

JANUARI 2023

LITERATURE REVIEW

**PERKEMBANGAN PENGOBATAN MDR-TB/RIFAMPICIN RESISTAN-
TB PADA PASIEN TUBERCULOSIS**



OLEH :

DEVAN SAKKA'

C01118054

PEMBIMBING :

**Dr. Andi Rofian Sultan, DMM, M.Sc., Ph.D., Sp.MK
NIP.198007102006041015**

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Rehabilitasi Medik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

**"PERKEMBANGAN PENGOBATAN MDR-TB/RIFAMPICIN RESISTAN-
TB PADA PASIEN TUBERCULOSIS"**

Hari/Tanggal : Rabu, 25 Januari 2023
Waktu : 08.00 – selesai WITA
Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 25 Januari 2023

Mengetahui,



dr. Andi Rofian Sultan, DMM, M.Sc., Ph.D., Sp.MK
NIP. 198407102006041015

UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

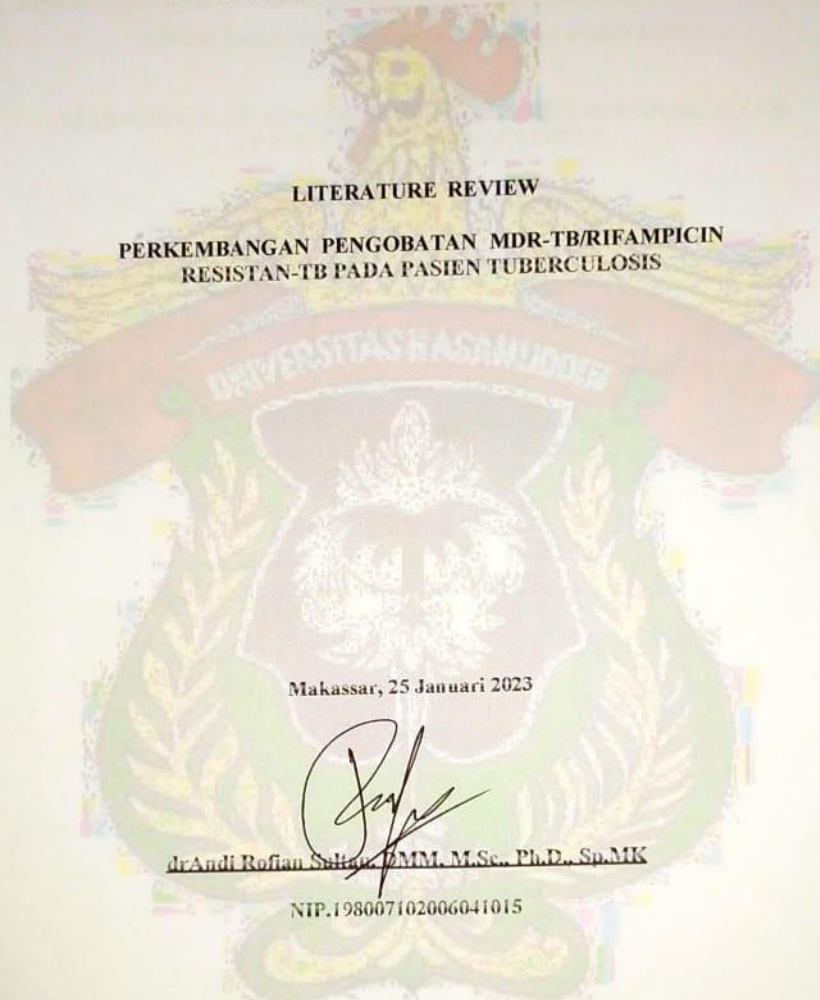
2023

HALAMAN PENGESAHAN

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

LITERATURE REVIEW

**PERKEMBANGAN PENGOBATAN MDR-TB/RIFAMPICIN
RESISTAN-TB PADA PASIEN TUBERCULOSIS**



Makassar, 25 Januari 2023

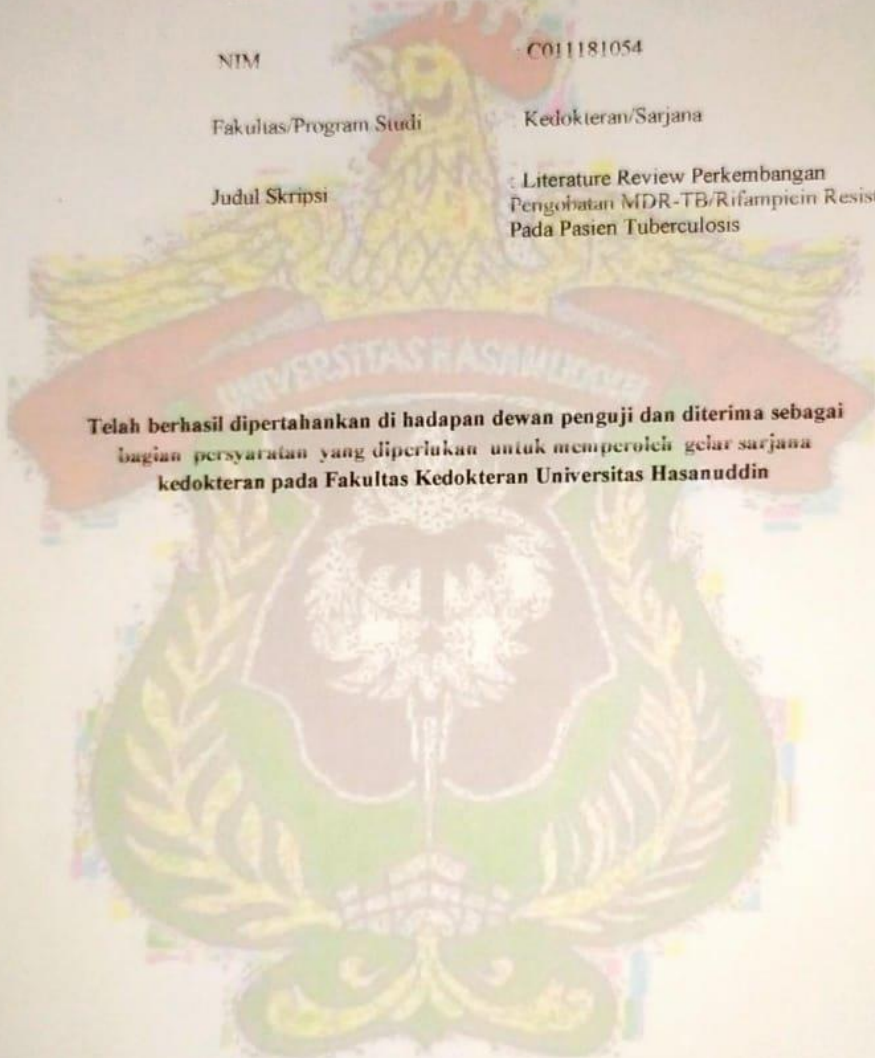
Dr. Andi Rofian Sultan, DMM, M.Sc., Ph.D., Sp.MK

NIP.198007102006041015

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama	: Devan Sakka'
NIM	: C011181054
Fakultas/Program Studi	: Kedokteran/Sarjana
Judul Skripsi	: Literature Review Perkembangan Pengobatan MDR-TB/Rifampicin Resistan Pada Pasien Tuberculosis



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

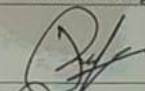
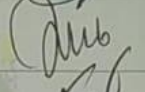
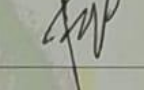
“PERKEMBANGAN PENGOBATAN MDR-TB/RIFAMPICIN RESISTAN-
TB PADA PASIEN TUBERCULOSIS”

Disusun dan Diajukan oleh:

Devan Sakka'
C011181054

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Andi Rofian Sultan, DMM, M.Sc.,Ph.D.,Sp.MK	Pembimbing	
2	dr. Yunialthy Dwia Pertiwi, Ph.D.	Penguji 1	
3	dr.Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK	Penguji 2	

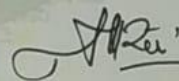
Mengetahui,

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



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

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



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

Nama : Devan Sakka
NIM : C011181054
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Kedokteran
Judul Skripsi : "PERKEMBANGAN PENGOBATAN MDR-TB/RIFAMPICIN RESISTAN-TB PADA PASIEN TUBERCULOSIS"

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

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Andi Rofian Sultan, DMM, M.Sc., Ph.D. Sp.MK (.....)

Penguji 1 : dr. Yunialthy Dwia Pertiwi, Ph.D. (.....)

Penguji 2 : dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK (.....)

Ditetapkan di : Makassar
Tanggal : 25 Januari 2023

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Devan Sakka'
NIM : C011181054
Tempat & tanggal lahir : Rantepao, 28 November 2000
Alamat Tempat Tinggal : Perumahan Bumi Berua Indah B/11
Alamat Email : devansakka@gmail.com
Nomor HP : 082296166180

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "*Literature Review Perkembangan Pengobatan MDR-TB/Rifampicin Resistan-Tb Pada Tuberculosis*" 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 2023

Yang Menyatakan,



Devan Sakka

C011181054

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an epidemic disease that threatens public health in the world. Infection is caused by Mycobacterium tuberculosis through the air. TB since ancient times, has always been a threat to public health which increases morbidity and mortality. The main intervention studied in this scientific research is the development of TB treatment for tuberculosis that is resistant to anti-tuberculosis drugs. Multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB), resistant to rifampicin, continues to be one of the most important threats to controlling the TB epidemic. Over the last few years, there have been promising pharmacological advances in the paradigm of MDR TB treatment: new drugs have shown excellent bactericidal and sterilizing activity against Mycobacterium tuberculosis and several all-oral short regimens to treat MDR TB have shown promising results.

Keyword : MDR, Rifampisin Resistant, Tuberculosis,

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 MDR-TB/Rifampicin Resistan-TB pada pasien Tuberculosis”** 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. Tuhan Yang Maha Esa atas perlindungannya kepada penulis dalam pembuatan skripsi *Literature Review* ini.
2. Orang tua saya yaitu bapak Yulius Sakka' dan Ibu saya Linda Tangke yang telah melahirkan dan memberi kasih dan sayang dan membesarkan saya dengan baik .
3. Saudara-saudara saya yaitu Dean Sakka', Revan Sakka' yang juga membantu saya dalam segala hal baik dalam segi moril maupun materil.
4. Terimakasih kepada Ardin Asmiruddin, Andi Adelia Rahmadi yusri, Hanadi Shaheen yang selalu memberikan dukungan secara moril kepada penulis.
5. Pembimbing akademik dan sekaligus pembimbing saya yaitu dr.Andi Rofian Sultan, DMM, M.Sc., Ph.D., Sp.MK yang selalu memberikan saran saran dan arahan kepada saya dari awal proses perkuliahan hingga sekarang ini.
6. Kepada dr. Yunialthy Dwia Pertiwi, Ph.D. dan dr.Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.Mk 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. 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 2023

Devan Sakka

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	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Epidemiologi Tuberkulosis.....	4
2.2 Definisi & Etiologi.....	4
2.3 Patogenesis Tuberkulosis	5
2.4 Resisten terhadap Obat TB	8
BAB 3 METODE LITERATURE REVIEW	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.....	24
4.3 Analisa Perbedaan Jurnal	25
BAB 5 PENUTUP	26
5.1 Kesimpulan.....	26
5.2 Saran	26
DAFTAR PUSTAKA	28

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) terus menjadi salah satu dari 10 penyebab utama kematian di dunia, sejak tahun 2015 dan hingga pandemi COVID-19, penyebab utama kematian dari agen infeksi tunggal (peringkat di atas HIV/AIDS), adalah bertanggung jawab atas 1,3 juta kematian di antara orang yang tidak terinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) dan tambahan 214.000 kematian di antara orang yang terinfeksi HIV.¹ Meskipun telah terjadi penurunan kejadian TB dan kematian dalam beberapa tahun terakhir, kita masih jauh dari target TB global yang diusulkan oleh WHO dalam strategi “End TB” yang diluncurkan pada tahun 2015 yang bertujuan untuk mengurangi jumlah absolut kematian akibat TB sebesar 95 % dan jumlah absolut kasus baru TB sebesar 90% pada tahun 2035.² Munculnya strain *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) yang kebal terhadap obat yang paling efektif adalah salah satu masalah utama yang berkontribusi terhadap lambatnya penurunan kasus TB. *Multidrug-resistant-TB* (MDR-TB), didefinisikan sebagai TB yang disebabkan oleh basil MTB yang resisten terhadap rifampisin (RIF), merupakan ancaman utama terhadap pengendalian TB global. Dari perspektif surveilans, data TB-MDR digabungkan dengan TB resisten RIF (RR-TB), karena banyak pengaturan bergantung pada metode molekuler untuk menguji sensitivitas RIF, yang merupakan penanda pengganti resistensi terhadap RIF.

Multidrug-resistant (MDR) *tuberculosis* (TB), resisten terhadap rifampisin, terus menjadi salah satu ancaman terpenting untuk mengendalikan epidemi TB. Selama beberapa tahun terakhir, terdapat kemajuan farmakologis yang menjanjikan dalam paradigma pengobatan TB-MDR: obat-obatan baru telah menunjukkan aktivitas bakterisidal dan sterilisasi yang sangat baik terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dan beberapa rejimen singkat untuk mengobati TB-MDR telah menunjukkan hasil yang menjanjikan. Tujuan dari tinjauan komprehensif ini adalah untuk meringkas obat paling penting yang saat ini digunakan untuk mengobati TB-MDR, rejimen yang direkomendasikan untuk mengobati TB-MDR, dan kami juga meringkas wawasan baru tentang pengobatan pasien dengan TB-MDR.

Hingga tahun 2016, pengobatan TB-MDR didasarkan pada obat suntik ditambah fluoroquinolon (moksifloksasin, levofloksasin, atau gatifloksasin) dengan durasi 18-20 bulan atau lebih.³ Pada tahun 2016, pedoman pengobatan

WHO untuk TB MDR merekomendasikan untuk pertama kalinya penggunaan rejimen pengobatan singkat pada pasien tertentu, berdasarkan hasil beberapa penelitian yang dipublikasikan yang mencakup kohort pasien TB MDR yang diobati dengan rejimen dengan durasi antara 9 dan 12 bulan.⁴⁻⁷ Terlepas dari penggabungan skema singkat ini, keberhasilan pengobatan TB-MDR secara keseluruhan masih jauh dari pencapaian tahun 2035.

Dalam beberapa tahun terakhir, tiga obat baru untuk pengobatan TB telah muncul: bedaquiline (BDQ), delamanid (DLM), dan pretomanid (PTM), yang telah terbukti meningkatkan persentase keberhasilan terapi pada pasien TB MDR.⁸⁻¹⁰ Selain itu, gunakan Kembali setidaknya satu obat Grup A tambahan (BDQ dan LZD). Pre-XDR TB didefinisikan oleh TB yang disebabkan oleh strain MTB yang memenuhi definisi MDR/RR-TB dan juga resisten terhadap fluoroquinolone.

Literatur menunjukkan beberapa penelitian, yang menggabungkan pendekatan bioinformatika dan proteomik yang secara jelas menunjukkan target obat yang potensial dan diagnosis awal terhadap jenis yang resisten terhadap obat TB meringkas aspek-aspek utama dari obat baru dan yang digunakan kembali untuk pengobatan TB-MDR. 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.

1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan literature review ini adalah untuk membahas secara komprehensif perkembangan pengobatan terbaru tuberkulosis MDR-TB/Rifampicin Resistan-TB 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 tuberculosissaat 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. Di dunia, penyakit tuberkulosis masih menjadi fokus perhatian masing masing negara dengan angka kejadian morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Meskipun terdapat kemajuan mengenai diagnosa dan terapi, secara global tuberkulosis menyerang sekitar 10 juta manusia dan 1,3 juta meninggal karena tuberkulosis pada tahun 2017, pada penelitian lain menunjukkan angka yang lebih besar yaitu sekitar 1,6 juta kematian kasus karena tuberkulosis pada tahun 2017. Sampai sekarang tuberkulosis merupakan salah satu dari 10 penyebab utama kematian yang diakibatkan dari agen infeksi bakteri.¹

Pada tahun 2018 berdasarkan data *Whorld Health Organisation* terdapat 11,1 juta kasus insiden TB paru yang setara dengan 130 kasus per 100.000 penduduk. Lima negara dengan insiden kasus tertinggi yaitu India, Indonesia, China, Philipina, dan Pakistan. Data berdasarkan usia diperkirakan sebanyak 57% kasus paling banyak terinfeksi TB paru yaitu pria yang berusia lebih dari 15 tahun, wanita 32% dan anak-anak yang berusia kurang dari 15 tahun dengan persentase sebanyak 11%. Delapan negara yang menjadi peringkat pertama untuk kejadian TB paru adalah India sebanyak 27%, Cina sebanyak 9%, Indonesia sebanyak 8%, Filipina sebanyak 6%, Pakistan sebanyak 5%, Nigeria sebanyak 4%, Bangladesh sebanyak 4% dan Afrika Selatan sebanyak 3%.^{2,3}

Jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 (pria 245.298 kasus, dan wanita 175.696 kasus) kasus pada tahun 2017 (data per 17 Mei 2018). Meningkatnya penemuan kasus TB di buktikan dengan angka CNR (*Case Notification Rate*) di Indonesia semakin meningkat dari tahun 2014 hingga 2017 dari angka 125 menjadi 161 per 100.000 penduduk.⁴

2.2 Definisi & Etiologi

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan disebut sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA)

Terdapat beberapa spesies *Mycobacterium* yang juga termasuk BTA yaitu *M. pinnipedi*, *M. Caprae*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. bovis*, dan *M. Mungi*, *M. Cannedi* yang disebut sebagai *Mycobacterium tuberculosis complex*. Bakteri ini termasuk bakteri aerob yang bentuk morfologinya berbentuk batang. Terdapat kelompok bakteri *Mycobacterium* selain *Mycobacterium tuberculosis* yang bisa menimbulkan gangguan pada saluran napas dikenal sebagai MOTT (*Mycobacterium Other Than Tuberculosis*).²

Berdasarkan organ yang terinfeksi tuberkulosis terbagi menjadi dua yaitu tuberkulosis paru, yaitu penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang menyerang organ pernapasan paru-paru. Jenis kedua adalah tuberkulosis ekstraparu, yaitu tuberkulosis yang menyerang daerah selain paru-paru, seperti tiroid, tulang, sistem saraf, dan abdomen.³

Terdapat definisi kasus mengenai tuberkulosis yaitu suspek tuberkulosis. Suspek tuberkulosis adalah seseorang yang bergejala tuberkulosis, gejala tuberkulosis yang dimaksud adalah gejala umum tuberkulosis paru seperti batuk lebih dari 2 minggu disertai adanya sesak napas, nyeri dada dan hemoptasis. Gejala tidak umum yang mengarah pada suspek tuberkulosis yaitu adanya keluhan tidak nafsu makan, berat badan menurun dan sering berkeringat saat malam hari

2.3 Patogenesis Tuberculosis

Interaksi antara *Mycobacterium tuberculosis* dengan manusia sebagai host dimulai ketika droplet berukuran kecil yang mengandung berbagai mikroorganisme beradadi 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 Menurut PDPI patogenesis berawal dari kuman yang masuk dan proses perjalanan kuman sampai dapat menimbulkan penyakit tuberkulosis dapat di bagi menjadi dua yaitu :

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. 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 orang.

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, Resistensi 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.

2.4 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 pertama selain 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).

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

awaltidak menggunakan Tes Cepat Molekular (TCM)).

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 (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.