

JANUARI 2022

LITERATURE REVIEW

PERKEMBANGAN PENGOBATAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT



OLEH :

ARDIN ASMIRUDDIN

C011181393

PEMBIMBING :

dr.Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK

NIP.197712312002121002

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Mikrobiologi

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

“PERKEMBANGAN PENGOBATAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT”

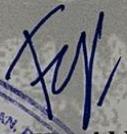
Hari/Tanggal : Sabtu, 22 Januari 2022

Waktu : 13.00 – selesai WITA

Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 22 Januari 2022

Mengetahui,


dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK
NIP. 197712312002121002

UNIVERSITAS HASANUDDIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2022

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Mikrobiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

LITERATURE REVIEW

PERKEMBANGAN PENGOBATAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT

Makassar, 22 Januari 2022



dr. dr. Firdaus Hamid, Ph.D. Sp.MK

NIP. 197712312002121002



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Ardin Asmiruddin

NIM : C011181393

Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Sarjana Kedokteran

Judul Skripsi : Literature Review Perkembangan Pengobatan
Tuberkolosis Resiten Obat

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

HALAMAN PENGESAHAN
SKRIPSI

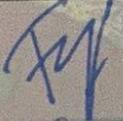
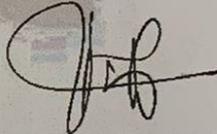
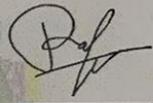
“PERKEMBANGAN PENGOBATAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT”

Disusun dan Diajukan oleh:

Ardin Asmiruddin
C011181393

Menyetujui

Panitia Penguji

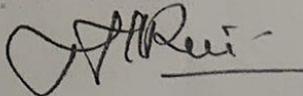
No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr.Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK	Pembimbing	
2	Prof.dr.Muh. Nasrum Massi, Ph.D, SpMK	Penguji 1	
3	dr.Andi Rofian Sultan.M.Sc.DMM	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med.Sp.GK,Ph.D
NIP. 19700821 199903 1 000


dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M
NIP. 19810118 200912 2 003



LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Ardin Asmiruddin
NIM : C011181393
Tempat & tanggal lahir : Palopo, 09 Agustus 2000
Alamat Tempat Tinggal : Jl. Lanraki lorong 1A
Alamat Email : ardinasmiruddin@gmail.com
Nomor HP : 085240858651

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "*Literature Review Perkembangan Pengobatan Tuberkolosis Resiten Obat*" ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Selain itu, sumber informasi yang dikutip penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Apabila pada kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan (plagiarisme), saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya.

Makassar, Januari 2022

Yang Menyatakan,



Ardin Asmiruddin

C011181393

ABSTRAK

Tuberculosis (TB) is an epidemic disease that threatens public health in the world. Infection can occur through airborne caused by *Mycobacterium tuberculosis*. TB since ancient times, and always poses a threat to public health that leads to morbidity and mortality. The main intervention studied in this scientific research is the development of Tuberculosis treatment for Tuberculosis that is resistant to anti-tuberculosis drugs. The results obtained are *Mycobacterium tuberculosis* infection is an ongoing public health problem in the world. Efforts to improve treatment are due to serious concerns about treatment failure and the development of multidrug-resistant TB. This is because drug resistance shows a severe impact on outcome and survival.

Key Word : *Tuberculosis, Resistant.*

KATA PENGANTAR

Puji dan Syukur kita panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan anugerah-Nya kepada kita semua dengan segala keterbatasan yang penulis miliki, akhirnya penulis dapat menyelesaikan proposal penelitian ini dengan judul **“Literature Review Perkembangan Pengobatan Tuberkolosis Resiten Obat”** dalam salah satu syarat pembuatan skripsi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dalam mencapai gelar sarjana.

Penulis menyadari dalam penyusunan proposal skripsi ini tidak akan selesai tanpa bantuan dari berbagai pihak. Karena itu pada kesempatan ini kami ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT atas perlindungannya kepada penulis dalam pembuatan skripsi *Literature Review* ini.
2. Orang tua saya yaitu bapak kapten inf (purn) Asmiruddin dan Ibu saya Almarhuma Lince Barabba yang telah melahirkan dan memberi kasih dan sayang dan membesarkan saya dengan baik .
3. Saudara-saudara saya yaitu kelima kakak kandung saya yaitu Erwin Barabba SH, MH , Sukarman Asmiruddin , Dedi Asmiruddin, Arfan Asmiruddin ,dan Ari Asmiruddin yang juga membantu saya dalam segala hal baik dalam segi moril maupun materil.
4. Terimakasih kepada Marja Sulthan yang selalu memberikan dukungan secara moril kepada penulis.
5. Kepada pembimbing akademik dan sekaligus pembimbing saya yaitu dr.Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.Mk yang selalu memberikan saran saran dan

arahan kepada saya dari awal proses perkuliahan hingga sekarang ini.

6. Kepada Prof.dr.Muh Nasrum Massi, Ph.D,Sp.Mk dan kepada dr.Andi Rofian Sultan,M.Sc,DMM terimakasih telah memberikan saran dan arahan-arahan selama proses penelitian ini.
7. Kepada saudara seperjuanganku F18ROSA yang selalu membantu saya ketika mengalami kesulitan dalam perkuliahan ataupun penelitian.
8. teman-teman ipmil RAYA, Hmi komisariat kedokteran unhas, dan ikpm walmas yang telah menemani saya dalam berjuang dirantau orang hingga bisa berproses sampai saat ini.
9. Kepada teman teman posterior Stefan, widya,lois,kezia,dan ines terimakasih atas semangat dan bantuan yang telah diberikan kepada penulissemoga kita dapat melalui ini semua hingga meraih gelar dokter.
10. Semua pihak yang tidak bisa peneliti sebutkan satu – persatu yang telah membantu penulis baik langsung maupun tidak langsung dalam menyelesaikan laporan penelitian ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa di dalam Skripsi Literature Review ini terdapat kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, peneliti mengharapkan saran dan kritik demi kesempurnaan penelitian ini. Namun demikian adanya, semoga proposal penelitian ini dapat dijadikan acuan tindak lanjut penelitian selanjutnya dan bermanfaat bagi kita semua.

Makassar, Januari 2022

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINIL KARYA	v
ABSTRAK	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
1.3 Manfaat Penelitian.....	2
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Epidemiologi Tuberkulosis	4
2.2 Patogenesis Tuberkulosis	5
2.3 Tuberkulosis Resisten Obat	7
BAB 3 METODE PENELITIAN	10
3.1 Desain Penelitian	10
3.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	10
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	13
4.1 Analisa Sintesa Jurnal	13
4.2 Analisa Persamaan Jurnal	26
4.3 Analisa Perbedaan Jurnal	27
BAB 5 PENUTUP	28
5.1 Kesimpulan	28
5.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit epidemi yang sangat mengancam kesehatan masyarakat di dunia. Infeksi dapat terjadi melalui *airborne* yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. TB sejak zaman kuno, dan selalu menimbulkan ancaman bagi kesehatan masyarakat yang mengarah pada morbiditas dan mortalitas. Wabah Tuberkulosis global diumumkan pada tahun 1993 oleh World Health Organization (WHO) sebagai masalah yang menjadi prioritas tinggi.¹

Setiap tahun ada 9 juta kasus baru dan kasus kematian hampir mencapai 2 juta orang. Pada tahun 2019, Indonesia menduduki peringkat ke-2 setelah India dengan dengan perkiraan kasus mencapai sekitar 845.000 kasus dengan mortalitas mencapai 96.000 kasus.² Angka kejadian TB terus meningkat, sehingga pemerintah menerapkan strategi DOTS (Directly Observed Treatment Short-course) secara optimal untuk memerangi TB. DOTS merupakan supervisi medis secara langsung dalam waktu singkat yang diharapkan dapat melakukan diagnosis dini dan tepat untuk TB yang kurang bergejala melalui

Penerapan strategi DOTS terbukti mampu menurunkan kasus TB di Indonesia. Namun masalah lain yang diangkat terkait dengan TB di Indonesia saat ini, yaitu meningkatnya kasus TB-MDR (Multi Drug Resistant). MDR-TB merupakan bentuk resisten dari dua obat anti tuberkulosis TB yang paling ampuh, yaitu Rifampisin dan Isoniazid.³

WHO memperkirakan bahwa pada tahun 2018, terdapat sekitar setengah juta kasus baru TB yang resistan terhadap rifampisin (RIF^R-TB), di mana 78% di antaranya memiliki TB yang resistan terhadap beberapa obat (TB-MDR) (didefinisikan sebagai resistansi setidaknya terhadap isoniazid dan rifampisin, dengan atau tanpa resistansi terhadap obat lini pertama (FLD) lain) dan hanya 25% yang diobati. (yaitu, peningkatan munculnya jenis TB yang resistan terhadap obat karena tidak tuntas pengobatan dan masalah lain seperti menunda memulai

pengobatan, pengobatan yang tidak adekuat, infeksi baru dan lain-lain. WHO memperkirakan tahun 2019 Indonesia akan memiliki kasus TB yang resisten terhadap obat sekitar 24000 kasus.²

Perkembangan strain yang resistan terhadap obat dari mycobacterium tuberculosis menggambarkan pentingnya dan permintaan untuk identifikasi awal dari strain yang resistan terhadap obat, mengeksplorasi target baru untuk sensitivitas obat, rencana pengobatan yang disesuaikan, dan intervensi medis yang lebih efektif. Beban finansial TB-MDR juga mengkhawatirkan, meskipun semua pasien TB mengalami dampak sosial ekonomi yang besar dari penyakit tersebut. Jika pasien adalah pencari nafkah keluarga, kombinasi dari hilangnya pendapatan dan biaya tambahan umumnya merupakan masalah besar.^{4,5}

Literatur menunjukkan beberapa penelitian, yang menggabungkan pendekatan bioinformatika dan proteomik yang secara jelas menunjukkan target obat yang potensial dan diagnosis awal terhadap jenis yang resistan terhadap obat. Untuk mengatasi kondisi yang mengkhawatirkan dari resistensi antimikroba, pembahasan perkembangan terbaru yang mencakup kemoterapi baru dan jalur diagnostik baru, bersama dengan terapi target (yaitu, modulator sistem kekebalan tubuh untuk mengobati patogenesis) harus dinilai.⁴

1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan literature review ini adalah untuk membahas secara komprehensif perkembangan pengobatan terbaru tuberculosis dan penjadwalan terbaru terapi Obat Anti Tuberculosis (OAT) menggunakan pendekatan naratif. Tinjauan kami akan mengenali area yang membutuhkan penelitian lebih lanjut, termasuk tinjauan sistematis pada topik tertentu.

1.3 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah :

1. Memberikan informasi mengenai perkembangan pengobatan tuberculosis saat ini
2. Penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan data yang mendukung penelitian lain di masa akan datang tentang pengobatan tuberculosis.

3. Dapat menambah ilmu pengetahuan yang diperoleh selama perkuliahan serta sebagai syarat memperoleh sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 EPIDEMIOLOGI TUBERKULOSIS

Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. kuman ini mudah menular lewat udara sehingga penyakit ini dikaitkan dengan penyakit paru walaupun bukan hanya paru yang diserang. Secara global, diperkirakan 10,0 juta, (8,9–11,0 juta) orang mengalami TB pada 2019, angka ini terus menurun sangat lambat dalam beberapa tahun terakhir. Diperkirakan ada 1,2 juta (1,1– 1,3 juta) kematian akibat TB di pada orang dengan HIV-negatif pada 2019 (penurunan dari 1,7 juta pada 2000), dan tambahan 208.000 kematian (177.000–242.000) di antara orang dengan HIV-positif (penurunan dari 678.000 pada tahun 2000).²

Laki-laki (usia ≥ 15 tahun) merupakan 56% dari orang yang mengalami TB pada 2019; perempuan menyumbang sekitar 32% dan anak-anak (usia < 15 tahun) untuk 12%. Di antara semua populasi yang terkena dampak TB, sekitar 8,2% adalah orang yang hidup dengan HIV.²

Secara geografis, penduduk terbanyak yang mengalami TB pada 2019 berada di Asia Tenggara (44%), Afrika (25%) dan Pasifik Barat (18%), dengan persentase yang lebih kecil di Mediterania Timur (8,2%), Amerika (2,9%) dan Eropa (2,5%). Delapan negara menyumbang dua pertiga dari total global: India (26%), Indonesia (8,5%), Cina (8,4%), Filipina (6,0%), Pakistan (5,7%), Nigeria (4,4%), Bangladesh (3,6%) dan Afrika Selatan (3,6%). 22 negara lain dalam daftar WHO dari 30 negara dengan beban TB terbanyak menyumbang sekitar 21% dari total TB secara global.^{2,5}

Di Indonesia, sebagai negara yang memiliki peringkat kedua terbanyak TB di dunia, diperkirakan sekitar 845.00 kasus aktif pada tahun 2020. Sekitar 9.875 kasus ternotifikasi sebagai TB Resisten Rifampisin (TB RR) dan TB Multi Drug Resistant (MDR). Provinsi dengan prevalensi terbanyak adalah Jawa Barat namun cakupan pengobatan cukup tinggi di provinsi ini sekitar 96% mendapatkan pengobatan TB. Berdasarkan data surveilans resistansi obat anti TB, pada tahun

2016 hanya 130.000 dari 490.000 kasus yang mendapatkan pengobatan TB MDR. Dari pasien yang memulai pengobatan pada tahun 2014, 54% berhasil diobati, sedangkan 8% dinyatakan gagal pengobatan, 16% meninggal, 15% mangkir (gagal mengikuti / drop out) dan 7% tidak dievaluasi.⁶

2.2 PATOGENESIS TUBERCULOSIS

Interaksi antara *M. tuberculosis* dengan manusia sebagai host dimulai ketika droplet berukuran kecil yang mengandung berbagai mikroorganisme berada di udara yang berasal dari pasien yang terinfeksi yang dapat dihirup oleh orang lain yang berada di sekitar pasien. Walaupun mayoritas bacil yang terhirup akan terjebak pada saluran napas bagian atas dengan bantuan sel mukosa bersilia, sebagian (sekitar <10%) akan sampai di alveoli.⁷ Menurut PDPI patogenesis berawal dari kuman yang masuk dan proses perjalanan kuman sampai dapat menimbulkan penyakit tuberkulosis dapat dibagi menjadi dua yaitu :⁸

a) Tuberkulosis Primer

Kuman tuberkulosis masuk melalui saluran napas kemudian bersarang di jaringan paru, sehingga akan terbentuk suatu sarang pneumoni, yang disebut sarang primer atau afek primer. Sarang primer ini bisa timbul di semua bagian pada paru, berbeda dengan sarang reaktivasi. Sarang primer akan kelihatan peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). Sarang primer bersama-sama dengan limfangitis regional dikenal sebagai kompleks primer. Kompleks primer ini akan mengalami sembuh dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali (restitution ad integrum) atau sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (seperti sarang Ghon, garis fibrotik, sarang perkapuran dihilus).

Kuman *Mycobacterium tuberculosis* dapat menyebar dari sarang primer dengan cara

- 1) perkontinuitatum, yaitu kuman menyebar ke daerah sekitarnya,
- 2) Penyebaran secara bronkogen, baik di paru bersangkutan maupun ke paru sebelahnya atau tertelan,

3) Penyebaran secara hematogen dan limfogen. Penyebaran ini juga dapat menimbulkan tuberkulosis pada alat tubuh lainnya, misalnya tulang, ginjal, genitalia dan sebagainya.⁸

b) Tuberkulosis Postprimer

Tuberkulosis postprimer akan muncul bertahun-tahun kemudian setelah tuberkulosis primer, biasanya terjadi pada usia 15-40 tahun. Bentuk tuberkulosis inilah yang dapat menjadi masalah kesehatan masyarakat, karena dapat menjadi sumber penularan. Tuberkulosis postprimer dimulai dengan sarang dini, yang umumnya terletak di segmen apikal lobus superior maupun lobus inferior. Sarang dini ini awalnya berbentuk suatu sarang pneumoni kecil.⁸ Pengamatan Pasien Tuberkulosis Paru dengan Multidrug Resistant (TB-MDR) di Poliklinik Paru RSUP Persahabatan.

Pasien tuberkulosis paru dengan multidrug resistant (TB-MDR) memiliki karakteristik umur sama dengan tuberkulosis paru yaitu umur produktif berkisar 25-34 tahun jika dilihat secara keseluruhan

1. Resisten OAT yang terbanyak resisten sekunder yaitu 78 (77,2%) dan didominasi jenis resisten terhadap rifampisin dan isoniazid yaitu 51 (50,5%) sedangkan resisten primer cukup tinggi yaitu 22,8% dari semua pasien yang terdiagnosis TB-MDR
2. Karakteristik pasien TB-MDR jenis kelamin yang terbanyak pasien laki-laki sebanyak 53 orang (52,5%). Berat badan yang terbanyak didapatkan 30-40 kg 30 orang (29,7%). Komorbid yang terbanyak adalah diabetes melitus sebanyak 13

Delina Hasan dan Anti Darmhayanti .

Berdasarkan hasil pemeriksaan sputum BTA Kasus TB resisten lini pertama di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Fatmawati dan pengujian kultur resistensi laboratorium rujukan. Populasi pasien TB dengan BTA (+) selama Juli 2009-Juli 2012 sebanyak 609 pasien, sedangkan pasien yang mendapatkan hasil pengujian kultur dan dijadikan sebagai sampel penelitian berjumlah 88 pasien (14,45%). Hasil uji resistensi menunjukkan bahwa terjadi 31 kasus M.tb yang resisten terhadap antibiotik lini pertama rifampisin, dan 17

kasus M.tb yang resisten terhadap antibiotik lini pertama streptomisin. Karakteristik sampel antara lain umur pasien memiliki nilai rata-rata 42 tahun dengan standar deviasi 13,6, jenis kelamin 47,7% laki-laki dan 52,3% perempuan, jenis pasien terbanyak adalah pasien umum (64,7%), dan tipe TB paru pasien kasus baru dan kasus kambuh sama banyak, yaitu 43,18%.

Menurut Gusti andika aswar,dewi indah noviana,dan hendryono penelitian ini adalah karakteristik penderita tuberkulosis paru dengan multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB) di RSUD Ulin Banjarmasin periode Desember 2015-Mei 2016 didominasi oleh laki-laki, usia 45-54 tahun, pendidikan SMP dan SMA, pekerja swasta, berasal dari Banjarmasin, datang dengan keadaan kasus TB relaps dan hasil sputum BTA negatif dan positif. Serta Novita carolia, dan Annisa mardiyah

Resisten pengobatan tb lini ke 2 di Indonesia merupakan faktor terbesar dalam kegagalan pengobatan penderita TB yang besarnya 50%. Drop out adalah pasien yang telah berobat dan putus berobat 2 bulan atau lebih dengan BTA positif. Masalah yang di timbulkan oleh drop out tuberkulosis adalah resistensi obat yaitu kemunculan strain resisten obat dalam tahap pengobatan. Faktor yang menyebabkan banyaknya kasus MDR TB pada pasien drop out adalah setelah melakukan pengobatan tahap intensif biasanya pasien merasa sembuh dan menghentikan pengobatannya. Pasien dengan MDR TB diobati dengan paduan obat khusus yang mengandung obat anti tuberkulosis lini kedua.

2.3 RESISTENSI TERHADAP OBAT TB

Pengelompokan resistensi berdasarkan hasil uji kepekaan contoh uji dari *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT dan dapat berupa :

- a. **Mono resistan (TB MR):** resistan terhadap salah satu jenis OAT lini pertama saja
- b. **Poli resistan (TB PR):** resistan terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertamaselain Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan
- c. **Multi drug resistan (TB MDR):** resistan terhadap Isoniazid (H) dan

Rifampisin (R) secara bersamaan

- d. **Extensive drug resistan (TB XDR)**: adalah TB MDR yang sekaligus juga resistan terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan minimal salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan (Kanamisin, Kapreomisin dan Amikasin)
- e. **Resistan Rifampisin (TB RR)**: resistan terhadap Rifampisin dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi menggunakan metode genotip (tescepat) atau metode fenotip (konvensional).⁸

Kriteria terduga penderita TB MDR di Indonesia menurut Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (2014) dan Kementerian Kesehatan RI (2014) antara lain:

1. Pasien TB gagal pengobatan kategori-2.
2. Pasien TB pengobatan kategori-2 tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan.
3. Pasien TB mempunyai riwayat pengobatan TB tidak standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua minimal selama 1 bulan.
4. Pasien TB gagal pengobatan kategori-1.
5. Pasien TB pengobatan kategori-1 tidak konversi
6. Pasien TB kasus kambuh setelah terapi OAT kategori-1 dan kategori-2.
7. Pasien TB lalai berobat / default.
8. Terduga TB mempunyai riwayat kontak pasien TB MDR
9. Pasien ko-infeksi TB-HIV tidak respons secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT (bila penegakan diagnosis awal tidak menggunakan Tes Cepat Molekular (TCM)).⁹

Strain *M. tuberculosis* yang resisten terhadap pengobatan tuberculosis muncul akibat adanya mutasi spontan pada genom mikobakteri yang terjadi dalam tingkat rendah. Resistensi terhadap rifampisin berhubungan dengan mutasi pada gen *rpoB* dalam 95% kasus yang diteliti; untuk isoniazid berhubungan dengan mutasi KATg (50%-95% kasus) dan gen *inhA* (sekitar 45%); pirazinamid dengan gen *pncA*

(mencapai 98%); etambutol pada mutasi gen *embB* (50-65%); untuk fluroquinolon pada gen *gyrA-gyraB* (75-95%); dan untuk aminoglikosida utamanya pada mutasi gen *rrs* (sampai 80%). Karena tidak ada resistensi silang antara penggunaan obat, maka kemungkinan sebuah strain untuk resisten kepada dua obat sekaligus didahului oleh resistensi terhadap masing-masing obat, sehingga cukup jarang ditemukan.⁷

Pasien yang mengalami MDR TB berhubungan dengan riwayat obat sebelumnya. Pada penderita yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan, kemungkinan terjadi resistensi 4 kali lipat. Penderita MDR TB sering tidak bergejala sebelumnya sehingga dapat menularkan penyakitnya sebelum penderita menjadi sakit. Beberapa studi telah menunjukkan terdapat berbagai faktor yang berhubungan dengan kejadian MDR TB. Selain faktor pengelolaan TB yang tidak adekuat, faktor pengetahuan juga merupakan faktor utama yang menyebabkan peningkatan kasus MDR TB.¹⁰