.

Tuberculosis post primer dimulai dari sarang dini yang umumnya pada segmen apical lobus superior atau lobus inferior. Awalnya berbentuk sarang pneumonik kecil. Sarang ini dapat mengalami salah satu keadaan sbb :

* Diresorbsi dan sembuh dengan tidak meninggalkan cacat.
* Sarang meluas, tetap segera mengalami penyembuhan berupa jaringan fibrosis dan perkapuran. Sarang dapat aktif kembali membentuk jaringan keju dan bila dibatukkan menimbulkan kaviti.
* Sarang pneumonik meluas, membentuk jaringan keju, yang bila dibatukkan akan menimbulkan kaviti. Kaviti awalnya berdinding tipis kemudian tebal(kaviti sklerotik).
* Bentuk tuberkulosis post primer dapat sebagai tuberculosis paru dan ektra paru



Gambar 2 : TB primer dan TB Post Primer

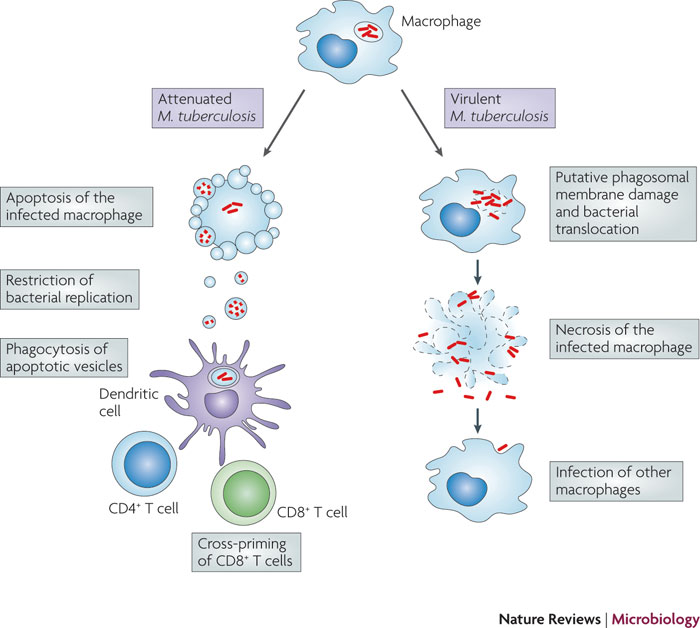
[Diambil dari : http://www.nature.com/nrmicro/journal/v1/n2/fig\_tab nrmicro749\_F1.html]

Studi dari jaringan individu yang terinfeksi asimptomatis menunjukan kelangsungan hidup MTB dalam lesi primer di paru, dan juga area paru tanpa lesi dan limfo nodi. Meskipun lesi primer dapat muncul di mana saja di paru, penyakit post-primer kebanyakan berkembang di daerah apeks.

* + 1. **Patogenesis tuberkulosis paru** [4]

Patogenesis dan manifestasi patologi tuberkulosis paru merupakan hasil respon imun seluler (*cell mediated immunity*) dan reaksi hipersensitiviti tipe lambat terhadap antigen kuman tuberkulosis. Perjalanan infeksi tuberkulosis terjadi melalui 5 tahap :

1. Tahap 1 : dimulai dari masuknya kuman tuberkulosis ke alveoli. Kuman akan difagositosis oleh makrofag alveolar dan umumnya dapat dihancurkan. Bila daya bunuh makrofag rendah, kuman tuberkulosis akan berproliferasi dalam sitoplasma dan menyebabkan lisis makrofag. Pada umumnya tahap ini tidak terjadi pertumbuhan kuman.
2. Tahap 2 : tahap simbiosis, kuman tumbuh secara logaritmik dalam non-activated macrophage yang gagal mendestruksi kuman tuberkulosis hingga makrofag hancur dan kuman tuberkulosis difagositosis oleh makrofag lain yang masuk ke tempat radang karena faktor kemotaksis komponen komplmen C5a dan monocyte chemoatractant protein (MPC-1). Lama kelamaan makin banyak makrofag dan kuman tuberkulosis yang berkumpul di tempat lesi.
3. Tahap 3 : terjadi nekrosis kaseosa, jumlah kuman tuberkulosis menetap karena pertumbuhannya dihambat oleh respon imun tubuh terhadap tuberculin-like antigen. Pada tahap ini delayed type of hypersensitivity (DTH) merupakan respon imun utama yang mampu menghancurkan makrofag yang berisi kuman. Respon ini terbentuk 4-8 minggu setelah infeksi. Dalam solid caseous center yang terbentuk, kuman ekstraseluler tidak dapat tumbuh, dikelilingi oleh non-activated macrophage. Pertumbuhan kuman TB secara logaritmik terhenti, namun respon imun DTH ini menyebabkan perluasan caseous center dan progresifitas penyakit. Kuman tuberkulosis masih dapat hidup dalam solid caseous necrosis tapi tidak dapat berkembang biak karena keadana anoksia, penurunan pH dan adanya inhibitory fatty acid. Pada keadaan dorman ini metabolism kuman minimal sehingga tidak sensitive terhadap terapi.
4. Tahap 4 : respon imun cell mediated immunity (CMI) memegang peran utama di mana CMI akan mengaktifkan makrofag sehingga mampu memfagositosis dan menghancurkan kuman. Activated macrophage menyelimuti tepi caseous necrosis untuk mencegah terlepasnya kuman. Pada keadaan di mana CMI lemah, kemampuan makrofag untuk menghancurkan kuman hilang sehingga kuman dapat berkembang biak di dalamnya dan selanjutnya akan dihancurkan oleh respon imun DTH, sehingga caseous necrosis makin luas. Kuman tuberkulosis yang terlepas akan masuk ke dalam kelenjar limfe trakeobronkial dan menyebar ke organ lain.
5. Tahap 5 : terjadi likuifikasi caseous center di mana untuk pertama kalinya terjadi multiplikasi kuman tuberkulosis esktraseluler yang dapat mencapai jumlah besar. Repson imun CMI sering tidak mampu mengendalikannya. Dengan progresifitas penyakit terjadi perlunakan caseous necrosis, membentuk kavitas dan erosi dinding bronkus. Kuman tuberkulosis masuk ke dalam cabang-cabang bronkus, menyebar ke bagian paru lain dan jaringan sekitarnya.



Gambar 3 : Makrofag terinfeksi mempengaruhi resistensi host pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis*

[Diambil dari : http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n9/fig\_tab/ nrmicro2387 \_F1.html]

*Mycobacterium tuberculosis* menginfeksi makrofag kemudian bertahan dan bereplikasi dalam fagosom. Makrofag yang terinfeksi dengan galur *Mycobacterium tuberculosis* yang dilemahkan akan mengalami apoptosis, cara mati yang merusak replikasi bakteri. Apoptosis dari makrofag terinfeksi menyediakan jembatan penting bagi imun adaptif, di mana vesikel apoptosis yang membawa antigen bakteri dimakan oleh sel dendritik. Sel dendritik dapat mengenalkan secara efektif ke sel T naif, berakibat mereka teraktivasi.

* + 1. **Tanda dan gejala** [4]

1. Respiratorik : batuk >3 minggu, berdahak, batuk darah, nyeri dada, sesak nafas.
2. Sistemik : demam, keringat malam, malaise, nafsu makan menurun, berat badan menurun.
   * 1. **Manifestasi klinis** [2]
3. TB Pulmonal :
   * TB primer
   * TB post primer
4. TB Ekstra-pulmonal :
   * TB limfadenitis
   * TB pleura
   * TB saluran pernafasan atas
   * TB genitourinari
   * TB skeletal
   * TB meningitis dan tuberculoma
   * TB gastrointestinal
   * TB pericardial
   * TB miliar
     1. **Diagnosa klinis**
5. Metode Tidak Langsung :

Metode tidak langsung mengacu pada pengukuran respon host terhadap infeksi dan, setelah implementasi, tidak dapat membedakan di antara infeksi aktif dan laten. Bukti infeksi bisa di dapatkan dengan mendeteksi respon DTH terhadap protein derivatif (PPD). Terlebih, PPD adalah campuran dari antigen M. tuberculosis yang dapat menunjukan respon karena vaksin sebelumnya dengan M. bovis-BCG atau paparan terhadap NTM, karenanya membatasi spesifitasnya.

1. Pemeriksaan Mikroskopis Langsung :

Pemeriksaan langsung dari specimen dengan cara pewarnaan BTA seperti Ziehl-Neelsen atau Kinyoun menyediakan bukti penyakit mikobakterial berminggu-minggu sebelum kultur dan identifikasi dapat dilakukan. Sebagai tambahan ketersediaan bakteri agar terlihat di hapusan langsung berhubungan dengan infektifitas. Meski pemeriksaan mikroskopik cepat, sederhana, ekonomis, ia relatif tidak sensitif, perlu lebih dari 104 basil/mm untuk mendeteksi BTA. Hapusan tetap gagal mendeteksi >30% TB Paru bila dibandingkan kultur.

1. Teknik Kultur Konvensional :

Meski kultur bertahan sebagai gold standar, ia juga tidak sempurna. Umumnya dapat mendeteksi 100 basil/ml sputum, tapi hasilnya menghabiskan berminggu-minggu dan kira-kira 20% curiga TB Paru tetap negatif. Rasio False-negative cenderung lebih tinggi pada penyakit ekstra paru.

1. Teknik Diagnosa Cepat :

Tes Nuclei acid amplification (NAA) telah meningkatkan identifikasi M. tuberculosis, tapi tidak melupakan kebutuhan hapusan atau kultur. Tes ini mendeteksi asam nukleat mikobakterium langsung dari specimen klinis pernafasan dan dapat diproses dalam beberapa jam.



Gambar 4 : Tes Kulit Mantoux Tuberkulin

[Diambil dari : https://en.wikipedia.org/wiki/Tuberculosis]



Gambar 5 : *Mycobacterium tuberculosis* ( tercat merah ) di sputum [Diambil dari : https://en.wikipedia.org/wiki/Tuberculosis]

* + 1. **Penatalaksanaan** [4]

Tujuan pengobatan tuberkulosis adalah untuk menyembuhkan penderita, mencegah kematian, mencegah relaps, menurunkan penularan ke orang lain dan mencegah terjadinya resistensi terhadap OAT. Terdapat 4 populasi kuman TB yaitu :

1. Metabolically active : yaitu kuman yang terus tumbuh dalam kaviti.
2. Bacilli inside cell : missal dalam makrofag
3. Semi-dormant bacilli (persisters)
4. Dormant bacilli

Terdapat 3 aktivitas anti tuberkulosis yaitu :

1. Obat bakterisidal : INH, rifampisin, pirazinamid.
2. OAT dengan kemampuan sterilisasi : Rifampisin, PZA.
3. OAT dengan kemampuan mencegah resistensi : Rifampisin dan INH, sedangkan streptomisin dan etambutol kurang efektif.

Kemoterapi efektif untuk tuberkulosis didasarkan pada observasi di mana hanya organisme yang aktif bereplikasi yang dapat dibunuh. Sebagai tambahan, lingkungan di mana organisme hidup dapat mempengaruhi tidak hanya rasio pertumbuhannya tapi juga kerentanannya terhadap antibiotik. Mikobakteria yang hidup di luar sel di kavitas pulmo adalah sangat aktif bermetabolisme dan sangat cepat bertumbuh di lingkungan hiperoksik dan pH netral. Organisme itu rentan terhadap Streptomisin, INH, dan etambutol. Mikobakteria yang hidup di dlam lesi tertutup kaseosa lebih tidak aktif secara metabolik dan bertumbuh lambat pada lingkungan hipoksik dan pH netral. Mikobakteria yang hidup pada lingkungan asam dan hipoksik dari makrofag memiliki pertumbuhan yang lambat dan intermiten, di mana PZA dan rifampisin adalah antibiotic yang efektif. Akhirnya, beberapa mikobakteria dapat terjebak di fibrosis dan terbungkus kapsul dan benar-benar dorman. Organisme ini tidak dipengaruhi antibiotic dan sistem imun seluler.

* 1. **Terapi Oksigen Hiperbarik**
     1. **Definisi**

Terapi dengan pemberian oksigen 100% dengan tekanan tinggi (>1ATA) didalam Ruang Udara Bertekanan Tinggi (RUBT). Terapi ini telah digunakan untuk menanggulangi berbagai macam penyakit, baik penyakit penyelaman maupun penyakit non-penyelaman. [7]

* + 1. **Fisiologi terapi oksigen hiperbarik** [8]

Efek dari HBO didasarkan pada hukum gas, efek fisiologis dan biokimia dari keadaan hyperoxia.

Hukum Boyle menyatakan bahwa pada suhu konstan, tekanan dan volume gas berbanding terbalik. Ini adalah dasar untuk banyak aspek terapi hiperbarik, termasuk sedikit peningkatan suhu ruangan selama pengobatan dan fenomena yang dikenal sebagai 'squeeze' (memeras), terjadi ketika tabung eustachius tertutup mencegah pemerataan tekanan gas sehingga kompresi gas memberikan rasa nyeri di telinga bagian tengah. Pada pasien yang tidak bisa secara independen melakukan ekualisasi tekanan, penempatan tabung tympanostomy harus dipertimbangkan untuk menyediakan saluran antara bagian dalam dan ruang telinga bagian luar. Demikian pula, gas yang terperangkap dapat membesar dan membahayakan selama dekompresi, seperti dalam contoh langka yaitu pneumotoraks yang terjadi selama pemberian tekanan.

Hukum Dalton menyatakan bahwa dalam campuran gas masing-masing elemen memberikan tekanan sebanding dengan fraksi nya dari total volume (tekanan parsial).

Hukum Henry menyatakan bahwa jumlah gas terlarut dalam cairan atau jaringan berbanding lurus dengan tekanan parsial gas yang bersentuhan dengan cairan atau jaringan tersebut. Ini adalah dasar teori untuk meningkatkan tekanan oksigen jaringan dengan pengobatan HBO. Namun, juga memiliki implikasi untuk kebutuhan dekompresi pada operator HBO karena mereka udara biasa untuk bernafas sehingga gas inert (terutama nitrogen) juga akan meningkat. Nitrogen ini akan larut dalam darah dan dapat keluar dari solusi dan membentuk emboli gas arterial selama depressurization.

Sebagian besar oksigen yang dibawa dalam darah terikat pada hemoglobin, yang mana 97 % tersaturasi pada tekanan atmosfer. Namun beberapa oksigen yang dibawa dalam plasma meningkat pada terapi hiperbarik karena Hukum Henry, yang kemudian akan memaksimalkan oksigenasi jaringan. Ketika menghirup udara normobaric, tekanan oksigen arteri adalah sekitar 100 mmHg, dan tekanan oksigen jaringan sekitar 55 mmHg. Namun, oksigen 100% pada tekanan 3 ATA dapat meningkatkan tekanan oksigen arteri 2000 mmHg, dan tekanan oksigen jaringan menjadi sekitar 500 mmHg, hal ini memungkinkan pengiriman 60 ml oksigen per liter darah (dibandingkan dengan 3 ml/l pada tekanan atmosfer), yang cukup untuk mendukung jaringan beristirahat tanpa kontribusi dari hemoglobin. Karena oksigen terlarut banyak di dalam plasma maka dapat menjangkau daerah-daerah yang terhambat di mana sel-sel darah merah tidak bisa lewat, dan juga dapat mengaktifkan oksigenasi jaringan bahkan meskipun terdapat gangguan pengangkutan oksigen, seperti seperti pada keracunan gas karbon monoksida dan anemia berat.

HBO meningkatkan pembentukan radikal bebas oksigen, yang mengoksidasi protein dan lipid membran, yang kemudian akan menyebabkan kerusakan DNA dan menghambat fungsi metabolisme bakterI. HBO sangat efektif terhadap bakteri anaerob, dan memfasilitasi sistem peroksidase tergantung oksigen yang digunakan leukosit untuk membunuh bakteri. HBO juga meningkatkan transport oksigen tergantung antibiotik tertentu di dinding sel bakteri.

HBO meningkatkan penyembuhan luka dengan memperkuat gradien oksigen sepanjang pinggir luka iskemik, dan membantu pembentukan kolagen matriks tergantung oksigen yang dibutuhkan untuk angiogenesis.

Infiltrasi leukosit pada jaringan iskemik diikuti dengan pengeluaran protease dan radikal bebas yang menyebabkan vasokontriksi dan kerusakan yang patologis. Hal ini memperburuk cedera, menyebabkan crush compartment syndrome dan menyebabkan kegagalan cangkok kulit, penjahitan luka, dll. Pada terapi HBO terdapat penurunan infiltrasi leukosit dan vasokonstriksi dalam jaringan iskemik.

Hyperoxia pada jaringan normal akibat HBO menyebabkan vasokonstriksi yang cepat dan signifikan tapi ini dikompensasi oleh peningkatan pengangkutan oksigen plasma, dan aliran darah mikrovaskuler dalam jaringan iskemik juga diperbaiki oleh HBO. Vasokonstriksi tersebut menguragi oedema jaringan post-trauma yang akan membantu penyembuhan crush injuries, compartment syndromes dan luka bakar.

Terakhir, HBO menghambat penurunan produksi ATP post-trauma dan mengurangi akumulasi produksi asam laktat pada jaringan iskemik. Kesimpulannya, HBO memiliki efek yang kompleks pada imunitas, transpor oksigen dan heodinamik. Efek positif terapi ini dikerenakan adanya pengurangan hypoxia dan oedema yang memungkinkan timbulnya respon host normal terhadap infeksi dan iskemia.

* + 1. **Dasar pengobatan hiperbarik**

Pengobatan oksigen hiperbarik secara umum didasarkan pada pemikiran-pemikiran / alasan-alasan sebagai berikut : [3]

1. Pemakaian tekanan akan memperkecil volum gelembung gas dan penggunaan oksigen hiperbarik juga akan mempercepat resolusi gelembung gas
2. Daerah-daerah atau tempat-tempat yang iskemik atau hipoksik akan menerima oksigen secara maksimal
3. Di daerah yang iskemik, oksigen hiperbarik mendorong/merangsang pembentukan pembuluh darah kapiler baru
4. Penekanan pertumbuhan kuman-kuman baik gram positif maupun gram negatif dengan pemberian OHB
5. Oksigen hiperbarik mendorong pembentukan fibroblas dan meningkatkan efek fagositosis (bakterisidal) dasi leukosit.
   * 1. **Indikasi terapi oksigen hiperbarik**

Menurut UHMS (Undersea and Hyperbaric Medical Society), indikasi pemberian terapi HBO adalah sebagai berikut : [9]

1. Emboli udara atau gas
2. Keracunan karbon monoksida dan inhalasi asap
3. Gas gangrene (*Clostridial myonecrosis*)
4. *Crush injury, compartment syndrome*, iskemia traumatik akut
5. Penyakit dekompresi
6. Peningkatan penyembuhan luka pada beberapa kasus
7. Anemia hebat akibat kehilangan darah
8. Infeksi jaringan lunak
9. Osteomyelitis
10. Osteoradionekrosis
11. *Skin* *grafts*
12. Luka bakar

Menurut sumber lain (Sahni T., 2003), indikasi pemberian terapi HBO dibagi menjadi dua, yaitu : [7]

1. Kondisi akut (di mana terapi HBO harus diberikan awal dan dikombinasikan dengan pengobatan konvensional) :

* Ulkus yang tidak mengalami penyembuhan, luka bermasalah, cangkok kulit yang mengalami reaksi penolakan.
* Crush injury, sindrom kompartemen dan penyakit iskemi traumatik akut yang lain
* Gangrene Gas / infeksi clostridial
* Infeksi jaringan lunak yang necrotizing (jaringan subkutan, otot, fascia)
* Luka pada kulit akibat suhu (air panas, tersetrum)
* Kehilangan darah yang luar biasa (anemia)
* Abses intrakranial
* Encephalopathy Post-anoxic
* Luka bakar
* Tuli mendadak
* Iskemik patologis pada mata
* Emboli udara atau gas \*
* Decompression sickness \*
* Keracunan gas karbon monoksida dan menghirup asap \*

*Nb: \* Kuratif / lini utama dari pengobatan*

1. Kondisi kronis
   * Ulkus yang tidak mengalami penyembuhan / luka bermasalah (diabetes / vena dll)
   * Radiasi yang menyebabkan kerusakan jaringan
   * Cangkok kulit dan penutup (yang mengalami reaksi penolakan/rejection)
   * Osteomielitis kronis
     1. **Kontraindikkasi terapi oksigen hiperbarik**

Kontraindikasi terapi HBO dibagi menjadi dua, yaitu : [3,9]

1. Kontraindikasi absolut : Pneumothorax
2. Kontraindikasi relatif
   * Infeksi saluran pernafasan atas (ISPA)

Menyulitkan penderita untuk melaksanakan ekualisasi. Dapat ditolong dengan enggunakan dekongestan dan miringotoi bilateral.

* + Emfisema yang disertai retensi CO2

Ada kemungkinan bahwa penambahan oksigen lebih dari normal akan menyebabkan penderita secara spontan berhenti bernafas akibat rangsangan hipoksik. Pada penderita dengan penyakit paru yang disertai retensi CO2, terapi oksigen hiperbarik dapat dikerjakan bila penderita diintubasi atau memakai ventilator.

* + Kerusakan paru asimptomatik yang ditemukan pada *X-ray*

Memerlukan proses dekompresi yang sangat lambat. Menurut pengalaman, waktu dekompresi antara 5-10 menit tidak menimbulkan masalah.

* + Riwayat operasi dada atau telinga

Riwayat operasi dada menyebabkan terjadinya luka dengan air trapping yang timbul saat dekompresi. Setiap operasi dada harus diteliti kasus demi kasus untuk menentukan langkah-langkah yang harus diambil. Tetapi jelas dekompresi harus dilakukan secara lambat

Operasi pada telinga dengan penempatan kawat atau topangan plastik di dalam telinga setelah stapedoktomi, mungkin suatu kontraindikasi pemakaian oksigen hiperbarik sebab perubahan tekanan dapat mengganggu implan terseut konsultasi dengan spesialis THT perlu dilakukan.

* + Panas tinggi yang tidak terkontrol

Merupakan predisposisi terjadinya konvulsi oksigen. Kemungkinan ini dapat diperkecil dengan pemberian obat antipiretik dan anti konvulsan

* + Kehamilan
  + Claustrophobia
  + Penyakit kejang
  + Penyakit keganasan
    1. **Komplikasi terapi oksigen hiperbarik**

Efek samping dari terapi HBO adalah : [9]

* Barotrauma telinga tengah
* Nyeri pada sinus
* Myopia dan katarak
* Barotrauma paru
* Toksisitas oksigen
* Penyakit dekompresi
* Efek genetik
* Claustrophobia
  + 1. **Pelaksanaan terapi oksigen hiperbarik**

Pelaksanaan pengobatan dengan oksigen hiperbarik dapat dikerjakan di dalam kamar tunggal (monoplace chamber) atau kamar ganda (Multiplace chamber). RUBT kamar ganda dapat dipergunakan untuk lebih dari satu penderita. Penderita dapat didampingi oleh peraawat atau dokter. Dalam RUBT kamar ganda ini, penderita menghisap oksigen 100% melalui masker, tenda kepala atau saluran endotrakheal. RUBT kamar ganda cocok digunakan untuk penderita yang perlu seseorang pendamping atau bila mana akan dilakukan tindakan bedah atau tindakan-tindakan pertolongan lainterhadap penderita. Dari segi biaya memang pemakaian RUBT kamar ganda ini mahal, karena jumlah personil yang terlibat cukup banyak dan ada resiko terhadap pendamping. [3

# **Bab 3**

# **PERAN HBOT DALAM TERAPI TUBERKULOSIS**

Keadaan hiperoksia dan HBO meningkatkan tekanan oksigen dalam jaringan hingga mencapai level dimana pertumbuhan mikroba dapat dihambat melalui penghambatan berbagai macam reaksi metabolik mikroba. Hiperoksia dan HBO sendiri juga memberi efek bakteriostatik dan bakterisidal langsung pada mikroorganise tertentu karena meningkatkan pembentukan spesien oksigen reaktif atau radikal bebas. Radikal bebas dapat mematikan bagi mikroorganisme yang memiliki pertahanan antioksidan yang kurang ataupun terbatas. HBO adalah agen antibakterial yang unik. Pada dosis yg biasa digunakan secara klinis, HBO memiliki efek bateriostatik. Akan tetapi, tidak semua dosis HBO memiliki efek antibacterial. Penggunaan HBO pada tekanan 1,5 ATA atau kurang akan meningkatkan pertumbuhan bakteri aerobik in vitro. [10]

HBO juga menigkatkan tekanan oksigen pada jaringan hipoksia hingga mencapai level yang mencukupi untuk neutrofil membunuh bakteri. Sementara fagositosis tetap tidak terpengaruh oleh tekanan oksigen rendah, pembunuhan mikroorganisme oleh ledakan oksidatif tergantung pada tekanan oksigen. *Polymorphonuclear luekocytes* (PMNs) dari pasien dengan penyakit granulomatosa kronis kekurangan enzim NADPH-oksidase yang diperlukan untuk pembunuhan bergantung oksigen dari bakteri patogen seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus.* [10]

Keadaan hiperoksia dan HBO juga mempengaruhi aktivitas beberapa agen antimikroba yang termasuk dalam kategori berikut : antimetabolit, inhibitor sintesis protein, dan agen siklus reduksi-oksidasi. Tekanan oksigen juga mempengaruhi farmakokinetik agen-agen antimikroba. Sebagai contoh, hypoksemia memperpanjang waktu paruh aminoglikosida dalam serum. Hipoksemia juga mempengaruhi absorpsi dari otot dan eliminasi dari antimicroba. [10]

HBO juga mempengaruhi hasil dari infeksi secara tidak langsung dengan mempengaruhi perbaikan jaringan dan renspons regenerasi dalam jaringan nekrosis yang terinfeksi. Contohnya, hypoksia menghambat penyembuhan luka pada kulit dan dengan demikian memungkinkan pertumbuhan bakteri. HBO tidak mempengaruhi penyembuhan luka pada kulit yang tervaskularisasi, namun HBO meningkatkan penutupan luka pada luka iskemik. [10]

Seperti yang kita ketahui, terapi HBO memiliki efek bakteriostatik dan bakterisidal. Bakteri pathogen diklasifikasikan berdasarkan tekanan parsial oksigen di mana mereka tumbuh. Pertumbuhan beberapa bakteri aerobik ditingkatkan oleh keadaan hipoksia, tetapi dihambat oleh HBO. Sebagai contoh, tekanan oksigen 1 ATA meningkatkan pertumbuhan *E. Coli*, sedangkan tekanan oksigen lebih dari 2 ATA menghambat pertumbuhan *in vitro*. Paparan terus menerus terhadap tekanan oksigen lebih dari 1,5 ATA menghambat pertumbuhan bakteri aerobik dan anaerobik fakultatif. HBO menghambat pertumbuhan bakteri aerobik dan anaerobik fakultatif dengan menginduksi bermacam-macam efek metabolik yang berhubungan dengan sintesis protein, asam nukleat, dan kofaktor esensial dari reaksi metabolik; fungsi transpor membrane juga ikut dipengaruhi. Efek tersebut dapat dicapai dengan penggunaan HBO *in vitro*. [10]

Secara eksperimental HBO dapat menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* dan memiliki aksi sinergis dengan obat anti tuberkulosis INH, *P-aminosalicylic acid* dan Streptomisin (Gottlieb et al, 1971). [9]

HBOT memerankan suatu peran penting dalam penanganan tuberkulosis. Seperti yang dilansir Rasouli, et.al. dalam jurnalnya *Spinal Tuberculosis : Diagnosis and Treatment*, beberapa pengarang menyarankan kombinasi HBOT dengan OAT untuk menurunkan durasi terapi tuberkulosis. [11] Hal ini sangat bermanfaat bagi pasien, di mana pasien akan lebih berpeluang untuk mematuhi perintah dokter dalam ketaatan konsumsi obat. Durasi terapi yang lama juga memperburuk ketaatan pasien dalam mengkonsumsi obat-obatan.

Hal serupa juga didukung penelitian Topuz, et.al., yang meneliti 51 orang dengan Spondylitis tuberculosis di mana 16 pasien di terapi HBO secara acak dan yang lain tidak. Hasilnya sangat memuaskan. Kontrol infeksi dicapai pada semua pasien dan tanpa kemunculan kekambuhan. Sepengetahuan mereka, itu adalah seri pertama terapi tuberkulosis spinal sebagai terapi adjuvan dari kemoterapi antituberkulosis yang dilaporkan. Kombinasi tersebut menciptakan perbaikan klinis dan radiologis lebih cepat daripada kemoterapi tunggal. [12] Hal ini konkrit membuktikan terapi HBO dapat menurunkan durasi terapi pada kasus tuberkulosis.

# **Bab 4**

# **KESIMPULAN**

Dari data-data yang ada pada bab sebelumnya, dapat disimpulkan bahwa terapi HBO dapat membantu terapi pada kasus tuberkulosis. Hal ini dikarenakan HBO yang memiliki efek bakteriostatik dan bakterisidal yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri. Selain itu, HBO dapat membantu menurunkan durasi terapi pada kasus tuberkulosis karena keadaan hiperoksia dan HBO dapat mempengaruhi aktivitas beberapa agen antimikroba.

# **DAFTAR PUSTAKA**

1. World Health Organizattion, 2015, *Tuberculosis*, diakses 3 Agustus 2015, <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>>
2. Fauci, A.S., et Al., 2008, *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 17th Edition, McGraw-Hill Companies, Inc., United States of America.
3. Rijadi, R., 2013, Buku Ajar Ilmu Kesehatan Penyelaman dan Hiperbarik, LAKESLA, Surabaya
4. Wibisono, M. J., Winariani, Hariadi, S., 2010, Buku Ajar Penyakit Paru, Edisi 1, Departemen Ilmu Penyakit Paru FK Unair – RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
5. Brooks, G. F., Butel, J. S., Morse, S. A., 2004, *Jawetz, Melnick, & Adelberg Medical Microbiology*, 23rd Edition, McGraw-Hill Companies, Inc., San Fransisco.
6. Fishman, A. P., Elias, J. A., Fishman, J. A., Grippi, M. A., Senior, R. M., Pack, A. I., 2008, *Fishman’s Pulmonary Disease and Disorder*, 4th Edition, McGraw-Hill Companies, Inc., United States of America.
7. Sahni, T., 2003, *Hyperbaric Oxygen Therapy : Current Trends and Applications*, diakses pada 3 Agustus 2015, <<http://www.japi.org/march2003/R-Hyperbaric%20Oxygen%20Therapy%20Current.pdf>>
8. Gill, A. L., 2004, *Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes*, diakses pada 3 Agustus 2015, <<http://qjmed.oxfordjournals.org/content/97/7/385.2.full>>
9. Jain, K. K., 1999, *Textbook of Hyperbaric Medicine*, 3rd Edition, Hogrefe & Huber Publisher, Seattle.
10. Kindwall, E. P., Whelan, H. T., 1999, *Hyperbaric Medicine Practice*, 2nd Edition, Best Publishing Company, United States of America
11. Rasouli, M. R., Mirkoohi, M., Vaccaro, A. R., Yarandi, K. K., Rahimi, V.-Movaghar, 2012, *Spinal Tuberculosis : Diagnosis and Management*, diakses pada 3 Agustus 2015, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3530707/>>
12. Topuz, K., Kutlay, A. M., Simsek, H., Colak, A., Kaya, S., Demircan, M. N., 2009, *Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on the Duration of Treatment of Spinal Tuberculosis*, diakses pada 3 Agustus 2015, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836957>>