



TATA LAKSANA TUBERKULOSIS ENDOBRONKIAL DENGAN OBSTRUKSI JALAN NAPAS SENTRAL

**PEDOMAN
PENATALAKSANAAN
DI INDONESIA**

**Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Tahun 2024**

TATA LAKSANA TUBERKULOSIS ENDOBONKIAL DENGAN OBSTRUksi JALAN NAPAS SENTRAL

**PEDOMAN PENATALAKSANAAN
DI INDONESIA**

TIM PENYUSUN

Fahmi Alatas, Wahyu Aniwidyaningsih, Arini Purwono, Ira Nurrasyidah,
Ade Rahmaini, Herley Windu Setiawan, Nur Amalia Santang

**Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
(PDPI)**

TATA LAKSANA TUBERKULOSIS ENDOBRONKIAL DENGAN OBSTRUKSI JALAN NAPAS SENTRAL

**PEDOMAN PENATALAKSANAAN
DI INDONESIA**

TIM PENYUSUN

Fahmi Alatas, Wahyu Aniwidyaningsih, Arini Purwono, Ira Nurrasyidah,
Ade Rahmaini, Herley Windu Setiawan, Nur Amalia Santang

Hak cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun tanpa seijin penulis dan penerbit.

Diterbitkan pertama kali oleh:

*Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Jakarta, Tahun 2024*

Percetakan buku ini dikelola oleh:

*Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Jl. Cipinang Bunder No. 19 Cipinang Pulogadung Jakarta*

ISBN:

**SAMBUTAN
KETUA UMUM
PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA**

Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT bahwa Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) dalam hal ini Kelompok Kerja (Pokja) Bidang Gawat Napas kembali menerbitkan buku baru “Tata Laksana Tuberkulosis Endobronkial dengan Obstruksi Jalan Napas Sentral”.

Pembuatan panduan “Tata Laksana Tuberkulosis Endobronkial dengan Obstruksi Jalan Napas Sentral” merupakan salah satu tujuan PDPI dalam meningkatkan pengetahuan dan keterampilan keilmuan pulmonologi dan kesehatan respirasi bagi seluruh anggota PDPI di Indonesia. Hal ini merupakan upaya implementasi salah satu misi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia yaitu melaksanakan kegiatan pendidikan berkelanjutan, penelitian dan pengabdian masyarakat di bidang kesehatan respirasi.

Kami mengucapkan terima kasih dan memberikan penghargaan yang tinggi kepada seluruh anggota Pokja Bidang Gawat Napas Perhimpunan Dokter Paru Indonesia dan para kontributor yang telah menyusun buku ini. Semoga buku ini bermanfaat bagi semua, khususnya bagi dokter spesialis paru di Indonesia.

Wasalamu’alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.



Prof. DR. Dr. Agus Dwi Susanto, Sp.P(K), FISR, FAPSR
Ketua Umum



KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb

Alhamdulillahirobbil'alamiin, puji syukur ke hadirat Allah SWT karena rahmat dan karunia-Nya kami dapat menyusun buku “Tata Laksana Tuberkulosis Endobronkial dengan Obstruksi Jalan Napas Sentral”. Saat ini infeksi TB masih menjadi masalah kesehatan global dengan Indonesia kembali menduduki peringkat kedua sebagai negara dengan total kasus TB terbanyak di dunia menurut WHO Global TB Report 2023. Tuberkulosis endobronkial (EBTB) merupakan salah satu manifestasi infeksi TB yang dilaporkan terjadi pada 10-40% pasien dengan TB paru aktif. Komplikasi tersering EBTB adalah obstruksi jalan napas sentral yang secara signifikan meningkatkan angka mortalitas pasien TB. Bronkoskopi intervensi dengan dilatasi balon, teknik ablatif seperti *argon plasma coagulation* dan *cryotherapy* merupakan tata laksana penting dalam penanganan obstruksi jalan napas sentral akibat EBTB.

Menyadari akan pentingnya peran bronkoskopi intervensi pada obstruksi jalan napas sentral akibat EBTB, Kelompok Kerja (Pokja) Bidang Gawat Napas menyusun buku panduan ini untuk memberikan pengetahuan dan pemahaman kepada dokter spesialis paru, dokter umum atau dokter spesialis lainnya mengenai topik ini.

Kami menyadari bahwa buku ini belum sempurna, oleh karena itu kami mohon masukan dari teman sejawat untuk penyempurnaan buku ini pada masa yang akan datang.

Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi seluruh dokter di Indonesia dan bagi dunia kesehatan Indonesia.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Dr. M. Fahmi Alatas, Sp.P(K)
Ketua Pokja Bidang Intervensi PDPI



DAFTAR ISI

SAMBUTAN KETUA UMUM PDPI	i
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
BAB I : PENDAHULUAN	1
BAB II : TUBERKULOSIS IMUNOLOGI	11
BAB III : TUBERKULOSIS ENDOBRONKIAL	26
BAB IV : OBSTRUKSI JALAN NAPAS SENTRAL	41
BAB V : OBSTRUKSI JALAN NAPAS SENTRAL KARENA TUBERKULOSIS ENDOBRONKIAL	52
BAB VI : PENUTUP	69



BAB I

PENDAHULUAN

PERMASALAHAN TUBERKULOSIS DI DUNIA DAN DI INDONESIA

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC). Infeksi TB hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan global, lebih dari sepuluh juta jiwa terus terjangkit TB setiap tahunnya. Data global *World Health Organization* (WHO) terkait kasus baru infeksi TB dilaporkan mencapai 7,5 juta pada tahun 2022, yang merupakan angka tertinggi sejak pemantauan TB global pada tahun 1995 serta di atas angka dasar sebelum pandemi *coronavirus disease* (COVID). Lonjakan kasus pada tahun 2022 mencakup sejumlah besar orang yang menderita TB pada tahun-tahun sebelumnya, namun terdapat keterlambatan diagnosis dan pengobatan akibat pandemi COVID sehingga mempengaruhi akses serta penyediaan layanan kesehatan.

Insidens (kasus baru per 100.000 penduduk per tahun) TB global diperkirakan 133 kasus di tahun 2022. Angka penurunan kasus dari tahun 2015 hingga 2022 adalah 8,7%, masih jauh dari target pencapaian strategi *End TB* WHO yaitu pengurangan hingga 50% pada tahun 2025. Tiga puluh negara dengan beban TB tinggi menyumbang 87% dari total kasus kasus TB dunia pada tahun 2022 dan dua pertiga kasus TB global total terdiri dari delapan negara: India (27%), Indonesia (10%), Cina (7,1%), Filipina (7,0%), Pakistan (5,7%), Nigeria (4,5%), Bangladesh (3,6%) dan Republik Kongo (3,0%).

Secara global pada tahun 2022, 73% orang (2,9/4,0 juta) didiagnosis TB paru terkonfirmasi bakteriologis diuji resistansi terhadap rifampisin. Hasil uji tersebut menunjukkan terdapatnya kasus TB *Multi drug resistance*/Rifampicin (MDR/RR), TB *pre-extensively Drug Resistance* (pre-XDR) atau TB-XDR dengan total kasus 176.586 (4,4%). Di seluruh dunia, 175.650 orang dengan TB MDR/RR



terdaftar pengobatan pada tahun 2022, naik 8,5% dari 161.843 pada tahun 2021 dan naik 17% dari 150.510 pada tahun 2020 tetapi masih di bawah tingkat sebelum pandemi sebesar 181.533 pada tahun 2019. Angka partisipasi sekitar 43% dari perkiraan jumlah orang yang menderita TB MDR/RR setiap tahunnya. Target global penanganan kasus TB resisten obat yang ditetapkan PBB di 2018 tidak tercapai. Angka kumulatif penderita TB MDR/RR yang terdaftar menjalani pengobatan dari 2018 hingga 2022 adalah 825.000, hanya 55% dari target 5 tahun (2018–2022) sebesar 1,5 juta.

Infeksi TB menduduki peringkat kedua terbanyak di dunia penyebab kematian akibat satu agen infeksi, setelah infeksi Coronavirus (COVID-19), dan menyebabkan hampir dua kali lipat sebanyak kematian akibat *Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immune Deficiency Syndrome* (HIV/AIDS).

Pada tahun 2014 dan 2016, seluruh negara anggota WHO dan Perserikatan Bangsa-bangsa (PBB) berkomitmen mengakhiri epidemi TB, melalui strategi *End TB* WHO, serta penancangan *Sustainable Development Goals* (SDGs) oleh PBB. Strategi *End TB* WHO mencakup target penurunan 90% penderita TB, penurunan 95% kematian akibat TB pada tahun 2035 serta upaya perlindungan bagi penderita TB dan keluarga yang dapat terdampak secara ekonomi hingga risiko jatuh dalam kemiskinan. Tiga pilar strategi tersebut meliputi penyediaan layanan pencegahan, diagnostik dan pengobatan TB; aksi multisektoral untuk mengatasi permasalahan sosial ekonomi akibat TB; serta teknologi terobosan seperti tersedianya vaksin TB pada tahun 2025. Target SDGs nomer 3.3 ialah mengakhiri epidemi AIDS, TB, malaria dan penyakit tropis terabaikan serta memerangi hepatitis, penyakit yang ditularkan melalui air dan penyakit menular lainnya. Target SDGs pada tahun 2030 menurunkan angka kematian akibat TB sebesar 90% dan penurunan angka kejadian TB sebesar 80%) dibandingkan tahun 2015.

Indonesia telah berkomitmen untuk menurunkan insidens kasus TB menjadi 65 per 100.000 penduduk pada tahun 2030. Upaya penanggulangan TB di Indonesia tahun 2020-2024 diarahkan untuk



mempercepat upaya Indonesia untuk mencapai eliminasi TB pada tahun 2030, serta mengakhiri epidemi TB di tahun 2050. Strategi penanggulangan TB di Indonesia 2020-2024 dilaksanakan untuk mencapai target penurunan kejadian TB dari 319 per 100.000 penduduk di tahun 2017 menjadi 190 per 100.000 penduduk serta menurunkan angka kematian akibat TB dari 42 per 100.000 penduduk di tahun 2017 menjadi 37 per 100.000 penduduk di tahun 2024.

Pasien TB yang belum ditemukan dapat menjadi sumber penularan di masyarakat sehingga menjadi tantangan besar bagi program penanggulangan TB di Indonesia, selain masih terdapatnya stigma di masyarakat. Stigma menjadi salah satu penyebab keengganan masyarakat untuk melakukan pemeriksaan TB dan dapat memperburuk kondisi pasien. Terdapatnya stigma, baik internal maupun eksternal, menjadi penghambat pemenuhan hak pasien dan penyintas TB untuk mengakses layanan kesehatan. Selain itu, pasien bisa terlambat didiagnosis, tidak patuh berobat, atau putus pengobatan. Stigma secara tidak langsung juga mengakibatkan penyebaran TB yang lebih luas di masyarakat. Stigma juga menyebabkan penderita TB menarik diri dari lingkungan, ditolak dari pergaulan, sulit mendapatkan pekerjaan, bahkan kehilangan pekerjaannya. Hal tersebut dapat berkontribusi terhadap munculnya permasalahan ekonomi dan kesehatan mental, seperti depresi dan kecemasan. Semua hal ini, baik psikologis, ekonomi, dan kesehatan, saling berkaitan satu sama lain dan berdampak buruk jika tidak ditangani dengan tepat. Untuk itu, kita perlu berupaya untuk menghilangkan stigma pasien TB dengan menyuarakan informasi yang benar dan mendukung pasien dengan sepenuh hati. Target strategi akhira TB yang ditetapkan untuk tahun 2030 dan 2035 tidak dapat dipenuhi tanpa penelitian dan inovasi yang intensif.

Strategi penanggulangan TB di Indonesia periode tahun 2020-2024 terdiri dari enam strategi: (1) penguatan komitmen dan kepemimpinan pemerintah pusat, provinsi, dan kabupaten/kota untuk mendukung percepatan eliminasi TB 2030; (2) peningkatan akses layanan TB bermutu dan berpihak pada pasien; (3) optimalisasi upaya promosi dan pencegahan, pemberian pengobatan pencegahan TB serta



pengendalian infeksi; (4) pemanfaatan hasil penelitian dan teknologi skrining, diagnosis, dan tata laksana TB; (5) peningkatan peran serta komunitas, mitra, dan multisektor lainnya dalam eliminasi TB; (6) penguatan program manajemen melalui penguatan sistem kesehatan. Pemerintah Indonesia berkomitmen untuk meningkatkan kualitas sumber daya manusia yang sehat melalui peningkatan akses dan kualitas pelayanan kesehatan untuk menjangkau kesehatan semesta. Upaya penanggulangan TB juga merupakan bagian dari arah kebijakan dan strategi pembangunan kesehatan nasional 2020-2024 yang merupakan bagian dari rencana jangka panjang bidang kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

PATOGENESIS INFEKSI TUBERKULOSIS

Patogenesis infeksi TB merupakan proses interaksi kompleks antara sistem imun dan bakteri. Fitur utama patogenesis TB adalah kemampuan Mtb untuk bertahan hidup di lingkungan intraseluler diantara berbagai populasi sel myeloid. Hasil akhir dari infeksi Mtb dipengaruhi oleh genetika inang, penyakit penyerta, faktor lingkungan dan faktor determinan virulensi Mtb.

Faktor Genetik Inang

Variasi genetik inang memberikan dampak signifikan terhadap patogenesis TB pada manusia. Interaksi antara variasi genetik inang dan infeksi TB telah dibahas secara luas. Studi genetika dengan beragam pendekatan metodologis menyoroti peran genetik inang terhadap infeksi TB pada etnis dan populasi yang berbeda. Polimorfisme genetik yang memodulasi respon imun inang terhadap infeksi TB telah diidentifikasi pada *Human Leukocyte Antigen* (HLA), *Toll Like Receptors* (TLR), reseptor vitamin D, sitokin beserta reseptornya dan komponen imun fungsional lainnya. Alel HLA diantaranya alel HLA-DRB1 pernah dikaitkan dengan kerentanan genetik terhadap TB. Polimorfisme pada reseptor NOD2, suatu reseptor yang terlibat dalam pertahanan inang terhadap Mtb melalui aktivasi autofagi juga meningkatkan suseptibilitas terhadap infeksi TB.



Faktor Patogen

Berbeda dengan kelompok bakteri lain, mikobakteri tidak memiliki faktor penentu virulensi klasik seperti kemampuan memproduksi toksin. Sebagian besar virulensi MTBC terkait gen dapat ditemukan pada mikobakteri nonpatogen, menunjukkan bahwa mikobakteri patogen dapat mengubah genomnya melalui akuisisi minimal gen virulen yang dominan untuk beradaptasi dengan lingkungan intraseluler. Adopsi mutan transposon serta skrining *in vivo* model eksperimental mengarah pada temuan penting yakni gen virulensi mikobakteri serta mengungkap mekanisme dasar yang digunakan spesies MTb untuk bertahan hidup pada inangnya.

Virulensi mikobakteri tidak hanya bergantung pada *strain* bakteri dan/atau beban bakteri dalam sekresi pernapasan tetapi juga melibatkan perbedaan ekspresi gen Mtb pada berbagai tahapan infeksi. Faktor virulensi esensial Mtb disebabkan oleh gen yang mengkode jalur lipid, protein, regulator sistem transduksi sinyal dan protein permukaan sel. *Mycobacterium tuberculosis* dapat memanipulasi makrofag, granuloma, dan metabolisme sel inang. Genom Mtb mengalami perubahan evolusioner selama beradaptasi dengan tubuh manusia untuk memastikan penularan dan menghindari respon imun tubuh inang.

Sejumlah penelitian genom telah mengungkapkan bahwa anggota MTb memiliki tingkat patogenisitas berbeda untuk menginvasi jaringan inang. *Strain* modern (L2-L4) lebih virulen bagi manusia dibandingkan dengan *strain* purba (L1, L5-L8). Semakin virulen Mtb maka akan meningkatkan transmisi penyakit, menurunkan respon imun proinflamasi dan meningkatkan keparahan penyakit. Respon imun inang dapat bervariasi antar strain MTb. Strain MTb yang hipervirulen tampak menghasilkan respon imun yang lebih rendah dibandingkan dengan strain MTb yang kurang virulen. Kondisi ini bisa jadi disebabkan oleh ekuestrasi strain virulen pada makrofag inang untuk menghindari serangan imun inang.



Faktor Lingkungan

Risiko transmisi meningkat jika udara yang mengandung droplet nuklei infeksius terkonsentrasi pada suatu area, terutama pada ruangan kecil, atau ventilasi buruk, dan kurang pencahayaan matahari. Ventilasi dan sirkulasi udara yang baik dapat mengurangi konsentrasi droplet nuklei. Jarak dan durasi paparan juga menjadi faktor penentu penularan.

Patogenesis dimulai dari inhalasi udara yang mengandung partikel droplet nuklei infeksius basil Mtb dengan diameter 1–5 μm dari individu TB aktif saat batuk, bersin atau berbicara. Droplet aerosol memiliki laju pengendapan yang sangat lambat (0,5 mm per detik atau kurang), yang memungkinkan perpindahannya melalui aliran udara pada jarak yang cukup jauh dari sumber penularan. Partikel besar mengendap dengan cepat dan tidak terhirup melalui kontak atau jika terhirup, terperangkap dalam lendir saluran napas bagian atas. Transmisi penularan akan bergantung pada droplet nuklei infeksius per volume udara dan durasi inhalasi udara yang mengandung droplet nuklei infeksius.

Pada fase awal infeksi, distribusi droplet nuklei dipengaruhi oleh pola ventilasi regional yang cenderung mengikuti jalur langsung ke perifer paru terutama zona tengah dan bawah yang menerima sebagian besar ventilasi. Droplet nuklei infeksius akan turun ke saluran pernapasan dan menembus alveoli terminal sehingga akan terjadi fagositosis oleh makrofag alveolar dan sel imun fagositik lainnya. Selama tahap awal infeksi, MTb diinternalisasi oleh makrofag alveolar yang menyediakan ceruk seluler primer bagi MTb untuk bereplikasi secara intraseluler. Pada inang imunokompeten, makrofag alveolar akan memfagosit organisme Mtb. Jika bakteri berhasil dieliminasi, tes imunologi seperti *Tuberculin Skin Test* (TST) dan *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRA) akan menunjukkan hasil negatif. Kemampuan makrofag menghancurkan bakteri tergantung pada fase aktivasi makrofag, faktor genetik inang dan mekanisme resistensi pada bakteri.

Ketika makrofag gagal menghambat atau menghancurkan basil, akan terjadi replikasi logaritmik, bakteri bereplikasi aktif setiap 24 jam



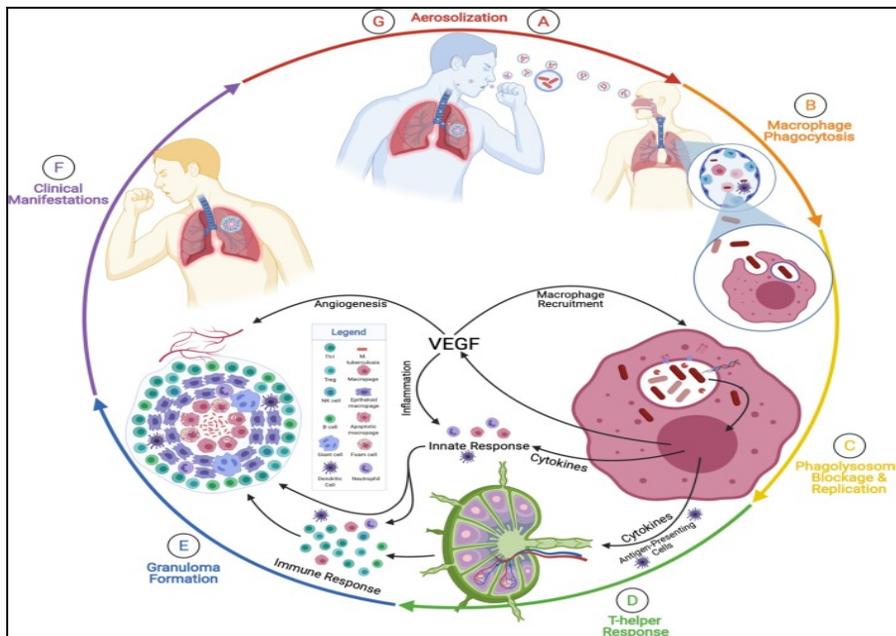
hingga makrofag pecah untuk melepaskan turunan bakteri ke lingkungan ekstraseluler. Makrofag baru akan mendatangi lokasi tersebut, kembali terjadi proses fagositosis dan siklus akan terus berlanjut. Basil menyebar dari lesi awal melalui sistem limfatik dan/atau peredaran darah ke bagian tubuh lainnya. Proses penyebaran berperan penting menginduksi imunitas seluler. Tahapan ini ditandai penyemaian pada apeks paru, yang selanjutnya esensial pada tipe TB paru dewasa yang bersifat infeksius. Dalam jangka waktu 3-8 minggu, inang akan mengembangkan imunitas spesifik terhadap basil yang diperantarai sel dan hipersensitivitas tipe lambat. Fase ini akan menunjukkan hasil positif pada pemeriksaan TST atau IGRA.

Seiring dengan perkembangan infeksi, rekrutmen dan agregasi makrofag bersama populasi imun lainnya terus bermigrasi ke area infeksi, mengelilingi dan mengaktifkan makrofag yang terlokalisasi menyebabkan pembentukan granuloma. Ciri khas TB paru pada manusia adalah terbentuknya granuloma. Populasi sel yang direkrut ke dalam granuloma meliputi populasi mieloid seperti neutrofil, sel dendritik, eosinofil, dan sel mast, populasi limfosit termasuk sel T, sel B, sel *Natural Killer* (NK) dan *Innate lymphoid Cells* (ILC), serta sel nonhematopoietik seperti fibroblas, sel endotel, dan sel epitel. Granuloma juga mengembangkan limfatik perifer manset yang terdiri dari limfosit T (CD4+ dan CD 8+), limfosit B dan sel plasma, sehingga banyak granuloma bertahan dan membatasi replikasi mikobakteri. Ketika infiltrasi seluler berlanjut, granuloma menjadi kaseosa dan nekrotik.

Granuloma berfungsi membatasi penyebaran mikobakteri, serta mengendalikan dan membatasi kerusakan jaringan di area infeksi. Namun, tidak semua lesi granuloma bersifat steril, beberapa lesi dapat meningkatkan persistensi Mtb di dalam granuloma. Bakteri M.Tb dapat dorman di dalam granuloma selama beberapa dekade tanpa disertai tanda dan gejala klinis aktif yang kemudian berkembang menjadi infeksi laten TB. Mikobakteri dorman dapat aktif bereplikasi dan menyebar ke jaringan paru atau ekstrapulmoner pada individu imunokompromais. Pada tahap ini, individu yang terinfeksi mampu



menularkan penyakit secara aktif akibat terbukanya granuloma di dalam lumen bronkial saat batuk.



Gambar 1. Patofisiologi Infeksi Tuberkulosis

Keterangan : VEGF = vascular endothelial growth factor.

Patofisiologi TB aktif terbagi menjadi tujuh tahapan yang ditunjukkan oleh Gambar 1. Langkah-langkah tersebut meliputi aerosolisasi, fagositosis makrofag, penyumbatan dan replikasi fagolisosom, respon T helper 1 (Th1), pembentukan granuloma, manifestasi klinis, dan penularan.

- A) Aerosolisasi merupakan proses awal dan akhir dari siklus patofisiologi tuberkulosis. Aerosolisasi terjadi ketika seseorang dengan aktif TB mengeluarkan napas secara paksa melalui tindakan seperti batuk.
- B) Orang yang rentan yang menghirup Mtb yang bersifat aerosol dan droplet yang cukup kecil sehingga dapat mencapai alveolar akan bertemu dengan makrofag, sel dendritik, dan monosit. Makrofag akan memfagosit bakteri dan berusaha



- menghancurkan penyerang. Sel dendritik akan bermigrasi ke kelenjar getah bening untuk mengaktifkan sel T-helper.
- C) Mtb mencegah fusi fagolisosom, menghindari kehancuran, mulai bereplikasi, dan melepaskan DNA, RNA, protease, dan lipid. Selain itu, makrofag akan melepaskan sitokin dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). VEGF akan memicu angiogenesis dan meningkatkan vaskularisasi pada lesi. Sitokin akan memulai respons bawaan dan merekrut sel NK, *Dendritic Cells* (DC), neutrofil, dan makrofag dalam berbagai bentuk.
 - D) Respons sel T-helper akan melibatkan migrasi sel Th1, Regulatory T (Treg), dan B yang ditempatkan di pusat germinal. Sel-sel ini akan bergabung membentuk granuloma. Granuloma adalah barrier yang menghalangi bakteri menyebar secara sistemik.
 - E) Di kemudian hari, atau pada saat terjadi imunokompromais, granuloma akan pecah dan bakteri akan menyebar dan berkembang biak dalam berbagai manifestasi klinis.
 - F) Selama fase ini, bakteri dapat menjadi aerosol oleh bakteri yang rentan, yang sekarang terinfeksi, menjadi inang, dan memulai siklus baru.



DAFTAR PUSTAKA

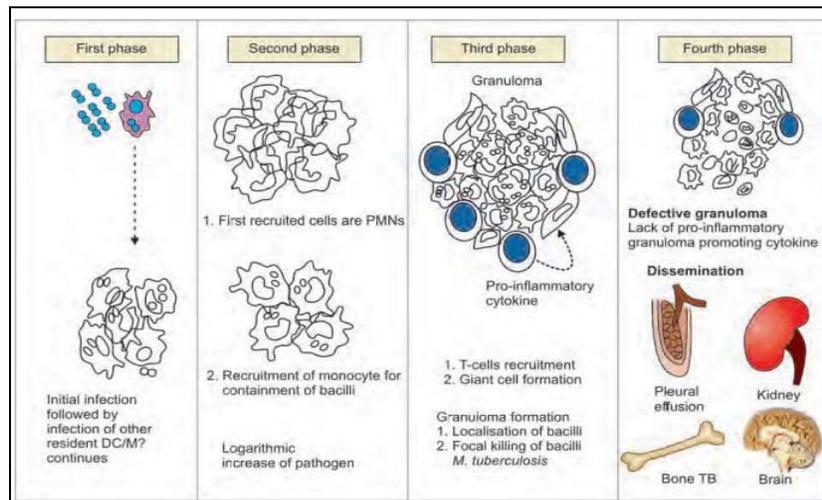
1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health organization; 2022.
2. Isbaniah F, et al. Tuberkulosis Pedoman Diagnosis Dan Penatalaksanaan Di Indonesia. vol. 2 (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Jakarta, 2021).
3. Iskandar, D., Suwantika, A. A., Pradipta, I. S., Postma, M. J. & van Boven, J. F. M. Clinical and economic burden of drug-susceptible tuberculosis in Indonesia: national trends 2017–19. *Lancet Glob Health* 11, e117–e125 (2023).
4. Burhan, E. et al. Characteristics of Drug-sensitive and Drug-resistant Tuberculosis Cases among Adults at Tuberculosis Referral Hospitals in Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 107, 984–991 (2022).
5. Probandari, A. et al. Strategi Nasional Penanggulangan Tuberkulosis Di Indonesia. (2020).
6. Chandra, P., Grigsby, S. J. & Philips, J. A. Immune evasion and provocation by Mycobacterium tuberculosis. *Nature Reviews Microbiology* vol. 20 750–766 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00763-4> (2022).
7. Kanabalan, R. D. et al. Human tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. *Microbiological Research* vol. 246 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126674> (2021).
8. Sia, J. K. & Rengarajan, J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Microbiol Spectr* 7, (2019).
9. De Martino, M., Lodi, L., Galli, L. & Chiappini, E. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review. *Front Pediatr* 7, (2019).
10. Long, R., Divangahi, M. & Schwartzman, K. Chapter 2: Transmission and pathogenesis of tuberculosis. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 6, 22–32 (2022).



BAB II TUBERKULOSIS IMUNOLOGI

IMUNOPATOGENESIS TUBERKULOSIS

Respon kekebalan inang terhadap TB adalah reaksi yang kompleks. Interaksi antara sistem kekebalan seluler melibatkan berbagai mediator inflamasi, serta faktor yang memiliki dampak besar pada kemampuan tubuh membendung infeksi. Mikobakterium tuberkulosis dapat beradaptasi untuk bertahan hidup sekaligus memanfaatkan respon imun inang. Secara garis besar, infeksi TB dibagi menjadi empat fase. Fase pertama mencakup pembentukan awal infeksi Mtb pada makrofag alveolar yang menetap. Hal ini diikuti dengan masuknya PMN, yang mencegah Mtb melepaskan diri dari faktor kekebalan bawaan. Selanjutnya, monosit direkrut ke tempat infeksi/tempat patologis (fase kedua).



Gambar 2. Fase Infeksi Tuberkulosis

Keterangan : DC = dendritic cells; M = macrophages; PMNs = polymorphonuclear leucocytes; TB = tuberculosis; M.Tuberculosis = Mycobacterium tuberculosis.



Fase ketiga meliputi pembentukan granuloma. Inti granuloma terdiri dari sel raksasa berinti banyak dan sel epiteloid memanjang yang dikelilingi oleh sel T. Hal ini bertujuan untuk membatasi penyebaran bakteri tersebut. Fase keempat dan terakhir mencakup penyebaran basil. Pembentukan granuloma yang rusak mendorong pelepasan basil dari kendali sistem imun. Fase infeksi TB ditunjukkan pada gambar 2.

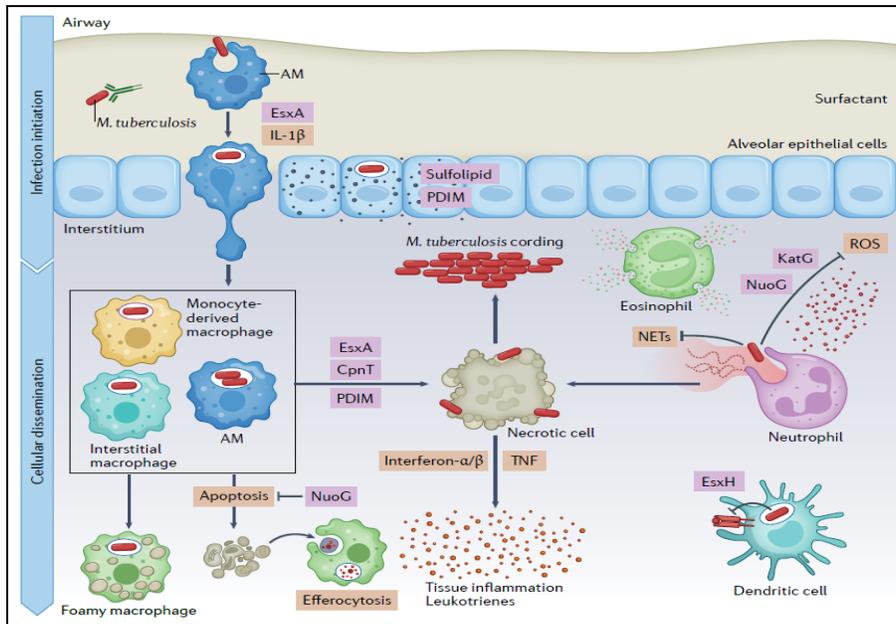
Respon Imunitas Bawaan Terhadap Mycobacterium Tuberkulosis

Pada saluran pernapasan, Mtb pertama kali akan bertemu dengan alveolar makrofag (AM) yang menghadirkan ceruk permisif dimulainya infeksi. Mikobakterium tuberkulosis menginfeksi sel epitel paru dan melepaskan lipid virulens seperti *phthiocerol dimycoserolate* (PDIM) dan sulfolipid ke dalam membran sel epitel inang. Makrofag alveolar yang terinfeksi bermigrasi ke interstitium paru, melalui sistem sekresi ESAT-6 *secretion system 1* (ESX-1) Mtb serta produksi IL-1 β inang. Mikobakterium tuberkulosis memasuki interstitium paru dan menginfeksi populasi makrofag tambahan.

Neutrofil merespons infeksi Mtb dengan menginduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Neutrophil Extracellular Traps* (NET), yang tidak banyak membantu mengendalikan replikasi bakteri dan memperburuk peradangan. Sebagian makrofag memiliki kemampuan lebih baik dalam mengendalikan infeksi dibanding yang lain menggunakan mekanisme antimikroba seperti fusi fagolisosomal, autofagi, dan stres oksidatif untuk membunuh Mtb dan menunjukkan pergeseran metabolisme proinflamasi. Mikobakterium tuberkulosis mendetoksifikasi oksigen reaktif dengan katalase-peroksidase KatG, dan juga menghambat produksi ROS pada makrofag dan neutrofil menggunakan NuoG. Ketika makrofag yang terinfeksi mengalami mode kematian sel apoptosis maka dapat dibersihkan dengan eferositosis untuk membatasi penyebaran patogen. Mikobakterium tuberkulosis menggunakan faktor virulensi seperti EsxA, CpnT dan PDIM untuk menginduksi nekrosis dan mendorong penyebaran MTb. Replikasi ekstraseluler dan imunopatologi Mtb dapat menginduksi fenotip makrofag berbusa dengan meningkatkan akumulasi lipid inang, yang mendukung nutrisi dan daya tahan bakteri. Sitokin inang, seperti



interferon tipe I, *tumor necrosis factor* (TNF), dan leukotrien berkontribusi pada peradangan jaringan, yang pada gilirannya merekrut lebih banyak sel. Selanjutnya Mtb EsxH menekan presentasi antigen oleh sel dendritik untuk menunda timbulnya kekebalan adaptif. Respon imun bawaan terhadap infeksi TB ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 3. Respon imunitas bawaan terhadap Mikobakterium Tuberkulosis

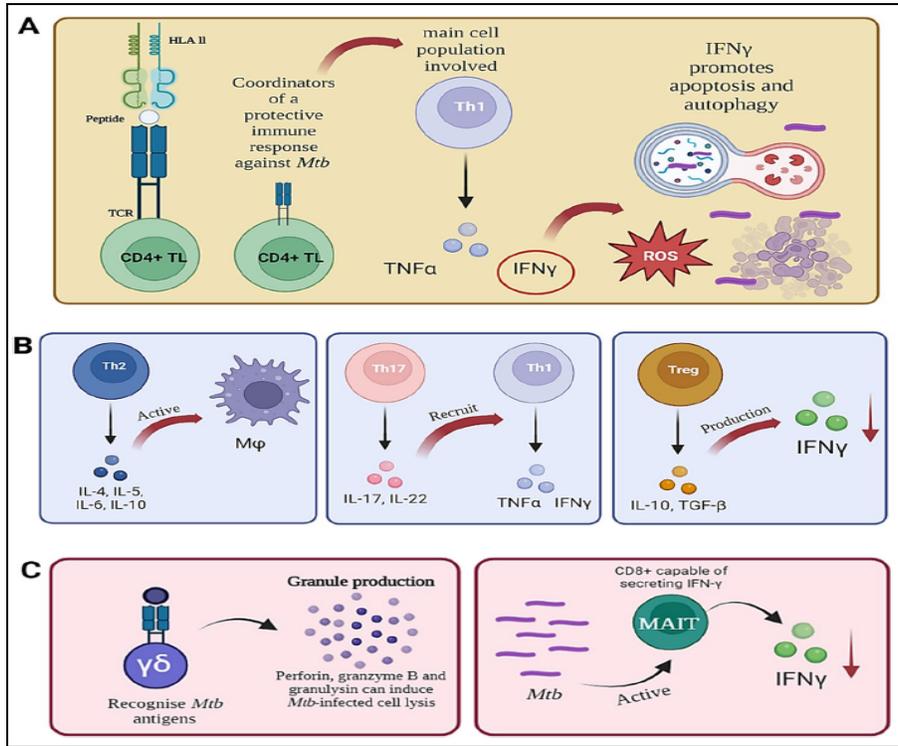
Keterangan: AM = alveolar macrophages; IL = interleukin; PDIM = phthiocerol dimycoserolate; ROS = reactive oxygen species; NET = neutrophil extracellular traps; TNF = tumor necrosis factor.

Respon Imunitas Adaptif Terhadap Mycobacterium Tuberkulosis

Respon imun adaptif dimediasi oleh interaksi antar HLA-II-peptida dan *T cell receptor* (TCR) memfasilitasi pembentukan efektor memori CD4+ TL. Sel limfosit T, Th1 menginduksi ROS dengan kemampuan bakterisidal, meningkatkan ekspresi HLA-II, memicu apoptosis dan autofagi. Infeksi Mtb memicu limfosit Th2 memproduksi sitokin yang terkait aktivasi makrofag. Th17 menghasilkan interleukin (IL)-17 dan Treg untuk menghambat infeksi Mtb, menurunkan produksi interferon



(IFN)- γ pada individu TB aktif. Limfosit memiliki reseptor seperti TCR gamma/delta ($\gamma\delta$), mengenali antigen Mtb dan menghasilkan granul yang signifikan melawan infeksi Mtb serta *Mucosal-associated invariant T-cell* (MAIT) yang mampu menurunkan produksi IFN- γ . Respon imun adaptif terhadap infeksi Mtb ditunjukkan pada gambar 4.



Gambar 4. Respon imunitas adaptif terhadap Mikobakterium Tuberkulosis

Keterangan: HLA = human leukocyte antigen; TCR = T cell receptor. Th = T helper; TNF = tumor necrosis factor; IFN = interferon; ROS = reactive oxygen species; IL = interleukin; $\gamma\delta$ = gamma/delta; Mtb = mycobacterium tuberculosis; MAIT = mucosal-associated invariant T-cell.



INFLAMASI DAN KEMATIAN SEL PADA INFEKSI TB

Mikobakterium tuberkulosis adalah patogen intraseluler yang sangat mudah beradaptasi dan telah mengembangkan berbagai mekanisme untuk memanipulasi respon imun inang. *Pathway* kematian sel inang merupakan salah satu atribut utama dari interaksi inang-patogen pada infeksi Mtb. Kematian sel pada awalnya dibagi menjadi tiga kelompok besar: tipe I (apoptosis), tipe II (autofagi), dan tipe III (nekrosis). Saat ini kematian sel terangkum sebagai kematian sel terprogram dan tidak terprogram.

Kematian sel terprogram seperti apoptosis dan autofagi, dikaitkan dengan respons perlindungan terhadap Mtb dengan menjaga bakteri yang terbungkus dalam makrofag mati dapat dengan mudah difagositosis dengan tiba ke sel yang tidak terinfeksi atau sel tetangga. Sebaliknya, kematian sel yang tidak terprogram cenderung menguntungkan patogen, menyebabkan pelepasan bakteri ke lingkungan ekstraseluler. Jenis kematian sel tidak terprogram antara lain piroptosis, nekroptosis, ferroptosis, ETosis, parthanatos, dan PANoptosis.

Mikobakterium tuberkulosis dapat memanipulasi kinetika dan metode kematian sel pada makrofag terinfeksi untuk menghindari imunitas inang, melindungi bakteri dari kerusakan, sambil berupaya agar penyebaran bakteri tetap berlangsung. Infeksi Mtb pada makrofag dapat menyebabkan beberapa kemungkinan: apoptosis, nekrosis, atau kesintasan sel terinfeksi. Meskipun apoptosis makrofag diperlukan untuk presentasi antigen ke sel T agar terjadi eliminasi patogen, namun nekrosis juga menyebabkan respon imun adaptif lambat sehingga terjadi penyebaran Mtb dan infeksi lebih lanjut pada makrofag alveolar.



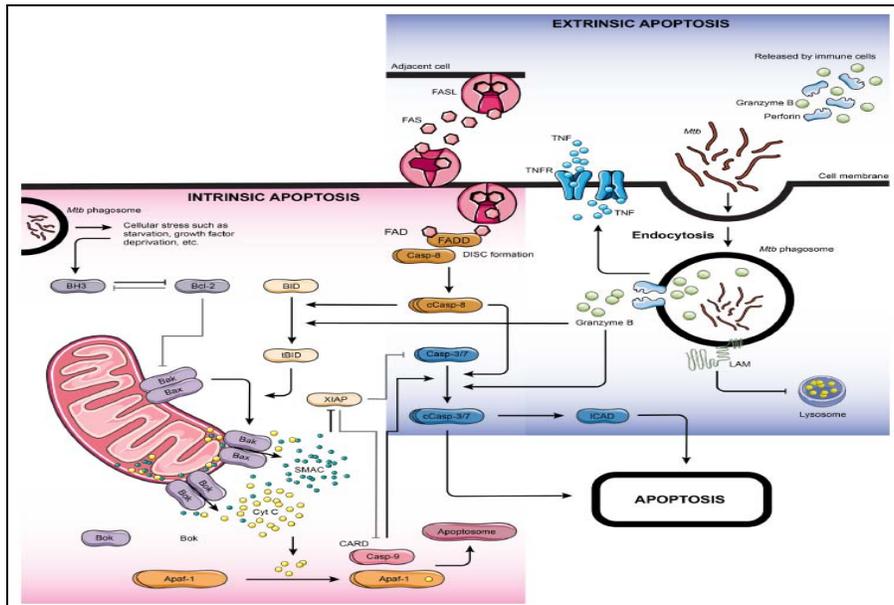
Apoptosis

Apoptosis adalah proses dekonstruksi seluler yang diatur secara ketat. Proses ini meminimalkan peradangan dan cedera dengan membungkus inti dan sitoplasma sel yang sekarat di dalam vesikula terikat membran yang disebut badan apoptosis. Badan apoptosis akan mengekspresikan sinyal “makan aku” sehingga dikenali dan ditelan oleh sel fagosit melalui beberapa reseptor permukaan spesifik dalam proses yang disebut eferositosis, yang menghilangkan sel sekarat tanpa menyebabkan respons inflamasi.

Pada infeksi Mtb, apoptosis diinduksi oleh respons imun bawaan melalui jalur intrinsik maupun ekstrinsik. Berbagai protein mikobakteri dapat menghambat apoptosis yang diinduksi oleh inang. *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) dikenali oleh protein pemberi sinyal inang yang mendorong sel menuju apoptosis. Faktor spesifik bakteri menyebabkan depolarisasi membran mitokondria, terjadi pelepasan faktor mitokondria yang memicu apoptosis melalui jalur intrinsik. Berbagai rangsangan dapat menginduksi apoptosis intrinsik dengan menggeser keseimbangan protein prosurvival B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) dan Bcl-2 homology 3 (BH3).

Apoptosis ekstrinsik dapat diinduksi oleh sekelompok ligan *tumor necrosis factor* (TNF) yang berikatan pada reseptornya sehingga terjadi pembentukan *death-inducing signaling complex* (DISC) melalui perekrutan *Fas-associated protein with death domain* (FADD)/TNFRSF1A-*associated* melalui domain kematian (TRADD) dan caspase-8. Caspase-8 memproses dirinya sendiri secara otomatis (cCasp8-cleaved / activated caspase-8) dan langsung mengaktifkan caspase-3 atau membelah Bid untuk membentuk tBid dan memicu apoptosis intrinsik. Jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik ditunjukkan pada gambar 5.





Gambar 5. Jalur apoptosis inang intrinsik dan ekstrinsik pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis*

Keterangan : Apaf-1= apoptotic peptidase activating factor 1; Bax = B-cell leukemia/lymphoma-2 associated-X; Bak = B-cell leukemia/lymphoma-2 antagonist/killer; BID BH3 = interacting domain; Bok = B-cell leukemia/lymphoma-2 associated related ovarian killer; CAD = intracellular caspase-activated deoxyribonuclease; CARD = caspase recruitment domain; Casp = caspase; CytC = cytochrome C; FAD = flavin adenine dinucleotide; FASL = FAS ligand; Ifas = FS-7-associated surface antigen; LAM = lipoarabinomannan; SMAC = second mitochondria-derived activator of caspases; tBID = truncated BID; TNF α = tumor necrosis factor-alpha; TNFR = tumor necrosis factor-alpha receptor; XIAP = X-linked inhibitor of apoptosis protein.

Nekrosis

Cedera sel yang *irreversible* dan akhirnya terjadi kematian sel akibat proses patologis disebut nekrosis. Nekrosis adalah kematian sel yang tidak terkendali yang mengakibatkan pembengkakan organel sel, ruptur membran plasma dan lisis sel, serta tumpahnya isi intraseluler ke jaringan sekitar yang menyebabkan kerusakan jaringan. Berbeda dengan apoptosis yang merupakan kematian sel terprogram sebagai respons sinyal intrinsik, nekrosis terjadi karena rangsangan ekstrem dari luar sel baik fisik, kimia, atau mekanis dan hampir selalu



dikaitkan dengan respons inflamasi yang menyebabkan aktivasi inflamasi dan sekresi sitokin proinflamasi. Biasanya, nekrosis tidak terkait dengan aktivasi kaspase tetapi berbagai jenis nekrosis yang teregulasi telah dijelaskan, seperti nekroptosis, piroptosis, dan ferroptosis.

Nekroptosis dikenal sebagai nekrosis terprogram, merupakan bentuk kematian sel yang tidak bergantung pada kaspase. Nekroptosis bergantung pada reseptor yang berinteraksi dengan *receptor-interacting serine-threonine kinase 3* (RIPK3), *mixed lineage kinase domain-like* (MLKL) dan umumnya bermanifestasi dengan ciri morfologi nekrosis. Infeksi Mtb memicu nekroptosis karena memicu nekrosis yang menguntungkan bagi kelangsungan hidup mikobakteri. Pada infeksi Mtb terjadi penipisan *bacterial nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD⁺) yang mengaktifkan RIPK3 dan MLKL, mediator utama nekroptosis sehingga menyebabkan kematian makrofag inang.

Piroptosis merupakan suatu bentuk kematian sel yang dipicu sinyal proinflamasi, ditandai hilangnya integritas membran plasma menyebabkan pecahnya membran plasma. Patogen Mtb menangkai piroptosis makrofag melalui sekresi protein Rv3364c untuk menghambat aktivitas *cathepsin G*, serta *zinc metalloprotease-1* (Zmp-1), menghambat aktivasi inflammasome dan interleukin-b (IL-b), dengan demikian berkontribusi pada pertahanan bakteri terhadap respon antimikroba inang saat terjadi infeksi.

Ferroptosis dipicu oleh gangguan homeostasis zat besi intraseluler yang mengakibatkan akumulasi berlebih ROS dan lipid peroksida melampaui kapasitas antioksidan seluler dan merusak struktur membran. Ketidakseimbangan stres oksidatif dan status antioksidan menimbulkan peroksidasi lipid sehingga terjadi kerusakan letal asam nukleat, protein, dan lipid sel. Akumulasi peroksida lipid menginduksi destabilisasi membran plasma, yang mengarah ke ferroptosis, ditandai penyusutan volume sel, perubahan densitas membran mitokondria, dan absennya krista mitokondria yang berbeda dari apoptosis dan nekrosis pada umumnya. Ferroptosis mendorong nekrosis jaringan dan



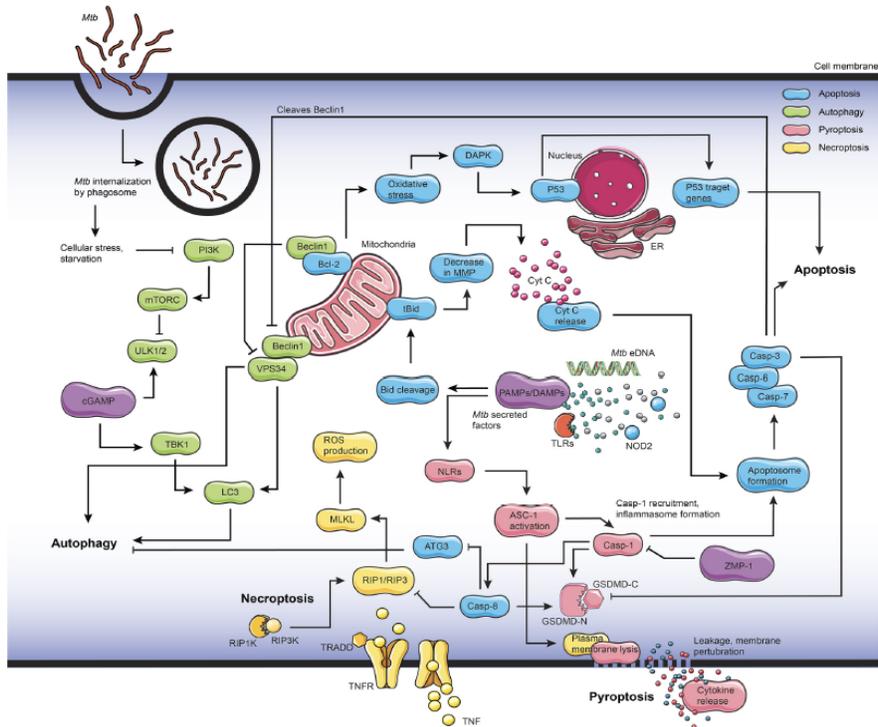
memungkinkan Mtb untuk berkembang dan menyebar, hal mungkin disebabkan ketersediaan zat besi dan respon imun inang tidak adekuat.

ETosis mengacu pada jenis kematian sel yang melibatkan pembentukan perangkap ekstraseluler / *extracellular trap* (ET) sebagai respons terhadap bakteri dan infeksi virus. Mtb menginduksi ET melalui ETosis di sel inang yang berbeda, termasuk neutrofil (NETosis), makrofag (METosis), dan eosinofil (EETosis). Parthanatos merupakan jenis kematian sel yang diprakarsai oleh hiperaktivasi komponen spesifik DNA *damage response* (DDR) yaitu poli (ADPribose) polimerase 1 (PARP1).

Autofagi

Autofagi merupakan mekanisme pertahanan tubuh, autofagi mengontrol inflamasi dan bertindak sebagai pertahanan otonom sel terhadap intraselulermikroba, termasuk Mtb. Sitokin seperti IL-1b dan interferon-c (IFN-c) menginduksi autofagi dan bersifat pelindung inang. Autofagi juga diinduksi oleh sel-sel imun yang kontak dengan sel T spesifik dan makrofag yang terinfeksi Mtb. Mikobakterium tuberkulosis menghambat autofagi untuk melindungi dari pembersihan sel bakteri dan kematian sel inang, yang menghambat presentasi antigen. Protein Mtb PE PGRS47 menghambat autofagi dan membatasi presentasi antigen oleh *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II. Berbagai modalitas kematian sel dapat terjadi akibat induksi mikobakteri atau mekanisme imunitas bawaan yang diinduksi oleh inang. Dinamika modalitas ini menentukan hasil dari infeksi Mtb. Mekanisme silang berbagai modalitas kematian sel inang ditunjukkan pada gambar 6.





Gambar 6. Mekanisme silang berbagai modalitas kematian sel inang pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis*

Keterangan: ASC-1 = alanine/serine/cysteine transporter-1; ATG3 = autophagy related 3; Bcl-2 = B-cell leukemia/lymphoma 2; Bid = BH3 interacting domain; Casp = caspase; cGAMP = cyclic guanosine monophosphate/adenosine monophosphate; CytC = cytochrome C; DAMPs = death associated molecular patterns; DAPK = death associated protein kinase; eDNA = extracellular DNA; ER = endoplasmic reticulum; GSDMD = Gasdermin D; LC3 = light chain 3; MLKL = mixed lineage kinase domain-like pseudokinase; MMP = matrix metalloproteinase; mTORC = mammalian target of rapamycin-C; NLR = NOD-like receptor; NOD = nucleotide binding oligomerization domain; p53 = protein 53; PAMPs = pathogen associated molecular patterns; PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase; RIPK = receptor interacting serine/threonine kinase; ROS = reactive oxygen species; tBid = truncated BH3 interacting domain; TBK = Tank-binding kinase; TLR = Toll-like receptor; TNF = tumor necrosis factor-alpha; TNFR = tumor necrosis factor-alpha receptor; TRADD = TNF receptor superfamily member 1 A associated via death domain; ULK = Unc-51 like autophagy activating kinase; VPS34 = vacuolar protein sorting 34; ZMP-1 = zinc metalloproteinase-1.



KERUSAKAN PARENKIM PARU DAN SALURAN NAPAS PADA INFEKSI TUBERKULOSIS

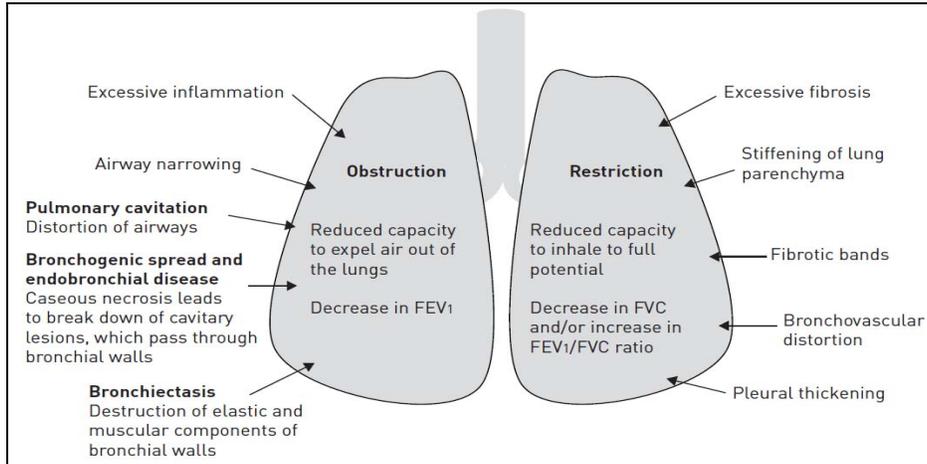
Penelitian yang dilakukan sebelum tahun 1950-an menggambarkan dua presentasi karakteristik TB paru pada manusia yaitu granuloma kaseosa dan tuberkulosis pneumonia. Mereka membagi patologi paru menjadi TB primer dan TB pascaprimer. TB primer adalah infeksi yang terjadi ketika orang pertama kali bertemu dengan *Mycobacterium tuberculosis*. TB pascaprimer terjadi kemudian, sebagai akibat dari reaktivasi TB laten atau infeksi ulang, dan menyebabkan sebagian besar TB klinis. Keduanya berbeda dalam hal lokasi di paru, respon imun inang dan histopatologinya. TB primer biasanya terjadi terutama di bagian bawah paru. TB primer biasanya dapat sembuh sendiri tetapi pada sebagian kecil individu mengarah pneumonia konsolidatif atau limfadenitis. Ini ditandai dengan basilier yang lebih besar dan berkurangnya akumulasi lipid di alveoli dan interstitium dibandingkan dengan TB pascaprimer, disertai respons inflamasi akut. Namun, kavitas jarang terjadi.

TB pascaprimer dikatakan berkembang terutama di apeks paru. Hal ini ditandai dengan pneumonia obstruktif, yang sering kali tidak menunjukkan gejala pada tahap awal. Penyebaran endobronkial dari saluran udara perifer kecil dapat menyebabkan pneumonia kaseosa nekrotik, terkait dengan jaringan progresif nekrosis dan pembentukan rongga atau penyakit fibrokaseus TB biasanya sembuh dengan kerusakan yang menetap, jaringan parut, dan perlekatan pleura. Akan tetapi, temuan abnormal tidak harus selalu ada dan TB yang masih hidup dapat ditemukan pada jaringan paru.

Radiografi dada umumnya digunakan untuk memvisualisasikan kerusakan paru. Secara radiologis terbagi dua pola yaitu TB primer dan pascaprimer. TB primer ditandai limfadenopati dan konsolidasi ruang udara sering di lobus tengah atau bawah, dengan atau tanpa efusi pleura. TB pascaprimer terdiri dari konsolidasi dan/atau nodul, seringkali di lobus atas atau apeks lobus bawah, dengan atau tanpa kavitas. Foto toraks individu dengan riwayat TB menunjukkan kelainan pada 14-100%, termasuk fibrosis dan bronkiektasis.



Mekanisme dan fitur radiologis terkait obstruksi aliran udara dan defek ventilasi pada pasien dengan riwayat TB ditunjukkan pada gambar 7.

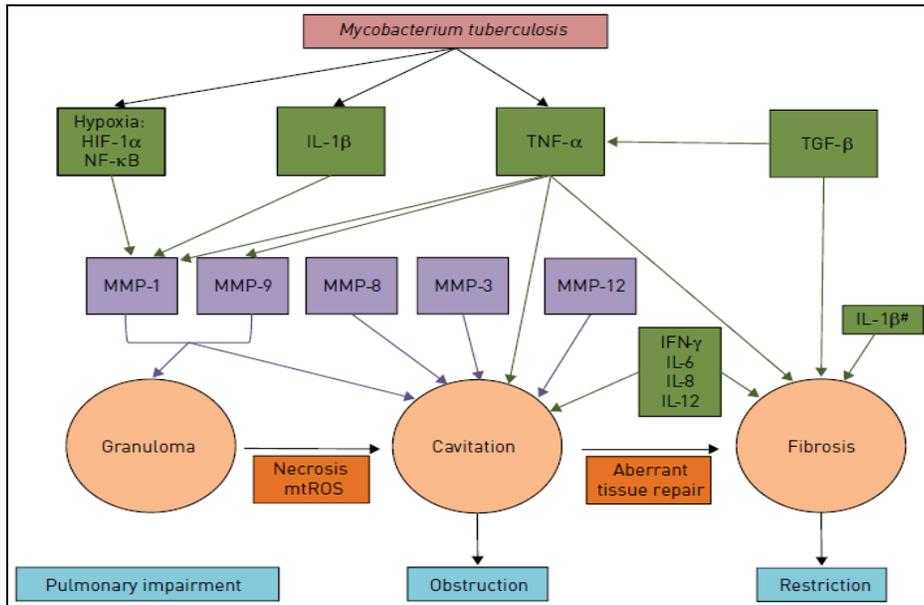


Gambar 7. Mekanisme dan fitur radiografi terkait obstruksi aliran udara dan defek pada pasien dengan riwayat tuberkulosis

Keterangan: FEV1 = forced expiratory volume in 1 second; FVC = forced vital capacity.

Ciri yang menonjol keterlibatan paru pada TB adalah heterogenitas yang ditimbulkan. Hal ini terlihat pada tes fungsi paru mulai normal hingga disfungsi berat. Variabilitas ini dapat terkait dengan interaksi inang-patogen dan beragam peristiwa imunologis. Mekanisme imunologi tertentu mungkin berperan memicu gangguan ventilasi obstruksi atau restriktif akibat TB. Mediator dan jalur imun yang mungkin mendorong nekrosis dan kavitasi saat infeksi TB juga dapat menyebabkan fibrosis lanjut. Mediator imun pada remodeling jaringan dan gangguan fungsi paru infeksi TB ditunjukkan gambar 8.





Gambar 8. Mediator imun pada remodeling jaringan dan gangguan fungsi paru pada infeksi TB

Keterangan : MMP = matrix metalloproteinases; HIF = hypoxia inducible factor; NF = nuclear factor; IL = interleukin; TNF = tumor necrosis factor; TGF = transforming growth factor; IFN = interferon; mtROS = mitochondrial reactive oxygen species.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health organization; 2022. licence: cc BY-NC-SA 3.0 iGo
2. Isbaniah, F. et al. Tuberkulosis Pedoman Diagnosis Dan Penatalaksanaan Di Indonesia. vol. 2 (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Jakarta, 2021).
3. Iskandar, D., Suwantika, A. A., Pradipta, I. S., Postma, M. J. & van Boven, J. F. M. Clinical and economic burden of drug-susceptible tuberculosis in Indonesia: national trends 2017–19. *Lancet Glob Health* 11, e117–e125 (2023).
4. Burhan, E. et al. Characteristics of Drug-sensitive and Drug-resistant Tuberculosis Cases among Adults at Tuberculosis Referral Hospitals in Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 107, 984–991 (2022).
5. Probandari, A. et al. Strategi Nasional Penanggulangan Tuberkulosis Di Indonesia. (2020).
6. Chandra, P., Grigsby, S. J. & Philips, J. A. Immune evasion and provocation by Mycobacterium tuberculosis. *Nature Reviews Microbiology* vol. 20 750–766 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00763-4> (2022).
7. Kanabalan, R. D. et al. Human tuberculosis and Mycobacterium tuberculosis complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. *Microbiological Research* vol. 246 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126674> (2021).
8. Sia, J. K. & Rengarajan, J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Microbiol Spectr* 7, (2019).
9. De Martino, M., Lodi, L., Galli, L. & Chiappini, E. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review. *Front Pediatr* 7, (2019).
10. Long, R., Divangahi, M. & Schwartzman, K. Chapter 2: Transmission and pathogenesis of tuberculosis. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 6, 22–32 (2022).



11. Hunter, R. L. The pathogenesis of tuberculosis—the koch phenomenon reinstated. *Pathogens* vol. 9 1–25 Preprint at <https://doi.org/10.3390/pathogens9100813> (2020).
12. Maison, D. P. Tuberculosis pathophysiology and anti-VEGF intervention. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* vol. 27 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2022.100300> (2022).
13. Russell, D. G. Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nature Reviews Microbiology* vol. 5 39–47 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrmicro1538> (2007).
14. Natarajan, A., Beena, P. M., Devnikar, A. V. & Mali, S. A systemic review on tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis* vol. 67 295–311 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.02.005> (2020).
15. Carabali-Isajar, M. L. et al. Clinical manifestations and immune response to tuberculosis. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* vol. 39 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11274-023-03636-x> (2023).
16. Nisa, A. et al. Different modalities of host cell death and their impact on Mycobacterium tuberculosis infection. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* vol. 323 C1444–C1474 Preprint at <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.00246.2022> (2022).
17. Stek, C. et al. The Immune Mechanisms of Lung Parenchymal Damage in Tuberculosis and the Role of Host-Directed Therapy. *Frontiers in Microbiology* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02603> (2018).
18. Ravimohan, S., Kornfeld, H., Weissman, D. & Bisson, G. P. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. doi:10.1183/16000617.0077.



BAB III

TUBERKULOSIS ENDOBRONKIAL

DEFINISI TUBERKULOSIS ENDOBRONKIAL

Infeksi tuberkulosis dapat bermanifestasi dalam bentuk yang beragam, tuberkulosis endobronkial (EBTB) didefinisikan sebagai bentuk khusus infeksi TB dari cabang trakeobronkial dan menunjukkan beberapa karakteristik klinis TB yang berbeda dari infeksi TB di parenkim paru. Richard Morton mengidentifikasi EBTB pada tahun 1698 melalui autopsi pada kematian pasien akibat TB, ditemukan keterlibatan trakea dan bronkus utama. Morlock dan Hudson pertama kali pada tahun 1939, menjelaskan bahwa EBTB merupakan bentuk TB paru yang melibatkan trakea dan bronkus utama setelah melakukan bronkoskopi kaku. Secara komprehensif EBTB adalah merupakan bentuk infeksi kronis dan progresif dengan infiltrasi mukosa bronkial, yang ditandai oleh hiperemis, edema, pembentukan jaringan granulasi, dan potensial terjadinya ulserasi dan bronkostenosis, sebagai akibat dari pembentukan jaringan parut di lumen bronkial.

Insiden EBTB tidak dapat ditentukan dengan pasti, terutama karena bronkoskopi tidak menjadi pemeriksaan rutin dalam diagnosis kasus TB paru. EBTB ditemukan 42% dari 1000 pasien dengan tuberkulosis yang menjalani autopsi, dan ditemukan sekitar 10-38,8% pada pasien TB yang dilakukan bronkoskopi kaku. Seperti yang dilaporkan dalam penelitian sebelumnya, sekitar 10–40% pasien dengan TB paru aktif mengalami EBTB. Menurut berbagai penelitian, insidens EBTB setelah pemberian obat antituberkulosis (OAT) berkisar antara 6%-40%. Bronkostenosis dapat mencapai hingga 68% dalam 4-6 bulan pertama penyakit ini, dan dalam jangka panjang, lebih dari 90% pasien biasanya terpengaruh.

EBTB paling umum terjadi di kalangan orang dewasa usia dua puluhan, namun, sekitar 15% dari pasien geriatrik juga dapat mengalami EBTB. Aniwidyaningsih dkk. menemukan bahwa 86,7% dari 30 kasus EBTB adalah perempuan. EBTB memiliki



kecenderungan untuk terjadi pada perempuan muda, disebabkan oleh kapasitas ekspektorasi perempuan yang lebih lemah daripada laki-laki dan implantasi organisme yang mudah dari dahak terinfeksi, karena lumen trakeobronkial yang lebih tipis, dan juga karena perempuan umumnya tidak mengeluarkan dahak, mungkin karena faktor sosial-budaya mereka.

PATOGENESIS ENDOBRONKIAL TUBERKULOSIS

Meskipun patogenesis pasti dari EBTB belum diketahui, lima mekanisme diduga berperan dalam kejadiannya: (1) penyebaran langsung dari fokus infeksi di parenkim paru; (2) penempelan langsung mycobacteria dari dahak terinfeksi; (3) penyebaran hematogen; (4) erosi nodus limfe ke dalam bronkus; dan (5) aliran limfatik dari parenkim ke daerah peribronkial.

Secara patologis, EBTB dapat memengaruhi seluruh lapisan trakeobronkus, termasuk lamina muskularis dan kartilago. Perubahan patologis yang berkembang meliputi infeksi TB mukosa dan submukosa, ulkus, granuloma, fibroplasia, dan stenosis trakeobronkial. Perubahan patologis dimulai dengan terjadinya hiperemia pada mukosa dan submukosa akibat infiltrasi sel inflamasi, terutama limfosit, kemudian diikuti dengan pembentukan tuberkel yang disertai nekrosis kaseosa yang pada gilirannya akan menyebabkan ulkus pada lapisan mukosa bronkus. Ulkus berkembang di lapisan dinding trakeobronkus dan ulkus menjadi lebih dalam, mengakibatkan pembentukan polip menuju lumen bronkial. Pada tahap lanjut, hiperplasia, fibrosis, dan kontraktur berkembang, akhirnya pada tahap komplikasi menyebabkan stenosis trakeobronkial.

Dua mekanisme utama patogenesis yang sering dipertimbangkan yaitu: implantasi dari fokus parenkim dan ruptur nodus limfatik. Banyak peneliti lebih memilih teori implantasi, terutama pada kelainan kavitas. Teori ini didukung oleh temuan TB yang memengaruhi bronkus berlawanan dengan saluran napas yang mengalirkan kavitas TB. Hal lain yang mendukung bahwa laringitis TB menunjukkan korelasi



dengan EBTB, dan laringitis TB diyakini disebabkan oleh implantasi organisme dari dahak terinfeksi. Dalam studi 60 kasus EBTB pada orang dewasa, Meissner telah menunjukkan keterlibatan mukosa dan submukosa pada semua pasien tanpa bukti tekanan dari nodus limfatik yang nekrotik. Selain itu, M.Tb mungkin melekat terutama pada matriks ekstraseluler di daerah kerusakan mukosa, dibandingkan dengan mukosa bersilia, membran basal, atau serat kolagen.

Pada anak-anak, penyebab TB endobronkial adalah tekanan nodus yang membesar pada bronkus yang karena perubahan inflamasi menembus dinding bronkus hingga lapisan mukosa menyebabkan ulserasi dan kadang-kadang dapat terjadi ekstrusi langsung dari material kaseosa. Penyembuhan oleh jaringan granulasi menghasilkan fibrosis dan akibatnya stenosis bronkial yang pada gilirannya menyebabkan emfisema obstruktif. Atelektasis akibat obstruksi adalah komplikasi lainnya pada 90% pasien yang umumnya terjadi di lobus tengah atau atas kanan.

IMUNOLOGI PADA INFEKSI TB ENDOBRONKIAL

Belakangan ini, telah terjadi kemajuan yang besar dalam pemahaman kita terhadap respons imun manusia terhadap *M. tuberculosis*, khususnya pada pasien yang menunjukkan tanda-tanda TB paru. Interaksi antara sel T dan makrofag yang terinfeksi merupakan inti dari kekebalan protektif terhadap *M. tuberculosis*, dan interaksi ini tampaknya melibatkan beberapa sitokin. Banyak perhatian telah difokuskan terutama pada peran sitokin IFN- γ dan TGF- β , dalam hal kemampuan mereka untuk mengaktifkan atau menonaktifkan makrofag, untuk menghambat pertumbuhan mikobakteria.

Perkembangan dan progresi EBTB adalah fenomena yang kompleks dan berbagai sitokin juga dapat memainkan peran penting dalam patogenesis selain faktor lokal. Kadar yang meningkat dari IFN- γ dan TGF- β dalam cairan *bronchial lavage* mungkin terkait dengan patogenesis dan progresi EBTB. Perubahan pada level TGF- β serum



setelah pengobatan telah dikaitkan dengan perkembangan stenosis bronkial selama perjalanan penyakit.

IFN- γ yang disekresi dari sel T telah terbukti mengaktifkan makrofag alveolar, yang menghasilkan berbagai zat, termasuk reaktif oksigen dan spesies nitrogen yang terlibat dalam penghambatan pertumbuhan dan kematian sel yang diinduksi oleh *M. tuberculosis*. Dalam penelitian ini, tingkat IFN- γ dalam cairan *bronchial lavage* ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada pasien EBTB. Hal ini menunjukkan bahwa IFN- γ mungkin memainkan peran penting dalam kekebalan lokal daripada kekebalan sistemik dalam kaitannya dengan EBTB.

TGF- β merupakan deaktivator makrofag yang penting yang aktif dalam pertahanan inang manusia terhadap mikobakteria, dan dihasilkan terutama oleh monosit dan makrofag. Efek antiinflamasi dari TGF- β termasuk deaktivasi pembentukan reaktif oksigen dan nitrogen intermediate yang terkait dengan makrofag, inhibisi proliferasi sel T, gangguan fungsi sel NK dan sitotoksik, serta penurunan pelepasan IFN- γ , TNF- α , dan IL-1. Generasi TGF- β yang lebih kuat terdeteksi pada pasien yang menderita tuberkulosis paru, terutama pada pasien dengan penyakit lanjut.

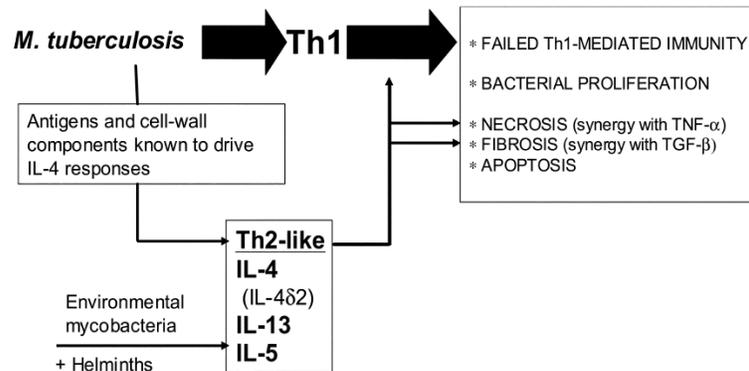
Pentingnya molekul lain, seperti TNF- α dalam fibrosis paru diilustrasikan oleh model bleomisin dan pneumonitis hipersensitivitas dimana antibodi anti-TNF- α meredakan fibrosis paru. Kemudian muncul dua paradoks, pertama adalah keberadaan peningkatan matriks ekstraseluler di sekitar granuloma tetapi matriks ekstraseluler di bagian tengah granuloma berkurang. Penjelasan yang mungkin termasuk kadar IFN- γ yang rendah di bagian tengah granuloma yang didominasi oleh makrofag atau ikatan selektif sitokin dengan glikosaminoglikan di bagian berbeda dari granuloma. Oleh karena itu, di pusat granuloma, konsentrasi TNF- α tinggi, aktivitas protease, dan lisis makrofag terinfeksi mendominasi, sedangkan di bagian pinggir, aktivitas TGF- β dan aktivasi fibroblas mendominasi. Paradoks kedua adalah keberadaan fibrosis di tempat terjadi respons IFN- γ yang kuat, yang menurunkan TGF- β dan produksi kolagen oleh fibroblas.



Jawabannya mungkin terletak pada respons Th2 yang signifikan yang berkembang paralel dan dalam kerangka respons Th1.

Pada semua penyakit manusia yang ditandai oleh fibrosis paru yang signifikan (sklerosis sistemik, fibrosis paru idiopatik, fibrosis paru akibat radiasi, dan penolakan alograft paru kronis), terdapat ekspresi sitokin Th2. Paradigma ini menyiratkan respons tipe Th1 awal terhadap tantangan antigen, diikuti oleh respons Th2 yang berupaya untuk "memagari," atau mengisolasi, antigen persisten dari inang. *M. tuberculosis* mungkin memanfaatkan respons inang ini untuk tetap "tertutup secara imunologis" dalam fokus fibrokaseosa.

Fenotip Th2 menyebabkan aktivasi fibroblas dan deposisi kolagen dalam model manusia dan hewan. Sintesis kolagen dalam granulomata distimulasi oleh sitokin Th2 (IL-4, IL-13, dan IL-4d2) dan saling dihambat oleh sitokin Th1 seperti IFN- γ dan IL-12. Fibrosis terutama signifikan terjadi pada mencit yang mengekspresikan IL-13 secara berlebihan. Sitokin ini, seperti IL-4 dan IL-4 δ 2, mengaktifkan fibroblas dan mempromosikan pembentukan kolagen. Namun, IL-13 juga mendorong ekspresi dan aktivasi TGF- β (gambar 9).



Gambar 9. Setelah pajanan *M. tuberculosis*, beberapa komponen dinding sel dan antigen dapat memicu dan meningkatkan respons



IL4, yang dapat berkontribusi pada deaktivasi makrofag, juga terjadinya nekrosis dan fibrosis

GEJALA KLINIS

Manifestasi klinis EBTB dapat bersifat akut, berangsur, atau lambat. Durasi gejala sebelum mengunjungi rumah sakit bervariasi secara mencolok dan berkisar dari beberapa hari hingga beberapa tahun. Keluhan utama yang umum meliputi batuk, dahak, hemoptisis, sesak napas, mengi, dan demam, kadang bisa juga tanpa gejala. Gejala EBTB mungkin dipengaruhi oleh jenis, lokasi, dan jumlah lesi saluran napas. Pada awalnya, EBTB dapat keliru dianggap sebagai bronkitis, asma bronkial, atau kanker paru karena gejalanya yang nonspesifik, sehingga EBTB sulit untuk didiagnosis hanya dari gejala saja.

Meskipun banyak laporan sebelumnya telah menggambarkan fitur klinis EBTB, tetap banyak kebingungan yang terjadi. Fitur klinis berbeda antara berbagai jenis dan tahap EBTB. Misalnya, mukosa yang bengkak dengan granularitas dan ulserasi merupakan ciri khas dari penyakit aktif, sedangkan jaringan parut dan stenosis bronkial setelah pengobatan infeksi menandai penyakit tidak aktif. Terdapatnya *dyspnea*, mengi, dan stridor biasanya terkait dengan EBTB tidak aktif (fibrosis).

Penelitian di Serbia selama 20 tahun 1993-2012, pada 212 pasien, didapatkan 3.3% pasien asimtomatik. Gejala yang paling dominan adalah batuk, selanjutnya kelelahan, demam dan penurunan berat badan. Hanya beberapa yang mengeluhkan hemoptisis, sedangkan gejala tambahan yang dirasakan pasien adalah nyeri dada sebanyak 29%, keringat malam 9%, sesak 8% dan suara serak 3%.

PEMERIKSAAN FISIS

Pemeriksaan fisis merupakan langkah klinis penting dalam menegakkan diagnosis yang akurat serta memantau perkembangan penyakit. Pemeriksaan fisis yang baik dan teliti disertai anamnesis yang tajam diharapkan mampu menegakkan diagnosis kerja yang



akurat. Pemeriksaan fisis yang dilakukan meliputi pemeriksaan fisis umum/generalis dan pemeriksaan fisis khusus/lokal.

Seperti halnya TB paru, pemeriksaan fisis umum pada TB endobronkial tidak menunjukkan tanda khas. Penurunan berat badan, kelemahan dan demam dapat ditemukan namun seringkali tidak muncul pada pasien TB endobronkial stadium awal.

Pemeriksaan fisis yang lebih khas dapat ditemukan ketika dokter melakukan pemeriksaan pada regio toraks, khususnya pemeriksaan fisis paru. Pemeriksaan fisis paru dapat menunjukkan beberapa tanda seperti penurunan suara napas, mengi yang terisolasi, serta ronki kasar (*crackles*). Penurunan suara napas seringkali menjadi salah satu tanda atelektasis, sehingga tanda atelektasis lainnya dapat ditemukan seperti tanda penurunan volume paru (sela iga menyempit, penarikan struktur intratorakal), penurunan fremitus raba serta perkusi yang pekak. Namun, tanda ini hanya akan ditemukan pada pasien TB endobronkial tingkat lanjut yang telah terjadi obstruksi berat pada bronkus yang terlibat.

Mengi merupakan tanda yang lebih umum yang dilaporkan ditemukan pada sepertiga pasien TB endobronkial seluruh stadium. Kondisi ini terkait dengan massa intralumen yang membuat aliran udara mengalami hambatan. Yang perlu menjadi perhatian dari ditemukan mengi pada pemeriksaan fisis adalah hal ini membuat para dokter seringkali mendiagnosis pasien sebagai asma sehingga mereka memberikan kortikosteroid, sedangkan pemberian kortikosteroid tanpa disertai pemberian OAT diketahui dapat meningkatkan progresivitas penyakit. Selain itu, keyakinan para dokter untuk memberikan diagnosis pasien TB endobronkial TB menyebabkan tertundanya pemeriksaan lain yang seharusnya dilakukan.

PEMERIKSAAN RADIOLOGIS

Pemeriksaan foto polos toraks pada TB endobronkial juga cukup menyulitkan karena terdapat gambaran yang cukup bervariasi, yaitu sekitar 10-20% pasien TB endobronkial menunjukkan hasil normal.



Belum ditemukan suatu temuan foto polos yang khas untuk TB endobronkial.

Gambaran radiologi paling umum adalah *patchy parenchymal infiltrate* pada segmen yang terlibat. Penelitian yang dilakukan Esa dkk. menunjukkan beberapa gambaran foto polos dada seperti konsolidasi (53%), kavitas (17%), massa paru (6%), dan efusi pleura (12%). Terdapat temuan menarik pada gambaran foto polos yang dilaporkan oleh Esa dkk. yaitu 65% kelainan foto polos toraks terjadi pada paru sisi kanan, dengan lobus atas memiliki predileksi paling tinggi yaitu 41% dari seluruh foto polos toraks yang abnormal. Gambaran lain yang dapat ditemukan tergantung dari derajat stenosis bronkus dan mungkin akan tampak sebagai kolaps paru baik lobar ataupun segmental, pneumonia obstruktif, atau impaksi mukoid.

Computed tomography (CT) *scan* terutama *High Resolution Computed Tomography* (HRCT) jauh lebih membantu dibandingkan dengan foto polos saja. Beberapa studi menunjukkan 95-97% TB endobronkial dapat terlihat pada pemeriksaan CT Scan toraks.

Gambaran yang dapat ditemukan pada CT Scan toraks meliputi nodul sentrilobuler pada TB endobronkial tahap awal serta gambaran *tree-in-bud* pada pasien dengan penyebaran bronkogenik yang luas. Temuan CT scan lain meliputi penyempitan dinding bronkus dengan penebalan dinding yang konsentris, obstruksi endobronkial baik komplet maupun inkomplet, serta obstruksi ekstra bronkial akibat adenopati dan jaringan parut. Ho dkk. juga menemukan gambaran lain pada TB endobronkial yaitu hilus yang asimetris.

PEMERIKSAAN BRONKOSKOPI

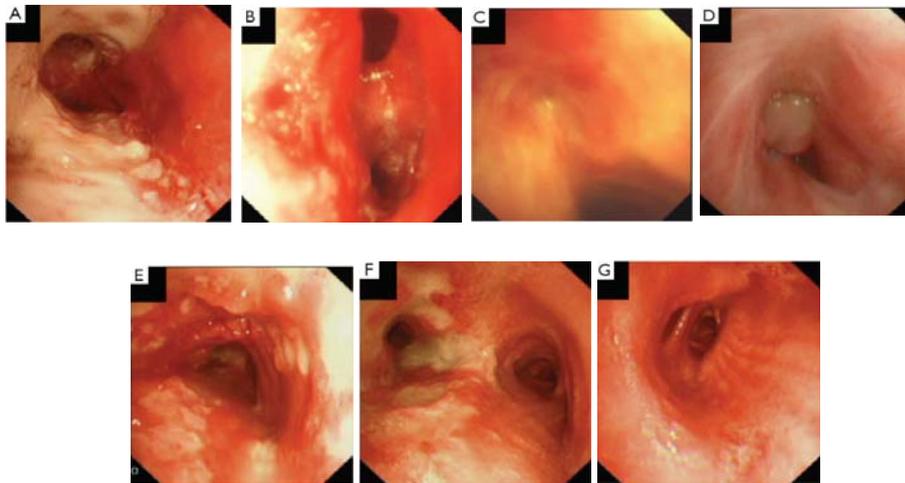
Bronkoskopi memegang peranan sangat penting dalam penegakan diagnosis TB endobronkial yang sebaiknya dikerjakan sedini mungkin. Banyak ahli mengatakan bahwa bronkoskopi harus dikerjakan tidak hanya untuk mengambil sampel pemeriksaan bakteriologis dan histopatologis, tetapi juga untuk menentukan derajat obstruksi pada bronkus yang terlibat. Selain itu, bronkoskopi juga dapat membantu



menyingkirkan penyakit konkomitan lain seperti keganasan bronkogenik.

Beberapa prosedur bronkoskopi yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis TB endobronkial meliputi biopsi, sikatan, aspirasi jarum, bronchoalveolar lavage (BAL) serta ultrasonografi transbronkial. Selain penegakan diagnosis, bronkoskopi juga berperan sebagai salah satu tatalaksana TB endobronkial yang dapat membantu mengurangi keluhan pasien selama menunggu efikasi dari pemberian obat anti tuberculosis.

Chung dkk telah mempublikasikan klasifikasi temuan bronkoskopi pada pasien TB endobronkial setelah melakukan bronkoskopi pada 114 pasien dengan TB endobronkial. Terdapat tujuh klasifikasi TB endobronkial berdasarkan temuan bronkoskopi sesuai dengan gambar di bawah ini (gambar 10).



Gambar 10. Klasifikasi TB endobronkial berdasarkan temuan bronkoskopi. (A) tipe kaseasi aktif, (B) tipe hiperemis edematus, (C) tipe fibrostenotik, (D) tipe tumor, (E) tipe granuler, (F) tipe ulseratif dan (G) tipe bronkitis nonspesifik.



Dari ketujuh klasifikasi di atas, kelompok A-E memiliki persentase yang tinggi yaitu tipe A (43%), tipe B (14%), tipe C (10,5%), tipe D (10,5%), dan tipe E (11,4%). Sedangkan dua tipe lainnya memiliki persentase yang cukup rendah yaitu tipe G (2,7%) dan tipe F (7,9%). Hingga saat ini belum ada klasifikasi lain tentang TB endobronkial berdasarkan temuan bronkoskopi yang diajukan oleh para ahli.

Tipe kaseasi aktif ditegakkan ketika kita menemukan gambaran mukosa bronkus yang bengkak, hiperemis tertutup material seperti keju yang difus. Bentuk ini biasanya disertai dengan penyempitan lumen. Pada tipe kedua yaitu tipe hiperemis edematus, lumen bronkus selalu menyempit akibat pembengkakan mukosa yang disertai gambaran hiperemis. Namun, tidak akan ditemukan bentukan kaseosa maupun kontraktur nonfibrosa pada tipe ini. Penyempitan lumen bronkus yang disertai fibrosis terjadi pada pasien dengan tipe fibrostenotik. Seringkali lesi yang terjadi tidak melibatkan lumen bronkus secara sirkuler dan sebagian mukosa masih normal sehingga membuat bentukan seperti tetes air.

Gambaran yang tampak pada tipe tumor adalah terdapatnya massa endobronkial yang permukaannya tertutup material kaseosa dan massa tersebut hampir menutup seluruh lumen bronkus. Tipe ini seringkali disalahartikan sebagai kanker paru karena gambaran bronkoskopi dan CT scan yang mirip dengan keganasan bronkogenik. Tipe kelima yaitu tipe granuler menunjukkan gambaran butir beras yang tersebar di atas hamparan mukosa yang sangat hiperemis. Chung melaporkan dalam perjalanannya, tipe ini berubah menjadi tipe hiperemis edematosa atau fibrostenosis setelah pemberian OAT.

Kedua tipe lain jarang terjadi, salah satunya adalah tipe ulseratif yaitu ditemukan gambaran ulkus pada mukosa bronkus yang mirip dengan ulkus pada tukak lambung. Tipe lainnya adalah tipe bronkitis nonspesifik yang hanya menunjukkan gambaran hiperemi dan pembengkakan ringan namun pemeriksaan bakteriologis menunjukkan hasil yang positif.



Klasifikasi bronkoskopi di atas sebenarnya dapat dijelaskan berdasarkan perjalanan penyakit TB endobronkial. Pada lesi awal, limfosit menginfiltrasi submukosa bronkus yang ditandai dengan eritema dan edema ringan dari mukosa bronkus, sehingga hal ini sesuai dengan gambaran tipe bronkitis non spesifik (tipe 7). Pembentukan tuberkel submukosa akan menyebabkan gambaran granuler (tipe 5). Eritema dan edema yang ada akan memberat dan menyebabkan gambaran hiperemi-edematosa seperti gambaran tipe 2. Kemudian lesi tersebut dapat mengalami nekrosis kaseosa seperti patogenesis TB organ lain dan disertai pembentukan beberapa granuloma pada mukosa dimana akan memberikan gambaran bronkoskopi kaseosa aktif (tipe 1). Jika inflamasi terus terjadi dan mencapai mukosa, hal ini akan menyebabkan pembentukan ulkus pada mukosa bronkus (tipe 6). Ulkus tersebut dapat berkembang dan membentuk polip hiperplastik yang memberikan gambaran tipe tumor (tipe 4). Terakhir, penyembuhan nekrosis kaseosa yang tidak sempurna akan memberikan gambaran stenosis akibat pembentukan jaringan ikat (tipe 3).

Selain penilaian kondisi bronkus, bronkoskopi diagnostik juga dapat dikerjakan untuk pengambilan sampel jaringan dalam pemeriksaan bakteriologis. Berbagai studi menyebutkan bahwa kepositifitas BTA maupun biakan dari sampel BAL jauh lebih tinggi dibandingkan dahak spontan. Lebih jauh lagi, *endobronchial ultrasound* (EBUS) sangat membantu dalam pengambilan sampel aspirasi kelenjar getah bening parahiler.

PEMERIKSAAN BAKTERIOLOGIS

PNPK Tatalaksana Tuberkulosis menyebutkan bahwa pemeriksaan menjadi titik berat pemeriksaan utama pada seluruh tipe tuberkulosis. Pemeriksaan bakteriologis ini dapat dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis (basil tahan asam), tes cepat molekuler (TCM) maupun biakan. Seperti halnya TB Paru, diagnosis TB Endobronkial juga mengikuti alur diagnosis yang sama dimana diagnosis baku tetap menggunakan pemeriksaan bakteriologis. Beberapa bahan yang dapat digunakan untuk pemeriksaan bakteriologis TB endobronkial meliputi



dahak spontan, cairan bilasan bronkus/*bronchoalveolar lavage* (BAL) atau biopsi dan sikatan jaringan intrabronkial.

Meskipun dahak spontan tetap menjadi salah satu pilihan dalam penegakan diagnosis TB endobronkial, nilai kepositifannya yang bervariasi membuat bahan ini kurang akurat jika digunakan sebagai satu-satunya bahan pemeriksaan mikroskopis. Kahsyap dkk. melaporkan hasil kepositifan pemeriksaan mikroskopis pada dahak spontan pasien TB Endobronkial berkisar antara 16-53%, dengan hasil negatif tidak menyingkirkan diagnosis TB endobronkial. Simsek dkk. menunjukkan superioritas dari pemeriksaan mikroskopis BAL dibandingkan dahak spontan dengan kepositifitan BAL sebesar 62,5% dibandingkan dahak spontan yang hanya 36,3%. Hasil yang lebih kontras dilaporkan oleh Ozkaya dkk., yaitu dari 23 pasien TB endobronkial dengan hasil mikroskopis bahan bronkoskopi yang positif, pemeriksaan mikroskopis dahak spontan seluruh pasien tersebut menunjukkan hasil negatif.



DAFTAR PUSTAKA

1. Moon SM, Lee WY, Shin B. Clinical characteristics and drug resistance profile of patients with endobronchial tuberculosis in South Korea: single-center experience. *Ann Palliat Med.* 2023;12(3):487-495. doi:10.21037/apm-22-1218
2. Lee P. Endobronchial tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2015;62(1):7-12. doi:10.1016/j.ijtb.2015.02.002
3. Jovanovic D, Rich A, Samardzic N, et al. Endobronchial Tuberculosis in Serbia over a 20 Year Period: Analysis and Review of Current Literature. *Mycobact Dis.* 2018;08(04):4-9. doi:10.4172/2161-1068.1000271
4. Arliny Y, Mursalin DS. Endobronchial Tuberculosis: Diagnosis and Treatment Approach. *Respir Sci.* 2021;2(1):45-54. doi:10.36497/respirsci.v2i1.24
5. Kashyap S, Solanki A. Challenges in endobronchial tuberculosis: From diagnosis to management. *Pulm Med.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/594806
6. Aniwidyarningsih W, Elhidsi M, Sari A, Burhan E. Characteristics and Outcomes of Endobronchial Tuberculosis Therapy. Vol 38.; 2021. doi:10.4103/lungindia.lungindia_132_20
7. Xue Q, Wang N, Xue X, Wang J. Endobronchial tuberculosis: An overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(9):1039-1044. doi:10.1007/s10096-011-1205-2
8. Rikimaru T. Endobronchial Tuberculosis. *Expert Rev Anti-infect Ther.* 2004;2(2):245-251. doi:10.1586/14787210.2.2.245
9. Dey A, Shah I. Infantile endobronchial tuberculosis. *J Fam Med Prim Care.* 2019;8(1):299-301. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe
10. Kim Y, Kim K, Joe J, et al. Changes in the levels of interferon- γ and transforming growth factor- β influence bronchial stenosis during the treatment of endobronchial tuberculosis. *Respiration.* 2007;74(2):202-207. doi:10.1159/000097491
11. Shahzad T, Irfan M. Endobronchial tuberculosis-a review. *J Thorac Dis.* 2016;8(12):3797-3802. doi:10.21037/jtd.2016.12.73



12. Dheda K, Booth H, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A, Rook GAW. Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis.* 2005;192(7):1201-1210. doi:10.1086/444545
13. Bickley LS. Bates' Pocket Guide to Physical Examination and History Taking. 7th ed. (Bickley LS, Szilagyı PG, eds.). Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
14. Siow WT, Lee P. Tracheobronchial tuberculosis: A clinical review. *J Thorac Dis.* 2017;9(1):E71-E77. doi:10.21037/jtd.2017.01.49
15. Mohd Esa NY, Othman SK, Mohd Zim MA, Tengku Ismail TS, Ismail AI. Bronchoscopic Features and Morphology of Endobronchial Tuberculosis: A Malaysian Tertiary Hospital Experience. *J Clin Med.* 2022;11(3). doi:10.3390/jcm11030676
16. Lei Y, Tian-Hui Z, Ming H, Xiu-Jun C, Yong D, Fu-Gen L. Analysis of the surgical treatment of endobronchial tuberculosis (EBTB). *Surg Today.* 2014;44(8):1434-1437. doi:10.1007/s00595-014-0865-9
17. Ho LN, Van NT, Thuong V Le, et al. Hilar asymmetry in endobronchial tuberculosis patients: An often-overlooked clue. *Int J Infect Dis.* 2019;80:80-83. doi:10.1016/j.ijid.2019.01.001
18. Low SY, Hsu A, Eng P. Interventional bronchoscopy for tuberculous tracheobronchial stenosis. *Eur Respir J.* 2004;24(3):344-347. doi:10.1183/09031936.04.00003604
19. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest.* 2000;117(2):385-392. doi:10.1378/chest.117.2.385
20. Şimşek A, Yapıcı İ, Babalık M, Şimşek Z. Bronchoscopic diagnostic procedures and microbiological examinations in proving endobronchial tuberculosis. *Brazilian J Pulmonol.* 2016;42(3):191-195.
21. Campos J, Ernst G, Borsini E, et al. Tracheobronchial Tuberculosis Without Lung Involvement. *J Clin Med Res.* 2015;7(8):646-648. doi:10.14740/jocmr2182w
22. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis. (Sastroasmoro S, ed.). Kemenkes RI; 2020.



23. Ozkaya S, Bilgin S, Findik S, Kök HÇ, Yuksel C, Atici AG. Endobronchial tuberculosis: Histopathological subsets and microbiological results. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7(5):1-6. doi:10.1186/2049-6958-7-34

BAB IV

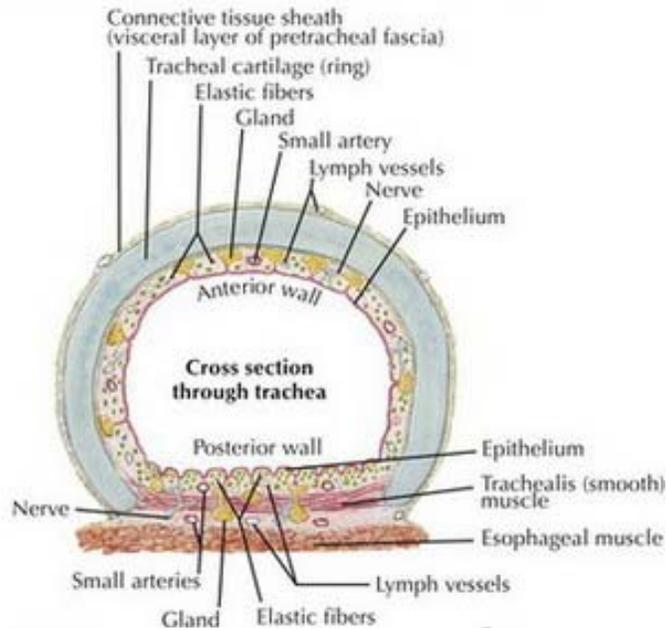
OBSTRUKSI JALAN NAPAS SENTRAL

DEFINISI OBSTRUKSI JALAN NAPAS SENTRAL

Obstruksi jalan napas sentral secara umum didefinisikan sebagai keterbatasan aliran udara akibat oklusi lebih dari 50% pada trakea, bronkus utama dan bronkus intermedius. Aliran udara berhubungan secara eksponensial dengan diameter jalan napas. Secara histologis, trakea terdiri dari empat lapisan, yaitu mukosa, submukosa, otot dan kartilago, serta adventisia yang mencakup kelenjar getah bening dan jaringan ikat (Gambar 11). Trakea anterior tersusun atas 16-22 cincin kartilago berbentuk seperti huruf C. Di sisi lain, trakea posterior tersusun oleh otot polos dan otot trakea tanpa kartilago. Fungsi cincin trakea adalah menjaga patensi jalan napas selama ekspirasi dan mencegahnya agar tidak kolaps. Panjang trakea orang dewasa adalah sekitar 10-12 cm dengan diameter sekitar 13-25 mm pada laki-laki dan 10-21 mm pada perempuan.

Mi dkk. melaporkan bahwa kisaran diameter bronkus utama kanan adalah 10,3 – 17,9 mm pada laki-laki dewasa dan 9,0 – 15,6 mm pada perempuan dewasa. Kisaran diameter bronkus utama kiri adalah 9,7 – 16,5 mm pada laki-laki dan 8,1 – 14,5 mm pada perempuan. Jarak dari orifisium bronkus utama ke second karina kanan adalah 5,3 – 22,9 mm pada laki-laki dan 5,1 – 20,7 mm pada perempuan, sedangkan pada sisi kiri kiri yaitu 40 – 50 mm. Terdapat perbedaan yang ditemukan antarjenis kelamin, yaitu rerata diameter bronkus utama kiri pada laki-laki lebih besar 1,5 mm dibandingkan bronkus intermediusnya, sedangkan pada perempuan selisih tersebut didapatkan sebesar 1,3 mm.





Gambar 11. Anatomi potong lintang trakea

Berbagai penyakit dapat menyebabkan obstruksi jalan napas sentral dan langkah pertama pendekatan kelainan ini adalah pemeriksaan untuk mengetahui etiologi obstruksi. Secara umum, etiologi obstruksi jalan napas dapat dibagi menjadi kongenital dan didapat. Etiologi didapat mencakup keganasan dan nonkeganasan (trauma, infeksi, penyakit sistemik, trakeobronkomalasia dan penyebab lainnya baik idiopatik maupun penyakit refluks gastroesofagus). Obstruksi jalan napas sentral jinak didefinisikan sebagai proses penyakit nonkeganasan yang menyebabkan penyempitan trakea dan bronkus utama. Beberapa penyakit dapat menyebabkan obstruksi jalan napas sentral jinak seperti yang tertera pada Tabel 1.



Tabel 1. Etiologi obstruksi saluran napas sentral jinak

Abnormalitas/lesi	Penyakit yang mendasari
Pascatrauma	Cedera pascaintubasi trakea Cedera pascatrakeostomi Stenosis trakeobronkus berhubungan dengan peletakkan <i>stent</i> Jaringan granulasi akibat aspirasi benda asing Trauma saluran napas Radiasi Inhalasi gas toksik
Penyakit inflamasi pada saluran napas	Poliangiitis granulomatosis Amiloidosis Sarkoidosis Stenosis laringotrakeal idiopatik
Tumor jinak endobronkial	Papiloma sel skuamosa Papilomatosis Hamartoma Leiomioma Lipoma Fibroma Tumor neurogenik Adenoma pleomorfik Adenoma kelenjar mukus Onkositoma Osteokondroplastika trakeobronkopatia
Kompresi ekstrinsik	Limfadenopati Bronkolitiasis Mediastinitis fibrosa Penyakit tiroid Goiter Kista tiroid Tiroiditis Arkus aorta kanan Arkus aorta ganda <i>Pulmonary artery sling</i> Aneurisma aorta Anomali arteri karotis kiri Kista mediastinum Kifoskoliosis Pektus ekskavatum <i>Straight back syndrome</i>



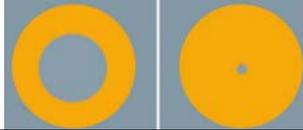
Penyakit infeksi	Virus Bakteri Mikobakterium Jamur Parasit
Penyempitan ekspirasi dinamis	Trakeobronkomalasia <i>Excessive dynamic airway collapse</i>
Pascabedah	Pembedahan anastomosis Sindrom pascapneumonektomi

KLASIFIKASI OBSTRUKSI JALAN NAPAS SENTRAL

Beragam klasifikasi obstruksi jalan napas sentral telah disebutkan dalam literatur. Mekanisme obstruksi jalan napas dapat akibat obstruksi intralumen, kompresi ekstralumen, campuran keduanya, maupun kelemahan kartilago trakea yang menyebabkan kolaps trakeobronkus yang dinamis. *European Laryngological Society* pada tahun 2015 mempublikasi konsensus yang mengajukan sistem klasifikasi baru untuk stenosis laringotrakea pada anak dan dewasa. Klasifikasi ini mencakup penilaian derajat obstruksi dengan sistem Myer-Cotton, jumlah lokasi yang terlibat, dan tambahan tanda plus (+) pada skor akhir (Tabel 2). Derajat obstruksi dinilai berdasarkan visualisasi dengan bronkoskop atau laringoskop, *bougies* atau pipa endotrakeal dengan beragam ukuran. Sistem klasifikasi ini telah dilaporkan relevan dalam memprediksi angka kesuksesan tindakan intervensi.



Tabel 2. Klasifikasi obstruksi jalan napas sentral

Klasifikasi Myer-Cotton	Perluasan	Lainnya
Grade I: 0 – 50% obstruksi 	a: Hanya satu lokasi yang terlibat (supraglotis, glottis, subglottis atau trakea)	Tanda plus (+) dicantumkan dalam skor akhir untuk mengindikasikan keberadaan
Grade II: 51 – 70% obstruksi 	b: Keterlibatan dua lokasi berbeda pada kombinasi apapun (supraglotis & glottis, glottis & subglottis, atau subglottis & trakea)	komorbid berat atau kelainan kongenital
Grade III: 71% – 99% obstruksi 	c: Keterlibatan tiga lokasi berbeda	
Grade IV: Obstruksi total (100%)	d: Mencakup kemungkinan terberat yang melibatkan keempat lokasi jalan napas	

Presentasi klinis obstruksi jalan napas sentral jinak bergantung pada etiologi yang mendasari, lokasi dan laju progresivitas penyakit dan komorbid pasien. Tanda dan gejala muncul ketika aliran udara terganggu hingga meningkatkan usaha napas. Gejala yang muncul antara lain *dyspnea on exertion* (DOE), sesak napas, stridor, atau mengi. Stridor pada istirahat umumnya terjadi ketika diameter jalan napas kurang dari 5 mm. Diagnosis obstruksi jalan napas sentral jinak seringkali terlambat karena gejala yang tidak khas dan sering salah didiagnosis sebagai asma atau penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).

Pada obstruksi derajat ringan, penurunan tekanan adalah sama dengan penutupan glottis sehingga hal ini tidak menyebabkan timbulnya gejala. Pada obstruksi derajat sedang, terjadi penurunan tekanan yang



bermakna pada aliran udara tinggi seperti saat aktivitas. Gejala yang bervariasi dapat ditemukan pada obstruksi derajat ini. Aktivitas yang ringan dapat tidak menimbulkan gejala pada pasien dengan obstruksi derajat sedang. Namun, aliran udara akan menurun secara akut dan eksponensial pada obstruksi derajat berat. Hal tersebut akan menyebabkan sesak napas akut selama sehari-hari meskipun proses penyempitan terjadi secara bertahap. Gejala sesak dapat dirasakan saat istirahat dan aktivitas ringan dan memerlukan tata laksana segera. Obstruksi jalan napas hampir total dapat mudah terjadi pada obstruksi derajat berat ketika sumbatan mukus terjadi. Hal ini akan berujung pada gagal napas akut dan kemungkinan kolaps kardiovaskular.

MANAJEMEN UMUM OBSTRUKSI JALAN NAPAS PADA KELAINAN JINAK

Evaluasi pasien dengan kecurigaan obstruksi jalan napas sentral mencakup tanda dan gejala klinis, pemeriksaan radiologis antara lain foto toraks dan computed tomography (CT) scan toraks. Tata laksana pasien dengan obstruksi jalan napas sentral jinak terutama ketika beriringan dengan penyakit sistemik yang terjadi, memerlukan pendekatan multidisiplin yang seringkali melibatkan spesialis paru intervensi, bedah toraks dan kardiovaskuler, THT, reumatologi, penyakit infeksi, radiologi dan anestesi. Tujuan utama manajemen ini adalah stabilisasi jalan napas, resolusi gejala dan perbaikan kualitas hidup melalui perbaikan patensi jalan napas.

Pasien dengan obstruksi jalan napas sentral dapat bergejala sebelum, saat, atau setelah CT scan dilakukan. Maka dari itu, stabilisasi jalan napas dan parameter hemodinamik perlu dilakukan sebelum evaluasi menggunakan CT scan. Pada pasien yang tidak stabil, penurunan kondisi akut dapat dicetuskan oleh pemberian agen sedasi dan parolitik saat intubasi dan manajemen jalan napas. Sedasi, dengan atau tanpa paralisis, dapat menyebabkan depresi ventilasi dan merelaksasi otot pernapasan sehingga jalan napas yang stabil menjadi tidak stabil sehingga berujung pada gagal napas akut. Sedasi dan paralisis juga dapat mengganggu status hemodinamik pada pasien dengan gangguan kardiovaskuler.



Pada kondisi gawat darurat, pengamanan jalan napas umumnya dicapai dengan intubasi endotrakeal. Intubasi dengan serat optik seperti bronkoskopi lentur pada keadaan terbangun dapat dipilih jika terdapat kekhawatiran gagal napas yang dicetuskan oleh sedasi. Akan tetapi, intubasi endotrakea maupun trakeostomi dapat tidak mengatasi lesi yang melibatkan trakea distal atau bronkus utama. Pada kondisi tersebut, manajemen saluran napas sebaiknya dilakukan di ruang operasi. Manajemen awal pada pasien dengan risiko tinggi gagal napas mencakup persiapan jika terjadi penurunan kondisi, yaitu intubasi serat lentur, bronkoskopi kaku, debulking jalan napas segera, dilatasi balon, stent jalan napas dan *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO). Beberapa hal perlu diwaspadai (*pitfall*) karena berpotensi membahayakan pasien ketika tata laksana dilakukan (Tabel 3).

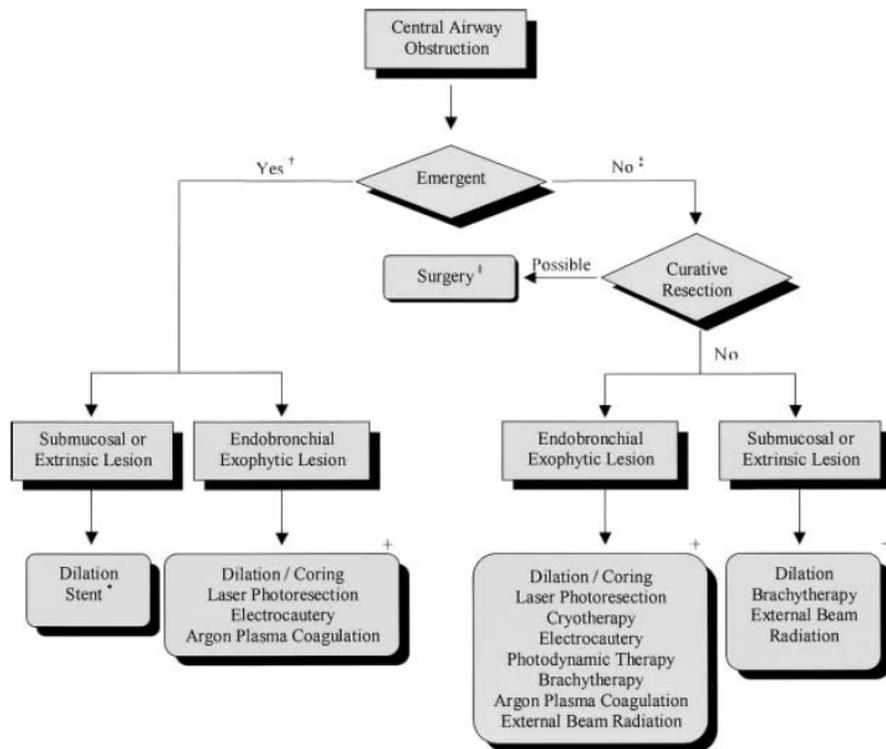
Ernst dkk. mempublikasikan pendekatan diagnostik dan pilihan terapeutik bagi pasien dengan obstruksi jalan napas sentral (Gambar 12). Pada kasus nonemergensi, reseksi bedah merupakan metode pilihan jika reseksi kuratif memungkinkan untuk dilakukan. Perencanaan tata laksana juga mencakup CT scan yang memfokuskan pada jalan napas, bronkoskopi serat lentur dengan/tanpa ultrasound atau autofluorescence endobronkial. Jika reseksi kuratif tidak memungkinkan, teknik lain yang disebutkan di dalam algoritma dapat dilakukan sesuai dengan tipe lesi, keahlian operator dan ketersediaan alat. Pada kasus emergensi, Ernst dkk. merekomendasikan bronkoskopi kaku sebagai prosedur stabilisasi jalan napas pilihan. Teknik yang digunakan juga berdasarkan kriteria yang sama dengan kasus nonemergensi. Akan tetapi, modalitas dengan efek yang lebih lama seperti terapi fotodinamik, *cryotherapy*, *brachytherapy*, dan radiasi eksterna bukan merupakan pilihan.



Tabel 3. Hal yang perlu diwaspadai (pitfall) pada manajemen obstruksi jalan napas sentral

Pitfall potensial	Penilaian untuk menghindari <i>pitfall</i>
Kegagalan mengidentifikasi obstruksi jalan napas sentral	<ul style="list-style-type: none"> • Periksa apakah terdapat suara serak, ortopneu, mengi persisten, stridor, foto toraks abnormal • Pemeriksaan CT scan toraks jika terdapat kecurigaan klinis
Ketidakmampuan untuk mengamankan jalan napas	<ul style="list-style-type: none"> • Penilaian dan diskusi tim multidisiplin untuk pilihan manajemen jalan napas di ruang operasi menggunakan bronkoskopi serat optik, bronkoskopi kaku maupun terapi ECMO • Menghindari kanulasi intravena ekstremitas atas pada pasien dengan obstruksi vena kava superior untuk mencegah perburukan edema jalan napas atas akibat pemberian cairan
Kolaps jalan napas akibat hilangnya tonus otot dan ventilasi spontan	<ul style="list-style-type: none"> • Pertimbangan <i>awake intubation</i> • Menjaga pasien dalam ventilasi spontan dan menghindari sedasi dalam serta paralitik hingga jalan napas aman
Degradasi jaringan untuk diagnosis definitif	<ul style="list-style-type: none"> • Menghindari tata laksana nonemergensi medis maupun pembedahan yang dapat mendegradasi kualitas spesimen





Gambar 12. Algoritma manajemen endoskopik pada obstruksi jalan napas sentral

DAFTAR PUSTAKA

1. Ng JSK, See KC. Management of central airway obstruction. Singapore Medical Journal. 2023;64:508-12.
2. Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, Doblare G, Ortiz-Comino R, Hogarth DK. Central airway obstruction – benign strictures, tracheobronchomalacia, and malignancy-related obstruction. Chest. 2016;150:426-41.
3. Elhidsi M, Nugroho BP, Aniwidyaningsih W. Therapeutic bronchoscopy in benign central airway obstruction. J Respirol Indones. 2022;42:341-6.
4. Lawrence DA, Branson B, Oliva I, Rubinowitz A. The wonderful world of the windpipe: a review of central airway anatomy and pathology. Can Assoc Radiol J. 2015;66:30-43.
5. Mi W, Zhang C, Wang H, Cao J, Li C, Yang L, et al. Measurement and analysis of the tracheobronchial tree in Chinese population using computed tomography. PloS ONE. 2015;10:1-14.
6. Netter. Structure of the trachea and major bronchi. Diakses <https://www.netterimages.com/trachea-and-major-bronchi-labeled-anatomy-atlas-5e-physiology-frank-h-netter-4747.html>.
7. Guedes F, Branquinho MV, Sousa AC, Alvites RD, Bugalho A, Maurício AC. Central airway obstruction: Is it time to move forward? BMC Pulm Med. 2022;22:1-16.
8. Monnier PH, Dikkers FG, Eckel H, Sittel C, Piazza C, Campos G, et al. Preoperative assessment and classification of benign laryngotracheal stenosis: a consensus paper of the European Laryngological Society. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272:2885-96.
9. Myer CM, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1994;103:319-23.
10. Oberg CL, Holden VK, Channick CL. Benign central airway obstruction. Semin Respir Crit Care Med. 2018;39:731-46.
11. Holden VK, Channick CL. Management of benign central airway obstruction. AME Med J. 2018;3:1-21.



12. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1278-97.



BAB V

OBSTRUKSI JALAN NAPAS SENTRAL KARENA TUBERKULOSIS ENDOBRONKIAL

DIAGNOSIS TUBERKULOSIS ENDOBRONKIAL

Diagnosis dini mendukung pemberian tata laksana yang sesuai sehingga dapat memperbaiki perjalanan penyakit tuberkulosis endobronkial. Diagnosis TB endobronkial lebih sulit dibandingkan TB paru karena manifestasi klinisnya yang bervariasi dan tidak khas. Tampilan klinis bergantung pada tipe dan stadium TB endobronkial. Beberapa kasus dapat asimtomatik namun sebagian besar yang lain mengeluhkan batuk produktif, demam, hemoptisis (15-40%), suara serak, nyeri dada (15-25%), letargi dan kelemahan generalisata. Batuk kronik merupakan keluhan respirasi tersering yang ditemukan pada 70-80% pasien TB endobronkial. Su dkk. melaporkan bahwa batuk lebih dari empat minggu pada perempuan muda merupakan prediktor TB endobronkial dengan stenosis trakeobronkial sehingga bronkoskopi perlu dilakukan segera. Prevalens TB endobronkial yang lebih tinggi dua kali lipat pada perempuan dibandingkan laki-laki dicurigai disebabkan oleh perempuan yang lebih jarang mengekspektasikan sputum karena norma sosial. Hal tersebut mengakibatkan stasis sekret di endobronkial yang berlanjut pada infeksi di lokasi tersebut.

Pemeriksaan fisis paru dapat menunjukkan menurunnya bunyi napas, mengi terlokalisir dan ronki. Liu dkk. melaporkan kasus TB endobronkial lanjut dengan gambaran efusi pleura. Mengi dapat dideteksi oleh auskultasi pada sepertiga pasien yang secara keliru didiagnosis sebagai asma dan pada seperempat kasus ditemukan penurunan aliran udara inspirasi. Asma, pneumonia dan keganasan seringkali menjadi diagnosis banding untuk TB endobronkial. Oleh karena tanda dan gejala yang tidak spesifik, diagnosis TB endobronkial sebaiknya ditegakkan melalui kecurigaan klinis, temuan klinis, dan pemeriksaan radiologi serta mikrobiologi sputum.



Pemeriksaan mikrobiologis sputum dengan pewarnaan basil tahan asam (BTA) dan tes cepat molekuler (TCM) merupakan pemeriksaan awal yang penting untuk dilakukan dalam mendiagnosis TB endobronkial. Pemeriksaan BTA sputum memberikan hasil yang beragam berkisar antara 16-53%, akan tetapi hasil negatif tidak mengeksklusi diagnosis TB endobronkial. Hal ini dapat disebabkan karena mukus terperangkap oleh jaringan granulasi bronkus proksimal. Zhang dkk. melaporkan sensitivitas beberapa pemeriksaan mikrobiologis pada TB endobronkial, yaitu BTA sputum 13,1%, BTA sikatan bronkus 32,8%, biakan sputum 36,1%, TCM sikatan bronkus 57,4%, TCM biopsi bronkus 63,9%, dan biakan jaringan 68,9%. Selain itu, pemeriksaan TCM juga menunjukkan spesifisitas sebesar 100% yang menekankan superioritasnya dibandingkan pemeriksaan BTA.

Sekitar 10-20% pasien TB endobronkial dapat memiliki gambaran normal pada foto toraks sehingga hal ini tidak dapat mengeksklusi diagnosis tersebut. Gambaran infiltrat merupakan temuan tersering pada foto toraks (60%), diikuti oleh kolaps segmen atau lobus paru (24%), dan kavitas (8%). Gambaran hiperinflasi lobus, fibrosis, kalsifikasi, bronkiektasis, limfadenopati hilus dan efusi pleura juga dapat ditemukan. Pencitraan dengan high resolution computed tomography (HRCT) scan telah diketahui lebih superior dibandingkan foto toraks konvensional dan CT scan standar dalam hal lokalisasi lesi di lobulus paru dan evaluasi penyakit parenkim paru. Keterlibatan endobronkial pada TB paru dilaporkan mencapai 95-97% menggunakan HRCT. Temuan awal mencakup nodul sentrilobular atau struktur linear berupa lesi berbatas tegas dengan ketebalan 1-4 mm yang terpisah >2mm dari permukaan pleura atau septa interlobular. Selanjutnya, dapat ditemukan struktur linear multipel dengan diameter serupa yang bercabang dari satu tangkai atau yang disebut dengan gambaran *tree-in-bud*. Hal ini sering dijumpai pada pasien dengan penyebaran bronkogenik luas. Temuan CT lainnya meliputi penyempitan bronkus segmen dengan penebalan dinding konsentrik, obstruksi total endobronkial, obstruksi ekstrinsik oleh adenopati dan jaringan parut (Gambar 13 dan 14).



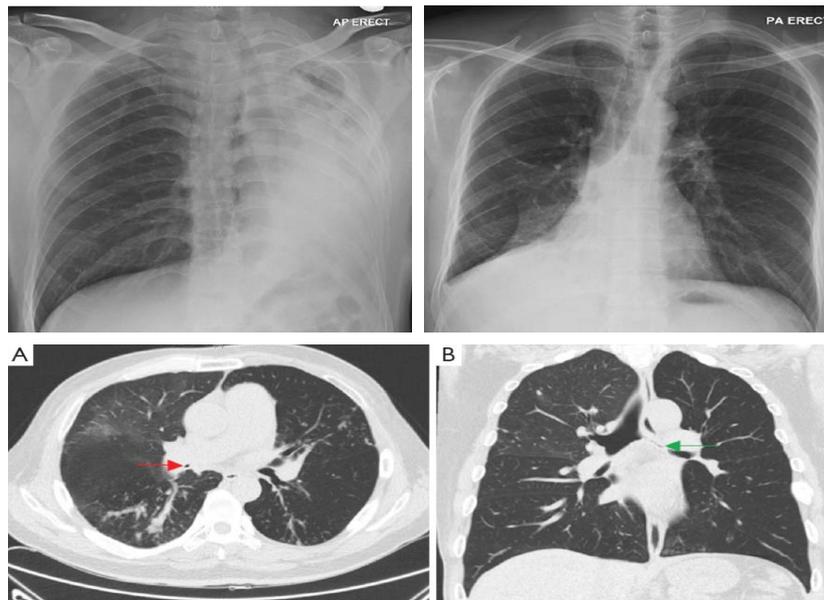
Bronkoskopi merupakan metode terbaik dalam penegakan diagnosis dini dan menilai prognosis TB endobronkial. Chung et al. telah membuat klasifikasi temuan bronkoskopi pada TB endobronkial dan membaginya menjadi tujuh subtipe (Gambar 10): kaseosa aktif (43%), hiperemik edematosa (14%), fibrostenotik (10,5%), tumor (10,5%), granular (11%), ulseratif (3%), dan bronkitik nonspesifik (8%). Gambaran morfologis ini memiliki makna prognostik yang dapat diprediksi pada tiga bulan pertama terapi. Pada tipe kaseosa aktif, mukosa bronkus hiperemis dan secara difus tertutup oleh materi seperti keju putih. Pada tipe hiperemik edematosa, terdapat edema yang menyebabkan obstruksi jalan napas tanpa fibrosis maupun gambaran keju putih. Tipe fibrostenotik menyebabkan penyempitan bermakna disertai fibrosis pada lumen bronkus. Tipe tumor memiliki gambaran tumor eksofitik endobronkial yang tertutup materi kaseosa dan menyebabkan oklusi hampir total lumen bronkus. Tipe granular adalah lesi endobronkial yang menyerupai butiran nasi rebus yang tersebar. Ulserasi jelas mukosa bronkus dapat ditemukan pada tipe ulseratif. Terakhir, pada tipe bronkitik nonspesifik ditemukan edema atau hiperemik mukosa ringan. Tipe kaseosa aktif, hiperemik edematosa, dan fibrostenotik lebih mudah untuk berlanjut menjadi stenosis bronkus walaupun sudah diterapi pada bulan ketiga.

Prosedur pada bronkoskopi antara lain biopsi, sikatan, bilasan, biopsi jarum dengan/tanpa tuntunan *endobronchial ultrasound* (EBUS) turut berperan penting dalam penegakan diagnosis TB endobronkial. Biopsi bronkus memiliki nilai kepositifan 30,35-84%. Sebuah studi melaporkan bahwa sikatan bronkus memiliki nilai kepositifan 84,88%, sedangkan bilasan bronkus berkisar antara 10-37,5%. Hasil positif tertinggi pada kurasan bronkoalveolar/BAL ditemukan pada subtipe granular, sedangkan tipe fibrostenotik dan nonspesifik seringkali memberikan hasil negatif.





Gambar 13. Kiri: foto toraks seorang perempuan dewasa muda dengan TB endobronkial yang menunjukkan konsolidasi akibat kolaps lobus atas kiri. Kanan: CT toraks menunjukkan kolaps lobus atas kiri dan infiltrat pada lobus bawah kiri.



Gambar 14. Foto toraks menunjukkan atelektasis paru kiri dengan aerasi parsial pada lobus atas kiri. Foto toraks menunjukkan stenosis trunkus intermedius kanan menyebabkan kolaps lobus medius dan bawah kanan. CT toraks menunjukkan stenosis trunkus intermedius kanan (panah merah) dengan infiltrat tree-in-bud di bagian distal dan stenosis bronkus utama kiri (panah hijau).



TERAPI TUBERKULOSIS ENDOBRONKIAL

Tujuan utama terapi TB endobronkial adalah eradikasi infeksi *M. tuberculosis* dan mencegah stenosis trakeobronkus. Perjalanan penyakit dan prognosis umumnya berhubungan dengan derajat, luas, dan durasi lesi sebelum pengobatan. Oleh sebab itu, diagnosis dini dan pengobatan yang adekuat diperlukan untuk mencegah komplikasi. Pengobatan TB endobronkial sama dengan TB paru, yaitu paduan empat OAT lini pertama yang mencakup rifampisin, isoniazid, etambutol dan pirazinamid pada 2 bulan pertama (fase intensif) dilanjutkan dengan rifampisin dan isoniazid selama minimal 12 bulan pada fase lanjutan.

Dwivedi dkk. pada studinya melaporkan bahwa fagosit yang terinfeksi oleh *M. tuberculosis* akan menghasilkan IL-1 β dan mempromosikan diferensiasi sel T helper (Th)-2 serta memfasilitasi progresi TB melalui inhibisi respons Th1 yang protektif. Peningkatan produksi IL-1 β dapat berperan dalam progresivitas fibrosis pada TB endobronkial. Hal ini melandasi pemberian terapi kortikosteroid pada TB endobronkial walaupun beberapa literatur masih menyebutnya kontroversial. Kortikosteroid dapat bermanfaat pada tahap awal TB endobronkial karena faktor hipersensitivitas masih cukup dominan pada periode tersebut, akan tetapi efeknya dilaporkan minimal pada tahap lanjut.

Pemberian terapi steroid sistemik dilaporkan memperbaiki obstruksi endobronkial akibat adenopati hilus pada anak, namun gagal mencegah bronkostenosis pada dewasa Shim dkk. merekomendasikan steroid pada tipe hiperemik edematosa, kaseosa aktif dan tumorous karena kecenderungan stenosis yang lebih besar. Prednisolon 1 mg/kg dapat diberikan selama 4-6 minggu diikuti tapering off lambat dalam durasi yang sama. Selain itu, Rikumar dkk. melaporkan bahwa waktu penyembuhan TB endobronkial tipe ulseratif lebih singkat dan stenosis bronkial lebih ringan pada pasien yang diberikan terapi aerosol dengan streptomisin 2x100mg, deksametason 0,5 mg, dan nafazolin 0,1mg.



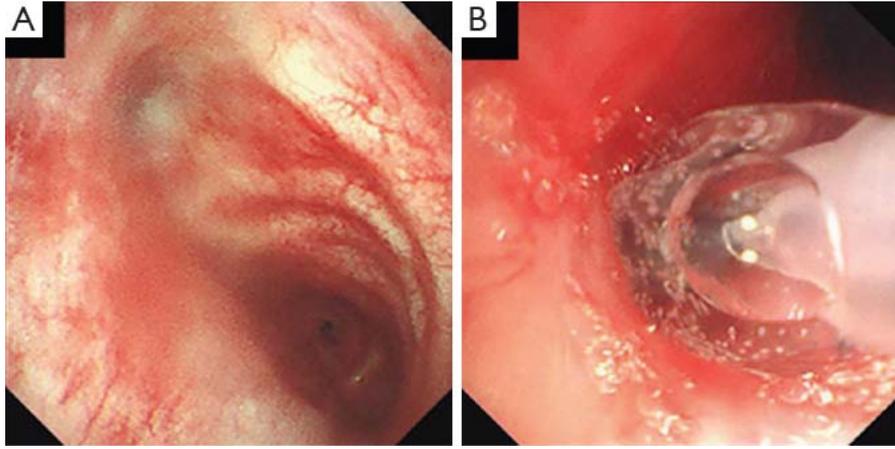
TATA LAKSANA OBSTRUKSI JALAN NAPAS SENTRAL KARENA EBTB DENGAN BRONKOSKOPI INTERVENSI

Komplikasi TB endobronkial adalah stenosis bronkus yang akan berujung pada atelektasis dan pneumonia obstruktif. Pemberian steroid tidak dapat mengembalikan lagi kondisi stenosis, sehingga patensi jalan napas perlu diciptakan kembali melalui bronkoskopi atau pembedahan. Bronkoskopi terapeutik bertujuan untuk stabilisasi jalan napas sentral akibat obstruksi dan penilaian untuk tindakan reseksi. Pada kasus obstruksi yang tidak dapat direseksi melalui bronkoskopi terapeutik, maka opsinya adalah terapi paliatif atau definitif untuk memperbaiki kualitas hidup dan memperpanjang masa hidup pasien. Teknik-teknik bronkoskopi tersebut meliputi dilatasi balon, terapi ablatif panas (laser, koagulasi argon), *cryotherapy*, mitomycin C topikal, dan penempatan stent. Teknik ablasi dan dilatasi merupakan strategi alternatif dan tidak lebih invasif dibandingkan bedah konvensional terutama pada kasus pembedahan dikontraindikasikan atau stenosis multilevel.

Dilatasi dengan bronkoskopi kaku dan balon

Dilatasi jalan napas dapat dilakukan menggunakan bronkoskopi kaku maupun lentur. Bronkoskop kaku dapat mendilatasi jalan napas melalui mekanika geser oleh scope kaku. Dilator bougie metal juga dapat memberikan efek yang sama. Jika hal ini tidak memungkinkan, maka dilatasi balon dapat bermanfaat. Keuntungan terbesar dilatasi balon adalah kejadian trauma mukosa dan jaringan granulasi pascatindakan yang lebih kecil dibandingkan bronkoskopi kaku. Dilatasi balon untuk stenosis trakeobronkus pertama kali dilaporkan oleh Cohen dkk. (Gambar 16). Metode ini bersifat invasif minimal dan dapat dilakukan dalam anestesi lokal. Tindakan ini terutama direkomendasikan pada stenosis sikatrik anular karena balon akan mendilatasi bronkus yang stenosis dengan meregangkan dan memperluasnya secara radial. Akan tetapi, klinisi harus berhati-hati dalam menghindari inflasi berlebihan yang dapat menyebabkan ruptur dinding bronkus dan berujung pada pneumotoraks, pneumomediastinum, mediastinitis dan perdarahan.





Gambar 16. Dilatasi balon pada striktur bronkus utama kiri. (A) Striktur sebelum dilatasi, (B) Dilatasi balon dalam proses.

Bronkoskopi evaluasi dilakukan terlebih dahulu untuk inspeksi dan pengukuran, selanjutnya dilatasi serial dilakukan dengan bronkoskop yang lebih besar. Penggunaan bronkoskop Jackson dengan ujung tumpul dapat mengurangi trauma mukosa dan risiko perforasi trakea atau bronkus. Prosedur ini diulang menggunakan bronkoskop yang lebih besar hingga diameter jalan napas yang adekuat tercapai. Jika lumen terlalu sempit untuk bronkoskop Jackson 3,5 mm, maka bougie esofagus/Jackson fleksibel dapat digunakan untuk mendilatasi jalan napas. Angioplasti dilatasi balon tekanan pneumatik atau hidrostatis juga dapat digunakan. Jika diperlukan dilatasi lebih besar dari 8-9 mm, maka bronkoskopi dilatasi diperlukan. Angka keberhasilan teknik ini berkisar antara 6,3-73%. Shitrit et al. melaporkan bahwa proses fibrotik dengan stenosis cenderung lebih tinggi angka keberhasilan dilatasi balonnya dibandingkan tipe inflamasi aktif, kalsifikasi, karsinoma atau disertai kerusakan kartilago di sekitarnya (*malacia*). Pasien yang memerlukan lebih dari satu kali dilatasi balon umumnya memerlukan tindakan stent atau ablatif.



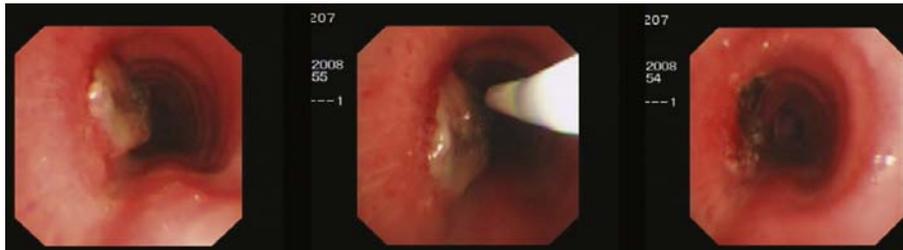
Teknik ablatif

Teknik-teknik bronkoskopi terapeutik dapat digunakan secara terpisah maupun dikombinasi, salah satunya adalah teknik ablatif. Terapi panas dan dingin merupakan jenis teknik ablatif. Modalitas teknik ablatif panas tersebut yaitu terapi laser, elektrokauter, dan koagulasi plasma argon/*argon plasma coagulation* (APC). Reseksi laser yaitu menggunakan energi laser yang dihantarkan melalui bronkoskop kaku dan/atau lentur. Indikasi utama teknik laser adalah obstruksi di trakea, bronkus utama dan bronkus lobaris. Terdapat beberapa tipe laser yang tersedia, salah satunya yaitu neodimium:yttrium aluminium garnet (Nd-YAG) yang paling umum digunakan untuk tindakan bronkoskopi dengan tenaga yang cukup untuk menghancurkan jaringan dan menghasilkan koagulasi efektif. Lesi yang paling cocok untuk terapi laser adalah yang lokasi sentral, intrinsik, dan pendek (<4 cm), dengan lumen endobronkial distal yang tervisualisasi. Low dkk. dan Ryu dkk. melaporkan keberhasilan terapi laser Nd-YAG pada 21 dan 13 pasien dengan stenosis TB. Komplikasi terapi laser jarang terjadi dan dapat dihindari dengan mengikuti standar operasional prosedur dan panduan keamanan. Kerugian teknik ini meliputi kebutuhan pelatihan khusus dan peralatan yang mahal.

Prinsip elektrokauter adalah produksi panas melalui arus listrik yang mengalir dari *probe* ke jaringan. Arus listrik kemudian akan meninggalkan tubuh pasien melalui grounding plate yang biasanya ditempel pada lengan atau paha pasien. Jumlah dan tipe arus listrik, karakteristik jaringan, dan area kontak antara probe dan jaringan akan menentukan jumlah panas yang dihasilkan. Elektrokauter menggunakan alat jerat yang terutama cocok untuk mengangkat lesi bertangkai. Jika tangkai telah dikauter, maka sebagian besar jaringan dapat diangkat tanpa terjadi destruksi dan baik untuk pemeriksaan patologi. Oleh sebab itu, elektrokauter cocok untuk TB endobronkial tipe *web-like stenosis* dan tumor. Efek samping elektrokauter antara lain perdarahan, perforasi jalan napas, kebakaran endobronkial, serta kerusakan pada bronkoskop.



Pada APC, aliran jet gas argon terionisasi digunakan untuk menyalurkan elektron sehingga terjadi elektrokoagulasi nonkontak. Plasma argon terbentuk ketika percikan sebesar 5.000 – 6.000 volt yang dihasilkan ujung probe oleh elektroda tungsten mengionisasi gas argon yang dilepaskan di ujung probe (Gambar 17). Plasma tersebut kemudian menemukan permukaan jaringan terdekat dan menghasilkan nekrosis koagulatif. Modalitas ini bermanfaat dalam mencakup area permukaan yang luas untuk mendapatkan nekrosis superfisial dan homogen. Selain itu, teknik ini juga mampu menangani lesi di lateral probe atau di bagian sudut/tikungan yang tidak dapat diakses oleh terapi laser. Kedalaman koagulasi sekitar 2-3 mm yang dicapai oleh APC berhubungan dengan peran hemostasis yang baik dan risiko perforasi jalan napas yang minimal. Elektrokauter dan APC lebih baik dibandingkan terapi laser dalam hal kemudahan prosedur dan efektivitas biaya. Akan tetapi vaporisasi jaringan tidak terjadi, sehingga diperlukan modalitas lain untuk mengangkat massa yang besar.

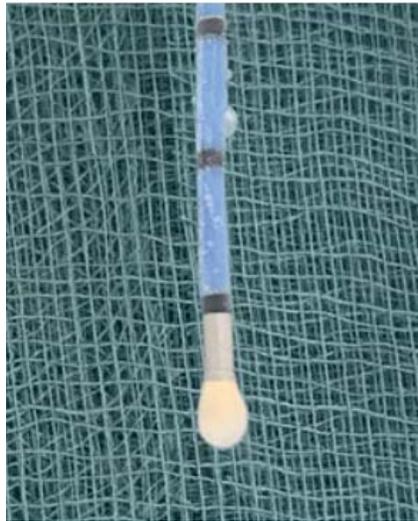


Gambar 17. Bronkoskopi intervensi pada TB endobronkial tipe tumorous (Kiri) Temuan bronkoskopi pada TB endobronkial tipe tumorous, (Tengah) Tindakan APC pada lesi, (Kanan) Temuan bronkoskopi pascatindakan APC

Cryotherapy atau *cryosurgery* merupakan teknik yang mengandalkan siklus beku-cair berulang menggunakan suhu dingin ekstrem (di bawah -40°C) untuk menghancurkan jaringan dan tumor (Gambar 18). Efek terapi bergantung pada kecepatan pembekuan dan pencairan, suhu terendah yang dicapai, jumlah siklus beku-cair, dan kandungan air dalam jaringan. Kerusakan seluler maksimal dihasilkan dari



pembekuan yang cepat dan pencairan yang lambat. Nitrit oksida atau nitrogen cair merupakan zat yang paling sering digunakan untuk menghasilkan suhu -80°C . Ketika bronkoskop lentur digunakan, penting untuk memastikan bahwa probe menonjol keluar beberapa milimeter dari ujung distal scope, agar tidak membekukan video chip. Sekitar 3 siklus beku-cair sepanjang 60 detik atau >3 siklus sepanjang 30 detik dapat dilakukan pada masing-masing area. Tindakan ini adalah prosedur yang aman untuk menangani stenosis akibat TB tanpa risiko kebakaran jalan napas atau perforasi dinding bronkus. Mu dkk. melaporkan bahwa *cryotherapy* bronkoskopi dapat memperbaiki TB endobronkial tipe granular dan mencegah stenosis progresif. Studi tersebut melibatkan 38 pasien yang dilakukan *cryotherapy* dan diberikan OAT dibandingkan dengan 38 pasien yang hanya diberikan OAT. Angka keberhasilan terapi adalah 100% pada kelompok *cryotherapy* dengan rerata 4 kali tindakan per pasien dibandingkan 78,9% pada kelompok OAT saja. Kelemahan teknik ini adalah waktu tindakan yang lama, kesulitan dalam hemostasis, dan kebutuhan untuk pengulangan prosedur.



Gambar 18. Cryocatheter lentur dengan bola es yang terbentuk di ujung probe setelah pembekuan



Mitomycin C

Mitomycin C dapat digunakan pada stenosis laringotrakeal sebagai terapi tambahan dikombinasi dengan laser dan elektrokoagulasi. Tampon kassa yang direndam dalam mitomycin C (0,4 – 0,5 mg/mL) digunakan secara topikal menggunakan forseps pada area stenosis. Mitomycin C merupakan agen antineoplastik yang menghambat proliferasi fibroblas dan memodulasi penyembuhan luka serta jaringan parut sehingga mencegah restenosis setelah dilatasi dan berpotensi untuk menggantikan peran stent.

Kortikosteroid

Pemberian kortikosteroid melalui bronkoskopi pada TB endobronkial tipe ulseratif diteliti oleh sebuah studi laporan serial kasus empat pasien menggunakan semprot lokal dengan flutikason propionat 400 µg atau triamsinolon asetonid 10 mg. Hasil studi tersebut adalah stenosis sikatrik dapat dicegah pada dua dari empat pasien. Yaguchi dkk. menyimpulkan bahwa indikasi terapi lokal, dosis yang sesuai untuk semprot lokal, kemungkinan pemberian injeksi intralesi dan tolerabilitas pasien untuk menjalani bronkoskopi perlu diteliti lebih lanjut.

Stent jalan napas

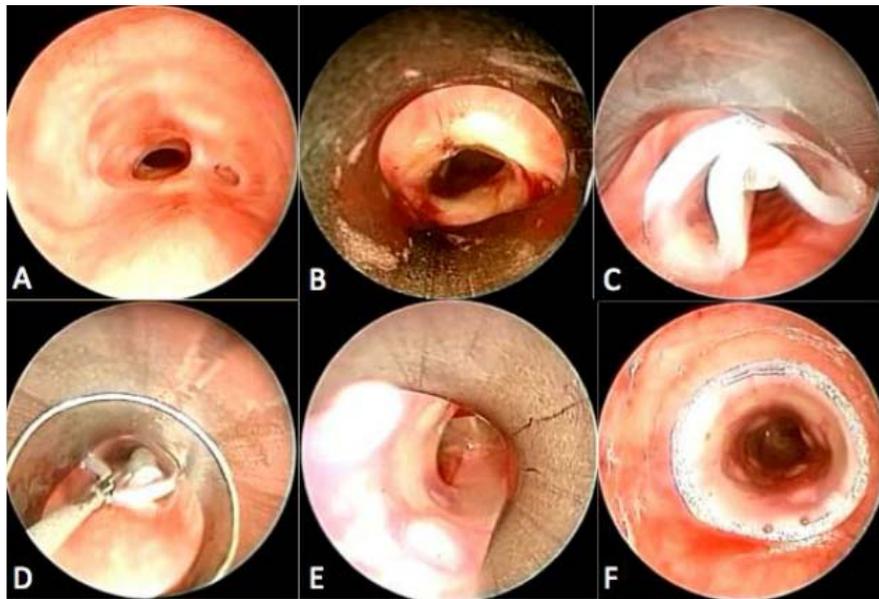
Stent jalan napas merupakan strategi penting dalam menangani obstruksi jalan napas sentral pada TB endobronkial. Pada prinsipnya, stent dilakukan setelah tindakan dilatasi balon jika pasien sudah dipastikan memiliki hasil BTA sputum negatif. Secara umum, pemasangan stent tidak dianjurkan pada pasien yang masih dalam terapi OAT karena akan mencetuskan pertumbuhan jaringan granulasi dan menyebabkan restenosis. Pemasangan stent dengan bronkoskop kaku umumnya dilakukan dengan bius umum dengan atau tanpa relaksan otot. Jika menggunakan bronkoskop lentur, dapat dilakukan dalam sedasi dan anestesi lokal. Terdapat dua jenis stent, yaitu silikon dan metalik. Penggunaan tiap jenis stent bergantung pada tipe stenosis dan penyebabnya. Stent yang dapat dilepas kembali lebih dipilih untuk menghindari komplikasi yang dapat timbul pada pemasangan stent jangka panjang.



Stent silikon lebih direkomendasikan karena mudah dilepas, direposisi dan lebih murah dibandingkan stent metalik (Gambar 19). Beberapa tipe stent silikon yaitu Dumon dan Spigot yang mudah dideteksi melalui radiologi karena material dasarnya yang bersifat radioopak. Stent Dumon umumnya cocok bagi pasien dengan stenosis TB endobronkial dan pemasangan dilakukan dengan bronkoskopi kaku. Stent silikon dapat berbentuk tabung, bentuk konfigurasi Y yang meliputi trakea dan bronkus utama, bentuk jam pasir dengan ujung melebar dan bagian tengah menyempit, atau bentuk lain yang dapat disesuaikan. Di sisi lain, stent metalik berbentuk tabung dan dapat tertutup seluruhnya (oleh selubung silikon atau poliuretan), tertutup sebagian atau tidak tertutup. Contoh stent metalik adalah ultra-flex, wall stent dan Silmet untuk bentuk lurus, serta konfigurasi Y seperti Ecostent. Pada kasus obstruksi jalan napas nonkeganasan, penggunaan stent metalik harus dihindari karena komplikasi yang lebih tinggi dan lebih sulit untuk dilepas. Komplikasi yang dapat terjadi yaitu jaringan granulasi berlebihan dan fraktur stent akibat metal fatigue akibat batuk kuat berulang.

Diameter dan panjang stent yang menyelubungi area yang sehat di bagian proksimal dan distal stenosis ditentukan yaitu masing-masing sekitar 5-10 mm. Tipe stent yang digunakan harus disesuaikan dengan lokasi anatomi, tipe stenosis, penyakit yang mendasari dan risiko komplikasi. Pengalaman operator membantu dalam menentukan diameter dan panjang stent yang dibutuhkan. Umumnya, diameter stent 14-16 mm digunakan pada stenosis trakea dan diameter 10-12 mm digunakan untuk stenosis bronkus utama. Idealnya 24 jam pascapemasangan stent, bronkoskopi dilakukan kembali untuk mengevaluasi posisi stent dan komplikasi yang terjadi. Nebulisasi dengan normal salin direkomendasikan untuk menjaga hidrasi jalan napas dan mencegah sumbatan mukus serta infeksi sekunder akibat gangguan fungsi klirens jalan napas setelah pemasangan stent. Kortikosteroid dan antibiotik direkomendasikan selama 2-4 hari setelah pemasangan stent. Guna menghindari komplikasi dan memperbaiki kualitas hidup, pengawasan dan tindak lanjut yang sesuai perlu dilakukan pada setiap pasien dengan stent.





Gambar 19. Teknik pemasangan stent silikon. (A) Stenosis trakea, (B) Dilatasi awal menggunakan bronkoskop kaku, (C) Stent dipasang pada bagian stenosis, (D) Forceps kaku digunakan untuk membuka lipatan pada ujung proksimal stent, (E) Tabung kaku membuka lipatan seluruh stent, (F) Hasil akhir setelah stent terbuka seluruhnya

Angka kesuksesan dilatasi balon sebagai tata laksana awal stenosis berkisar antara 6,3-73%. Iwamoto dkk. melaporkan keberhasilan menjaga patensi jalan napas jangka panjang dengan penggunaan stent Dumon bentuk tabung dan Y pada enam pasien TB endobronkial dibandingkan stent metalik ultra-flex yang lebih sering menyebabkan jaringan granulasi. Low et al. melaporkan perbaikan klinis segera maupun jangka panjang pada 7 dari 11 (63,6%) pasien TB endobronkial yang dipasang Dumon stent. Studi oleh Ryu dkk. juga melaporkan keberhasilan yang serupa pada 75 pasien TB endobronkial yang dipasang stent silikon dan perbaikan gejala maupun fungsi paru didapatkan pada 88% kasus. Setelah stabilisasi jalan napas tercapai, stent berhasil dilepas pada 65% kasus setelah median waktu 14 bulan.



Komplikasi tersering yaitu migrasi (51%), pembentukan granuloma (49%), mukostasis (19%), dan restenosis (40%). Lim dkk. melakukan studi pemasangan stent silikon pada 71 pasien stenosis pasca-TB endobronkial yang berhasil dilepas pada 40 pasien dengan median 12,5 bulan, sedangkan reinserti stent dilakukan pada 27 pasien dan 4 pasien menjalani pembedahan.

FOLLOW UP PASIEN DENGAN OBSTRUKSI JALAN NAPAS SENTRAL KARENA TUBERKULOSIS ENDOBRONKIAL

Pemantauan dan tindak lanjut ketat diindikasikan pada seluruh pasien agar identifikasi masalah dapat dilakukan sejak dini. Komplikasi potensial yang dapat terjadi yaitu migrasi stent, oklusi jalan napas akibat sekret, jaringan nekrotik atau granulasi, infeksi, dan obstruksi rekurens akibat progresi penyakit yang mendasari. Pasien perlu diedukasi mengenai tanda dan gejala yang memerlukan investigasi lebih lanjut. Pemantauan menggunakan bronkoskopi evaluasi umumnya dilakukan dalam waktu 2 minggu, 1 bulan, dan selanjutnya bergantung pada gejala klinis pasien. Modalitas pencitraan seperti CT scan juga dapat dilakukan sebagai moda pemantauan noninvasif.

Sebuah studi retrospektif yang menilai gambaran CT sebagai prediktor luaran setelah intervensi endobronkial (mencakup dilatasi balon, stent dan bronkoplasti) pada pasien TB endobronkial, melaporkan bahwa keberadaan kalsifikasi parenkimal dan bronkiektasis di dalam atelektasis memiliki kecenderungan kegagalan yang lebih tinggi. Akan tetapi, sumbatan mukus, panjang penyempitan jalan napas, dan hilangnya volume paru pada gambaran CT tidak memengaruhi luaran pasien setelah tindakan.

PERAN BEDAH PADA OBSTRUKSI JALAN NAPAS SENTRAL KARENA TUBERKULOSIS ENDOBRONKIAL

Pembedahan merupakan metode pilihan jika modalitas bronkoskopi intervensi lainnya telah gagal dilakukan. Prosedur pembedahan sebaiknya dilakukan menunggu pemberian OAT selesai. Pendekatan pembedahan memberikan solusi yang permanen terhadap masalah



obstruksi yang terjadi. Lobektomi dan pneumonektomi merupakan metode bedah yang telah lama dilakukan. Metode lain meliputi sleeve resection, reseksi karina, rekonstruksi bronkus (bronkoplasti) atau trakea (trakeoplasti) dan end-to-end anastomosis telah dilakukan untuk menangani obstruksi jalan napas sentral karena TB endobronkial.

Li dkk. melaporkan tindakan bronkoplasti yang sukses dilakukan pada delapan pasien yang mengalami atelektasis paru akibat TB endobronkial walaupun sudah lama mengonsumsi OAT. Studi lain oleh Lei et al. melaporkan 25 pasien TB endobronkial dengan hampir seluruhnya merupakan tipe fibrostenotik, yang berhasil dilakukan pembedahan. Metode bedah tersering yang dilakukan pada studi ini adalah lobektomi atau multilobektomi diikuti dengan pneumonektomi dan *bronchial sleeve resection*.

Bronchial sleeve resection dilakukan pada striktur di bronkus utama dekat lobus atas. Tidak didapatkan mortalitas pascabedah, akan tetapi atelektasis, atrial fibrilasi dan empiema ditemukan sebagai komplikasi pascabedah. Beberapa studi lainnya melaporkan bahwa komplikasi pascalobektomi dan pascapneumonektomi berkisar antara 15,3-23,8%. Salah satu komplikasi pascareseksi yang berbahaya yaitu fistula bronkopleura dengan mortalitas hingga 40%. Hal ini pula yang menjadi penyebab utama infeksi lokal aktif, sehingga salah satu cara untuk mencegahnya adalah dengan menunda pembedahan selama terdapat tanda infeksi akut pada bronkus.



DAFTAR PUSTAKA

1. Shahzad T, Irfan M. Endobronchial tuberculosis – a review. *J Thorac Dis.* 2016;8:3797-802.
2. Arliny Y, Mursalin DS. Endobronchial tuberculosis: diagnosis and treatment approach. *Respir Sci.* 2021;2:45-54.
3. Su Z, Cheng Y, Wu Z, Zhang P, Chen W, Zhou Z, et al. Incidence and predictors of tracheobronchial tuberculosis in pulmonary tuberculosis: a multicentre, large-scale and prospective study in southern China. *Respiration.* 2018:1-7.
4. Pathak V, Shepherd RW, Shojaee S. Tracheobronchial tuberculosis. *J Thorac Dis.* 2016;8:3818-25.
5. Liu X, Xu L, Jiang G, Huang S. Pleural effusion resulting from bronchial tuberculosis: a case report. *Medicine.* 2018;97:40.
6. Lee P. Endobronchial tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis.* 2015;62:7-12.
7. Siow WT, Lee P. Tracheobronchial tuberculosis: a clinical review. *J Thorac Dis.* 2017;9:71-7.
8. Kashyap S, Solanki A. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management. *Pulmonary Medicine.* 2014:1-8.
9. Zhang Q, Zhang Q, Sun BQ, Liu C, Su AN, Wang XH, et al. GeneXpert MTB/RIF for rapid diagnosis and rifampin resistance detection of endobronchial tuberculosis. *Respirology.* 2018:1-6.
10. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *CHEST.* 2000;117:385-92.
11. Kassam NM, Aziz OM, Somji S, Shayo G, Surani S. Endobronchial tuberculosis: a rare presentation. *Cureus.* 2020;12:1-5.
12. Dwivedi VP, Bhattacharya, Chatterjee S, Prasad DVR, Chattopadhyay, Kaer LV, et al. Mycobacterium tuberculosis directs T helper 2 cell differentiation by inducing interleukin-1 beta production in dendritic cells. *Journal of biological chemistry.* 2012;287:33656-63.
13. Elhidsi M, Nugroho BP, Aniwidyaningsih W. Therapeutic bronchoscopy in benign central airway obstruction. *J Respirol Indones.* 2022;42:341-6.



14. Holden VK, Channick CL. Management of benign central airway obstruction. *AME Med J*. 2018;3:1-21.
15. Mondoni M, Reposi A, Carlucci P, Centanni S, Sotgiu G. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis. *International Journal of Infectious Disease*. 2017;64:27-37.
16. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1278-97.
17. Cho YC, Kim JH, Park JH, Shin JH, Ko HK, Song HY, et al. Tuberculous tracheobronchial strictures treated with balloon dilation: a single-center experience in 113 patients during a 17-year period. *Radiology*. 2015;277:286-93.
18. Jin F, Mu D, Xie Y, Fu E, Guo Y. Application of bronchoscopic argon plasma coagulation in the treatment of tumorous endobronchial tuberculosis: historical controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:1650-3.
19. Thomas R, Phillips MJ. Bronchoscopic cryotherapy and cryobiopsy. In: Herth FJF, Shah PL, Gompelmann D, editors. *Interventional pulmonology (ERS monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society;2017. p. 141–61.
20. Yaguchi D, Ichikawa M, Shizu M, Inoue N, Kobayashi D, Imai N. Bronchoscopic local steroid spray to prevent bronchial tuberculosis-induced cicatricial bronhial stenosis. *Medicine*. 2018;97:28.
21. Dutau H. Endobronchial silicone stents for airway management. In: Ernst A, Herth FJ, editors. *Principles and practice of interventional pulmonology*. New York:Springer;2013. p. 311-21.
22. Oberg CL, Holden VK, Channick CL. Benign central airway obstruction. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39:731-46.
23. Li Z, Mao G, Gui Q, Xu C. Bronchoplasty for treating the whole lung atelectasis caused by endobronchial tuberculosis in main bronchus. *J Thorac Dis*. 2018;10:4000-5.
24. Lei Y, Tian-Hui Z, Ming H, Xiu-Jun C, Yong D, Fu-Gen L. Analysis of the surgical treatment of endobronchial tuberculosis (EBTB). *Surg Today*. 2014;44:1434-7.



BAB VI PENUTUP

Tuberkulosis endobronkial merupakan bentuk infeksi M.Tb kronik dan progresif dengan infiltrasi mukosa bronkus yang ditandai oleh hiperemis, edema, pembentukan jaringan granulasi, dan potensi terjadinya ulserasi serta bronkostenosis. Bronkoskopi memegang peranan sangat penting dalam penegakan diagnosis EBTB dan sebaiknya dikerjakan sedini mungkin. Salah satu komplikasi EBTB adalah obstruksi jalan napas sentral akibat stenosis bronkus yang berujung pada atelektasis, pneumonia obstruktif, hingga luluh paru. Bronkoskopi terapeutik bertujuan untuk stabilisasi jalan napas sentral akibat obstruksi dan penilaian untuk tindakan reseksi. Pada kasus yang telah ditata laksana dengan bronkoskopi namun gagal dilakukan, maka prosedur pembedahan menjadi metode pilihan.

