

DISERTASI

**ANALISIS EPIDEMIOLOGI GENETIK DAN FAKTOR MIKRONUTRIEN
PADA PENDERITA MULTIDRUG RESISTEN TUBERKULOSIS (MDR – TB)**

**GENETIC EPIDEMIOLOGY ANALYSIS AND MICRONUTRIENTS FACTOR OF PATIENTS
WITH MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR-TB)**

IDA LEIDA M THAHA

P0200307066



PROGRAM KEDOKTERAN PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2012

**ANALISIS EPIDEMIOLOGI GENETIK DAN FAKTOR MIKRONUTRIEN
PADA PENDERITA MULTIDRUG RESISTEN TUBERKULOSIS (MDR – TB)**

**GENETIC EPIDEMIOLOGY ANALYSIS AND MICRONUTRIENTS FACTOR OF PATIENTS
WITH MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR-TB)**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

IDA LEIDA M THAHA

Kepada

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2012

PENGESAHAN

**ANALISIS EPIDEMIOLOGI GENETIK DAN FAKTOR MIKRONUTRIEN PADA
PENDERITA MULTIDRUG RESISTEN TUBERKULOSIS (MDR – TB)**

**GENETIC EPIDEMIOLOGY ANALYSIS AND MICRONUTRIENTS FACTOR OF PATIENTS
WITH MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR-TB)**

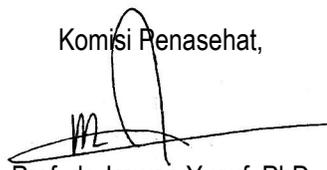
Disusun dan diajukan oleh

IDA LEIDA M THAHA

P0200307066

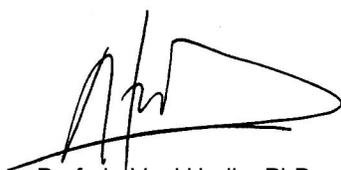
Menyetujui

Komisi Penasehat,



Prof. dr. Irawan Yusuf, PhD

Promotor



Prof. dr. Veni Hadju, PhD

Co Promotor



Prof. dr. M. Nasrum Massi, PhD

Co. Promotor

Ketua Program Studi
Ilmu Kedokteran



Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc.Sp. GK

PRAKATA



Syukur alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNya sehingga dapat menyelesaikan penulisan Disertasi yang berjudul “**Analisis Epidemiologi Genetik dan Faktor Mikronutrien pada Penderita Multidrug Resisten Tuberkulosis (MDR – TB)**” guna memenuhi persyaratan penyelesaian pendidikan Doktor pada program S3 Kedokteran Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa disertasi ini masih jauh dari sempurna oleh karena itu peneulis menerima saran-saran yang bersifat membangun demi penyempurnaan penulisan ini. Penulis menyadari bahwa selama mengikuti pendidikan S3 tentunya banyak sekali yang telah memberikan dukungan moril, material, doa, dan memberi semangat untuk kelancaran penulisan disertasi. Karenanya pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih dengan segala hormat dan kerendahan serta ketulusan hati serta penuh cinta yang mendalam kepada kepada Ayahanda **Drs. R. Saba Mananga** dan Ibunda **Dra. Raden Roro Yuyu Tumamphiningsih** (almarhum) atas doa, kasih sayang dan kesabaran dalam membesarkan dan mendidik penulis dengan pengorbanan yang tak ternilai harganya. Orang tua sekaligus guru terbaik yang telah mengajarkan arti kejujuran, arti belajar dan berusaha dalam kehidupan yang sesungguhnya dan kepada Bapak Mertua Ayahanda **Achmad Daeng Thaha** (amarhum) dan ibunda **Ummi Kalsum** (almarhum) yang selama masa hidupnya dengan kasih sayangnya dan kesabaran selalu tak henti mendokan dan memberikan semangat untuk belajar.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi tingginya kepada seluruh pihak khususnya kepada :

1. **Prof. DR. Ir. Mursalim, M.Sc** sebagai Direktur program Pascasarjana Universitas Hasanuddin dan **Prof. DR. Dr. A. Razak Thaha, M.Sc** sebagai mantan Direktur program Pascasarjana Unhas yang telah memberikan izin tertulis mengikuti pendidikan Program Pascasarjana.
2. **Prof. Dr. Irawan Yusuf, PhD** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS yang telah memberikan izin mengikuti pendidikan di Program S3
3. **Prof. DR.Dr. Alimin Maidin, M.Sc** selaku dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat UNHAS serta **Prof. Dr. Veny Hadju, M.Sc PhD** mantan dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat UNHAS dan staf yang telah memberikan izin mengikuti pendidikan di Program S3 Ilmu Kedokteran
4. **Prof. Dr. dr. Suryani As'ad M.Sc, SpGK** selaku ketua program studi S3 Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ijin dan membantu dalam proses mengikuti pendidikan S3 serta staf S3; Bunda Nur, Pak Dahyar, ibu Arni dan mbak Ida yang telah membantu kelancaran studi.

5. **Prof. Dr. Irawan Yusuf, PhD** selaku Ketua Tim Promotor yang telah memberikan petunjuk dan bimbingan selama penyusunan disertasi ini dengan penuh perhatian dan tidak mengenal lelah sebagai pembimbing dan juga kakak yang arif yang telah menyediakan waktu berdiskusi, membimbing, mendorong, mencari literatur dan solusi selama penulis menyelesaikan disertasi.
6. **Prof. Dr. Veny Hadju, M.Sc PhD** selaku co Promotor yang memberikan saran, petunjuk, bimbingan serta mendorong dan memberi semangat dengan penuh kebhawanan dan kearifan beliau selalu menanyakan kemajuan disertasi dan memberi tau'ziahnya agar penulisan disertasi ini segera dapat diselesaikan.
7. **Prof. Dr. Nasrum Massi, PhD** selaku co Promotor yang memberikan petunjuk dan bimbingan serta memotivasi dalam menuntaskan penyusunan disertasi, seperti layaknya kakak dan teman beliau selalu menanyakan dan memberi jalan keluar pada substansi, serta memberikan arahan di lapangan dan di laboratorium agar penulisan disertasi ini segera dapat diselesaikan.
8. **Dr. Elvina Karyadi, MSc, PhD, SpGK**, selaku penguji eksternal yang telah menyediakan waktu luangnya di sela-sela kegiatan yang sangat padat dapat memberi masukan dan arahan pada disertasi ini.
9. **Prof. Dr. dr. Suryani As'ad M.Sc, SpGK** sebagai penguji yang telah memberikan masukan, dan perbaikan untuk disertasi ini dengan penuh kelembutan layaknya seorang kakak.
10. **DR.dr. Burbahar, MS** selaku Penguji dan ayahanda yang memberikan petunjuk dan bimbingan serta arahan dalam pengolahan data dengan penuh kesabaran sehingga penulisan disertasi ini segera dapat diselesaikan.
11. **DR.dr Armi Nurdin, MSc** . selaku penguji dan kakak yang telah memberikan masukan dari segi program perbaikan dengan penuh kearifan dan kesabaran disela-sela kesibukannya beliau .
12. Dosen-dosen dan Supervisor dalam Program International Ph.D Sandwich Program Griffith University Australia **DR. Peter Davey, Prof. Cordia Chu, DR. Kess Huzman, DR. Shanon Rethfoord, DR. Patricia Lee, DR. Peter Woods, DR. Pat Bowl** dan **Lucinda Chappel** yang telah memberikan arahan dan mengarahkan metodologi dan literatur dalam penyelesaian disertasi ini.
13. Kepala Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Makassar beserta staf BPPKM terutama **dr Arifuddin, M.Kes, Bunda Aminah Na'i, SKM, M.Kes**, adek **Kusnadi, SKM**, ibu **Efi Susantie, SKM** yang telah memberikan izin penelitian serta bantuan dilapangan sehingga penelitian ini berjalan.

14. Direktur Rumah Sakit Wahiddin Sudiro & Direktur NECHRI Makasaar beserta Staf adik **Safri, Muh. Rahmat, Desi dan Rafika** yang telah memberikan izin, bantuan serta mengajarkan tekhnis penelitian Kultur dan PCR di laboratorium.
15. **Dr Handoko** dan staf yang telah memberikan kesempatan dan mengijinkan penelitian pada pasien di tempat prakteknya.
16. Teman-teman Jurusan Epidemiologi FKM Universitas Hasnuddin yakni ayahanda **Prof. DR. Nur Nasry Noor, MPH** dan **Prof. DR. Rasdi Nawi, MSc**, kakanda **DR. Zulkifli Addulah, M.Kes** dan **Prof. A. Arsunan Arsin, M.Kes**, serta sahabat-sahabat di jurusan epidemiologi **Prof. Ridwan Amiruddin, SKM, M.Kes, MSc.PH, Ansariadi, SKM, MSc.PH, Wahiddudin, SKM, M.Kes, Rismayanti, SKM, MKM, Dian Sidik, SKM, MKM, Jumriani, SKM, M.Kes** serta bunda **Dra.Kasmawati** adinda **Suryani, Werda, SKM, Irwandi, SKM** dan **Kasman, SKM** yang telah memberikan motivasi serta kesempatan untuk penyelesaian studi S3
17. Kepada Kepala PPGK unhas Kanda **Prof. DR. Puji Astutu, MPH** yang telah memberi izin penggunaan alat antropometri dan sahabat-sahabat di PPGK-Unhas **DR. Nurhaedar Jafar, M.Kes, DR. Citra Kusuma Sari, M.Kes, Prof. Faisal Attamimi, Prof. Abu Bakar Tawali**, adik **Setiorini, ST, Ansar, SKM** dan adik Ati, SKM yang telah memberikan masukan dan motivasi.
18. Adik adik Tim Tangguh di lapangan **Ikes Dwiastuti, SKM, Usman, SKM, Ashari, SKM** yang telah memberi bantuan dan penuh kesabaran dan tak kenal lelah untuk mencari kasus kesetiap sudut kota.
19. Rekan-rekan Mahasiswa Pasca sarjan UNHAS Program studi S3 kedokteran angkatan 2007 serta sahabat-sahabat tercinta **DR. Eddyman Ferial, DR. Safraenan, DR. Suryani, DR. Asmawati, DR. Mufidah, DR. Asmawati Asmin, DR. Nurlinda Harun, DR. Fajriana, dr. Irawati, dr. Jumriani Tamase, dr. Fonny Josh, dr. Nova Pieter, dr. Susi Aulina, dr. Anis Irawan, dr. Hasyim Kasim, dr Ronald, dr. Sony Lisal**, yang telah memberikan semangat, selama menjalani program studi S3
20. Teman-teman dan sahabat tercinta **alumni ALAF Griffith University** dan **alumni Sandwich Griffith University Australia** (Kak Anjar, Kak Anne Hamid, Kak Selvi Anis Kak Lealah, Ibu Rose, Ibu Jum, ibu Gusna, Pak Didi dan Pak Anto, Ibu Zohrah, Ibu Asma, ibu Arni, Bu Wulan, Fitriani, ibu Samsuduha, Samie, Pak Bugis, Pak Muin, Pak Sam, Pak Hadad dan pak Riki dkk) yang selalu memberikan dukungan dan motivasi dengan humornya yang segar
21. Sahabat tercinta teman berdiskusi dan mencari literatur "**Anca**" Ansariadi dan Riana "**Yaya**" Nugrahani dan Kak Nurhaedar Jafar.

22. Teman Group dosen Muda Unhas dan adik-adik group **GP**: Wahid, Cua, Lalu, Risma, Nani, Balqis, Indra, Santy, Ulfa, Salam, Wandu, Rahmah, Erniwati dan Devinta.
23. Kepada Om dan Tante tercinta ayahanda **DR. H. Zainon Patong,MS** (almrhum) dan ibunda **Dra.Tungaluh Hartini,MS**, Ayahanda **Prof. H. Rauf Patong,PhD** dan Tante **Ir. Omma Rauf, MS**, serta tante **Prof Dahlia Dahlan**, Tante **H. Faisah** (almarhum), Om **Mulyadi** yang telah memberikan doa yang tulus,bimbingan dan motivasi juga semangat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan disertasi ini
24. Sudara-saudara kandung tercinta Kak **Ir. Anne Turini MM** dan suami **Ir Aria Paripurna, MM**, **Rika Susanna, SE, MM** dan suami **Ir Agus Purnama,MT** serta **Eggi Kusdini, ST** dan suami **Retnodi,SE, MM** dan keponakan ananda **Riane Maharani P, Raihan Maramba, Dhanis, M. Thaksa** dan **Arra** yang telah memberikan dukungan, doa dan selalu menyemangati dikala penulis lelah dan sedih dari awal penulis masuk S3 sampai akhir penyelesaian studi.
25. Kepada Kaka-kaka tercinta dan dengan penuh hormat dan sayang pada abang **Prof.DR Dr. A. Razak Thaha, M.Sc** dan **Dra Endang MS, Kak Siti Sundari** dan abang **Drs.Thalib Tuel** (almarhum) dan **Kak Siti Chaerani** dan abang **Drs. Sudirman Umasangaji** (almarhum) serta **Ir.Gozali Thaha, MT** dan **Dana, SE** yang telah memberikan dukungan doa serta motivasi dari awal penulis masuk S3 sampai akhir penyelesaian studi.
26. Semua pihak yang turut membantu, namun tak sempat sebutkan satu persatu

Dan terakhir dengan segala ketulusan hati, rasa hormat serta rasa cinta yang mendalam kepada suami tercinta **DR. Ridwan Thaha,MSc** yang telah mengajari arti keberanian dan berpikir sistimatis dan tak hentinya memberikan motivasi dengan penuh kesabaran penuh kasih dan buat ke dua anakku tercinta **Rianda Ridho Hafizh Thaha** dan **Adhi Nauval Hafizh Thaha** yang selalu memberikan doa,semangat dan dorongan dikala suka dan duka serta berbagi perasaan untuk saling mengerti dan berbagi dengan penuh kesabaran penuh cinta selama penulis mengikuti pendidikan doktor. Semoga Tuhan Yang Maha pengasih selalu melimpahkan karunia dan rakhmatnya kepada kita semua.

Makassar, Juli 2012

Ida Leida Maria Thaha

ABSTRACT

Ida Leida M Thaha. Analysis of genetic epidemiology on patients with Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR – TB) with Micronutrient and other risk factors in Makassar.(Supervised by Prof. dr. Irawan Yusup, PhD, Prof. dr. Veni Hadju, PhD and Prof. dr. M. Nasrum Massi, PhD

Anti-tuberculosis (TB) drug resistance is a major problem in the world and make threaten to TB control. Several factors determine TB drug resistant. Epidemiologically, it can be grouped as agent, host and environmental factors including nutritional factor. Moreover, gen polymorphism vitamin D receptor (VDR), is considered as an important determinant of TB resistant.

This study aimed to examine micronutrient risk factors and genetic variation of Vitamin D Receptor (VDR) among Multi Drug Resistance (MDR-TB) patients in Makasar. This is an observational method using case control study. Sample were obtained from BPKM Wahidin Sudirohusodo Hospital and from private medical clinics in Makassar. Forty two MDR-TB patients and eighty two non MDR TB patients were included.

This study, with a multi variates analysis, found that six factors are associate with MDR-TB; care history (OR=6,587), low ferritin level (OR=5,886), abnormal vitamin D level (OR=3,091), low level of light intensity (OR=4,745) APA-1 polymorphism (OR=4,718) Fok-1 polymorphism (OR=3,680). Genetic analysis also reveals that proportion of genotif polymorphism and proporsion of alel APA-1, FOK-1 gen VDR are significantly associate with MDR-TB ($p=0,001$ and $0,042$ respectively). There is no signifant different of *BsmI* Polymorphism and VDR gen between case and control group.

In conclusion, history changing place of care, types of drug and low light intensity, abnormal level of ferritin and vitamin D lower than 30 ng/ml, APA-1 polymorphism and FOK-1 gen VDR are the risk factors of the occurrence of Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB).

Key Words : Ferritin, Multidrug resistant, Vitamin D, VDR gen Polymorphism.

ABSTRAK

Ida Leida M Thaha. Analisis Epidemiologi Genetik pada Penderita Multidrug Resisten Tuberkulosis (MDR – TB) dengan Faktor Mikronutrien dan Faktor Risiko Lainnya di Kota Makassar (Dibimbing oleh Prof. dr. Irawan Yusup, PhD, Prof. dr. Veni Hadju, PhD dan Prof. dr. M. Nasrum Massi, PhD)

Kasus MDR-TB telah menyebar dengan cepat diberbagai belahan dunia dan memperberat permasalahan tuberkulosis (TB) Banyak faktor yang menyebabkan terjadinya resistensi kuman TB. Secara epidemiologi faktor risiko tersebut dapat berasal dari Agent, Host dan lingkungan termasuk faktor Gizi selain itu faktor Varian polimorfisme Gen vitamin D reseptor (VDR) dianggap penting hubungannya dengan kerentanan dan resistensi terhadap TB.

Penelitian ini bertujuan Untuk menganalisis secara epidemiologi genetik penderita MDR-TB dengan faktor risiko zat mikronutrien dan mengetahui distribusi variasi genetik *Vitamin D Receptor* (VDR) pada penderita MDR-TB di kota Makassar. Jenis Penelitian observasional analitik dengan rancangan kasus kontrol dilakukan di BPKM, RS Wahidin Sudirohusodo dan Praktek Dokter di Kota Makassar. Jumlah sampel terdiri dari 41 kasus yang menderita MDR-TB dan 82 responden yang tidak menderita MDR-TB yang memenuhi criteria penelitian.

Hasil analisis multivariat didapatkan enam variable signifikan mempengaruhi terjadinya MDR-TB yakni Riwayat pengobatan (OR=6,587), kadar feritin tak normal, (OR=5,886), Kadar Vitamin D tak normal (OR=3,091) Intensitas cahaya yang kurang (OR=4,745) ,Polimorfisme APA-1 (OR=4,718) dan Polimorpisme FOK-1 (OR=3,680). Hasil analisis genetik memperlihatkan Polimorfisme proporsi genotif dan proporsi alel APA-1, FOK-1 gen VDR mempunyai hubungan yang bermakna ($p=0,001$ dan $0,042$) dan merupakan faktor risiko untuk terjadinya MDR-TB sedangkan pada Polimorfisme BSM-1, gen VDR tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok.

Disimpulkan bahwa riwayat berpindah tempat pengobatan dan berganti obat, intensitas cahaya rumah yang kurang, kadar feritin yang tak normal, kandungan vitamin D dibawah 30 ng/ml serta polimorfisme APA-1 dan FOK-1 gen VDR merupakan faktor risiko terjadinya Multi Drug Resisten Tuberkulosis (MDR-TB).

Key Word : Multidrug resisten, Ferritin, Vitamin D, Polimorfisme gen VDR.

DAFTAR ISI

Judul	Hal
Halaman Judul	i
Prakata	iv
Abstrak	viii
Daftar Isi.....	x
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Gambar.....	xiv
Daftar Lampiran	xv
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	10
C. Tujuan Penelitian	11
D. Manfaat Penelitian	12
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tuberkulosis.....	13
B. MDR Tuberkulosis	14
1. Epidemiologi MDR-TB	15
2. Jenis Resistensi Terhadap Obat Tuberkulosis	16
3. Kategori MDR – TB	16
4. Suspek MDR-TB	18
5. Diagnosis MDR-TB	18
6. Penyebab Terjadinya MDR - TB (<i>Spigots</i>)	19
7. Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya MDR – TB	20
7. Pengobatan Tuberkulosis Resisten Ganda (MDR)	23
C. Epidemiologi Genetik	24
1. Langkah Penelitian Epidemiologi Genetik	24
2. Metode Epidemiologi Genetik	25
3. Mekanisme Tingkat Genetik Resistensi terhadap OAT	27
D. Status Gizi & Zat Mikronutrient (Feritin & Vitamin D) pada TB	30
1. Status Gizi.....	31
2. Feritin	33
3. Vitamin D	35
E. Vitamin D Reseptor (VDR).....	39
1. Pengertian VDR	39
2. Mekanisme Kerja Gen Vitamin D Reseptor VDR	41
F. Faktor Host (Perilaku Penderita TB)	44

1. Riwayat Pengobatan dan Kepatuhan Berobat.....	44
2. Perilaku Merokok	46
G. Faktor Lingkungan	48
1. Suhu	48
2. Kelembaban	50
3. Intensitas Cahaya	51
H. Faktor Risiko Lain MDR-Tuberkulosis	53
1. Umur	53
2. Jenis Kelamin	54
3. Pendidikan	55
4. Etnis	55
5. Tingkat Sosial Ekonomi.....	56
I. KerangkaTeori.....	56
J. Kerangka Konseptual	61
K. Hipotesis	63
L. Defmisi Operasional dan Kriteria Objektif	63
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	70
B. Lokasi Penelitian	70
C. Populasi dan Sampel	70
D. Kontrol Kualitas	72
E. Pengumpulan Data	73
F. Aspek Etik Penelitian	81
G. Pengolahan, Analisa dan Penyajian Data	81
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil	83
1. Distribusi Karekteristik Umum Responden	84
2. Distribusi Agent MDR-TB	86
3. Distribusi dan Analisis Variabel Host	87
4. Distribusi dan Analisis Variabel Lingkungan	93
5. Distribusi dan Analisis Frekuensi Genotif Gen VDR	96
6. Distribusi dan Analisis Frekuensi Alel Polimorfisme Gen VDR	97
7. Distribusi & Analisis Perbandingan polimorfisme APA1, FOK-1 dan BSM1 gen VDR	98
8. Gambaran Elektroforesis Hasil PCR-RFLP	99
9. Analisis Stratifikasi / Analisis Layer	101
10. Analisis Path	105
11. Analisis Multivariat	106

B.	Pembahasan	108
1.	Riwayat Pengobatan Terhadap Kejadian MDR-TB	108
2.	Keteraturan Pengobatan Terhadap Kejadian MDR-TB	111
3.	Lupa Minum Obat Terhadap Kejadian MDR-TB	113
4.	Perilaku Merokok Terhadap Kejadian MDR-TB	115
5.	Status Gizi Terhadap Kejadian MDR-TB	117
6.	Kandungan Feritin terhadap Kejadian MDR-TB	120
7.	Kandungan Vitamin D Terhadap Kejadian MDR-TB	122
8.	Suhu Rumah Terhadap Kejadian MDR-TB	124
9.	Kelembaban Rumah terhadap Kejadian MDR-TB	126
10.	Intensitas Cahaya terhadap Terhadap Kejadian MDR-TB	127
11.	Polimorfisme Gen VDR Pada Kejadian MDR-TB	130
C.	Keterbatasan Penelitian	133
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		
A.	Kesimpulan	135
B.	Saran	136
Daftar Pustaka		
Lampiran		

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Prevalensi Resistensi Ganda Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Batas Ambang Nilai Indeks Massa Tubuh	1
Tabel 2	Batas Ambang Nilai Massa Tubuh	32
Tabel 3	Bahan dan Cara Pembuatan Media LJ	76
Tabel 4	Distribusi Berdasarkan Karakteristik Responden Penderita MDR-TB di Kota Makassar	85
Tabel 5	Distribusi Responden Berdasarkan Kejadian MDR-TB dan Non MDR-TB di kota Makassar	86
Tabel 6	Distribusi dan Analisis Besar Risiko Variabel Host dengan Kejadian MDR-TB di Kota Makassar	87
Tabel 7	Analisis Kejadian MDR-TB berdasarkan Variabel Host (Perilaku)	89
Tabel 8	Distribusi Antropometri dan asupan Makanan Recall 24 jam	90
Tabel 9	Distribusi dan Analisis Besar Risiko Variabel Status Gizi, Kandungan Feritin dan Vitamin D dengan Kejadian MDR-TB	92
Tabel 10	Analisis Kejadian MDR-TB berdasarkan Variabel Host (Status Gizi, Kandungan Feritin dan Vitamin D)	93
Tabel 11	Analisis Besar Risiko Variabel Lingkungan Rumah dengan Kejadian MDR-TB di Makassar	94
Tabel 12	Analisis Kejadian MDR-TB berdasarkan Variabel Lingkungan (suhu rumah, kelembaban rumah dan pencahayaan rumah)	95
Tabel 13	Distribusi dan Analisis Hubungan Proposi Genotif Polimorfisme Gen VDR (APA-1, FOK-1 dan BSM-1) dengan Kejadian MDR- TB Kota Makassar	96
Tabel 14	Distribusi dan Analisis Hubungan Proposi Alel Polimorfisme Gen VDR (APA-1, FOK-1 dan BSM-1) dengan Kejadian MDR- TB	98
Tabel 15	Perbandingan Polimorfisme Gen VDR (APA-1, FOK-1 dan BSM-1) dengan Kejadian MDR-TB	99
Tabel 16	Analisis Risiko Kejadian MDR-TB yang Tidak Memiliki PMO pada Beberapa Variabel Host yang Berkaitan dengan Perilaku Berobat	102
Tabel 17	Analisis Stratifikasi Kelompok intensitas Cahaya Yang Tak Memenuhi Syarat pada Vitamin D terhadap Kejadian MDR-TB	103
Tabel 18	Analisis Stratifikasi Kadar vitamin D tak Normal dengan Polimorfisme Gen VDR (FOK1, APA1 dan BSM1) terhadap Kejadian MDR TB	104
Tabel 19	Analisis Multivariat Kejadian MDR-TB di Kota Makassar	107

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Gambar dan Bagan Mekanisme Pembentukan Vitamin D	38
Gambar 2	Sintesa dan Metabolisme Vitamin D	38
Gambar 3	Letak Gen Vitamin D Reseptor (VDR)	40
Gambar 4	Mekanisme Kerja Gen VDR	44
Gambar 5	Kerangka Teori Kejadian MDR - TB	60
Gambar 6	Kerangka Konsep Penelitian	62
Gambar 7	Tahapan Pengumpulan Data	76
Gambar 8	Elektroforesis Hasil PCR -RLP regio APA-1	100
Gambar 9	Elektroforesis Hasil PCR -RLP regio FOK-1	100
Gambar 10	Elektroforesis Hasil PCR -RLP regio BSM-1	101
Gambar 11	Path Model Asosiasi antara Variabel Status Gizi, Kadar Feritin, Kadar Vitamin D dan Polimorfisme Gen VDR terhadap MDR-TB	105

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1** Kuesioner Penelitian
- Lampiran 2** Surat Keterangan Persetujuan Penelitian
- Lampiran 3** Rekomendasi Persetujuan Komisi Etik
- Lampiran 4** Surat Keterangan Selesai Penelitian BKPM
- Lampiran 5** Surat Keterangan Pengambilan Data Pad Praktek Dokter
- Lampiran 6** Surat Keterangan Kegiatan di Laboratorium NECHRI
- Lampiran 7** Surat Keterangan Bukti Peminjaman Alat Hygrometer HT3009 dan Luxmeter LX 101 Untuk Pengukuran Lingkungan
- Lampiran 8** Surat Keterangan Bukti peminjaman alat Alat Timbang badan SECCA dan Tinggi Badan
- Lampiran 9** Hasil Laboratoium Feritin dan vitamin D Prodia
- Lampiran 10** Hasil Laboratorium Polimorfisme Gen VDR
- Lampiran 11** Hasil Output Analisis Data
- Lampiran 12** Foto-Foto kegiatan di lapangan

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Multidrug Resisten (MDR) Tuberkulosis (TB) adalah kondisi kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) minimal terhadap Rifampisin dan Isoniazid dengan atau tanpa Obat Anti Tuberkulosis lainnya. Laporan pertama tentang resistensi ganda datang dari Amerika Serikat pada tahun 1990, khususnya pada pasien TB dan AIDS yang menimbulkan angka kematian 70%–90% dalam waktu hanya 4 sampai 16 minggu,

Kasus MDR-TB kini telah menyebar dengan cepat diberbagai belahan dunia dan memperberat permasalahan tuberkulosis (TB), Dilaporkan lebih dari 100 negara di dunia mempunyai kasus MDR - TB tersebut, Prevalensi resisten ganda OAT berdasarkan wilayah WHO (WHO *region*) dapat dijabarkan pada tabel 1 sebagai berikut:

Tabel 1, Prevalensi Resistensi Ganda Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Berdasarkan Wilayah WHO tahun 2008

NO,	WHO Regional	Resistensi Ganda Primer	Resistensi Ganda Didapat
1	Afrika	0% - 5,3%	0% - 12,8%
2	Amerika	0,7% - 6,6%	4,7% - 22,2%
3	Eropa	0,3% - 14,4%	4,1% - 54,4%
4	Pasifik Barat	0,7% - 2,3%	0% - 27,5%
5	Asia Tenggara	1,1% - 3,8%	Tak dilaporkan

Sumber: WHO, 2008

Menurut hasil surveilans *MDR/Extensive Drug Resistance* (XDR) TB yang dilakukan WHO tahun 2008, resistensi ganda (*Multi Drug Resistance*) terhadap beberapa OAT sebesar 0 - 54% dari seluruh kasus tuberculosis, Jumlah kasus MDR-TB tertinggi pada negara China dan India yakni lebih dari 50% dari seluruh kasus tuberculosis, Diestimasi jumlah kasus di China sebanyak 100,000 kasus dan India sebanyak 99,000 kasus sedangkan Indonesia menempati urutan ke delapan di bawah Philipina dan Bangladesh yakni sebesar 9300 kasus (2%),

Meskipun estimasi urutan kasus MDR-TB Indonesia pada urutan ke delapan namun hal tersebut perlu diwaspadai mengingat untuk kasus TB Indonesia urutan ke lima sehingga kemungkinan untuk terjadinya pola peningkatan kasus MDR-TB dapat saja terjadi (Depkes, 2011; WHO, 2010a).

Data Kasus MDR-TB di Indonesia masih belum dilaporkan secara baik, namun dari beberapa hasil survei dan penelitian memperlihatkan variasi dari setiap Propinsi, Hasil uji sensitivitas yang dilakukan oleh Departemen Mikrobiologi FKUI pada tahun 2003 didapatkan persentase kasus *MDR-TB* sebanyak 5,7% (Rosana, Prawoto, & Sudiro, 2006), Survei yang dilakukan di Jawa Tengah menunjukkan bahwa MDR pada pasien baru mencapai 1,71 % (Depkes, 2008), Penelitian di Bandung pada Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin, didapatkan 24 isolat (48%) resisten terhadap satu atau lebih OAT (Sinaga, Sjahid, Siahaary, & Santoso, 2002),

Berdasarkan hasil penelitian di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dari 70 penderita TB yang di kultur terdapat 20-40% yang menderita MDR-TB (Nikmawati, Windarwati, & Hardjono, 2006), Sedangkan pada penelitian 197 pasien TB di beberapa rumah sakit di Makassar ditemukan sebesar 8,1% pasien yang mengalami MDR-TB (Massi et al., 2010),

Kasus-kasus MDR-TB tersebut dapat diakibatkan oleh interaksi dari beberapa faktor risiko, dari sisi epidemiologi klasik faktor risiko dapat berasal dari *agent*, *host* dan lingkungan namun karena pada saat ini ilmu epidemiologi telah berkembang pesat, Perluasan ilmu epidemiologi saat ini juga mencakup epidemiologi bidang genetik yang merupakan studi tentang etiologi, distribusi, dan pengendalian penyakit pada kelompok keluarga dan penyebab penyakit yg diwariskan pada suatu populasi (Tevick Djarok, 1999, Jakko Kaprio, 2000), Epidemiologi genetik menetapkan bahwa, komponen efek genetik berkaitan dengan dampak lingkungan yang mencakup semua aspek non-genetik, dari lingkungan intra uterink efek fisik, kimia dan aspek perilaku dan sosial (Jakko Kaprio, 2000), Untuk itu dengan epidemiologi genetik kita dapat menjelaskan keterkaitan antara faktor genetik dengan faktor risiko lainnya yang berasal dari *host*, *agent* dan lingkungan,

Faktor risiko yang berasal dari *host* dapat berupa karakteristik penderita, riwayat berobat penderita, kepatuhan berobat, efek samping obat, perilaku penderita, pengetahuan penderita, daya tahan tubuh penderita yang berkaitan dengan asupan zat gizi baik makronutrient

maupun mikronutrient serta masalah sosial ekonomi, Faktor risiko lingkungan dapat berasal dari kondisi rumah penderita seperti suhu, kelembaban dan intensitas pencahayaan dari rumah penderita, kepadatan dan juga ventilasi rumah, Sedangkan faktor risiko yang berasal dari *agent* berupa kuman *Mycobacterium tuberculosis* baik yang sudah resisten maupun belum, Resistensi tersebut dikarenakan adanya mutasi genetik atau akibat rangsangan antimikroba sehingga menyebabkan mikroba menjadi kurang sensitif atau tidak sensitif lagi, Perubahan sifat genetik ini terjadi karena kuman memperoleh elemen genetik yang membawa sifat resisten yang dikenal dengan resistensi didapat (*acquired*),

Penyebaran *agent* kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang resistensi terhadap obat tuberculosis dapat melalui dua cara yakni penularan primer dan sekunder, Penularan primer apabila pasien sebelumnya tak pernah mendapatkan pengobatan TB dan penyebaran kuman dipindahkan dari orang ke orang (Depkes, 2008; WHO, 2010b), Penyebaran tersebut akan sangat mudah jika di dalam rumah penderita terdapat orang yang menderita TB, seperti hasil penelitian yang dikemukakan oleh Dong Wang, RS Lin, (2000) pada 3903 orang yang berobat ke 29 RS di Taipe menunjukkan risiko yang relatif tinggi terhadap penularan TB intrafamily,

Ditinjau dari segi manusia (*host*) kepatuhan penderita dalam menjalani pengobatan sangat mempengaruhi keberhasilan pengobatan maupun terjadinya resistensi, Penelitian Costello dkk, mendapatkan 41%

dari 4017 pasien dengan riwayat pengobatan TB sebelumnya berkembang menjadi resisten dan persentase ini lebih besar pada mereka dengan riwayat pengobatan TB lebih lama, Apabila pengobatan yang telah diberikan sebelumnya tidak adekuat, kurangnya kepatuhan pada pengobatan, kualitas obat yang tidak adekuat maka mudah terjadi *relaps* dan pada gilirannya menimbulkan masalah resistensi,

Kepatuhan berobat berkaitan juga dengan keberadaan Pengawas Minum Obat (PMO) yang telah ditetapkan oleh Depkes dalam program DOTS, Pada penelitian yang dilakukan di Jawa tengah, ada hubungan yang secara statistik bermakna antara PMO dan kepatuhan berobat pada fase awal, Tetapi tidak ada hubungan yang bermakna antara PMO dan kepatuhan berobat sampai akhir (Kodim, 2000), Hasil Penelitian di kota Jambi pada 20 puskesmas dengan 239 sampel menunjukkan penderita yang mempunyai PMO lebih besar untuk menjadi teratur dalam minum OAT dibandingkan dengan penderita yang tidak mempunyai PMO, Mukhsin (2008)

Selain perilaku pengobatan dari penderita, perilaku merokok juga merupakan salah satu faktor risiko yang memperberat kejadian TB Hasil penelitian *Cohort* di Taiwan pada 17,699 responden memperlihatkan bahwa mereka yang merokok berhubungan dengan peningkatan risiko tuberkulosis (OR = 1,94) (Lin, Ezzati, Chang, & Murray, 2009), Begitu pula dengan penelitian di Korea yang memperlihatkan bahwa rokok berkaitan dengan insiden TB (OR = 1,5) dan rokok juga menurunkan *Body Mass Index* (BMI) pada penderita TB (Jee et al., 2009),

Penelitian lain menunjukkan adanya hubungan bermakna antara prevalensi reaktifitas tes tuberkulin (tes untuk mengetahui seseorang terinfeksi TB) dan kebiasaan merokok, Mereka yang merokok 3-4 kali lebih sering positif tesnya, artinya 3-4 kali lebih sering terinfeksi TB daripada yang tidak merokok (Adiatma, 2008),

Kebiasaan merokok akan merusak mekanisme pertahanan paru yang disebut *muccociliary clearance*, Bulu-bulu getar dan bahan lain di paru rusak akibat asap rokok, Selain itu, asap rokok meningkatkan tahanan jalan napas (*airway resistance*) dan menyebabkan mudah bocornya pembuluh darah di paru, merusak makrofag yang merupakan sel yang dapat memakan bakteri pengganggu, Asap rokok juga dapat menurunkan respons terhadap antigen, Secara biokimia asap rokok juga dapat meningkatkan sintesa elastase dan menurunkan produksi *antiprotease* sehingga merugikan tubuh (Aditama, 2008),

Faktor pendidikan dan pengetahuan dari penderita juga mempengaruhi risiko untuk terjadinya resistensi obat anti tuberkulosis (OAT), Hasil penelitian Menzies dkk, membuktikan pendidikan, jenis pekerjaan dan penghasilan dapat memprediksi kepatuhan dan keberhasilan pengobatan sehingga mengurangi kejadian resistensi obat anti tuberkulosis,

Tingkat sosial ekonomi yang rendah dikaitkan dengan kesulitan untuk mendapatkan akses ke pelayanan medis dan akses untuk mendapatkan asupan zat gizi (makronutrient maupun mikronutrient) yang baik, Peranan nutrisi menjadi faktor yang penting dalam penanganan

pasien MDR-TB, Penderita MDR-TB yang kurang gizi akan mengakibatkan produksi antibodi dan limfosit terhambat sehingga proses penyembuhan akan terhambat pula, Modifikasi sistem imun pada pasien MDR - TB dapat memfasilitasi kesembuhan penderita MDR-TB tersebut, Kandungan mikronutrient seperti zink, feritin, vitamin A, D, E, K berperan dalam memperbaiki sistem imun penderita MDR – TB (Chaparro & Diene, 2009),

Malnutrisi sering dijumpai pada penderita TB paru, Beberapa studi dilaporkan bahwa pasien dengan TB Paru mengalami malnutrisi dan menunjukkan penurunan protein viseral, Penelitian di Philipina pasien MDR-TB rata-rata mempunyai *body mass index* (BMI) 19,2 setengah dari mereka mengalami malnutrisi (BMI < 18,5) dan 33,3% mempunyai malnutrisi berat, Hasil penelitian tersebut memperlihatkan ada hubungan yang signifikan antara malnutrisi dengan lamanya waktu *sputum smear conversion* ($P = 0,02$) (Antonios, 2007),

Pada pasien penderita TB, peranan mikronutrient sangat penting dalam meningkatkan kesembuhan si pasien, penelitian yang dilakukan oleh Karyadi (2002) dilakukan pada 80 pasien TB menunjukkan efek positif pada pemberian 5000 U_i vitamin A dan 15 mg Zn selama 6 bulan, Demikian puladi Mwanza, Tanzania pada 499 pasien TB Paru yang di berikan suplemen mikronutrien mengalami peningkatan berat badan sebesar 0,8 kg (Nyagosya Range, Andersen, Magnussen, Mugomela, & Friis, 2005),

Peranan Ferritin sebagai mikronutrient sangat berpengaruh terhadap kejadian penyakit infeksi seperti TB karena dengan terjadinya defisiensi zat besi secara signifikan terjadi penurunan status imunitas sehingga menurunkan kapasitas untuk mengontrol adanya infeksi (Means RT, 1999), Hasil penelitian di Delhi India memperlihatkan rata-rata serum feritin penderita TB di bawah normal yakni sebesar 17,1µg/l (M, Kotru, U rusia, M sikka, 2003), begitu pula hasil penelitian *RCT* pada 252 penderita TB di kota Semarang menunjukkan ada pengaruh suplementasi besi terhadap penurunan MDR-TB dan sTfR (Djoko Trihadi, 2009)

Beberapa vitamin memiliki peranan penting dalam pertahanan kekebalan tubuh terhadap *M. tuberculosis*, Studi observasional di populasi yang berbeda menemukan bukti adanya hubungan dengan kekurangan vitamin D dan TBC aktif (Chocano, Bedoya, & Ronnenberg, 2009),

Suplement Vitamin D pada penderita TB dapat meningkatkan ekspresi dari anti mikobakterial *peptide* (Goswami, Mishra, & Kuchipilla, 2008), Penelitian *clinical trial* di Tasmania memperlihatkan suplementasi multivitamin termasuk vitamin D menunjukkan 50% penurunan kematian antar penderita TB dan HIV (N Range et al., 2006), Walaupun pada penelitian yang sama di Guinea-Bissau Afrika Barat pada 365 pasien dewasa yang menderita TB tidak memperlihatkan hal tersebut (Christian et al., 2009), Penelitian lain dengan *meta analysis* di Subsahara Afrika memperlihatkan peranan vitamin D dalam menurunkan risiko tuberkulosis (Gibney, Gregor, & Leder, 2008; KE, Nnoaham & A., 2008),

Peranan vitamin sebagai imunodulator dalam sistem kekebalan tubuh untuk melawan infeksi *mycobacterium* sudah sangat jelas karena sel-sel kekebalan dapat menghasilkan metabolit hormon aktif vitamin tersebut, Sebagai contoh pada vitamin D dapat mengekspresikan enzim *1 α -hydroxylase* dan mengubah *25-hydroxyvitamin D3* kedalam *1,25-dihydroxyvitamin D3*, membentuk vitamin D yang aktif (Chocano et al., 2009), Setelah vitamin D teraktivasi, vitamin D tersebut akan berikatan dengan gen *Vitamin D Reseptor (VDR)*,

Gen Vitamin D receptor (VDR) memperlihatkan variasi kerentanan terhadap tuberkulosis, Polimorfisme *BsmI*, *Apal*, *TaqI* dan *FokI* yang merupakan varian dari VDR memperlihatkan perbedaan tingkat kerentanan dan resistensi pada subjek yang berbeda (Marquet & Schurr, 2001; Mc, Adam, 2004; Selvaraj, 2005; Lee dkk, 2006),

Berbagai polimorfisme *diallelic* telah diidentifikasi dalam gen VDR, dan varian polimorfisme tersebut memperlihatkan hubungan antara kerentanan dan resistensi terhadap tuberkulosis, Lebih lanjut, studi terhadap ekspresi dan variasi genotip dari *Vitamin D Receptor* akan memberikan penjelasan yang lebih jauh mengenai tingkat kerentanan terhadap tuberkulosis pada populasi (Grant & M,F,Holick, 2005; Holick, 2007),

Walaupun beberapa penelitian menunjukkan begitu besarnya peranan mikronutrien dalam meningkatkan imunitas penderita TB, namun dari hasil penelusuran kepustakaan hingga saat ini, di Indonesia belum ada publikasi hasil penelitian atau data studi yang melihat apakah

mikronutrien tersebut berperan pula dalam pasien TB yang sudah resistensi (MDR-TB) serta bagaimana polimorfisme gen VDR pada pasien MDR - TB, Atas dasar hal tersebut diatas maka kami terdorong untuk melakukan penelitian mengenai peranan mikronutrien dalam meningkatkan immunitas pada penderita MDR-TB tersebut serta bagaimana variasi genetik *Vitamin D Receptor* (VDR) pada penderita *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR- TB),

B. Rumusan Masalah

Prevalensi penyakit tuberkulosis paru masih sangat tinggi di Indonesia maupun di negara sedang berkembang lainnya, Adanya peningkatan prevalensi penderita MDR-TB yang semakin meningkat namun belum banyak penelitian yang berkaitan dengan MDR-TB dan mikronutrien, serta distribusivariasi gen VDR pada penderita MDR-TB,

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka diajukan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana analisis epidemiologi genetik dapat menilai besarnya risiko faktor *agent, host* dan lingkungan terhadap kejadian MDR-TB?
2. Bagaimana analisis epidemiologi genetik dapat menilai besarnya risiko Status Gizi dan Kandungan zat gizi mikronutrient (feritin & Vitamin-D)terhadap kejadian MDR-TB?
3. Bagaimana hubungan antara variasi genetik *Vitamin D Receptor* dengan penderita MDR Tuberculosis (MDR – TB)?

C. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis secara epidemiologi genetik penderita MDR-TB dengan faktor risiko zat mikronutrien dan mengetahui distribusi variasi genetik *Vitamin D Receptor* pada penderita MDR-TB di kota Makassar,

2. Tujuan Khusus:

- a. Mendistribusikan secara epidemiologi **Agent, Host, Lingkungan** dan **Status Gizi** penderita MDR-TB di kota Makassar;
- b. Menilai besarnya risiko variabel **host** terkait dengan perilaku host berupa karakteristik penderita, Riwayat pengobatan, keteraturan pengobatan, kepatuhan berobat, dan perilaku merokok terhadap kejadian MDR - TB di Kota Makassar
- c. Menilai besarnya risiko variabel **Host** terkait dengan **Status Gizi** dan kandungan **zat mikronutrien (Feritin dan vitamin D)** terhadap kejadian MDR – TB di kota Makassar
- d. Menilai besarnya risiko variabel **lingkungan** berupa variabel Suhu rumah, Kelembaban dan intensitas Cahaya terhadap kejadian MDR - TB di kota Makassar;
- e. Untuk mengetahui distribusi dan besar risiko frekuensi genotif dan frekuensi alel **polimorfisme gen VDR**(APA-1, FOK-1, BSM-1) pada penderita MDR-TB di kota Makassar;
- f. Untuk mengetahui variable yang paling dominan yang mempengaruhi kejadian MDR-TB di kota Makassar;

D. Manfaat Penelitian

1. Bidang Substansi Ilmu Epidemiologi
 - a. Menambah pengetahuan tentang peran epidemiologi terhadap aspek genetik dari penyakit tuberkulosis;
 - b. Menambah pengetahuan tentang peran epidemiologi genetik dalam menganalisis peranan zat mikronutrien pada penderita MDR-TB;
 - c. Dapat menjadi penilai risiko untuk memprediksikan kemungkinan mengalami MDR-TB,
2. Bidang Kesehatan Masyarakat dan Klinis

Pasien-pasien yang mempunyai kelainan genetik ini memerlukan pencegahan dan perawatan TB yang lebih cermat dibandingkan mereka yang tidak memiliki faktor risiko ini,
3. Bagi Pengambil Kebijakan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber informasi bagi instansi yang terkait sebagai bahan pertimbangan dalam mengambil kebijakan penyelenggaraan program pencegahan dan penanganan TB Paru, khususnya penderita MDR-TB,

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis

Penyakit Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman TB (*Mycobacterium tuberculosis*), Sebagian besar kuman TB menyerang paru, tetapi dapat juga mengenai organ tubuh lainnya, Kuman ini berbentuk batang, mempunyai sifat khusus yaitu tahan terhadap asam pada pewarnaan, Oleh karena itu disebut pula sebagai Basil Tahan Asam (BTA), Kuman TB cepat mati dengan sinar matahari langsung, tetapi dapat bertahan hidup beberapa jam di tempat yang gelap dan lembab, Dalam jaringan tubuh kuman ini dapat *dormant*, tertidur lama selama beberapa tahun (Depkes, 2006),

Diagnosis tuberkulosis paru pada orang dewasa dapat ditegakkan dengan ditemukannya BTA (Basil Tahan Asam) pada pemeriksaan dahak secara mikroskopis, Hasil pemeriksaan dinyatakan **positif** apabila sedikitnya dua dari tiga spesimen dahak SPS (Sewaktu-Pagi-Sewaktu) BTA positif, bila hanya 1 spesimen yang positif perlu diadakan pemeriksaan lebih lanjut yaitu foto rontgen dada atau pemeriksaan dahak SPS diulang, Hasil rontgen yang mendukung tuberkulosis, maka penderita didiagnosa sebagai penderita tuberkulosis BTA positif, Hasil rontgen tidak mendukung tuberkulosis, maka pemeriksaan dapat diulangi,

Dalam menanggulangi masalah tuberkulosis di Indonesia, strategi *Directly Observed Treatment Short – Course Chemotherapy* (DOTS) yang direkomendasikan oleh WHO telah dilaksanakan pada tahun 1995 oleh puskesmas, rumah sakit pemerintah dan swasta serta praktik dokter dengan melibatkan peran serta masyarakat secara terpadu,

Masalah tuberkulosis menjadi diperberat dengan adanya resistensi ganda terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) atau *Multi Drug Resistance Tuberculosis* (MDR–TB), Munculnya kembali *M.tuberculosis* kompleks yang resisten terhadap OAT merupakan masalah yang rumit bagi program pemberantasan tuberkulosis di negara maju maupun di negara berkembang, Saat ini obat *isoniazid* (INH) dan *rifampisin* (R) yang secara bersama-sama merupakan obat utama dalam pengobatan jangka pendek untuk infeksi *M.tuberculosis*, juga telah mengalami resistensi, Bahkan menurut WHO sejak tahun 1997 diseluruh dunia ada ancaman resistensi ganda (*multidrug resistance*) terhadap beberapa OAT sebesar 0 - 54% dari seluruh kasus tuberkulosis(WHO, 2010b),

B. MDR Tuberkulosis

Multidrug-resistant TB (MDR-TB), yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap *isoniazid* dan *rifampisin* baik dengan atau tanpa resistensi terhadap obat lain,

MDR-TB merupakan masalah seluruh dunia, Menurut Organisasi Kesehatan Dunia dan *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, perkiraan prevalensi TB-MDR telah 1,1% pada pasien yang

baru didiagnosis, Sedangkan pada pasien yang sebelumnya telah menerima pengobatan anti TB prevalensinya sebesar 7%,

1. Epidemiologi MDR-TB

Laporan pertama tentang resistensi ganda datang dari Amerika Serikat pada tahun 1990, khususnya pada pasien TB dan AIDS yang menimbulkan angka kematian 70% - 90% dalam waktu hanya 4 sampai 16 minggu, Laporan WHO tentang TB tahun 2004 menyatakan bahwa sampai 50 juta orang telah terinfeksi oleh kuman tuberkulosis yang resisten terhadap Obat Anti Tuberkulosis, TB paru kronik sering disebabkan oleh MDR (WHO, 2010a),

Masalah resisten merupakan masalah global, hasil survai yang dilakukan oleh *World Health Organization (WHO)* dan *International Uni Against Tuberculosis and Lung Disease* antara 1996 dan 2002 pada 77 negara didapatkan prevalensi MDR-TB di delapan negara yaitu 14,2% di Kazakhstan (51 dari 359 pasien) dan Israel (36 dari 253 pasien), Dan prevalensi 7,0% pada kasus sebelumnya dirawat karena TB, Prevalensi MDR-TB sangat tinggi di hampir semua negara bagian Uni Soviet yang termasuk Estonia, Kazakhstan, Latvia, Lithuania, Rusia Federasi, dan Uzbekistan, Prevalensi MDR-TB juga tinggi ditemukan di antara kasus baru di Cina (Henan dan provinsi Liaoning), namun pada negara Ekuador, dan Israel, Eropa Tengah dan Afrika, sebaliknya, melaporkan tingkat rata-rata resistensi obat ditemukan prevalensi yang rendah.

2. Jenis Resistensi Terhadap Obat Tuberkulosis

Resistensi ganda (MDR) menunjukkan *M,tuberculosis* resisten terhadap rifampisin dan INH dengan atau tanpa OAT lainnya, Secara umum resistensi terhadap obat tuberkulosis dibagi menjadi :

- a. Resistensi primer ialah apabila pasien sebelumnya tidak pernah mendapat pengobatan TB;
- b. Resistensi inisial ialah apabila kita tidak tahu pasti apakah pasiennya sudah pernah ada riwayat pengobatan sebelumnya atau tidak;
- c. Resistensi sekunder ialah apabila pasien telah punya riwayat pengobatan sebelumnya,

3. Kategori MDR - TB

Terdapat empat jenis kategori resistensi terhadap obat TB:

- a. ***Mono-resistance***: kekebalan terhadap salah satu OAT;
- b. ***Poly-resistance***: kekebalan terhadap lebih dari satu OAT, selain kombinasi *isoniazid* dan *rifampisin*;
- c. ***Multidrug-resistance (MDR)*** : kekebalan terhadap sekurang-kurangnya *isoniazid* dan *rifampicin*;
- d. ***Extensive drug-resistance (XDR)*** : *TB-MDR* ditambah kekebalan terhadap salah satu obat golongan *fluorokuinolon*, dan sedikitnya salah satu dari OAT injeksi lini kedua (*kapreomisin*, *kanamisin*, dan *amikasin*)

Ada beberapa penyebab terjadinya resistensi terhadap obat tuberkulosis, yaitu :

- a. Pemakaian obat tunggal dalam pengobatan tuberkulosis;
- b. Penggunaan paduan obat yang tidak adekuat, yaitu karena jenis obatnya yang kurang atau karena di lingkungan tersebut telah terdapat resistensi yang tinggi terhadap obat yang digunakan, misalnya memberikan *rifampisin* dan INH saja pada daerah dengan resistensi terhadap kedua obat tersebut sudah cukup tinggi;
- c. Pemberian obat yang tidak teratur, misalnya hanya dimakan dua atau tiga minggu atau 2 bulan lalu berhenti, kemudian berpindah dokter dan mendapat obat kembali selama dua atau tiga bulan lalu berhenti lagi, demikian seterusnya;
- d. Fenomena "*addition syndrome*" (Crofton, 1987), yaitu suatu obat ditambahkan dalam suatu paduan pengobatan yang tidak berhasil, Bila kegagalan itu terjadi karena kuman TB telah resisten pada paduan yang pertama, maka "penambahan" (*addition*) satu macam obat hanya akan menambah panjangnya daftar obat yang resisten;
- e. Penggunaan obat kombinasi yang pencampurannya tidak dilakukan secara baik, sehingga mengganggu *bioavailabiliti* obat;
- f. Penyediaan obat yang tidak reguler, kadang obat datang ke suatu daerah kadang terhenti pengirimannya sampai berbulan-bulan;
- g. Pemakaian OAT yang lama, sehingga menimbulkan kebosanan;
- h. Pengetahuan pasien kurang tentang penyakit TB;
- i. Kasus MDR-TB rujuk ke ahli paru,

4. Suspek MDR - TB

Pasien yang dicurigai kemungkinan MDR – TB adalah :

- a. Kasus TB paru kronik;
- b. Pasien TB paru gagal pengobatan kategori 2;
- c. Pasien TB yang pernah diobati TB termasuk OAT lini kedua seperti kuinolon dan kanamisin;
- d. Pasien TB paru yang gagal pengobatan kategori 1;
- e. Pasien TB paru dengan hasil pemeriksaan dahak tetap positif setelah sisipan dengan kategori 1;
- f. TB paru kasus kambuh;
- g. Pasien TB yang kembali setelah lalai/*default* pada pengobatan kategori 1 dan atau kategori 2;
- h. Suspek TB dengan keluhan, yang tinggal dekat dengan pasien MDR-TB konfirmasi, termasuk petugas kesehatan yang bertugas di bangsal MDR-TB,

5. Diagnosis MDR – TB

Diagnosis MDR-TB dipastikan berdasarkan uji kepekaan semua suspek MDR-TB diperiksa dahaknya untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan biakan dan uji kepekaan, Jika hasil uji kepekaan terdapat *M,tuberculosis* yang resisten minimal terhadap *rifampisin* dan INH maka dapat ditegakkan diagnosis MDR – TB.

Diagnosis dan pengobatan yang cepat dan tepat untuk MDR - TB didukung oleh:

- a. Pengenalan faktor risiko untuk MDR - TB;
- b. Pengenalan kegagalan obat secara dini;
- c. Uji kepekaan obat,

Pengenalan kegagalan pengobatan secara dini :

- a. Batuk tidak membaik yang seharusnya membaik dalam waktu 2 minggu pertama setelah pengobatan;
- b. Tanda kegagalan : sputum tidak konversi, batuk tidak berkurang, demam, berat badan menurun atau tetap,

Hasil uji kepekaan diperlukan :

- a. Untuk diagnosis resistensi;
- b. Sebagai acuan pengobatan

Bila kecurigaan resistensi sangat kuat kirim sampel sputum ke laboratorium untuk uji resistensi kemudian rujuk ke pakar.

6. Penyebab Terjadinya MDR - TB (“Spigots”)

- a. Pemberian terapi TB yang tidak adekuat akan menyebabkan mutants resisten, Hal ini amat ditakuti karena dapat terjadi resisten terhadap OAT lini pertama;
- b. Masa infeksius yang terlalu panjang akibat keterlambatan diagnosis akan menyebabkan penyebaran galur resistensi obat, Penyebaran ini tidak hanya pada pasien di rumah sakit tetapi juga pada petugas rumah sakit, asrama, penjara dan keluarga pasien.

- c. Pasien dengan MDR - TB diterapi dengan OAT jangka pendek akan tidak sembuh dan akan menyebarkan kuman, Pengobatan MDR - TB sulit diobati serta memerlukan pengobatan jangka panjang dengan biaya mahal;
- d. Pasien dengan OAT yang resisten terhadap kuman tuberkulosis yang mendapat pengobatan jangka pendek dengan monoterapi akan menyebabkan bertambah banyak OAT yang resisten (*"the amplifier effect"*), Hal ini menyebabkan seleksi mutasi resisten karena penambahan obat yang tidak multipel dan tidak efektif;
- e. HIV akan mempercepat terjadinya terinfeksi TB menjadi sakit TB dan akan memperpanjang periode infeksius.

7. Faktor Yang Mempengaruhi Terjadinya MDR-TB

Kegagalan pada pengobatan poliresisten TB atau MDR – TB akan menyebabkan lebih banyak OAT yang resisten terhadap kuman *M, tuberculosis*, Kegagalan ini bukan hanya merugikan pasien tetapi juga meningkatkan penularan pada masyarakat,

TB resistensi Obat Anti TB (OAT) pada dasarnya adalah suatu fenomena buatan manusia sebagai akibat dari pengobatan pasien TB yang tidak adekuat yang menyebabkan terjadinya penularan dari pasien MDR - TB ke orang lain atau masyarakat, Faktor penyebab resistensi OAT terhadap kuman *M, tuberculosis* antara lain:

a. Faktor Mikrobiologik

- 1) Resistensi yang natural;

- 2) Resisten yang didapat;
- 3) *Amplifier effect*;
- 4) Virulensi kuman;
- 5) Tertular galur kuman MDR,

b. Faktor Klinik

1) Penyelenggara kesehatan

- a) Keterlambatan diagnosis;
- b) Pengobatan tidak mengikuti *guideline*;
- c) Penggunaan paduan OAT yang tidak adekuat yaitu karena jenis obatnya yang kurang atau karena lingkungan tersebut telah terdapat resistensi yang tinggi terhadap OAT yang digunakan misal *rifampisin* atau INH;
- d) Tidak ada *guideline*;
- e) Tidak ada / kurangnya pelatihan TB;
- f) Tidak ada pemantauan pengobatan;
- g) Fenomena *addition syndrome* yaitu suatu obat yang ditambahkan pada satu paduan yang telah gagal, Bila kegagalan ini terjadi karena kuman tuberkulosis telah resisten pada paduan yang pertama maka "penambahan" 1 jenis obat tersebut akan menambah panjang daftar obat yang resisten,
- h) Organisasi program nasional TB yang kurang baik,

2) Obat

- a) Pengobatan TB jangka waktunya lama lebih dari 6 bulan sehingga membosankan pasien;

- b) Obat toksik menyebabkan efek samping sehingga pengobatan komplis atau sampai selesai gagal;
- c) Obat tidak dapat diserap dengan baik misal *rifampisin* diminum setelah makan, atau ada diare;
- d) Kualitas obat kurang baik misal penggunaan obat kombinasi dosis tetap yang mana *bioavibiliti rifampisin*-nya berkurang;
- e) Regimen / dosis obat yang tidak tepat;
- f) Harga obat yang tidak terjangkau;
- g) Pengadaan obat terputus,

3) Pasien

- a) Pengawas Minum Obat tidak ada atau kurang baik;
- b) Kurangnya informasi atau penyuluhan;
- c) Kurang dana untuk obat, pemeriksaan penunjang dll;
- d) Efek samping obat;
- e) Sarana dan prasarana transportasi sulit atau tidak ada;
- f) Masalah sosial;
- g) Gangguan penyerapan obat,

c. Faktor Program

- 1) Tidak ada fasilitas untuk biakan dan uji kepekaan;
- 2) *Amplifier effect*;
- 3) Tidak ada program DOTS-PLUS;
- 4) Program DOTS belum berjalan dengan baik;
- 5) Memerlukan biaya yang besar,

d. Faktor HIV- AIDS

- 1) Kemungkinan terjadi MDR - TB lebih besar;
- 2) Gangguan penyerapan;
- 3) Kemungkinan terjadi efek samping lebih besar,

e. Faktor Kuman**Kuman *M, tuberculosis super strains***

- 1) Sangat virulen;
- 2) Daya tahan hidup lebih tinggi;
- 3) Berhubungan dengan MDR - TB,

8. Pengobatan Tuberkulosis Resisten Ganda (MDR)**a. Klasifikasi OAT untuk MDR**

Kriteria utama berdasarkan data biologikal dibagi menjadi 3 kelompok OAT:

- 1) Obat dengan aktiviti bakterisid: *aminoglikosid*, *tionamid* dan *pirazinamid* yang bekerja pada pH asam;
- 2) Obat dengan aktiviti bakterisid rendah: *fluorokuinolon*;
- 3) Obat dengan aktiviti bakteriostatik, *etambutol*, *cycloserin* dan PAS.

b. Fluorokuinolon

Secara invitro, *fluorokuinolon* dapat digunakan untuk kuman TB yang resisten terhadap lini-1 yaitu *moksifloksasin* konsentrasi hambat minimal paling rendah dibandingkan *fluorokuinolon* lainnya dengan urutan berikutnya *gatifloksasin*, *sparfloksasin*, *levofloksasin*, *ofloksasin* dan *siprofloksasin*, *Siprofloksasin* harus

dihindari pemakaiannya karena efek samping pada kulit yang berat (foto sensitif),

C. Epidemiologi Genetik

Epidemiologi genetik adalah studi tentang etiologi, distribusi dan pengendalian penyakit pada kelompok keluarga dan penyebab penyakit yang diwariskan pada suatu populasi (Tevick Djarok, 1999, Jakko kapro, 2000), Epidemiologi genetik menetapkan bahwa, komponen efek genetik berkaitan dengan dampak lingkungan yang mencakup semua aspek non-genetik, dari lingkungan intrauterin ke efek fisik, kimia dan aspek perilaku dan sosial (Jaakko Kaprio, 2000),

Epidemiologi genetik lahir pada tahun 1960 sebagai penggabungan dari populasi stataistik matematika dan genetic klasik

1. Langkah-langkah penelitian epidemiologi genetik sebagai berikut:
 - a. Menetapkan bahwa ada komponen genetik terjadi gangguan,
 - b. Menetapkan ukuran relatif bahwa efek genetik berkaitan dengan sumber- sumber yang bervariasi dalam risiko penyakit (efek dari lingkungan sepertiLingkungan intrauterin, efek fisik dan kimia serta efek perilaku dan social,
 - c, Mengidentifikasi gen-gen yang bertanggung jawab terhadap komponen genetik
- 2, Metode Epidemiologi Genetik

Metode Umum yang digunakan dalam epidemiologi genetik:

- a, **Studi risiko Genetik**

Melihat kontribusi genetika sebagai perlawanan terhadap lingkungan, pada metode ini dibutuhkan studi berbasis keluarga, kembar/adopsi atau migran,

b, Analisis Segregasi

Melihat model transmisi sifat genetik, pada metode ini dibutuhkan Analisis segregasi multigeneration pohon keluarga sebaiknya dengan lebih dari satu anggota yang terkena,

c. Linkage studi

Melihat pada lokasi mana gen yang sakit dihubungkan dengan seluruh genom dan menggunakan metode parametrik atau nonparametrik seperti metode pembagian alel,

d. Asosiasi studi:

Melihat Apa alel terkait dengan kerentanan penyakit, Prinsipnya adalah koeksistensi penanda yang sama pada kromosom yang sama pada individu yang terkena dampak (karena ketidakseimbangan linkage), Studi hubungan mungkin berbasis keluarga atau berbasis populasi, Alel, haplotipe atau evolusioner berbasis kelompok haplotipe dapat digunakan dalam studi hubungan (Clark, 2004; Tzeng, 2005),

Sampel yang diperlukan pada studi epidemiologi genetik dapat diambil dari keluarga inti (orang tua), pasangan yang berhubungan saling mempengaruhi (saudara kandung, sepupu, ada dua anggota keluarga), perpanjangan silsilah kembar (monozigotik dan dizigotik) atau sampel populasi yang tidak terkait,

Kaitan antara epidemiologi genetik dengan penyakit MDR-TB dapat dijelaskan dengan menggunakan langkah-langkah epidemiologi genetik yakni menetapkan faktor genetik yang berasal dari agen yaitu bagaimana terjadi gangguan mutasi pada kuman *M, Tuberculosis* sehingga menyebabkan terjadinya resistensi obat pada kuman tersebut, selain itu menetapkan bahwa faktor genetik yang berasal dari hos merupakan salah satu faktor yang dapat menerangkan mengapa sebagian orang lebih resisten terhadap infeksi *M, tuberculosis* daripada yang lainnya, Kerentanan terhadap TB adalah poligenik, melibatkan multikandidat gen yaitu varian dari gen *major histocompatibility complex* (MHC) dan non-MHC, Salah satu gen kandidat penting dari gen non-MHC yang berperan pada kejadian MDR-TB adalah gen reseptor vitamin D (VDR) yang memperlihatkan variasi kerentanan terhadap tuberkulosis, Polimorfisme *BsmI*, *Apal*, *TaqI* dan *FokI* yang merupakan varian dari VDR memperlihatkan perbedaan tingkat kerentanan dan resistensi pada subjek yang berbeda,

Langkah selanjutnya menetapkan ukuran relatif bahwa efek genetik berkaitan dengan sumber-sumber yang bervariasi yang berasal dari faktor risiko penyakit seperti dari lingkungan yakni kondisi suhu rumah, kelembaban dan intensitas cahaya, serta yang berasal dari efek perilaku dan sosial seperti perilaku berobat pasien dan perilaku merokok,

Langkah terakhir adalah mengidentifikasi gen-gen yang bertanggung jawab terhadap komponen genetik dalam hal ini faktor genetik inang seperti *Human Leucocyte Antigen*(HLA) dan *non-HLA genes* yang dihubungkan dengan kerentanan terhadap tuberkulosis akan menjadi

penanda genetik bagi predisposisi dan perkembangan dari penyakit tersebut,

Berbagai polimorfisme gen telah dihubungkan dengan tuberkulosis antara lain *PTPN22 R620W*, *TLR-2* dan *SLC11A1 (NRAMP)*, Produk gen *PTPN22* merupakan *down regulator* penting pada aktivasi sel T dan subset sel lain seperti sel NK dan *netrofil*, Kerjanya melalui interaksinya dengan molekul adaptor *Grb2*, Penelitian oleh Gomez dkk, menemukan hubungan antara polimorfisme *PTPN22 R620W* dengan kerentanan terhadap tuberkulosis, Lorenz dkk melaporkan polimorfisme gen *TLR2* yang menyebabkan penurunan respons makrofag terhadap peptida bakteri menyebabkan respons imun yang menurun pada host, Ogus dkk, meneliti polimorfisme *TLR2* dimana didapatkan genotip *GA* mempunyai risiko 1,6 kali lebih banyak untuk terjadinya TB dibandingkan dengan genotip *GG*,

3, Mekanisme tingkat genetik resistensi terhadap OAT

Obat anti tuberkulosis (OAT) adalah obat tuberkulosis yang digunakan program DOTS untuk mengobati kuman TB, yang terdiri dari *Isoniazid (INH)*, *Rimfapisin (RIF)*, *Pirazinamid (PZA)*, *etambutol (EB)* dan *Streptomisin (SM)*, *INH* diduga bekerja dengan menghambat sintesis asam mikolat, komponen utama dinding sel *Mycobacterium*, *RIF* merupakan bakterisid yang bekerja menghambat sintesis asam nukleat yaitu sintesis RNA transkripsi dengan mengikat sub-unit β RNA polimerase, *PZA* merupakan analog struktur nikotinamid yang membunuh

basil tuberkel semidorman dalam keadaan asam, Dalam keadaan asam, basil tuberkel menghasilkan pirazinamidase, suatu enzim yang merubah PZA menjadi asam pirazinoat, yang berfungsi sebagai antibakteri, EB mengganggu metabolisme karbohidrat, sedangkan SM membunuh bakteri dengan mengganggu sintesis protein, translasi, dengan berikatan pada 16s rRNA,

a. Isoniazid (INH)

INH merupakan antituberkulosis yang paling efektif baik untuk pengobatan maupun untuk pencegahan penyakit TB karena *M. tuberculosis* sangat sensitif terhadap INH, Galur resisten INH seringkali muncul dengan frekuensi kurang lebih 90%, Resistensi terhadap INH disebabkan oleh mutasi pada salah satu dari gen *katG*, *inhA* atau *ahpC* (Alcaide, F., 1997), Setelah masuk ke dalam sel, INH diubah menjadi bentuk aktifnya oleh enzim katalase-peroksidase (KatG) yang dikode oleh gen *katG*, Diduga, INH yang aktif berupa bentuk teroksidasinya, Enzim *katG* merupakan satu-satunya enzim yang mengaktifkan INH, oleh karena itu hilangnya aktivitas KatG akibat mutasi pada gen *katG* mengakibatkan *M. tuberculosis* resisten terhadap INH (Rattan, R., 1999), Resistensi terhadap INH yang paling banyak terjadi adalah akibat mutasi pada gen *katG* (Kiepiela, P., 2000), Yang banyak dilaporkan adalah mutasi pada kodon 315 dan kodon 463 (Gonzalez, N., 1999), Reaksi yang dikatalisis oleh KatG terhadap INH diduga menghasilkan spesi elektrofil yang dapat bereaksi dengan molekul sasaran dalam sel *Mycobacterium* seperti

InhA, Mutasi pada inhA juga menyebabkan Mycobacterium menjadi resisten terhadap antituberkulosis lain yang struktur kimianya mirip INH yaitu etionamid.

b, Rifampin (RIF)

Terjadinya resistensi terhadap RIF mencapai 95, umumnya terjadi akibat mutasi pada gen rpoB yang mengkode sub-unit β RNA polimerase, komponen penting dalam proses transkripsi, RIF terikat secara spesifik pada sub-unit β RNA polimerase sehingga transkripsi terhambat, Berbagai mutasi pada gen rpoB telah diketahui bertanggung jawab terhadap resistensi RIF, terbanyak terjadi pada kodon 526 kodon 531 (Torres, M, J., 2000), Mutasi lain yang menyebabkan perubahan asam amino terjadi pada kodon 518, kodon 513 dan delesi sembilan nukleotida (Gonzlez, N., 1999).

c. Pirazinamid (PZA)

PZA yang masuk ke dalam *M, tuberculosis* akan diubah menjadi bentuk aktif oleh enzim pirazinamidase (PZAase), Enzim PZAase dikode oleh gen pncA dan mutasi pada gen pncA menyebabkan aktivitas PZAase hilang sehingga *M, tuberculosis* resistensi terhadap PZA, Pada sejumlah isolat resisten PZA ditemukan mutasi berupa substitusi nukleotida, insersi, delesi, substitusi asam amino atau pergeseran kerangka baca, di antaranya pada kodon 118 Asn \rightarrow Thr,

d, Etambutol (EB)

Resistensi terhadap EB berkaitan dengan mutasi yang terjadi pada gen *embB* pengkode arabinosiltransferase yang terlibat dalam biosintesis arabinan, suatu komponen arabinogalaktan pada dinding sel, Mutasi pada gen *embB* dapat menghambat polimerisasi dinding sel arabinan dan menyebabkan akumulasi karier lipid dekaprenol fosfoarabinosa, Diduga bahwa obat mengganggu transfer arabinosa pada aseptor dinding sel, Isolat M, tuberculosis resisten paling umum mengalami mutasi pada gen *embB* pada kodon 306 atau 406 dimana terjadi substitusi asam amino,

e, Streptomisin (SM)

Mutasi yang menyertai resistensi SM diketahui berhubungan dengan gen 16S rRNA (*rrs*) dan gen protein ribosom S12 (*rpsL*), yang paling banyak mutasi pada gen *rpsL* dan umumnya terjadi pada kodon 43, Srinand et al, (1996) melaporkan bahwa 54% isolat resisten SM mengalami mutasi misens sehingga mengakibatkan substitusi asam amino pada kodon 43,

D. Status Gizi dan Zat Mikronutrient (Feritin & Vitamin D) pada TB

Malnutrisi sering dialami oleh penderita TB, hal ini dapat dijelaskan karena *Cell Mediated Immunity*(CMI) pada *host* telah terpapar dengan kuman TB, Malnutrisi merupakan defisiensi terhadap makro dan mikronutrien, Hal ini terlihat pada percobaan hewan menerangkan bahwa ada hubungan yang erat antara malnutrisi dengan keberlangsungan penderita TB yang diakibatkan menurunnya jumlah sel *T - lymphosit*,

Kaitan status gizi, kandungan feritin dan vitamin D terhadap TB dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Status Gizi

Status gizi adalah keadaan kesehatan fisik seseorang atau sekelompok orang yang ditentukan dengan salah satu atau kombinasi dari ukuran-ukuran gizi tertentu (Supriasa, 2002),

Gizi yang kurang menurunkan kekebalan tubuh pada seseorang, sehingga akan mudah terjadi penyakit. Kekurangan protein dan kalori serta zat besi, dapat meningkatkan risiko tuberkulosis paru, hal ini sesuai dengan penelitian di Tanzania yaitu dari 499 pasien TB diberikan asupan zat gizi (zink dan vitamin A) telah mengalami peningkatan berat badan 0,8 Kg (Nyayogsa Range dkk, 2002),

Ada tiga cara yang dapat digunakan untuk menilai status gizi yaitu survei konsumsi pangan, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium,

a. Survei Konsumsi

Konsumsi pangan adalah indikator pola pangan yang baik, dan tidak mengukur status gizi dengan cara yang tepat dan langsung. Akan tetapi, suatu studi konsumsi lebih sering digunakan hanya sebagai salah satu teknik untuk menunjukkan tingkat keadaan gizi daripada dipakai sebagai salah satu pengukur,

b. Pemeriksaan Fisik

Penilaian antropometri yang meliputi pengukuran tinggi badan, berat badan, tebal lipatan kulit dan lingkaran lengan merupakan teknik yang berharga untuk digunakan sehubungan dengan pemeriksaan fisik guna menyaring individu untuk penilaian tersebut, Cara ini sangat mudah dilakukan sehingga biasanya dicantumkan dalam semua macam penilaian pengukuran status gizi seseorang terutama dalam menentukan berat badan ideal, antara lain menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT), standar Brocca, Relative Body Weight (RBW) dan SD-Score (Z-score), Dalam penelitian ini pengukuran status gizi menggunakan penilaian Indeks Massa Tubuh (IMT) yang merupakan pengukuran antropometri yang paling mudah dan paling sering dihubungkan dengan komposisi tubuh, Perhitungan ini digunakan komposisi pada mereka dengan golongan usia 18 tahun atau lebih, Batasan berat badan normal dapat ditentukan dengan menilai indeks dari berat badan normal dapat ditentukan dengan nilai indeks dari berat badan terhadap kuadrat tinggi,

$$IMT = \frac{\text{berat badan (Kg)}}{\text{tinggi badan (m)}^2}$$

Berikut ini adalah kategori IMT yang digunakan di Indonesia untuk menentukan keadaan seseorang.

Tabel 2
Batas Ambang Nilai Indeks Massa Tubuh (IMT)

IMT	Kategori
-----	----------

		St, Gizi
<17,0	Kekurangan BB tingkat berat	Kurus
17,0 – 18,5	Kekurangan BB tingkat ringan	
18,5 – 22,9		Normal
≥23-24,9	<i>Overweight</i>	Gemuk
25-29,9	Obesitas I	
≥30	Obesitas II	

Sumber: *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2002

c. Pemeriksaan Laboratorium

Teknik laboratorium yang paling sering digunakan adalah teknik yang mengukur kandungan berbagai zat gizi dalam darah dan air seni, pada penelitian ini digunakan dengan melihat kandungan zat mikronutrient dalam darah seperti Kandungan feritin dan vitamin D

2. Feritin

Feritin adalah cadangan besi dalam tubuh, Zat besi menjadi sangat penting dalam kualitas manusia karena setiap pertumbuhan sel manusia membutuhkan keberadaan zat besi ini,

Feritin merupakan protein yang terdiri dari 22 molekul apoferitin sementara, bagian intinya terdiri atas kompleks fosfat/besi sejumlah 4000–5000 molekul besi tiap intinya, Feritin bersifat larut dalam air dan sejumlah kecil larut dalam plasma, Makin besar jumlah feritin makin besar yang terlarut dalam plasma, Kadar feritin untuk laki-laki: 40–300 µg/L dan 20–150 µg/L untuk perempuan,

Pemeriksaan kadar serum feritin terbukti sebagai indikator paling dini, yaitu menurun pada keadaan cadangan besi tubuh menurun, Pemeriksaannya dapat dilakukan dengan metode *immunoradiometric assay* (IRMA) dan *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA),

Ambang batas atau *cut off* kadar feritin sangat bervariasi bergantung metode cara memeriksa yang digunakan atau ketentuan hasil penelitian di suatu wilayah tertentu, Vander Broek (2000) dan Linker(2001) menentukan *cut off* feritin untuk defisiensi besi sebesar 30 µg/L, Laros (1992) menentukan sebesar <20 µg/L, Pauli (1998) menentukan sebesar <22 µg/L dan *International Nutritional Anemia Consultative Group* (INACG) tahun 2002 sebesar <12 µg/L,

Terdapatnya peradangan atau adanya infeksi seperti penyakit TB dapat mengacaukan interpretasi pemeriksaan status besi, Proses terjadinya radang merupakan respon fisiologis tubuh terhadap berbagai rangsangan termasuk infeksi dan trauma, Pada fase awal proses inflamasi terjadi induksi fase akut oleh makrofag yang teraktivasi berupa pelepasan sitokin radang seperti *Tumor Necrotizing Factor* (TNF)-α, Interleukin (IL)-1, IL- 6 dan IL-8, Interleukin-1 menyebabkan absorpsi besi berkurang akibat pelepasan besi ke dalam sirkulasi terhambat, produksi protein fase akut (PFA), leukositosis dan demam, Hal itu dikaitkan dengan IL- 1 karena episode tersebut kadarnya meningkat dan berdampak menekan eritropoesis, Bila eritropoesis tertekan, maka kebutuhan besi akan berkurang, sehingga absorpsi besi di usus menjadi menurun, IL-1 bersifat mengaktifasi sel monosit dan makrofag menyebabkan pengambilan besi serum meningkat, TNF-α juga berasal dari makrofag berefek sama yaitu menekan eritropoesis melalui penghambatan eritropoetin,

IL-6 menyebabkan hipoferemia dengan menghambat pembebasan cadangan besi jaringan ke dalam darah,

Pada respon fase akut sistemik diperlihatkan bahwa akibat induksi IL-1, TNF- α dan IL-6, maka hepatosit akan memproduksi secara berlebihan beberapa PFA utama seperti *C-reactive* protein, serum *amyloid* A (SAA) dan fibrinogen, Selain itu terjadi pula perangsangan hypothalamus yang berefek menimbulkan demam serta perangsangan di sumbu hypothalamus-kortikosteroid di bawah pengaruh *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) yang berefek sebagai akibat umpan balik negatif terhadap induksi PFA oleh hepatosit,^{12,13} Selain CRP, SAA, dan fibrinogen, protein fase akut lain yang berhubungan penting dengan metabolisme besi antara lain: apoferritin, transferin, albumin dan prealbumin, Pada proses inflamasi sintesis apoferritin oleh hepatosit dan makrofag teraktivasi meningkat, Kadar fibrinogen meningkat 2–3 kali normal, sedangkan transferin, albumin dan prealbumin merupakan protein fase akut yang kadarnya justru menurun saat proses inflamasi (Muhammad & Sianipar, 2005),

3. Vitamin D

Vitamin D biasanya digunakan untuk mencegah dan mengobati *osteoporosis* (keropos tulang), Vitamin D yang in-aktif terlebih dahulu diaktifkan dengan bantuan sinar matahari (UV B), hati dan ginjal, Vitamin D aktif (*calcitol*) bereaksi dengan reseptor, *Vitamin D Reseptor* (VDR) ini berperan dalam keseimbangan kalsium tubuh dan

efek *imonomodulator*, Selain di usus VDR juga terdapat pada sel imun termasuk sel *dendritik*, *monosit*, sel T, *makrofag* dan sebagainya (Janssens et al., 2009; Salma, Badruddin, & Ansari, 2008),

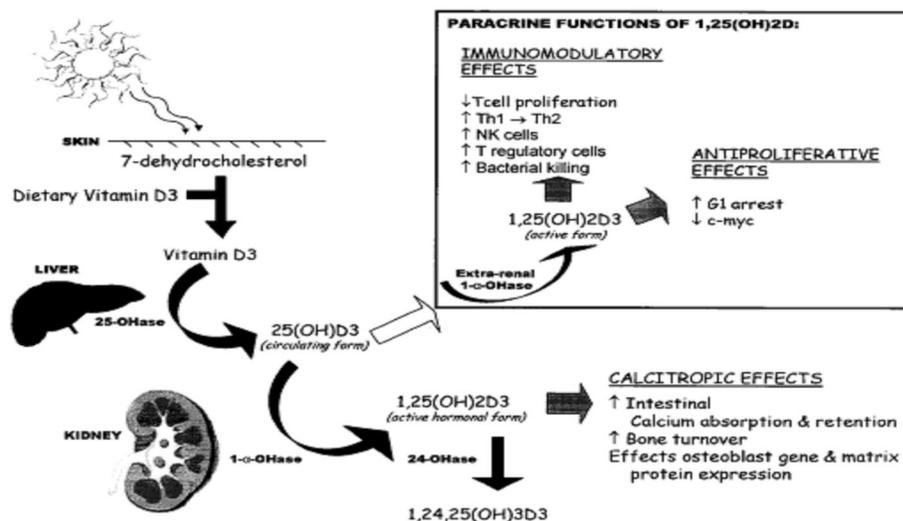
Vitamin D dikenal fungsinya sebagai *regulator homeostasis* kalsium, mempunyai efek yang kuat dalam meningkatkan absorpsi kalsium dari saluran pencernaan, juga mempunyai efek penting terhadap deposisi tulang dan reabsorpsi tulang, Mempertahankan *homeostasis* mineral melalui pengaturan absorpsi kalsium dalam usus dan reabsorpsi oleh ginjal serta mengatur proses *remodelling* tulang,

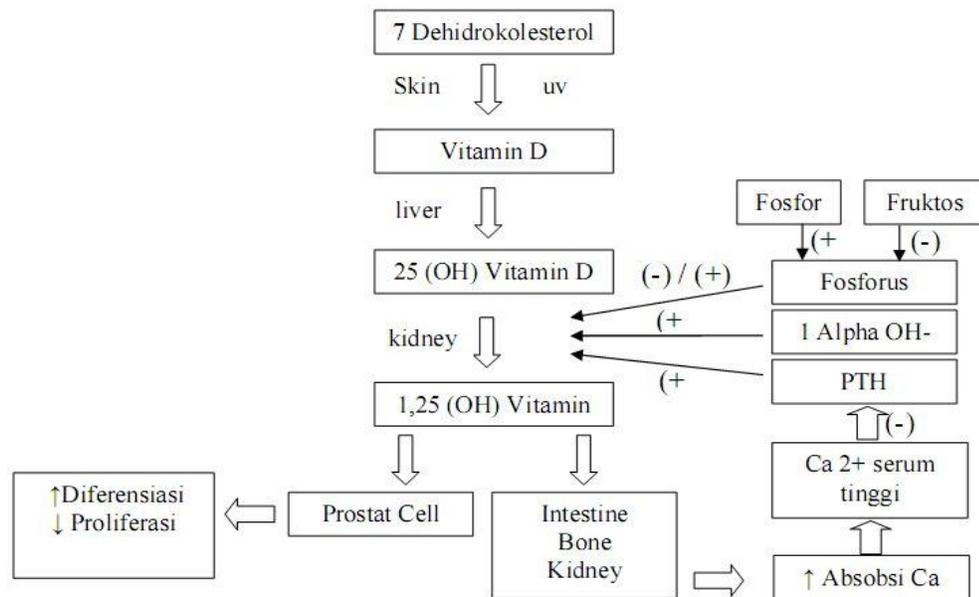
a, Mekanisme Pembentukan Vitamin D

Vitamin D sendiri sebenarnya bukan merupakan bahan aktif yang dapat menimbulkan efek ini, Sebaliknya, vitamin D harus diubah melalui serangkaian reaksi di dalam hati dan ginjal menjadi bahan akhir aktif yakni *1,25 dihidroksikolekal siferol*, yang juga disebut *1,25-(OH)₂-D₃*, Mekanisme pembentukan Vitamin D sebagai berikut :

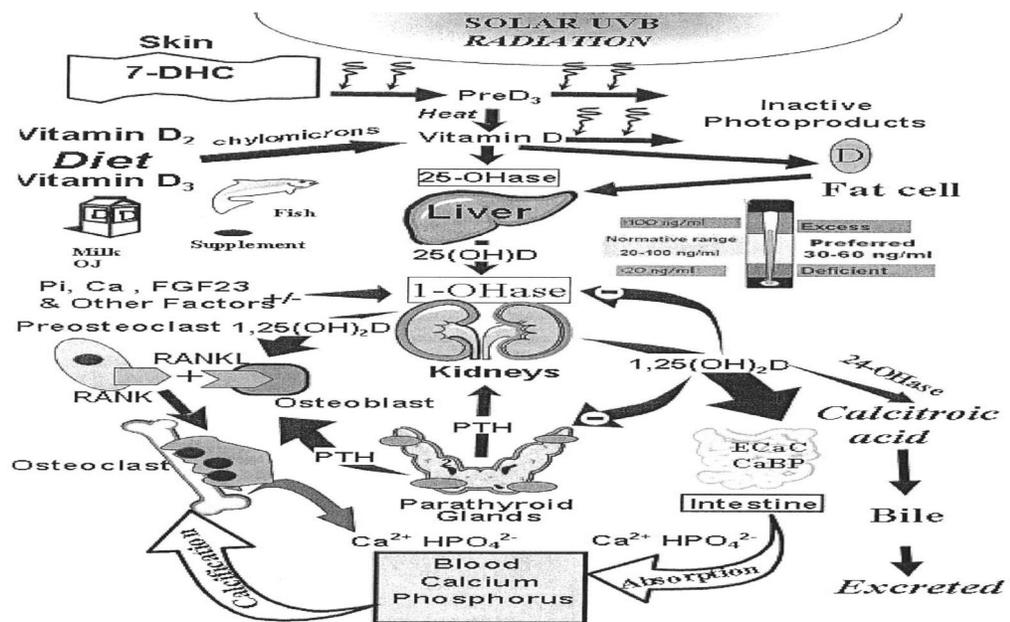
Tahap pertama adalah asupan diet vitamin D dari makanan yakni *ergocalciferol* (D₂) dan *cholecalciferol* (D₃) yang berasal dari pajanan sinar matahari di kulit, mekanisme, Pajanan sinar matahari ke kulit dengan panjang gelombang 290-315 nm diabsorpsi karbon C₅ dan C₇-dehydrocholesterol dan menginduksi konversi fotolitik dari 7-dehydrocholesterol menjadi previtamin D₃ (Cholecalciferol) diikuti isomerasi vitamin D₃ yang dibuat beberapa jam setelah pajanan sinar matahari,

Tahap berikutnya D2 & D3 dihidroksilasi dalam hati membentuk *25-hidroxyvitamin D*, sebagai *precursor* untuk membentuk *1,25-dihidroxyvitamin D* mekanisme hidroksilasi *25-hidroxyvitamin D* distimulasi oleh *parathormon* sehingga menghasilkan *1,25-dihidroxyvitamin D*, Proses ini terjadi di ginjal, dan ini merupakan bentuk vitamin D yang paling aktif, oleh karena itu, bila ginjal tidak ada maka vitamin D kehilangan semua efektivitasnya *1,25-dihidroxyvitamin D*, adalah *ligand Vitamin D Reseptor (VDR)*, Kerja biologik dari *1,25 dihidroksivitamin D* tersebut timbul karena pengikatannya dengan VDR (Michael & C, 2008), Proses mekanisme terbentuknya vitamin D dapat dilihat pada bagan dan gambar berikut ini :





Gambar 1. Gambar dan Bagan Mekanisme Pembentukan Vitamin D



Gambar 2. Sintesa dan Metabolisme vitamin D

b. Kandungan Vitamin D

Institut of Medicine and American Academic of Pediatric merekomendasikan kebutuhan vitamin D bervariasi pada setiap usia, Untuk anak-anak hingga usia 50 tahun dianjurkan mengkonsumsi 200IU vitamin D per hari, sedangkan untuk usia 51-70 tahun membutuhkan 400IU perhari sedangkan usia lebih dari 71 maka membutuhkan vitamin D sebesar 600UI perhari (Hiremath et al., 2009; Michael & C, 2008),

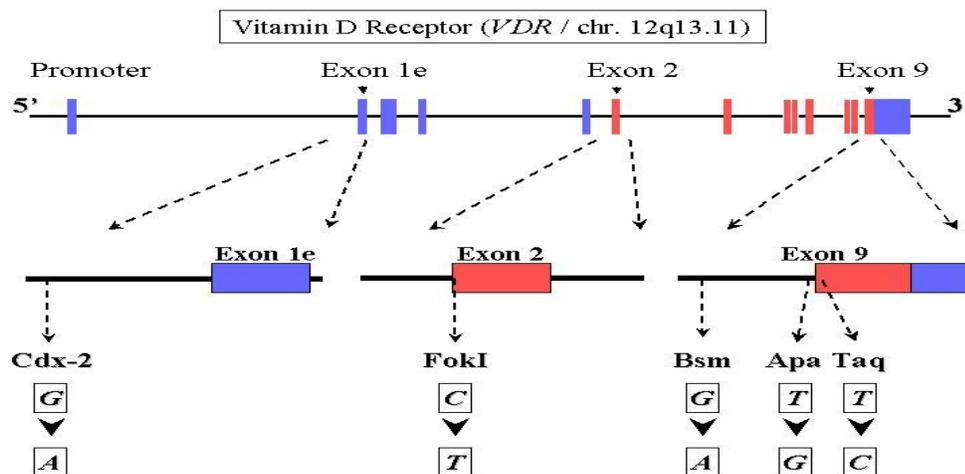
E. Vitamin D Reseptor(VDR)

1. Pengertian VDR

Vitamin D Reseptor(VDR) adalah salah satu bentuk dari *nuclear receptor* yang berperan sebagai regulator transkripsi dan dapat terjadi pada berbagai tipe sel, Gen VDR terletak pada *kromosom 12 q*, tepatnya pada *12q12-q14*, memiliki *14 exon*, 6 diantaranya terletak pada *regio 5* yang tidak ditranslasi (1a-1f) (Brito, JRB 2004), Gen VDR (*OMIM601769*) mempunyai efek dalam metabolisme mineral dan densitas mineral tulang (Gunes et al., 2008),

Vitamin D Reseptor memiliki sejumlah polimorfisme yang dapat dideteksi melalui ada tidaknya daerah pemotongan (*restriction site*) pada *kodon start* (AUG) pada daerah inisiasi translasi di *exon 2* untuk *Fok I*, di *intron 8* untuk *Bsm I* dan *Apa I*, serta di *exon 9* untuk *Taq I* (Sinotte, Diorio, Be´rube, Pollak, & Brisson, 2009), Posisi letak

gen Vitamin D Reseptor (VDR) dapat dilihat pada gambar 3 dibawah ini (Nejentsev, et al,2005).



Gambar 3. Letak Gen Vitamin D Reseptor (VDR)

Vitamin D Reseptor juga dikenal dengan nama *kalsitriol reseptor* dan juga dikenal sebagai NR111 (subfamili nuklear reseptor) yang merupakan salah satu anggota famili hormon *steroid* dari nuklear reseptor, Reseptor ini juga berfungsi sebagai reseptor untuk asam *litokolat*, asam empedu sekunder, Target *downstream* gen VDR terlibat dalam metabolisme mineral, Selain itu, reseptor ini juga terlibat dalam metabolisme lainnya termasuk kanker dan respon imun terhadap penyakit, misalnya penyakit rakitis (Michael & C, 2008).

2. Mekanisme Kerja Gen *Vitamin D Reseptor (VDR)*

Setiap host memiliki sistem pertahanan tubuh bawaan yang dilengkapi pertahanan tubuh terhadap serangan mikroba, Serangan benda asing yang masuk akan langsung dideteksi oleh suatu kelas reseptor yang dikenal sebagai *pattern recognition receptor*, seperti kelompok *Toll Like Reseptor (TLR)*, *Pattern recognition receptor* dapat didefinisikan sebagai reseptor yang mengenali suatu pola yang berasosiasi dengan mikroba patogen, Pada manusia terdapat sepuluh TLR yang telah diidentifikasi dan mampu merespon terhadap patogen yang berasosiasi secara molekular yang berasal dari bakteri, mikoplasma, virus dan jamur, TLR ini secara tidak langsung akan mengarahkan “perlawanan” terhadap mikroba intraseluler dan ekstraseluler, Suatu penelitian juga menemukan bahwa aktivasi TLR2 akan mengarahkan penggunaan vitamin D₃ sebagai suatu mekanisme perlawanan terhadap mikroba patogen yang masuk (Liu, *et al*, 2007),

Sel *epitelium* merupakan garis pertahanan pertama terhadap serangan mikroba, Oleh karena itu, ekspresi dan fungsi dari TLR pada epitelium merupakan pertahanan tubuh terhadap serangan mikroba patogen, Pada manusia, TLR terdapat pada epitelium trakeobronkial, vaginal, usus kecil, kornea dan kolon serta pada keratin pada kulit (Liu, *et al*, 2007),

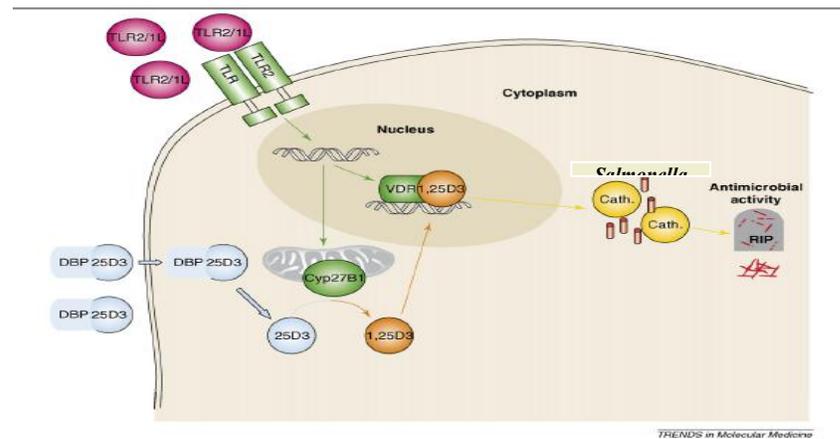
Aktivasi dari TLR pada manusia akan mengarahkan pembentukan peptida antimikrobial, Antimikrobial peptida terdiri dari

berbagai macam peptida dengan fungsi yang beragam antara lain sebagai *kemoantraktan*, aktivator sel dendrit dan efektor antimikrobal secara langsung, Peptida-peptida antimikrobal ini berfungsi sebagai desinfektan terhadap mikroba patogen, Fungsi antimikrobal yang ketiga merupakan peranan dari peptida *cathelisin* (*cathelicidin peptide*), Proses induksi peptida *cathelisin* melibatkan gen-gen yang salah satunya adalah gen *Vitamin D Reseptor* (VDR) (Liu, *et al*, 2007),

Peptida *cathelisin* terdapat pada beberapa tipe sel dan organ termasuk dalam sel imunitas bawaan seperti neutrofil, monosit, sel *mast* dan sel *epitelial*, Meskipun pada kebanyakan mamalia terdapat banyak tipe peptida *cahtelisin*, namun pada manusia hanya terdapat satu tipe peptida *cathelisin*, Target gen antimikrobal ini adalah bakteri, jamur, parasit dan virus berkapsul (*envelope virus*), Peptida *cathelisin* akan mendesak aktivitas mikrobakterisidalnya untuk mengganggu membran sel patogen melalui interaksi elektrostatis dengan bagian polar dari lipid membran sel patogen atau melewati pori-pori membran sel patogen tersebut (Liu, *et al*, 2007),

Mekanisme perlawanan terhadap mikroba patogen oleh TLR, peptida *cathelisin* dan gen VDR diawali oleh aktivasi TLR pada monosit, Aktivasi TLR1 dan TLR2 akan menghasilkan ekspresi *Vitamin D Reseptor* (VDR) dan *1 α -vitamin D hydroxylase* (*Cyp27B1*), Produk dari gen *Cyp27B1* akan mengubah pro-vitamin D (vitamin D

inaktif, $25D_3$) menjadi bentuk aktifnya (vitamin D aktif, $1,25D_3$), Kutub intraselular pro vitamin D ($25D_3$), Vitamin D_3 masuk ke dalam sel melalui vitamin D yang berikatan dengan protein (*vitamin D binding protein, DBP*), Setelah vitamin D teraktivasi, vitamin D tersebut akan berikatan dengan gen VDR, Kombinasi $1,25D_3$ dan gen VDR akan menginduksi aktivitas peptida *cathelisin* yang akan membunuh mikroba secara langsung (*kill microba directly*, termasuk bakteri *Salmonella typhi* (Liu, et al, 2007),



Gambar 4. Mekanisme Kerja Gen VDR

Apabila salah satu komponen tersebut mengalami perubahan, misalnya akibat mutasi, maka keseluruhan mekanisme tersebut akan terganggu. Contoh, apabila gen VDR mengalami perubahan sekuens pada DNA-nya, maka gen VDR tidak dapat berikatan dengan vitamin D aktif ($1,25D_3$), sehingga tidak dapat menginduksi peptida *cathelisin* untuk membunuh mikroba yang menyerang. Meskipun gen VDR dan peptida *cathelisin* memiliki peranan yang penting dalam memediasi aktivitas antimikroba dari TLR1 dan TLR2, namun komponen

tersebut bukan merupakan efektor tunggal sebagai penentu terhadap mekanisme pertahanan akibat serangan mikroba (Liu, *et al*, 2007).

F. Faktor Host (Perilaku Penderita TB)

Faktor Host dapat berasal dari individu penderita, yang berkaitan dengan faktor perilaku berupa riwayat pengobatan, kepatuhan berobat dan perilaku merokok yang dapat memperberat kondisi penyakit untuk menjadi MDR-TB,

1, Riwayat Pengobatan dan Kepatuhan Berobat

Penelitian Costello dkk, mendapatkan 41% dari 4017 pasien dengan riwayat pengobatan TB sebelumnya berkembang menjadi resisten dan persentase ini lebih besar pada mereka dengan riwayat pengobatan TB lebih lama, Penelitian oleh Kritski dkk, mendapatkan penderita TB dengan gagal pengobatan terhadap obat lini pertama kemungkinannya lebih besar untuk mengalami MDR-TB dan mempunyai *outcome* lebih buruk dibanding penderita TB dengan kasus putus obat atau kambuh, Apabila pengobatan yang telah diberikan sebelumnya tidak adekuat, kurangnya kepatuhan pada pengobatan, kualitas obat yang tidak adekuat maka mudah terjadi relaps dan pada gilirannya menimbulkan masalah resistensi,

Perilaku kepatuhan berobat penderita tuberkulosis paru merupakan perilaku peran sakit (*the sick behavior*) yaitu tindakan atau kegiatan yang dilakukan penderita agar dapat sembuh, Kepatuhan menjalankan aturan pengobatan (*medical regimens*) bagi penderita

tuberkulosis paru adalah sangat penting untuk dapat mencapai kesembuhan yang optimal,

Keberhasilan pengobatan TB sangat ditentukan oleh kepatuhan penderita meminum obat, Hal ini diperkuat dengan hasil penelitian Almsyah dibebraa provinsi di Indonesia, yang menemukan bahwa ketidakpatuhan penderita menelan obat secara teratur menyebabkan kasus TB yang resisten terhadap INH sebesar 56,2% dan resisten terhadap rifampisin sebesar 66,7%, (Alamsyah,2003)

Menurut T, Frieden, (2004), faktor-faktor yang mungkin menjadi penyebab masih banyaknya TB Paru yang tidak patuh minum obat, bahkan menghentikan pengobatan sebelum waktunya atau berpindah tempat pengobatan yaitu:

- a. **Faktor ketidaktahuan (*ignorance*)**, Hal ini mungkin karena pendidikan rendah atau bila berpendidikan mungkin karena sibuk atau Ketidakacuhan,
- b. **Faktor kemiskinan (*poverty*)**, Walaupun sarana kesehatan disediakan pemerintah biayanya relatif murah bahkan gratis namun banyak di antara penduduk yang bermukim di pedesaan tidak dapat menjangkau biaya tersebut,
- c. **Faktor kepercayaan (*belief*)**, Masih banyak masyarakat yang lebih percaya kepada pengobat tradisional (dukun) dari pada tenaga kesehatan karena pengaruh dukun dalam masyarakat sangat besar khususnya di daerah pedesaan dengan pendidikan dan pengetahuan yang rendah,

- d. **Faktor ketercapaian (*accessibility*)**, Penyebaran sarana kesehatan belum merata karena itu ada anggota masyarakat yang sama sekali belum pernah berobat ke pelayanan kesehatan,
- e. **Faktor salah duga (*miss-conception*)**, Adanya rumah sakit pendidikan seringkali menjadi momok bagi penderita *tuberculosis* yang harus berobat dalam waktu yang lama karena mereka beranggapan bahwa mereka akan dipakai sebagai kelinci percobaan

2. Perilaku Merokok

Dewasa ini di seluruh dunia diperkirakan terdapat 1,26 miliar perokok dan lebih dari 200 juta di antaranya adalah wanita, Data WHO menyebutkan, di negara berkembang jumlah orang yang merokok mencapai 800 juta orang atau hampir tiga kali lipat dari negara maju, Konsumsi rokok per kapitanya mencapai 1370 batang per tahun, dengan kenaikan 12 persen hingga tahun 2000, Setiap tahun tidak kurang dari 700 juta anak-anak terpapar asap rokok dan menjadi perokok pasif, Setiap tahun ada 4 juta orang yang meninggal akibat kebiasaan merokok dan sekitar 70 persen di antaranya terjadi di negara-negara maju,

Kerugian ekonomi akibat rokok setahunnya adalah tidak kurang dari 200 miliar dollar Amerika, Kalau tidak ada penanganan memadai, maka di tahun 2030 akan ada 1,6 miliar perokok (15 persen di antaranya tinggal di negara-negara maju), 10 juta kematian (70 persen di antaranya terjadi di negara berkembang) dan sekitar 770 juta anak

yang menjadi perokok pasif dalam setahunnya, Dua puluh sampai 25 persen kematian di tahun itu dapat terjadi akibat rokok.

Setiap hari lebih dari 15 miliar batang rokok dihisap di dunia, Indonesia menduduki peringkat ke-5 dalam konsumsi merokok di dunia, Data terakhir yang dipublikasi WHO tahun 2002 menyebutkan bahwa Indonesia setiap tahunnya mengkonsumsi 215 miliar batang rokok, nomor 5 di dunia setelah Cina (1,643 miliar batang), Amerika Serikat (451 miliar batang), Jepang (328 miliar batang), dan Rusia (258 miliar batang). Sekitar 20 persen pelajar SLTP di Jakarta adalah perokok.

Penelitian *Cohort* di Taiwan pada 17,699 responden memperlihatkan bahwa mereka yang merokok berhubungan dengan peningkatan risiko tuberkulosis (OR = 1,94) (Lin et al., 2009), Begitu pula dengan penelitian di Korea yang memperlihatkan bahwa rokok berkaitan dengan insiden TB (OR = 1,5) dan rokok juga menurunkan *Body Mass Index* (BMI) pada penderita TB (Jee et al., 2009),

Penelitian lain menunjukkan bahwa adanya hubungan bermakna antara prevalensi reaktivitas tes tuberkulin (tes untuk mengetahui seseorang terinfeksi TB) dan kebiasaan merokok, Mereka yang merokok 3 - 4 kali lebih sering positif tesnya, artinya 3-4 kali lebih sering terinfeksi TB daripada yang tidak merokok (Aditama, 2008),

Kebiasaan merokok akan merusak mekanisme pertahanan paru yang disebut *muccociliary clearance*, Bulu - bulu getar dan bahan lain di paru rusak akibat asap rokok, Selain itu, asap rokok meningkatkan tahanan jalan napas (*airway resistance*) dan menyebabkan mudah

bocornya pembuluh darah di paru, merusak makrofag yang merupakan sel yang dapat memakan bakteri pengganggu, Asap rokok juga dapat menurunkan respons terhadap antigen, Secara biokimia asap rokok juga meningkatkan sintesa elastase dan menurunkan produksi *antiprotease* sehingga merugikan tubuh (Aditama, 2008),

G. Faktor Lingkungan

Lingkungan adalah segala sesuatu baik fisik, biologis, maupun sosial yang berada di sekitar manusia serta pengaruh-pengaruh luar yang mempengaruhi kehidupan dan perkembangan manusia (Mukono, 2002),

Lingkungan rumah adalah segala sesuatu yang berada di dalam rumah (Walton, 1991), Lingkungan rumah terdiri dari lingkungan fisik yaitu ventilasi, suhu, kelembaban, lantai, dinding serta lingkungan sosial yaitu kepadatan penghuni,

a. Suhu

Suhu adalah panas atau dinginnya udara yang dinyatakan dengan satuan derajat tertentu, Suhu udara dibedakan menjadi: 1), Suhu kering, yaitu suhu yang ditunjukkan oleh termometer suhu ruangan setelah diadaptasikan selama kurang lebih sepuluh menit, umumnya suhu kering antara 24 – 34 °C; 2) Suhu basah, yaitu suhu yang menunjukkan bahwa udara telah jenuh oleh uap air, umumnya lebih rendah daripada suhu kering, yaitu antara 20-25 °C,

Secara umum, penilaian suhu rumah dengan menggunakan termometer ruangan, Berdasarkan indikator pengawasan perumahan,

suhu rumah yang memenuhi syarat kesehatan adalah antara 20-25 °C, dan suhu rumah yang tidak memenuhi syarat kesehatan adalah < 20 °C atau > 25 °C, Adapun berdasarkan Kepmenkes (1999) menyatakan bahwa suhu dalam ruangan rumah yang ideal adalah berkisar antara 18-30°C dan suhu tersebut di pengaruhi oleh suhu udara luar, pergerakan udara dan kelembaban udara dalam ruangan,

Suhu dalam rumah akan membawa pengaruh bagi penghuninya, Menurut Walton (1991), suhu berperan penting dalam metabolisme tubuh, konsumsi oksigen dan tekanan darah, Sedangkan Lennihan dan Fletter (1989), mengemukakan bahwa suhu rumah yang tidak memenuhi syarat kesehatan akan meningkatkan kehilangan panas tubuh dan tubuh akan berusaha menyeimbangkan dengan suhu lingkungan melalui proses evaporasi, Kehilangan panas tubuh ini akan menurunkan vitalitas tubuh dan merupakan predisposisi untuk terkena infeksi terutama infeksi saluran nafas oleh agen yang menular,

Sedangkan menurut Goul & Brooker (2003), bakteri *Mycobacterium tuberculosis* memiliki rentang suhu yang disukai, tetapi di dalam rentang ini terdapat suatu suhu optimum saat mereka tumbuh pesat, *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri mesofilik yang tumbuh subur dalam rentang 25-40 ° C, akan tetapi akan tumbuh secara optimal pada suhu 31-37 ° C (Depkes RI, 1989), Suhu optimum akan berpengaruh terhadap lamanya kelangsungan hidup kuman TB yang dapat memperparah penderita TB Paru.

b. Kelembaban

Kelembaban udara adalah presentase jumlah kandungan air dalam udara (Depkes RI, 1989), Kelembaban terdiri dari 2 jenis, yaitu 1) Kelembaban absolut, yaitu berat uap air per unit volume udara; 2) Kelembaban nisbi (relatif), yaitu banyaknya uap air dalam udara pada suatu temperatur terhadap banyaknya uap air pada saat udara jenuh dengan uap air pada temperatur tersebut, Secara umum penilaian kelembaban dalam rumah dengan menggunakan *hygrometer*, Menurut indikator pengawasan perumahan, kelembaban udara yang memenuhi syarat kesehatan dalam rumah adalah 40-70 % dan kelembaban udara yang tidak memenuhi syarat kesehatan adalah < 40 % atau > 70 % (Depkes RI, 1989),

Rumah yang tidak memiliki kelembaban yang memenuhi syarat kesehatan akan membawa pengaruh bagi penghuninya, Rumah yang lembab merupakan media yang baik bagi pertumbuhan mikroorganisme, antara lain bakteri, spiroket, ricketsia dan virus, Mikroorganisme tersebut dapat masuk ke dalam tubuh melalui udara, Selain itu kelembaban yang tinggi dapat menyebabkan membran mukosa hidung menjadi kering sehingga kurang efektif dalam menghadang mikroorganisme,

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* seperti halnya bakteri lain, akan tumbuh dengan subur pada lingkungan dengan kelembaban tinggi karena air membentuk lebih dari 80 % volume sel bakteri dan merupakan hal yang essensial untuk pertumbuhan dan kelangsungan

hidup sel bakteri (Gould & Brooker, 2003), Selain itu menurut Notoatmodjo (2003), kelembaban udara yang meningkat merupakan media yang baik untuk bakteri-bakteri patogen termasuk bakteri tuberkulosis, Hasil penelitian Mulyadi (2003) dalam Suarni (2009) di Kota Bogor menunjukkan bahwa penghuni rumah yang memiliki kelembaban ruang keluarga yang tidak memenuhi syarat berisiko terkena TB Paru 10,7 kali di banding penghuni rumah yang tinggal pada perumahan yang memiliki kelembaban memenuhi syarat,

c. Intensitas Cahaya

Pencahayaan alami ruangan rumah adalah penerangan yang bersumber dari sinar matahari (alami), yaitu semua jalan yang memungkinkan untuk masuknya cahaya matahari alamiah, misalnya melalui jendela atau genting kaca (Depkes Ri, 1989; Notoatmodjo, 2003), Cahaya berdasarkan sumbernya dibedakan menjadi dua jenis, yaitu:

1) Cahaya Alamiah

Cahaya alamiah yakni matahari, Cahaya ini sangat penting, karena dapat membunuh bakteri patogen di dalam rumah, misalnya kuman TBC (Notoatmodjo, 2003), Oleh karena itu, rumah yang cukup sehat seyogyanya harus mempunyai jalan masuk yang cukup (jendela), luasnya sekurang-kurangnya 15% - 20%, Perlu diperhatikan agar sinar matahari dapat langsung ke dalam ruangan, tidak terhalang oleh bangunan lain, Fungsi jendela disini selain sebagai ventilasi, juga sebagai jalan

masuk cahaya, Selain itu jalan masuknya cahaya alamiah juga diusahakan dengan genteng kaca,

2) Cahaya Buatan

Cahaya buatan yaitu cahaya yang menggunakan sumber cahaya yang bukan alamiah, seperti lampu minyak tanah, listrik, api dan lain-lain, Kualitas dari cahaya buatan tergantung dari terangnya sumber cahaya (*brightness of the source*), Pencahayaan buatan bisa terjadi dengan 3 cara, yaitu *direct*, *indirect*, *semi direct* atau *general diffusing*,

Secara umum pengukuran pencahayaan terhadap sinar matahari adalah dengan menggunakan lux meter, yang diukur ditengah-tengah ruangan, pada tempat setinggi < 84 cm dari lantai, Untuk memperoleh cahaya cukup pada siang hari diperlukan minimal pencahayaan dalam rumah sebesar 60 lux (Kepmenkes,1999)

Menurut Lubis dan Notoatmodjo (2003), cahaya matahari mempunyai sifat membunuh bakteri, terutama kuman *Mycobacterium tuberculosis*, Menurut Depkes RI (2002), kuman tuberkulosis hanya dapat mati oleh sinar matahari langsung, Oleh sebab itu, rumah dengan standar pencahayaan yang buruk sangat berpengaruh terhadap kejadian tuberkulosis, Menurut Atmosukarto dan Soeswati (2000), kuman tuberkulosis dapat bertahan hidup pada tempat yang sejuk, lembab dan gelap tanpa sinar matahari sampai bertahun-tahun lamanya, dan mati bila terkena sinar matahari, sabun, lisol, karbol dan panas api, Menurut Girsang (1999), kuman *Mycobacterium*

tuberculosis akan mati dalam waktu 2 jam oleh sinar matahari; oleh tinctura iodii selama 5 menit dan juga oleh ethanol 80% dalam waktu 2-10 menit serta mati oleh fenol 5% dalam waktu 24 jam, Menurut Atmosukarto & Soeswati (2000), rumah dengan pencahayaan yang kurang baik mempunyai resiko menderita tuberkulosis 3-7 kali dibandingkan dengan rumah yang pencahayaannya baik.

H. Faktor Risiko Lain MDR-Tuberkulosis

Berbagai faktor yang mempunyai hubungan dengan terjadinya tuberkulosis, seperti usia, ras, jenis kelamin, tingkat sosial ekonomi, penderita, Faktor risiko tersebut merupakan suatu variabilitas yang baik dalam distribusi penyakit, Oleh karena itu faktor-faktor risiko yang berbeda mungkin penting pada kehidupan individu diwaktu yang berbeda dan kelompok populasi yang berbeda (Amaliya, MF, F, & GA, 2007; Attas, 2007).

Beberapa hasil penelitian epidemiologi memperlihatkan ada hubungan antara sifat karekeristik orang seperti umur, jenis kelamin, etnis, pekerjaan dan status perkawinan, Faktor risiko tersebut akan memberikan tingkat derajat keterpaparan yang berbeda, Hal tersebut dikarenakan ada pengaruh faktor genetik, faktor biologis dan faktor perilaku (Noor, 2007), Beberapa faktor risiko yang berkaitan dengan keterpaparan penderita MDR-TB dapat di jelaskan sebagai berikut

1. Umur

Di negara berkembang, mayoritas yang terinfeksi TB adalah golongan usia di bawah 50 tahun, namun di negara maju prevalensi TB justru

tinggi pada yang lebih tua, Pada usia tua, TB mempunyai gejala dan tanda yang tidak spesifik sehingga sulit terdiagnosis, sering terjadi reaktivasi fokus dorman, Selain itu, berkaitan dengan perkembangan faktor *komorbid* yang dihubungkan dengan penurunan *cell mediated immunity* seperti pada keganasan, penggunaan obat *imunosupresif* dan faktor ketuaan,

Pada Penelitian W,Liu et,all di China (2003), yang melihat hubungan antara polymorphisme gen VDR dan NRAMP1 dengan kasus TB, memperlihatkan tidak ada hubungan yang signifikan pada variasi umur. Sedangkan survai Resistensi Obat pada 3037 pasien TB di Cina didapatkan 175 pasien yang MDR-TB terdistribusi pada usia produktif yakni 33,2% pada usia 20-39 tahun dan 34,7% pada usia 40-59 tahun.

2. Jenis kelamin

Secara epidemiologi dibuktikan terdapat perbedaan antara laki-laki dan perempuan dalam hal prevalensi infeksi, progresiviti penyakit, insidens dan kematian akibat TB, Perkembangan penyakit juga mempunyai perbedaan antara laki-laki dan perempuan yaitu perempuan mempunyai penyakit yang lebih berat pada saat datang ke rumah sakit, Perempuan lebih sering terlambat datang ke pelayanan kesehatan, Hal ini mungkin berhubungan dengan aib dan rasa malu lebih dirasakan pada perempuan dibanding laki-laki,

Survai Resistensi Obat pada 3037 pasien TB di Cina didapatkan 175 pasien yang MDR-TB dan penderita MDR-TB terbanyak adalah pada jenis kelamin laki-laki sebesar 62%

3. Pendidikan

Menurut Kim dkk, kepatuhan berobat yang rendah pada penderita TB paru berhubungan dengan pendidikan dan pendapatan yang rendah, Veleza FS dkk, membuktikan tingkat pendidikan merupakan prediktor yang baik untuk mengetahui pengetahuan penderita tentang TB paru dan akibatnya, Penderita TB paru berpendidikan menengah dan tinggi mempunyai pengetahuan tentang TB paru lebih baik daripada penderita berpendidikan rendah, sedangkan Wilkinson D dkk, membuktikan pendidikan rendah tidak selalu berhubungan dengan rendahnya kepatuhan, Menzies dkk, membuktikan pendidikan, jenis pekerjaan dan penghasilan dapat memprediksi kepatuhan dan keberhasilan pengobatan,

4. Etnis

Hampir 100 tahun lalu, diketahui adanya perbedaan rasial pada kerentanan terhadap TB, Di tahun 1890, ketika populasi Indian pertama kali terpapar tuberkulosis, angka kematian setiap tahunnya mencapai 10 % dari populasi, 40 tahun kemudian setelah lebih dari setengah populasi tersebut berkurang, angka kematian tahunan menurun menjadi 0,2 % saja, ini diperkirakan berhubungan dengan proses seleksi gen dalam melawan tuberkulosis, Saat ini, diketahui bahwa populasi kulit hitam lebih rentan terhadap tuberkulosis dibanding orang-orang kulit putih, sementara populasi kulit hitam yang baru terpapar dengan tuberkulosis menunjukkan angka morbiditas yang sangat tinggi,

5. Tingkat Sosial Ekonomi

Tingkat sosial ekonomi yang rendah dikaitkan dengan kesulitan untuk mendapatkan akses ke pelayanan medis, serta daya beli pangan untuk makanan yang tidak mencukupi sehingga menyebabkan tak terpenuhinya asupan makanan yang baik yang menyebabkan status gizi menjadi menurun,

Tingkat sosial ekonomi yang rendah dapat pula mempengaruhi kondisi lingkungan rumah penderita, hal tersebut dikarenakan kondisi rumah yang kecil dan padat serta tak memenuhi syarat kesehatan seperti penderita anggota keluarga yang tinggal serumah terlalu padat, dan tidak adanya ventilasi yang cukup serta rumah yang lembab dan pengap yang memudahkan penyebaran kuman tuberculosis.

I. Kerangka Teori

Kaitan antara masalah gizi dan penyakit infeksi seperti tuberculosis merupakan suatu rangkaian yang panjang dan dapat dipengaruhi oleh aspek kesehatan maupun aspek diluar kesehatan, Seperti terlihat pada gambar 5, Kaitan tersebut dapat dijelaskan berdasarkan beberapa faktor yang mempengaruhinya seperti kerangka kerja yang dikemukakan oleh Unicef (1998), dimana akar masalahnya bermula dari kondisi politik dan sosial suatu negara dan berkaitan dengan rendahnya pendidikan dan pengetahuan dari masyarakat sehingga berdampak pada tidak tersedianya pangan dan tidak memadai pelayan kesehatan, Walaupun hal tersebut tidak langsung mempengaruhi kondisi malnutrisi namun faktor

tersebut dapat mempengaruhi kondisi makanan yg tak adekuat dan kondisi penyakit infeksi, Dampak dari kejadian penyakit infeksi seperti tuberkulosis berkaitan dengan malnutrisi, Kondisi malnutrisi dipengaruhi oleh tidak adekuatnya asupan mikro dan makronutrient seperti asupan zink dan beberapa vitamin yang diantaranya adalah vitamin D,

Kondisi asupan dari mikronutrien dapat mempengaruhi kondisi imunitas tubuh karena beberapa penelitian mengungkapkan fungsi dari vitamin seperti vitamin D adalah sebagai immunodulator bagi tubuh (Michael, 2008; christel 2008), Dengan bantuan *vitamin D reseptor* maka vitamin sangat berperan didalam perbaikan imunitas tubuh terutama bagi penderita TB sehingga dengan terjadinya perbaikan imunitas penderita TB maka akan mempercepat konversi sputum dari positif ke negatif dan memberikan indikator perbaikan status gizi serta perbaikan kesehatan secara klinis,

Faktor individu (*host*) seperti karakteristik (jenis kelamin, umur, jumlah anggota keluarga) mempengaruhi kondisi penyembuhan penyakit TB, Faktor individu sangat berperan dalam penyembuhan TB karena keberhasilan konversi dipengaruhi oleh kepatuhan, Kepatuhan berobat sangat penting mengingat jangka waktu pengobatan cukup lama, Pada tahap intensif penderita harus minum OAT (Obat Anti Tuberkulosis) setiap hari selama dua bulan, Hal ini dapat mengakibatkan munculnya rasa jenuh pada penderita selama pengobatan sehingga memungkinkan penderita TB paru untuk menelan OAT tidak sesuai dosisnya dan akan berakibat terjadinya gagal konversi, selain itu lamanya berobat

menyebabkan pasien mengira tidak sembuh-sembuh maka penderita TB akan berpindah kepengobatan lain dan memulai pengobatan dari awal kembali sehingga menyebabkan kuman TB menjadi resisten terhadap OAT.

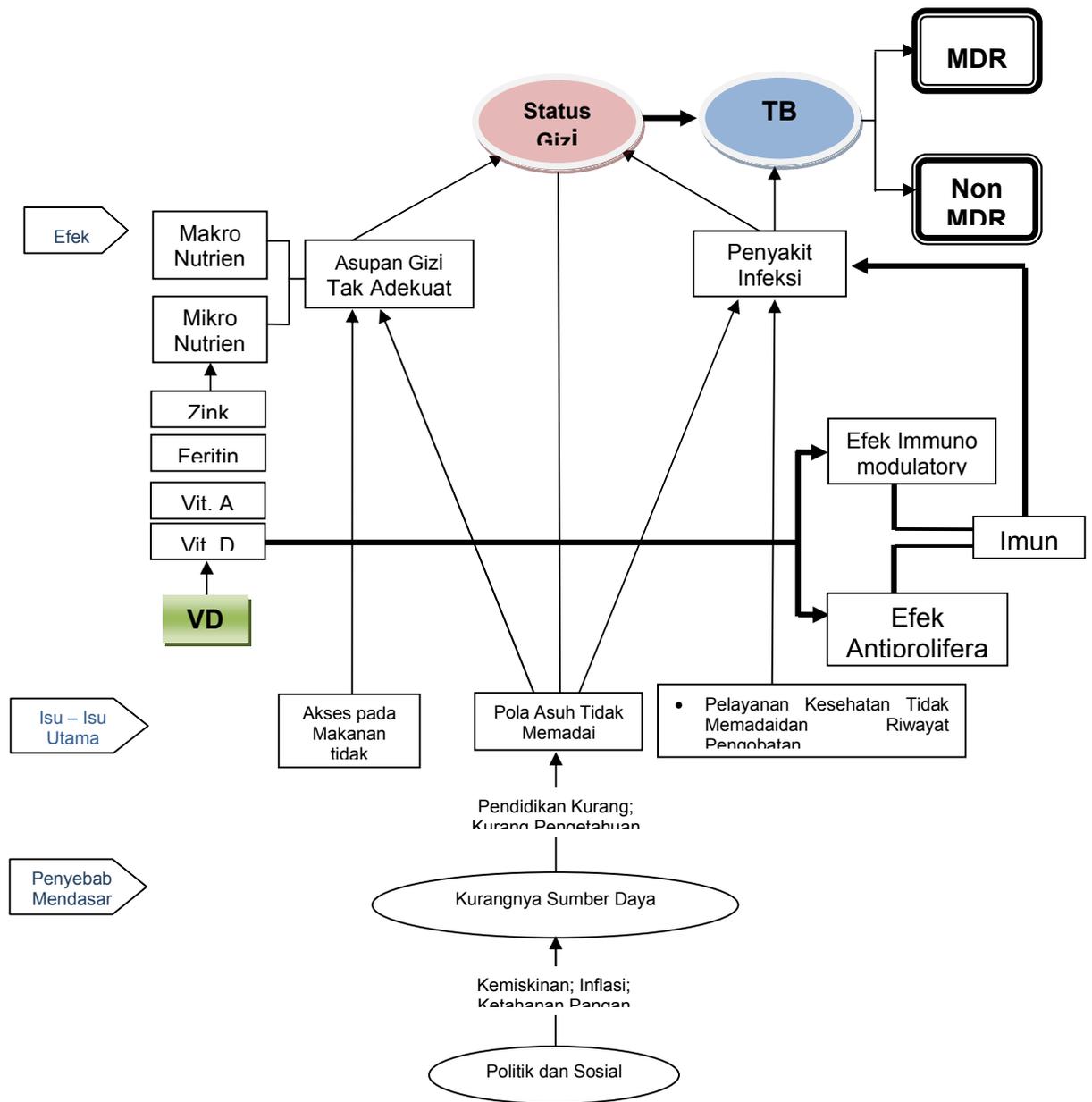
Faktor lingkungan juga sangat berperan terhadap kejadian penyakit TB karena faktor lingkungan seperti kondisi rumah penderita pada umumnya kurang memenuhi persyaratan kesehatan, yang ditandai dengan ventilasi rumah yang kurang, dan Intensitas pencahayaan alami dari sinar matahari yang kurang karena jendela kurang luas dan sebagian besar jendela tertutup sehingga cahaya matahari tidak dapat masuk sehingga mengakibatkan vitamin D aktif tidak bekerja dengan baik mengakibatkan penurunan imunitas, Selain itu, karena sinar matahari tidak dapat masuk mengakibatkan keadaan di dalam rumah cenderung lembab, Ukuran rumah yang tidak sesuai dengan jumlah penghuni juga merupakan penyebab, karena sebagian besar anak yang menderita tuberkulosis tinggal dengan keluarga besar (*extended family*), sehingga jumlah penghuni rumah sangat banyak dan menyebabkan kelebihan penghuni (*overcrowded*), Jumlah anggota keluarga yang tinggal di dalam satu rumah adalah hal-hal yang merupakan faktor risiko dari penyakit tuberkulosis terutama MDR-TB,

Faktor sosial ekonomi juga memegang peranan penting dalam memperberat kasus MDR-TB karena dengan status ekonomi yang rendah akan mempengaruhi daya beli makan sehingga jika daya beli kurang maka asupan makanan kurang menyebabkan status gizi yang

buruk, selain itu faktor sosial ekonomi juga mempengaruhi kondisi perumahan yang buruk, Rendahnya sosial ekonomi pun dapat berakibat pada proses pembiayaan pengobatan penderita tersebut padahal proses pengobatan penderita TB cukup lama yang membutuhkan dukungan finansial yang cukup.

Menurut WHO, pemicu dari penyebaran MDR-TB di Asia adalah pengobatan TB yang baku yang tidak tepat, mobilitas, migrasi, pemukiman yang kumuh serta asupan gizi/nutrisi yang tidak adekuat (WHO, 2010a),

Konsep teori berdasarkan kerangka UNICEF dan WHO yang berkaitan dengan kondisi status gizi dan kejadian MDR-TB serta faktor yang mempengaruhinya dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Kerangka Teori Kejadian MDR – TB

J. Kerangka Konseptual

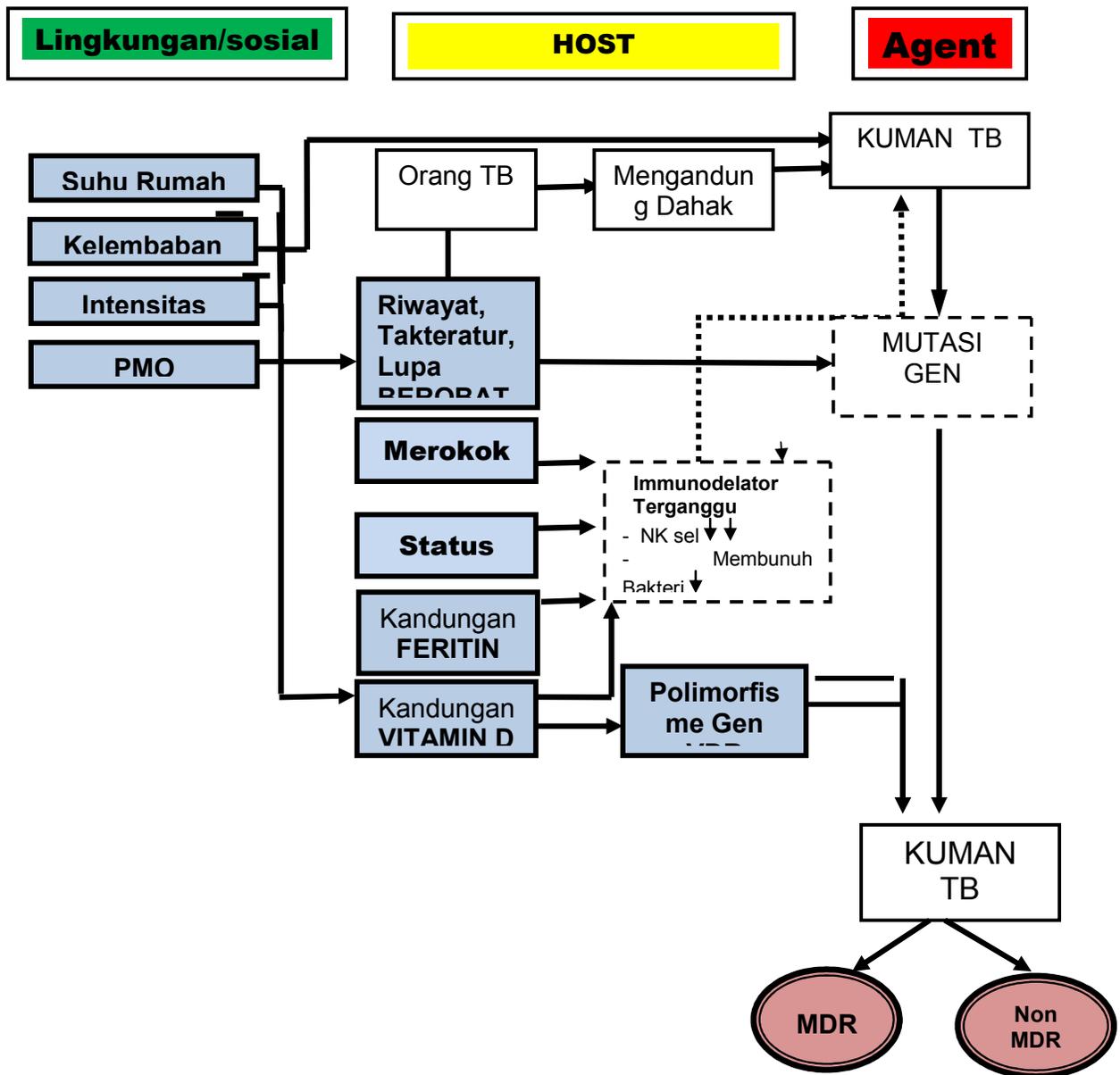
Resisten ganda (Multidrug Resistant Tuberculosis/ MDR-TB) merupakan masalah terbesar terhadap pencegahan dan pemberantasan TB dunia, Pada tahun 2003 WHO menyatakan insidens TB-MDR meningkat secara bertahap rerata 2% pertahun, Prevalens TB diperkirakan WHO meningkat 4,3% di seluruh dunia dan lebih dari 200 kasus baru terjadi di dunia, Di Negara berkembang prevalens TB-MDR berkisar antara 4,6%-22,2%,

Terjadinya MDR-TB merupakan interaksi dari beberapa faktor, secara epidemiologi dapat dijelaskan berdasarkan konsep segitiga epidemiologi yakni Agent , Host dan Lingkungan,

Faktor Agent adalah faktor penyebab pembawa sakit yang berasal dari mikroorganisme seperti bakteri, pada konsep ini bakteri dapat bermutasi dengan beberapa obat Tb sehingga menjadi resisten,

Faktor Host dapat berasal dari individu penderita, yang berkaitan dengan faktor mekanisme biologis seperti Status Gizi dan asupan makanan serta kandungan mikronutrient (Vitamin D dan Feritin), selain itu faktor host dapat berasal dari perilaku individu berupa riwayat pengobatan, kepatuhan berobat, ketaatan berobat dan perilaku merokok.

Faktor lingkungan merupakan faktor pemicu terjadinya kuman untuk berkembang biak, variable Faktor lingkungan diukur dengan variabel Suhu yang optimal, Kelembaban dan intensitas cahaya, Penjelasan konsep tersebut dapat dilihat pada gambar 6.



Keterangan:

- = Variabel Independen
- = Variabel Dependen
- = Variabel Tak di Teliti

Gambar 6. Kerangka Konsep Penelitian

K. Hipotesis

1. Karakteristik penderita, riwayat pengobatan, kepatuhan berobat, lupa minum obat dan perilaku merokok bukan merupakan faktor risiko kejadian MDR – TB di Kota Makassar;
2. Status Gizi dan Kandungan feritin dan Vitamin D dalam darah, bukan merupakan faktor risiko kejadian MDR - TB di Kota Makassar;
3. Variabel lingkungan berupa suhu, kelembaban dan intensitas cahaya bukan merupakan faktor risiko kejadian MDR – TB di Kota Makassar;
4. Polimorfisme gen VDR (APA-1, FOK-1 dan BSM-1) bukan merupakan faktor risiko kejadian MDR - TB di Kota Makassar;
5. Tidak ada perbedaan tingkat resistensi antara polimorfisme gen VDR APA1, FLOK 1 dan BSM1 pada penderita MDR-TB di kota Makassar

L. Definisi Operasional & Kriteria Objektif

1. Agent Penyakit

Adalah penyebab terjadinya penyakit Tuberkulosis (TB) Paru pada sampel yang berupa bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan bakteri tersebut jika di uji dengan DST menunjukkan kuman resisten terhadap rifampisin dan INH dengan atau tanpa OAT lainnya,

Resisten (Kasus) :

Jika Hasil pemeriksaan sputum penderita yang mengandung kuman *Mycobacterium tuberculosis* resisten setelah dengan Uji DST menunjukkan resistensi terhadap *rifampisin* dan INH.

Tidak Resisten (Kontrol) :

Jika Hasil pemeriksaan sputum penderita yang mengandung kuman *Mycobacterium tuberculosis* resisten setelah dengan Uji DST menunjukkan **Tidak** resistensi terhadap rifampisin dan INH.

2. Host (Penjamu)

Host merupakan Penjamu atau orang yang menderita atau tidak menderita penyakit TB, Pada penelitian ini host meliputi variable yang berkaitan dengan perilaku seperti Karakteristik responden, riwayat pengobatan, kepatuhan berobat, lupa minum obat dan perilaku merokok, Serta variable yang berkaitan dengan mekanisme biologis yakni status Gizi , kandungan Feritin dan Vitamin D,

a. Karakteristik Responden

Karakteristik responden adalah ciri dari individu yang menjadi sampel penelitian berupa umur, jenis kelamin, pendidikan, jumlah anggota keluarga.

b. Riwayat pengobatan

Riwayat pengobatan adalah informasi yang diberikan oleh responden dan keluarganya atau PMO mengenai pengobatan tuberkulosis yang pernah didapatkan sebelum pengobatan terakhir pada saat penelitian.

Risiko tinggi : Jika penderita memiliki riwayat pengobatan berganti-ganti tempat brobat dan pernah berhenti berobat sebelumnya sehingga mulai dengan pengobatan awal kembali.

Risiko rendah : Jika penderita tidak memiliki riwayat pengobatan
Sebelumnya

c. Keteraturan berobat

Keteraturan pengobatan adalah perilaku pengambilan obat dan/atau pemeriksaan sputum penderita BTA positif, sesuai dengan jadwal atau limit waktu yang sudah ditetapkan oleh petugas kesehatan dengan penderita, pada program pengobatan yang telah ditentukan dan dicatat dalam kartu pengobatan,

Kriteria Objektif

Tidak teratur ; Jika penderita pernah terlambat mengambil obat dari jadwal yang telah ditetapkan dan/atau tidak melakukan pemeriksaan sputum ulang pada akhir bulan ke-2 atau bulan ke 5

Teratur ; Jika penderita tidak pernah terlambat dalam mengambil obat sesuai jadwal yang telah ditetapkan serta melakukan pemeriksaan sputum ulang pada akhir bulan ke-2 dan/atau ke-5.

d. Lupa Minum Obat

Adalah jika penderita TB dalam proses pengobatan pernah mengaku lupa minum obat anti tuberkulosis (OAT) sesuai dengan jumlah obat yang seharusnya

Lupa : Adalah jika penderita TB mengaku lupa minum OAT yang diberi oleh petugas selama masa pengobatan

Tidak Lupa : Jika penderita mengaku tidak pernah lupa minum OAT yang diberikan petugas selama masa pengobatan.

e. Pengawas Minum Obat (PMO)

Pengawas minum Obat adalah orang yang mengawasi penderita TB BTA positif dalam menelan obat dan mendampingi penderita selama masa pengobatan.

Tidak Ada PMO : Jika Penderita tidak mempunyai PMO

Ada PMO : jika Penderita mempunyai PMO

f. Perilaku Merokok

Perilaku merokok yang dimaksud dalam penelitian ini adalah penderita TB yang memiliki riwayat merokok dan masih merokok sejak pertama kali mengetahui dirinya menderita TB,

Risiko tinggi : Jika penderita masih merokok sejak terdiagnosis menderita tuberkulosis,

Risiko rendah : Jika penderita tidak merokok sejak terdiagnosis menderita tuberkulosis

g. Status Gizi

Status gizi adalah keadaan fisik seseorang atau kelompok orang yang ditentukan dengan menggunakan IMT (BB/TB^2), dengan kriteria obyektif sebagai berikut :

Risiko Rendah : Apabila perhitungan IMT $> 18,5 - 23,0 \text{ kg/m}^2$

Risiko Tinggi : Apabila perhitungan IMT $< 18,5 \text{ kg/m}^2$

h. Asupan zat Gizi

Asupan zat gizi dalam penelitian ini adalah semua zat gizi makanan dan minuman yang dikonsumsi oleh penderita TB Paru Resisten setiap hari untuk memenuhi kebutuhan tubuh mengandung energi, protein, lemak, zat besi, seng, vitamin C, vitamin A, Vitamin B₆ dan Vitamin D yang diukur menggunakan metode recall 24 jam,

i. Kadar Vitamin D dalam Darah

Adalah kadar vitamin D total yang di periksa dalam darah responden yakni Human Vit D3 (25-HO) dengan menggunakan product *Cobas Roche cat, 033148447190*

Tidak Normal : Apabila dari hasil uji laboratorium nilai Vit D di atas atau di bawah 30-74 ng/mL

Normal : Apabila dari hasil uji laboratorium nilai Vit D diantara 30-74 ng/mL

j. Kadar Feritin dalam Darah

Adalah kadar feritin yang di periksa dalam darah responden, Batas nilai feritin tergantung dari umur dan jenis kelamin responden, Pada penelitian ini menggunakan metode *Immunochemiluminescent* standar WHO 2nd IS (80/574), Bila Laki-laki berusia 16-60 tahun kadar normal=30-400 ng/mL dan jika perempuan berusia 17-60 tahun kadar normal =13-150 ng/mL

Tidak normal : Apabila dari hasil uji laboratorium nilai Feritin di atas atau di bawah nilai normal

Normal : Apabila dari hasil uji laboratorium nilai Feritin di antara batas normal standar.

3. Lingkungan

Lingkungan merupakan Kondisi suhu dan kelembaban yang di ukur dengan alat *Hygrometer* HT-3009 dan pencahayaan yang di ukur dengan alat *Luxmeter* LX-101, Masing-masing sebanyak **tiga kali pengukuran**

a. Suhu Rumah

Suhu rumah adalah keadaan panas dingin dalam rumah saat pengukuran dinyatakan dalam celsius berkisar 18-30⁰C,

Tidak Memenuhi Syarat : Bila suhu ruangan kurang dari 18⁰C atau lebih dari 30⁰C (Kepmenkes No 829/1999)

Memenuhi Syarat : Bila suhu ruangan 18-30⁰C

b. Kelambaban Rumah

Kelembaban adalah kadar air di udara dalam rumah dinyatakan dalam persen (%) berkisar 40%-70%,

Tidak Memenuhi Syarat : Bila kelembaban ruangan kurang dari 40% atau lebih dari 70% (Kepmenkes No 829/1999)

Memenuhi Syarat : Bila kelembaban ruangan 40%-70%

c. Intensitas cahaya

intensitas cahaya adalah ukuran banyaknya intensitas cahaya yang masuk ke dalam rumah penderita TB minimal intensitasnya 60 lux,

Tidak Memenuhi Syarat : Jikapencahayaan dalam rumah memiliki intensitas kurang dari 60 lux

Memenuhi Syarat : Jika Bila pencahayaan dalam rumah memiliki intensitas lebih besar atau sama dengan 60 lux (Kepmenkes No 829/1999)

4. Polimorfisme Gen VDR

Adalah Perubahan Susunan basa nukleotida dalam gen vitamin D reseptor ditentukan berdasarkan enzim restriksi endonuklease APA-1, Fok-I dan BSM-1 yang di periksa dengan metode RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) dan PCR (Polymerase Chain Reaction)

AA : Bila gen APA1, FOK1 atau BSM1 tidak terjadi pemotongan gen

Aa : Bila gen APA1, FOK1 atau BSM1 Terpotong 3

aa : Bila gen APA1, FOK1 atau BSM1 Terpotong 2