

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 ferritin 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 Tazmania 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 (Supariasa, 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 pasma, 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 (*calcitrol*) 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),

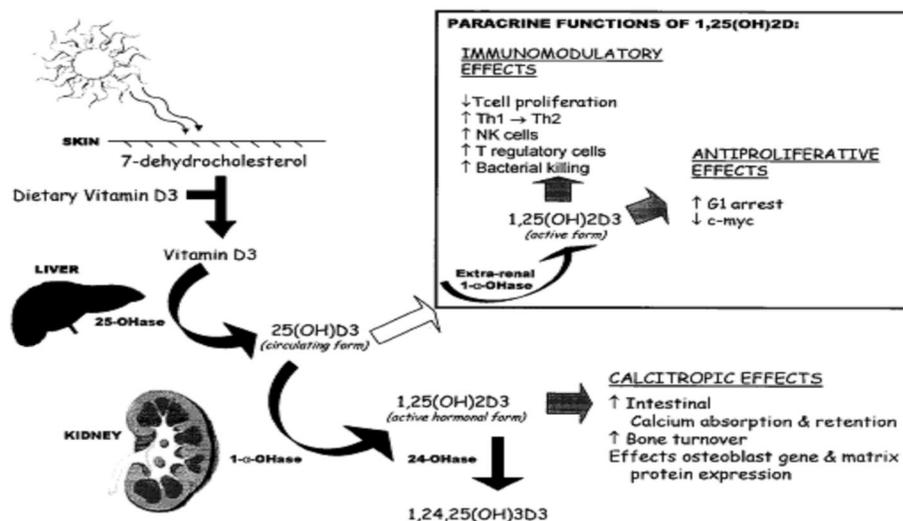
Vitamin D dikenal fungsinya sebagai *regulator homeostasis* kalsium, mempunyai efek yang kuat dalam meningkatkan absorpsi kalsium dari saluran pencernaan, juga mempunyai efek penting terhadap deposisi tulang dan reabsorpsi tulang, Mempertahankan *homeostasis* mineral melalui pengaturan absorpsi kalsium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

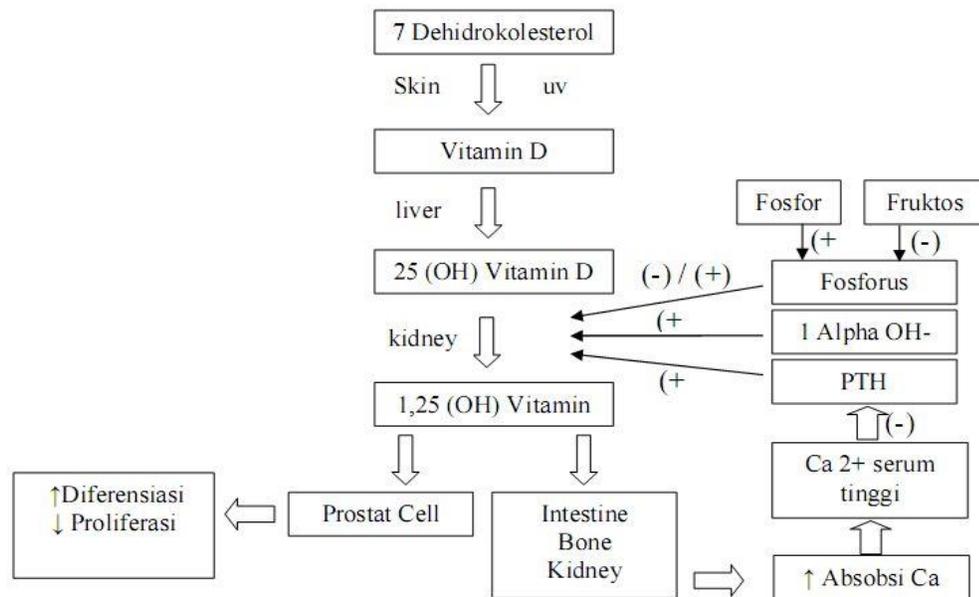
a, Mekanisme Pembentukan Vitamin D

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 :

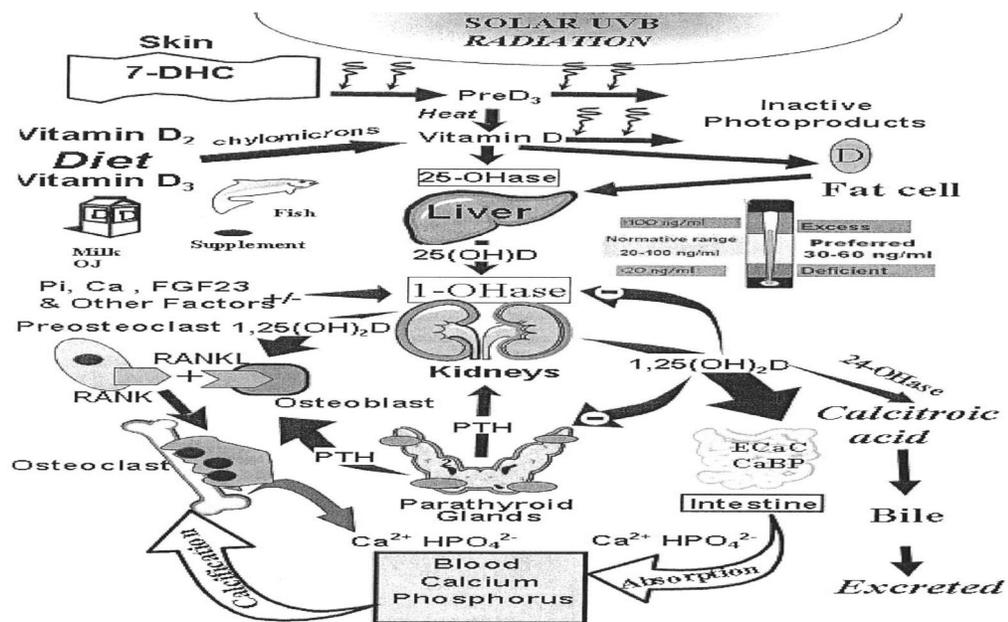
Tahap pertama adalah asupan diet vitamin D dari makanan yakni *ergocalciferol* (D₂) dan *cholecalciferol* (D₃) yang berasal dari pajanan sinar matahari di kulit, mekanisme, Pajanan sinar matahari ke kulit dengan panjang gelombang 290-315 nm diabsorpsi karbon C₅ dan C₇-dehydrocholesterol dan menginduksi 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),

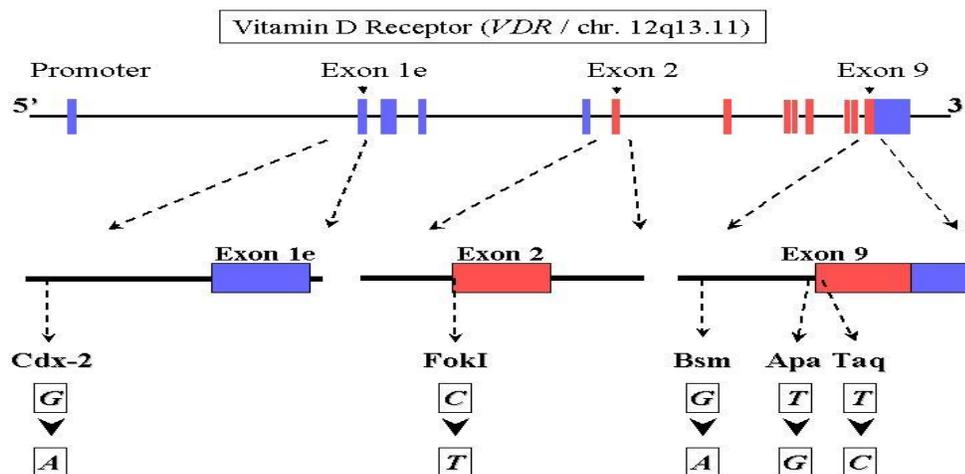
E. Vitamin D Reseptor(VDR)

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),

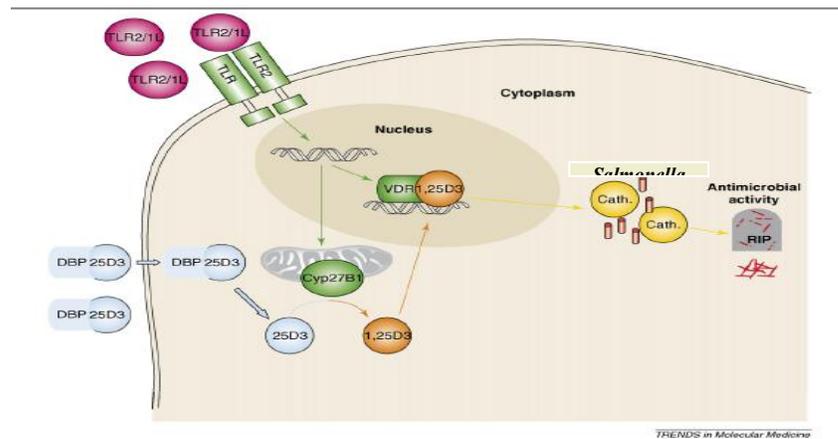
Aktivasi dari TLR pada manusia akan mengarahkan pembentukan peptida antimikrobial, Antimikrobial peptida terdiri dari

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 di beberapa 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%, (Almsyah,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.

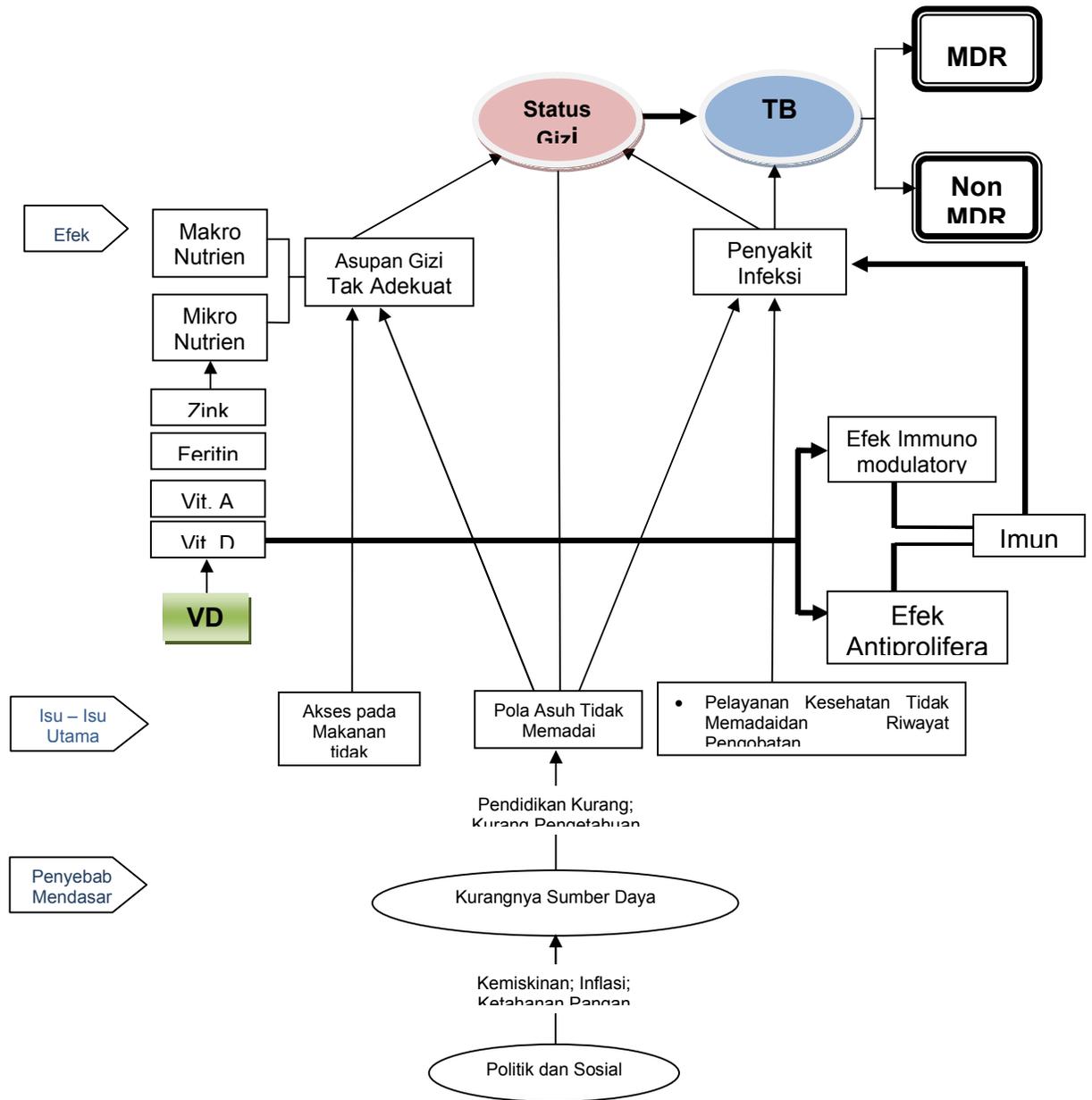
Faktor lingkungan juga sangat berperan terhadap kejadian penyakit TB karena faktor lingkungan seperti kondisi rumah penderita pada umumnya kurang memenuhi persyaratan kesehatan, yang ditandai dengan ventilasi rumah yang kurang, dan Intensitas pencahayaan alami dari sinar matahari yang kurang karena jendela 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

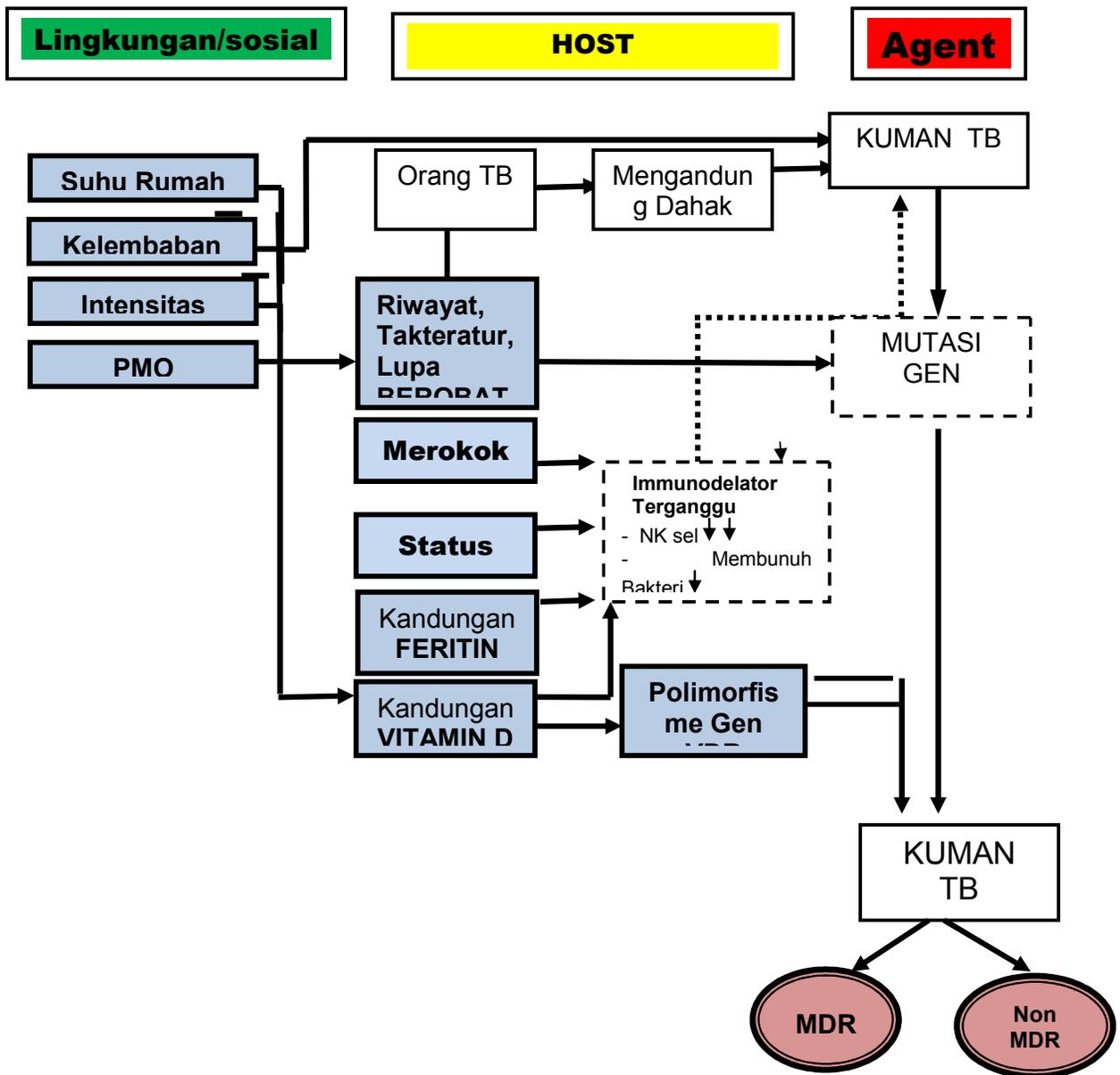
Resisten ganda (Multidrug Resistant Tuberculosis/ MDR-TB) merupakan masalah terbesar terhadap pencegahan dan pemberantasan TB dunia, Pada tahun 2003 WHO menyatakan insidens TB-MDR meningkat secara bertahap rerata 2% pertahun, Prevalens TB diperkirakan WHO meningkat 4,3% di seluruh dunia dan lebih dari 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.



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

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah **kasus kelola** atau **Case control**, desain penelitian ini adalah suatu jenis penelitian epidemiologi yang digunakan untuk mempelajari hubungan pajanan (faktor risiko) dengan penyakitnya dengan cara membandingkan antara kelompok kasus dan kelompok kontrol berdasarkan status pajanannya (Kleinbaum, Kupper, & Morgenstern, 1982; Schlesselman, 1982),

B. Lokasi Penelitian

Lokasi penelitian yang dipilih adalah Kota Makassar, Alasan pemilihan dikarenakan kasus TB di Makassar adalah tertinggi di Sulawesi selatan dengan CDR (*Case Detection Rate*)= 63,4% (Dinkes Makassar 2008), Selain itu kota Makassar adalah ibu kota propinsi Sulawesi Selatan yang memiliki rumah sakit rujukan terbesar di Indonesia Timur (RS, Wahiddin Sudirohusodo) dan mempunyai klinik khusus untuk TB yakni Balai Besar Kesehatan Paru Makassar (BBKPM),

C. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi adalah semua pasien *suspect* tuberkulosis (TB) yang mengikuti program DOTS dan berada di Makassar,

2. Sampel

Adalah semua pasien TB BTA positif yang mengikuti program DOTS berusia > 15 tahun dan sudah tinggal di Makassar minimum 1 tahun yang lalu,

Sampel kasus (MDR-TB) adalah pasien TB positif yang menderita *Multidrug-resistance* (MDR) dan mengalami kekebalan terhadap sekurang-kurangnya *isoniazid* dan *rifampicin*,

Sampel kontrol (non – MDR) adalah pasien TB positif yang non MDR-TB dan tidak mengalami kekebalan terhadap OAT atau mengalami kekebalan selain *rifampicin*,

3. Besar Sampel

Besar sampel dalam penelitian ini adalah 123 responden yang terdiri atas 41 kasus dan 82 kontrol dengan perbandingan 1 : 2, Metode pengambilan sampel yang dilakukan dalam penelitian ini dengan cara *non random sampling*, yaitu *Purposive sampling* dengan kriteria tertentu, Untuk kelompok kasus, pengambilan sampel dilakukan dengan kriteria Inklusi:

- a. Penderita Tuberkulosis yang BTA positif
- b. Penderita TB yang resisten obat anti tuberkulosis berdasarkan hasil uji sensitivitas yang telah dilakukan di NITD - *EijkmanInstitute –Hasanuddin University Clinical Research Initiative* (NECHRI) Kota Makassar
- c. Berdomisili di Makassar,
- d. Bersedia diwawancara,

D. Kontrol Kualitas

Untuk menjamin kualitas dari penelitian dan menghindari adanya *sampling error* dan *sistimatic error* maka dilakukan control kualitas dengan cara:

1. Penentuan jumlah sampel dan tehnik sampel dengan melakukan non random pada kasus dan merandom pada kontrol dan untuk memenuhi distribusi normal maka dilakukan perbandingan antar sampel kasus dan sampel kontrol dengan perbandingan 1:2.

2. Standarisasi Alat Ukur

Untuk menjamin alat ukur maka digunakan alat ukur yang standar yang berasal dari PPGK serat laboratorium yang terstandar ISO seperti NECHRI dan Prodia. Sedangkan untuk menjaga validitas dan realibilitas alat ukur kuesioner maka dilakukan uji coba kuesioner sebelum turun lapangan dan hasilnya di uji dengan analisis uji kappa dan coronbach.

3. Standarisasi pengukuran/Tenaga lapangan

Untuk menjamin standarisasi pewawancara /tenaga lapangan maka di pilih mahasiswa yang sudah punya pengalaman dalam penelitian dilapanagn, Standarisasi petugas lapangan dilakukan dengan pelatihan untuk medapatkan pemahaman yang sama dengan peneliti. dan untuk tenaga laboratorium peneliti menggunakan tenaga dari prodia dan NECHRI yang sudah berpengalaman.

4. Standarisasi Objek penelitian/Responden

Untuk melakukan standarisasi ini dilakukan *Inform concert* dan penjelasan serta kesedian dari responden dan menjamin kerahasiaan dari data responden.

E. Pengumpulan data

Cara pengumpulan data penelitian ini adalah dilakukan dengan menggunakan kuesioner dan pengambilan sputum dan sampel darah,

1. Pengumpulan Data dengan Kuesioner

Pengumpulan data dengan kuesioner, Sebelum turun lapangan dilakukan uji coba kuesioner untuk melihat validitas dan realibilitas, Isi kuesioner meliputi pertanyaan tentang karakteristik responden, riwayat pengobatan, serta pengukuran status gizi penderita;

2. Pengumpulan Sampel Dahak dan Darah

Pengambilan sampel sputum dan darah dibutuhkan untuk kebutuhan laboratorium dalam rangka penentuan MDR atau tidak dan untuk pemeriksaan kandungan zat mikronutrient dalam tubuh,

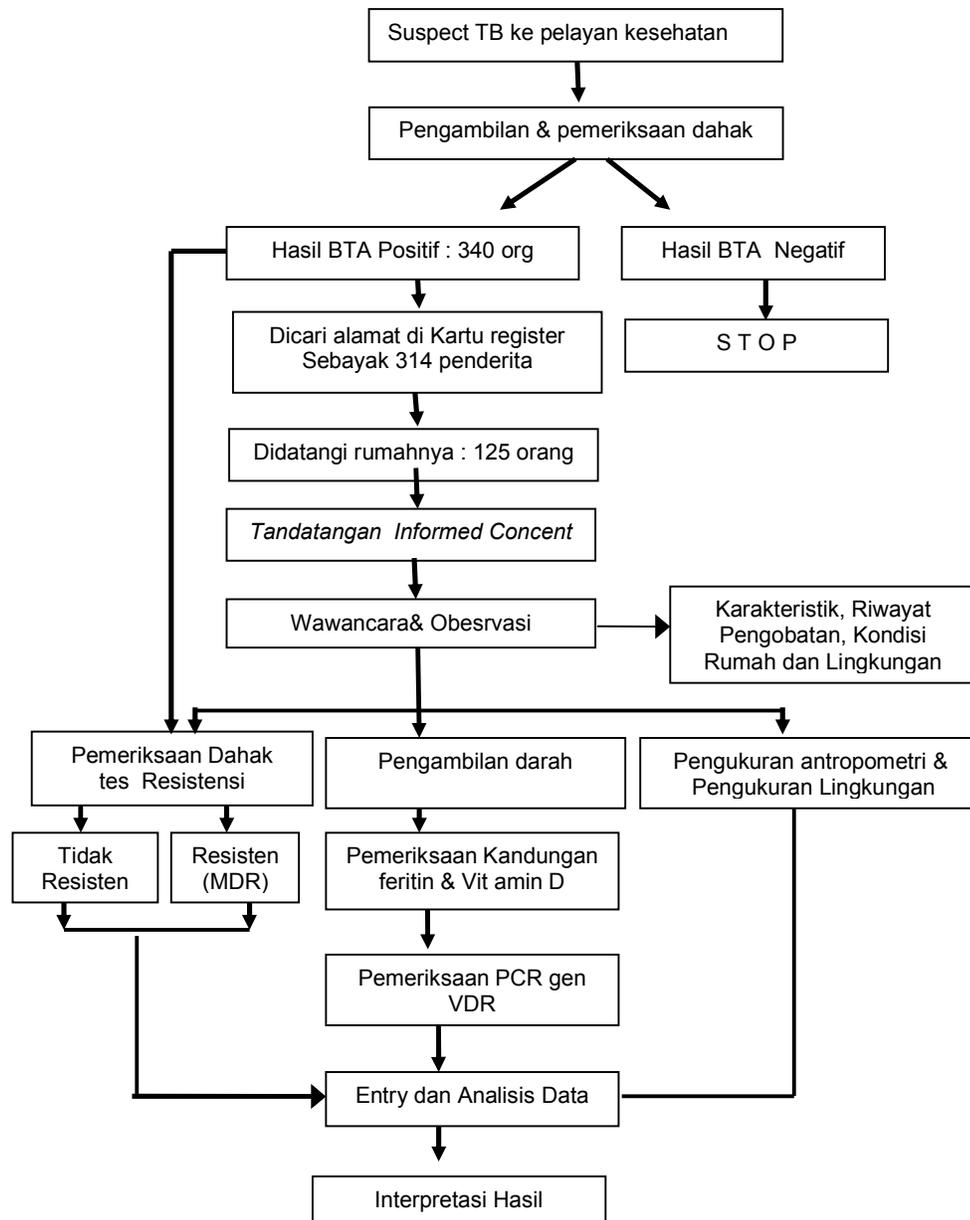
3. Tahapan Pengumpulan Data

Adapun tahapan pengumpulan datanya sebagai berikut :

- a. Penderita *suspect* TB ke pelayanan kesehatan
- b. Mengambil dahaknya
- c. Memeriksa dahak dan menyeleksi penderita hingga didapatkan penderita TB positif didapatkan sekitar 340 sampel
- d. Mencari alamat penderita di buku register didapatkan 314 alamat yang terisi di buku register

- e. Me-*list* alamat sampel yang di dapat berdasarkan wilayah
- f. Mendatangi rumah sampel sesuai dengan alamat yang tertera dalam buku register : didapatkan hanya 125 rumah penderita BTA + yang benar dan sesuai dengan alamat di buku register,
- g. Memberikan *informed consent* pada penderita TB positif serta menjelaskan tujuan penelitian dan penjelasan akan diambil sampel darah dan pengukuran status gizi dan kondisi lingkungan rumah responden (suhu, kelembaban dan intensitas cahaya),
- h. Melakukan wawancara dengan penderita TB positif untuk melihat karakteristik dan riwayat pengobatan TB, Keteraturan pengobatan, lupa minum obat, perilaku merokok dan mengukur berat badan dan tinggi badann serta mengukur kondisi lingkungan rumah responden (suhu, kelmbaban dan Intensitas cahaya),
- i. Melakukan pemeriksaan dahak dengan kultur dan *test DST* untuk menentukan apakah kuman dalam dahak responden resistensi atau tidak terhadap Obat Tuberkulosis, Pengerjaan dilakukan di laboratorium NECHRI (selama \pm 2 bulan),
- j. Melakukan pengambilan darah penderita TB sebanyak \pm 5 cc
- k. Melakukan pemeriksaan kandungan Feritin dan Vitamin D dan setelah itu dibawa ke Prodia untuk dianalisis (\pm 2 bulan),
- l. Melakukan Pemeriksaan Gen dengan metode RFLP (Restriction Fragment Lenght Polymorphism) PCR (Polymerase chain Reaction) Pengerjaan dilakukan di laboratorium NECHRI,
- m. *Entry* data dan Analisis data,

- n. Melihat hasil Distribusi karakteristik dan analisis *Host* dan lingkungan serta status gizi, dan polimorfisme Gen penderita MDR,



Gambar 7. Bagan Tahapan Pengumpulan Data

4. Pemeriksaan Kuman Tuberkulosis dan Uji Resistensi

a. Pemeriksaan kultur dan sensitivitas BTA

Bahan pemeriksaan/spesimen yang berbentuk cairan dikumpulkan/ditampung dalam pot yang bermulut lebar, berpenampang 6 cm atau lebih dengan tutup berulir, tidak mudah pecah dan tidak bocor, Selanjutnya identitas pasien ditulis pada label yang tertera pada pot kemudian spesimen ini langsung dikirim ke laboratorium,

b. Pemeriksaan biakan kuman

Untuk pemeriksaan resistensi M, *tuberculosis* terhadap OAT dilakukan dengan cara *Lowenstein-Jensen* (LJ), Bahan dan cara pembuatan media LJ,

Tabel 3, Bahan dan Cara Pembuatan Media LJ

NO	BAHAN MEDIA LJ	JUMLAH
1	KH ₂ PO ₄	2,4 G
2	MgSo ₄	0,24 G
3	MgSitrat	0,60 G
4	Asparagin	3,60 G
5	Gliserol	12 ml
6	Aquadestilat	600 ml
7	Telur	1000 ml
8	Hijau Malachit 2%	20 ml

Biakan M, *Tuberculosis* pada perbenihan *Lowenstein-Jensen* (LJ) dari spesimen sputum :

- 1) Dalam tabung pemusing dicampur 1 bagian sputum dengan 4 bagian NAOH 4%;
- 2) *Vortex* sampai homogen, biarkan 5-10 menit, tutup dikencangkan;
- 3) Putar dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit;
- 4) *Supernatan* dibuang, endapan dicuci air suling steril 10 ml, *vortex* sampai *homogen*;
- 5) Putar kembali seperti no,3;
- 6) Sedimen diinokulasi ke dalam 2 medium LJ, dengan menggunakan ose diameter 3 mm, pada semua permukaan medium LJ;
- 7) Inkubasi pada suhu 37⁰C dengan posisi terlentang selama 24 jam;
- 8) Besoknya inkubasi dilanjutkan dengan posisi berdiri selama 4-6 minggu;
- 9) Tiap hari diamati pertumbuhannya pada minggu pertama;
- 10) Selanjutnya pertumbuhan diamati setiap minggu;
- 11) Pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* optimal pada 4-6 minggu;
- 12) Koloni *Mycobacterium* mulai tumbuh setelah hari ke-7; setelah berumur 4 minggu, dilakukan identifikasi dengan cara: koloni terlihat *rough*, kering dan seperti lilin serta tidak berwarna, tes niacin dan reduksi nitrat positif berarti *M,tuberculosis*,

c. Tes resistensi *Mycobacterium* terhadap OAT dengan cara proporsi,

- 1) Dalam tabung reaksi tutup ulir yang berisi sekitar 0,5 cc NaCl 0,9% dan 4 biji gelas parel steril disuspensikan dengan 1 mata ose koloni bakteri dari *Ogawa Medium* (OM) umur 4 minggu;
- 2) *Divortex* sampai homogen, kemudian diencerkan dengan larutan NaCl 0,9% steril hingga kekeruhan sama dengan *Mc Farland 1*,
- 3) Dibuat pengenceran mulai dari 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5}
- 4) Untuk pengenceran 10^{-5} , diinokulasikan 0,1cc ke dalam OM sebagai kontrol dan untuk pengenceran 10^{-3} , masing-masing diinokulasikan 0,1 cc ke dalam OM yang mengandung OAT,
- 5) Letakkan semua media dalam posisi miring/datar dalam inkubator selama 24 jam, kemudian diletakkan dalam rak untuk inkubasi selanjutnya,

Pembacaan hasil dilakukan setelah masa inkubasi 4-6 minggu dimana pada kontrol (10^{-5}) terdapat separuh dari permukaan medium ditumbuhi koloni (200-500 koloni),

d. Cara Pembacaan Hasil Permeriksaan Resistensi

Cara pembacaan hasil pemeriksaan resistensi dengan menggunakan resistensi rasio, Yang dimaksud resistensi rasio adalah metode uji resistensi dengan membandingkan resistensi kuman tuberkulosis yang diasingkan dari penderita dengan resistensi kuman tuberkulosis jenis "*International Control Strain*"

(H37RV) terhadap OAT, Bila didapatkan resistensi rasio sebesar 10 kali, ini berarti telah terjadi resistensi, kalau kurang dari 10 kali maka hasilnya negatif (sensitif),

5. Metode Pemeriksaan VDR

a. Sampel darah vena diambil sebanyak 5 - 10 CC;

b. Ekstraksi dan pemurnian DNA dengan metode Boom,

Masukkan 900 ul larutan *buffer lysis* (*proteinase-K*, 1 M *Tris*, pH 8,5, 0,5% *Tween 20*) ke dalam botol skrup yang berukuran 1,5 ml, Ditambahkan 100 ul sampel, lalu 20 ul *suspensi diatoms, divortex* selama 10 menit, Kemudian disentrifus di dalam *effendorf centrifuge* pada 12,000 rpm, selama 15 detik, Dibuang *supernatan*-nya dan ditinggalkan kira-kira 10 ul dalam *vial*, Selanjutnya dicuci sebanyak 2 kali dengan *buffer* cucian, lalu dicuci 2 kali dengan 1 ml alkohol dan 1 kali dengan 1 ml *aseton*, Dibuang *supernatan acetone* dan dikeringkan pada suhu 56° C selama 10 menit, Ditambahkan 60 ul *TE-elution buffer*, *divortex* dengan baik, lalu diinkubasi pada suhu 56° C selama 10 menit, kemudian disentrifus pada 12,000 rpm, 30 detik, lalu dipindahkan 40-50 ul *supernatan* ke dalam *vial* yang baru, Ditambahkan 40 ul *TE-buffer* ke dalam endapan *diatoms, divortex*, lalu diinkubasi 10 menit pada 56° C, disentrifus pada 12,000 rpm selama 30 detik, Digabungkan dengan *supernatan* pertama sebagai *supernatan* terakhir,

c. Pemeriksaan PCR

Dengan menggunakan spesifik primer untuk area pada gen APA-1, *FokI*, dan BSM-, Adapun primer FOK-1 dengan menggunakan primer :

5'-AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT-3'

5'-ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC-3'

dilakukan penggandaan DNA dengan siklus 94°C selama 2 menit, 60°C selama 2 menit dan 72°C selama 3 menit, Siklus ini diulang sebanyak 37 kali,

Hasil produk amplifikasi PCR dilewatkan ke dalam 2% gel *elektroforesis* dan dibaca melalui sinar ultraviolet (UV), Adapun prosedur yang digunakan untuk *elektroforesis* adalah : sebanyak 4 gram *agarose gel* ke dalam 200 ml *1XTBE buffer* (2% *gel agarose*), dipanaskan 30 menit, suhu 100°C, Kemudian ditambahkan 20 ul *ethidiumbromida* (0,5 ug/ml), dicampurkan dan didinginkan pada suhu 60°C, Dituangkan gel ini ke dalam cetakan gel dengan sisir yang sesuai dengan jumlah sampel yang ada di atas, Selanjutnya dibiarkan gel membeku, lalu dilepaskan sisir tadi, Dipasang gel pada tangki *elektroforesis*, kemudian dimasukkan *buffer* pemuat dengan 15 ml EDTA ke dalam sampel dari 50 ul produk PCR, Dari campuran tadi ditambahkan 20 ul tiap slot, Dimasukkan 2 ul campuran ke dalam slot (50 ul *marker 0 X 174 RF Hae III* + 15 ul *H2O* + 5 ul *buffer* pemuat) *elektroforesis* dijalankan pada tegangan 220 V selama 1 jam dan hasilnya ialah

DNA akan bergerak ke kutub positif sampai maksimal dan memperlihatkan band DNA,

F. Aspek Etik Penelitian

Pertimbangan etis dalam penelitian ini adalah :

1. Semua subjek yang akan dipilih, terlebih dahulu mendapat penjelasan tertulis tentang penelitian ini;
2. Pernyataan keikutsertaan secara sukarela dinyatakan tertulis pada formulir *informed consent*;
3. Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan dari komisi etik penelitian biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran UNHAS
4. Teknik pengambilan sampel, dijamin tidak memberikan dampak negatif terhadap sampel & kerahasiaan data setiap subyek akan dijaga

G. Pengolahan, Analisa dan Penyajian Data

Pengolahan data pola konsumsi penderita TB digunakan *program W FOOD* untuk asupan makanan dan dilanjutkan dengan pengolahan data statistik dengan menggunakan software SPSS versi 17 melalui tahapan *editing, coding, entry* serta analisis akan dilakukan secara:

1. Univariat

Untuk melihat gambaran distribusi dari variabel-variabel penelitian yang terdiri dari karakteristik (Umur, Jenis kelamin, Suku, Pendidikan, Pekerjaan) , Pada proses ini dilakukan pula uji normalitas terhadap

beberapa variabel menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*, Hal tersebut dilakukan untuk analisis selanjutnya yaitu bivariat,

2. Bivariat

Untuk melihat hubungan nilai P value dan 95% CI (lower limit dan upper limit) dan uji besarnya risiko (nilai OR) dari variabel-variabel yang diteliti, Selain itu, dilakukan pula uji stratifikasi untuk mengontrol variabel konfounding yang dapat berpengaruh pada variabel lainnya, Uji stratifikasi dilakukan dengan mengontrol atau men-stratifikasi status gizi dari sampel,

3. Analisis Regresi Logistik bivariat

untuk melihat adanya hubungan antar variabel per kelompok Host perilaku individu, host status gizi dan kandungan mikronutrient dan Lingkungan dengan Dependen variabel yaitu kejadian MDR-TB

4. Analisis Regresi Logistik Multivariat

Untuk menganalisis faktor variabel independen yang P value < 0,25 pada analisis bivariat dan ingin dilihat variabel mana yang paling berpengaruh terhadap kejadian MDR-TB, dengan menggunakan metode enter.

5. Analisis PATH

dilakukan untuk melihat proporsi sumbangan setiap faktor independen terhadap variabel dependen dan dilihat terutama analisis pada host status gizi, Kadar Feritin, kadar vitamin D dan Polimorfisme gen VDR.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Kota Makassar. Pengumpulan data pada penelitian ini dilakukan secara primer dimana peneliti melakukan kunjungan rumah sesuai dengan alamat yang tercatat di rekam medik dari Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Makassar, RS Wahidin Sudirohusodo dan dokter praktek swasta.

Setelah dilakukan penelusuran alamat, kemudian dilakukan wawancara langsung pada responden dan melakukan beberapa pengukuran seperti antropometri, pengukuran suhu ruangan, kelembaban dan intensitas cahaya rumah serta mengambil darah dari responden.

Pada awal penelitian diperoleh 314 orang penderita TB paru positif namun setelah di telusuri alamat rumahnya ternyata hanya 125 orang yang dapat di temui alamatnya yang sesuai dan bersedia di ambil darahnya, namun dalam proses analisis biokimia darah hanya 123 yang dapat di analisis. Sehingga jumlah sampel yang di ikutkan untuk analisis selanjutnya sebesar 123 orang responden, dengan perbandingan kasus dan kontrol 1 : 2 yang terdiri dari 41 kasus (penderita TB Paru yang mengalami kejadian resistensi/MDR) dan 82 kontrol (penderita TB Paru yang tidak mengalami kejadian resistensi/MDR).

Uji laboratorium sampel darah untuk resistensi dan darah untuk PCR dilakukan di NEHCRI (Novartis Institute-Eijkman Institute-Hasanuddin University Clinical Research Initiative) sedangkan uji laboratorium untuk kandungan Feritin dan Vitamin D dalam darah dilakukan di Prodia Makassar.

Setelah dilakukan pengolahan data, maka hasil penelitian dapat disajikan dan dianalisis, baik secara deskriptif dengan tabel distribusi frekuensi, analisis bivariat dengan *Odds Ratio* serta analisis multivariat untuk melihat variabel yang paling berpengaruh.

1. Distribusi Karakteristik Umum Responden

Karakteristik umum dalam penelitian ini mencakup kelompok umur, jenis kelamin, suku, pendidikan terakhir dan pekerjaan, hal tersebut dilihat pada Tabel 4 yang menunjukkan bahwa distribusi responden berdasarkan kelompok umur terbanyak berada pada kelompok usia produktif (umur 25-34 tahun) yaitu sebanyak 32 orang (26,0%), jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki yaitu 79 orang (64,2%) dan suku yang terbanyak adalah Makasar sebanyak 70 orang (56,9%).

Karakteristik pendidikan responden terbanyak pada SMA yaitu 48 orang (39,0%) dan pada tingkat pendidikan SD yakni sebesar 35% sedangkan Pekerjaan terbanyak pada Ibu rumah tangga dan buruh yakni sebesar 22% dan 21%.

Tabel 4
Distribusi Berdasarkan Karakteristik Responden Penderita TB
di Kota Makassar

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persen (%)
Kelompok Umur (Tahun)		
15-24	24	19,5
25-34	32	26,0
35-44	31	25,2
45-54	28	22,8
55-64	5	4,1
> 64	3	2,4
Jenis Kelamin		
1. Laki-laki	79	64,2
2. Perempuan	44	35,8
Suku		
1. Bugis	39	31,7
2. Makassar	70	56,9
3. Mandar	2	1,6
4. Toraja	3	2,4
5. Jawa	2	1,6
6. Lainnya	7	5,7
Pendidikan		
1. SD/SR	44	35,8
2. SMP	23	18,7
3. SMA	48	39,0
4. Akademi	2	1,6
5. S1	5	4,1
6. S2	1	0,8
Pekerjaan		
1. PNS	4	3,3
2. Swasta	11	8,9
3. Wiraswasta	18	14,6
4. Dagang	3	2,4
5. Nelayan	1	0,8
6. Bertani	9	7,3
7. Buruh	26	21,1
8. Ibu Rumah Tangga	27	22,0
9. Mahasiswa/Pelajar	11	8,9
10. Menganggur	13	10,6

Sumber: Data Primer

2. Distribusi Agent MDR-TB

Variabel Agent kuman TB yang mengalami resistensi terhadap OAT *Isoniazid dan Rifampicin* pada penelitian ini disebut dengan kelompok kasus (MDRTB), sedangkan kelompok kontrol adalah penderita TB paru positif yang tidak sensitive terhadap OAT (Non MDR-TB) pada kelompok kontrol dapat kita bagi menjadi resisten terhadap salah satu OAT *isoniazid* atau *rifampisin* serta kelompok tidak resisten. Distribusinya terlihat pada tabel 5 dibawah ini:

Tabel 5
Distribusi Responden Berdasarkan Kejadian MDR-TB & Non MDR-TB di Kota Makassar

Kejadian TB Paru	Frekuensi (n)	Persen (%)
Kasus (MDR)	41	33,3
Resisten INH atau RIP	16	14,6
Tidak Resistan (Susept)	64	52,0
Jumlah	123	100

Sumber: Data Primer

Tabel-5 menunjukkan bahwa jumlah responden dalam penelitian ini adalah 123 orang yang terdiri dari kelompok kasus yang mengalami kejadian MDR-TB (kasus) yaitu sebanyak 41 orang (33,3%) dan kelompok kontrol yang tidak mengalami resisten terhadap INH atau rimpaisin 16 Orang (14%) dan responden yang tidak mengalami resistensi (suseptibel) yaitu sebanyak 64 orang (52,0%).

Pengkategorian kasus dan kontrol ini berdasarkan hasil uji laboratorium dengan tehnik DST di laboratorium NECHRI pada

seluruh penderita TB BTA positif yang resisten OAT *Isoniazid* dan *Rimfampicin* dengan kombinasi OAT lainnya.

3. Distribusi dan Analisis Bivariat Variabel Host

a. Variabel Host berkaitan dengan Perilaku Penderita

Distribusi dan uji odds ratio pada variabel Host yang berkaitan dengan perilaku antar lain. riwayat pengobatan, keteraturan pengobatan lupa minum obat dan perilaku merokok dari responden dan ada tidaknya Pengawas Minum Obat. adapun distribusi responden berdasarkan variabel host, dapat dilihat pada Tabel 6:

Tabel 6
Distribusi & Analisis Besar Risiko Variabel Host (Perilaku)
dengan Kejadian MDR-TB Di kota Makassar

VARIABEL HOST	Kejadian TB Paru Resisten				OR 95% (LL-UL)
	Kasus		Kontrol		
	n	%	n	%	
Riwayat Pengobatan					4,33 (1,91-9,84)
Berisiko (berganti-ganti)	21	51,2	16	19,5	
Tidak Berisiko	20	48,8	66	80,5	
Keteraturan Pengobatan					1,41 (0,618-3,23)
Tidak Teratur	30	73,2	54	65,9	
Teratur	11	26,8	28	34,1	
Lupa Minum Obat					2,09 (0,97-4,49)
Lupa	24	58,5	33	40,2	
Tidak pernah Lupa	17	41,5	49	59,8	
Adanya PMO					0,79 (0,35-1,79)
Tidak ada PMO	12	29,3	28	34,1	
Ada PMO	29	70,7	54	65,9	
Perilaku Merokok					1,49 (0,53-4,26)
Ya	18	72,0	31	63,3	
Tidak	7	28,0	18	36,7	

Tabel 6 menunjukkan pada kasus MDR-TB presentase responden dengan riwayat pengobatan yang berganti-ganti tempat pengobatan dan tidak tuntas dalam pengobatan sehingga berhenti dan mendapat pengobatan baru kembali lebih tinggi dua kali lipat (51,2%) dibandingkan dengan yang tidak menderita MDR-TB (19,5%), Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan bermakna antara kasus dan kontrol, dengan Odds Ratio (OR) sebesar 4,33 (CI 95% 1,91-9,84) sehingga riwayat pengobatan yang berganti-ganti tempat dan berganti jenis pengobatan merupakan faktor risiko kejadian TB Paru resisten atau MDR-TB.

Pada variabel keteraturan Pengobatan, kelompok kasus adalah responden yang pernah terlambat dalam mengambil obat dari jadwal yang telah ditetapkan dan/atau tidak melakukan pemeriksaan sputum ulang pada akhir bulan ke-2 dan/atau ke-5 sebanyak 73,2% sedangkan kontrol sebesar 65,9%, Walau persentase kasus dan kontrol tak terlalu jauh berbeda namun hasil uji Odds Ratio (OR) didapatkan sebesar 1,41 CI 95%(6,18-3,23) hal ini menunjukkan tidak adanya risiko antara ketidak teraturan berobat dengan kejadian MDR-TB .

Penderita MDR-TB yang lupa minum obat persentasenya sebesar 58,5% sedangkan pada kelompok kontrol atau tidak MDR-TB sebesar 40,2 %, hasil uji Odds Ratio (OR) didapatkan

risiko sebesar 2,09 CI 95% (0,97-4,49) namun secara statistik tidak ada hubungan yang signifikan.

Persentase pasien MDR-TB yang tidak mempunyai PMO (29,3%) tidak jauh berbeda dengan presentase pada kontrol sebesar 34,1% . Dari hasil uji statistik memperlihatkan OR =,79 CI 95% (0,35-1,79) hal ini menunjukkan faktor tidak adanya PMO bukan merupakan faktor risiko terhadap kejadian MDR-TB. Demikian pula pada persentase variabel perilaku merokok tidak ada perbedaan antara antara persentase kasus (72%) dengan kontrol (63%) , hal ini diperkuat dengan uji Odds ratio yang tidak menunjukkan hubungan 95% CI (0,53-4,26) walaupun OR menunjukkan 1,49 namun secara statistik tidak signifikan.

Dari beberapa variabel host tersebut dilakukan uji antara variabel host secara bersama-sama, uji antara variabel tersebut seperti tabel 7.

Tabel 7
Analisis Kejadian MDR-TB berdasarkan Variabel Host (Perilaku)

No.	Varabel Penelitian	Koefisien Beta	Sig,	OR
1	Riwayat pengobatan	1,45	0,001	4.261
2	Ketidak teratutan berobat	0,33	.477	1.387
3	Lupa minum obat	0,71	.090	2.041
4	Adanya PMO	-0.32	.496	.727
5	Perilaku merokok	0,45	.302	1.561
	Constant	-3,29	.034	.037

sumber ; data Primer

Dari hasil analisis tersebut besarnya risiko untuk terjadinya MDR-TB pada variabel Riwayat pengobatan OR=4,26, Ketidakteraturan OR=1,38, Lupa minum Obat =2,04 dan variabel Merokok OR= 1,56. Namun jika dilihat dari uji signifikansi ternyata hanya variabel riwayat pengobatan yang merupakan faktor risiko untuk terjadinya MDR-TB (p value < 0,05).

b. Variabel Host berkaitan dengan Mikronutrient & Status Gizi

1. Distribusi Antropometrik dan Asupan Makanan

Pada Tabel 8 menunjukkan rata-rata hasil pengukuran antropometri dari berat badan, tinggi badan dan perhitungan rata-rata Index Masa Tubuh (IMT) serta rata-rata asupan makanan dari sumber energi, protein, lemak, Fe, zink dan vitamin yang diukur berdasarkan *food recall 24 jam*.

Tabel 8
Distribusi Antropometri dan asupan Makanan Recall 24 jam

Variabel	Mean \pm SD	Refernce
ANTROPOMETRI		
• Berat Badan (Kg)	46,99 \pm 7,92	
• Tinggi Badan (Cm)	159,69 \pm 8,28	
• IMT (Kg/m ²)	18,42 \pm 2,52	Normal 18,5-22,9
ASUPAN MAKANAN		
• Energi	68,10 \pm 26,91	90-110%
• Protein	8,99 \pm 4,65	10-20%
• Lemak	8,51 \pm 12,44	20-30%
• Fe	11,85 \pm 2,71	16,75
• Zink	17,69 \pm 1,61	14,00
• Vitamin A	304,87 \pm 311,81	562,88
• Viatmin D	6,14 \pm 6,26	6,24
• Vitami C	31,17 \pm 21,88	84,19

• Vitamin B6	1,57 ± 0,66	1,20
--------------	-------------	------

Pada tabel 8 terlihat rata-rata berat badan responden adalah 46,99 Kg dan Tinggi Badan rata-rata sebesar 159,69 cm jika dilihat berdasarkan perhitungan IMT maka rata-rata status gizi responden hampir mendekati status Gizi normal (18,42 kg/cm²).

Distribusi asupan makanan responden persentasi asupan energi (68,10%), protein (8,99%) dan lemak (8,51%) masih jauh di bawah kebutuhan rata-rata, begitu pula dengan asupan mineral dan vitamin masih di bawah standar.

2. Distribusi & Analisis Status Gizi, Feritin dan Vitamin D

Status gizi pada penelitian ini adalah keadaan fisik seseorang atau kelompok orang yang ditentukan dengan menggunakan IMT (BB/TB^2), adapun kategori satus Gizi kurang apabila perhitungan menunjukkan perhitungan IMT <

18,5 kg/cm² dan Status Gizi Normal apabila perhitungan IMT > 18,5 – 23,0 kg/cm².

Pengukuran feritin dilakukan dengan mengukur serum darah responden, indikator dikatakan feritin normal tergantung pada jenis kelamin dan umur responden. Pada laki-laki berumur 20-60 tahun maka kadar normal feritin adalah 30-400 ng/mL sedangkan pada wanita umur 17-60 tahun kadar normal feritin adalah 10-150 ng/mL, diatas atau dibawahnya termasuk kategori tak normal.

Untuk batas standar normal vitamin D dengan uji menggunakan *Cobas Roche* maka dikatakan normal jika kadar vitamin D antara 30-74 ng/mL dibawah atau diatas angka tersebut dianggap tidak normal, Distribusi status gizi, kadar feritin dan vitamin D responden dapat terlihat pada tabel 9 berikut ini.

Tabel 9
Distribusi dan Analisis Besar Risiko Variabel Status Gizi, Kandungan Feritin dan Vitamin D dengan Kejadian MDR-TB

VARIABEL	Kejadian TB Resisten				OR 95% (LL- UL)
	Kasus		Kontrol		
	n	%	n	%	
Status Gizi					
Tak normal (IMT<18,5)	12	29,3	8	9,8	3,83
Normal (IMT>18,5)	29	70,7	72	90,2	1,42- 10,33
Kandungan Feritin					
Tak normal	25	61,0	23	28,0	4,01
Normal	16	39,0	59	72,8	1,82-8,84

Kandungan Vitamin D					
Tak normal (<30 or >74 ng/mL)	37	90,2	55	67,1	4,54
Normal (30-74 ng/mL)	4	9,8	27	32,9	1,47-14,05

Sumber: Data Primer

Tabel 9 menunjukkan bahwa pada kelompok kasus, persentase status gizi yang tidak normal lebih banyak tiga kali lipat (29,3%) dibandingkan pada kelompok kontrol 9,8%. begitupula pada persentase kandungan feritin yang tidak normal lebih tinggi dua kali lipat (61,0%) dibandingkan dengan pada kelompok kontrol (28.0%). Hal yang sama terlihat pula pada persentase kandungan vitamin D yang tak normal (<30 or >74 ng/mL) pada kejadian MDR-TB sebesar 90,2% namun pada kontrol yang tidak MDR-TB sebesar 67%.

Secara statistik jika dilihat dari besarnya odds ratio (OR) pada variabel status Gizi, kandungan feritin maupun vitamin D menunjukkan bahwa kondisi status gizi tidak normal merupakan faktor risiko terjadinya MDR-TB dengan odds ratio (OR) sebesar 3,83 kali (CI 95% 1,42-10,33), begitu pula dengan kandungan feritin dan vitamin D yang tak normal merupakan faktor risiko terjadinya MDR-TB sebesar 4,01 kali (CI 95%1,87-8,84) dan 4,54 kali (CI 95% 1,47-14,05) untuk terkena MDR-TB.

Dari beberapa variabel host yang berkaitan dengan Status Gizi , Kandungan Feritin dan Vitamin D dilakukan uji antara variabel host secara bersama-sama seperti tabel 10 berikut ini :

Tabel 10

Analisi Kejadian MDR-TB berdasarkan Variabel Host
(Status Gizi , Kandungan Feritin dan Vitamin D)

No.	Varabel Penelitian	Koefisien Beta	Sig	OR
1	Status Gizi	1.601	.005	4.956
2	Kadar Feritin	1.346	.002	3.843
3	Kadar Vitamin D	1.413	.023	4.108
4	Constant	-6.003	.000	.002

Sumber ; data Primer

Pada tabel 10, terlihat hasil analisis variabel Host yang berkaitan dengan Status Gizi, Kandungan Feritin dan Vitamin D pada penderita MDR-TB menunjukkan variabel Status Gizi (OR=4,95), Kandungan Feritin (OR=,84) dan Vitamin D (OR=4,12) merupakan faktor risiko untuk terjadinya MDR-TB (p value < 0,05).

4. Distribusi dan Analisis Variabel Lingkungan

Tabel 11 memperlihatkan distribusi dan uji odds Ratio (OR) variabel lingkungan yang berkaitan dengan suhu rumah, kelembaban rumah dan pencahayaan rumah.

Pengkatagorian variabel lingkungan dilakukan berdasarkan standar Kepmenkes No 829/1999. Sebelumnya telah dilakukan pengukuran dengan *Hygrometer* HT-3009 untuk suhu, kelembaban dan Pencahayaan yang di ukur dengan alat *Luxmeter LX-101* masing-masing sebanyak tiga kali pengukuran. Distribusi tersebut dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 11
Analisis Besar Risiko Variabel Lingkungan Rumah dengan
Kejadian MDR-TB di Makassar

Variabel Lingkungan	Kejadian TB Paru Resisten				OR 95% (LL- UL)
	Kasus		Kontrol		
	n	%	n	%	
Suhu Rumah					
Tdk Memenuhi Syarat	25	61,0	38	46,3	1,81 0,84-3,88
Memenuhi Syarat	16	39,0	44	53,7	
Kelembaban Rumah					
Tdk Memenuhi Syarat	33	80,5	48	58,5	2,992 1,20-7,101
Memenuhi Syarat	8	19,5	34	41,5	
Pencahaya-an Rumah					
Tdk Memenuhi Syarat	38	92,7	60	73,2	4,644 1,30-16,58
Memenuhi Syarat	3	7,3	22	26,8	

Sumber: Data Primer

Pada Tabel 11 diatas memperlihatkan persentase kasus dengan kondisi suhu yang tak memenuhi syarat sebesar 61%, sedangkan persentase kelembaban dan pencahayaan rumah yang tak memenuhi syarat masing-masing sebesar 80,5% dan 92,7%. Analisis OR memperlihatkan variabel kelembaban dan pencahayaan rumah yang tak memenuhi syarat merupakan faktor risiko untuk terjadinya MDR-TB, hal ini terlihat dari besarnya nilai OR diatas 1 yakni masing-masing sebesar 2,99 kali (95% CI 1,202-7,105) dan 4,64 kali (95% CI 1,30-10,58). Namun untuk variabel suhu tidak menunjukkan adanya signifikansi 95% CI 0,844-3,880 walau besarnya risiko menunjukkan 1,8 kali.

Dari beberapa variabelLingkungan yang berkaitan dengan Suhu, Kelembaban dan Intensitas cahaya, dilakukan uji antara variabel Lingkungan secara bersama-sama seperti tabel 12 berikut ini.

Tabel 12

Analisis Kejadian MDR-TB berdasarkan Variabel Lingkungan (suhu rumah, kelembaban rumah dan pencahayaan rumah)

No.	Varabel Penelitian	Koefisien Beta	Sig	OR
1	Suhu	.301	.497	1.352
2	Kelembaban	.484	.388	1.623
3	Intensitas Cahaya	1.196	.010	3.308
4	Constant	-1.753	.055	.173

sumber ; data Primer

Hasil analisis variabel lingkungan yang berkaitan suhu rumah, kelembaban rumah dan pencahayaan rumah pada penderita MDR-TB menunjukkan hanya variabel intensitas cahaya (OR=3,31), merupakan faktor risiko untuk terjadinya kasus MDR-TB (P value < 0,05).

5. Distribusi & Analisis Frekuensi Genotif Gen VDR

Frekuensi genotip dapat dikatakan sebagai proporsi atau persentase genotip tertentu di dalam suatu populasi. dengan perkataan lain frekuensi genotip adalah proporsi atau persentase individu di dalam suatu populasi yang tergolong ke dalam genotip tertentu.

Tabel 13 menunjukkan frekuensi genotip polimorfisme gen VDR pada kelompok kasus MDR-TB dan pada kontrol.

Tabel -13
Distribusi dan Analisis Hubungan Proporsi Genotif Polimorfisme Gen VDR (APA-1, FOK-1 dan BSM-1) dengan Kejadian MDR-TB Kota Makassar

Frekuensi Genotif	Kejadian TB Resisten				Nilai p value
	Kasus		Kontrol		
	n	%	n	%	

APA-1					
aa	4	9,8	6	7,3	0,001
Aa	26	63,4	24	24	
AA	11	26,8	52	52	
FOK-1					
ff	3	7,3	7	8,5	0,042
Ff	22	53,7	25	30,5	
FF	16	39,0	50	61,0	
BSM-1					
bb	24	58,5	53	64,6	0,300
Bb	17	41,5	26	31,7	
BB	0	0	3	3,7	

Sumber ; Data Primer

Pada kelompok kasus, frekuensi genotip terbanyak dari APA1 adalah genotip **Aa** sebesar 63,4%, sedangkan pada kelompok kontrol genotip terbanyak pada genotip **AA** sebesar 52%. Genotip **Ff** sebesar 53,7% merupakan frekuensi genotip terbanyak dari FOK-1 pada kelompok kasus MDR-TB, sedangkan pada kelompok kontrol adalah genotip **FF** sebesar 61,0%, frekuensi genotip terbanyak dari BSM-1 baik pada kelompok kasus MDR-TB maupun kontrol adalah genotype BB, masing-masing sebesar 58,5% dan 64,6%.

Hasil uji statistik pada tabel 13 menunjukkan pada genotip APA-1 dan FOK-1 terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kasus (MDR-TB) dan kelompok kontrol (Non MDR-TB) dengan p value menunjukkan $p < 0,05$, Sedangkan genotip BSM-1 tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kasus TB dan kontrol ($p > 0,05$).

6. Distribusi & Analisis Frekuensi Alel Polimorfisme Gen VDR

Susunan genetik suatu populasi ditinjau dari gen-gen yang ada dinyatakan sebagai frekuensi gen, atau disebut juga frekuensi alel, yaitu proporsi atau persentase alel tertentu pada suatu lokus. Perhitungan frekuensi alel ini menggunakan perhitungan n^2 , hal ini terlihat pada table 14 berikut ini.

Tabel-14
Distribusi dan Analisis Hubungan Proporsi Alel Polimorfisme Gen VDR (APA-1, FOK-1 dan BSM-1) dengan Kejadian MDR-TB

Frekuensi Alel	Kejadian TB Resisten				OR 95% (LL-UL)
	Kasus		Kontrol		
	n	%	n	%	
Genotif APA-1					
A	34	41,5	26	22,0	2,519
a	48	58,5	126	78,0	1,48-4,47
Genotif FOK-1					
F	28	34,1	39	23,8	1,662
f	54	65,9	125	76,2	0,93-2,97
Genotif BSM-1					
B	65	79,3	132	80,5	0,927
b	17	20,7	32	19,5	0,480-1,792

Sumber : Data Primer

Pada Tabel 14 diperlihatkan frekuensi alel polimorfisme gen VDR pada kelompok kasus dan kontrol. Pada genotif APA-1 frekuensi alel terbanyak pada kelompok kasus MDR-TB dan kontrol adalah alel **a** masing-masing sebesar 58,5% dan 78%, Pada genotip FOK-1 frekuensi alel terbanyak adalah alel **f** baik pada kelompok kasus MDR-TB maupun kontrol, masing-

masing sebesar 65,9% dan 76,2%, Frekuensi alel terbanyak dari BSM-1 baik pada kelompok kasus MDR-TB maupun kontrol adalah alel BB, masing-masing sebesar 79,3% dan 80,5%.

Secara statistik terlihat bahwa frekuensi alel dari genotip APA-1 terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kasus dan kontrol dengan $OR= 2,52$ 95% $CI(1,48-4,47)$, sedangkan pada genotif FOK-1 dan BSM-1 tidak terdapat perbedaan antara kelompok kasus maupun kontrol ($P > 0,05$).

7. Distribusi & Analisis Perbandingan polimorfisme APA1, FOK-1 dan BSM1 gen VDR

Perbandingan polimorfisme APA1, FOK1 dan BSM1 gen VDR antara kelompok kasus dan kontrol terlihat pada tabel 15 yang memperlihatkan bahwa polimorfisme APA1 gen VDR berbeda secara bermakna antar kelompok kasus dan kontrol ($p=0,00$), $OR=4,72$ (95% $CI 2,07-10,77$). Polimorfisme FOK1 gen VDR untuk kelompok kasus MDR-TB= 2,47 kali lebih berisiko dibandingkan kontrol, sedangkan untuk polimorfisme BSM1 gen VDR tidak terdapat perbedaan bermakna.

Tabel-15
Perbandingan Polimorfisme Gen VDR (APA-1, FOK-1 dan BSM-1)
dengan Kejadian MDR-TB

Gen VDR	Kejadian TB Resisten				Nilai p	OR 95% (LL- UL)
	Kasus		Kontrol			
	n	%	n	%		

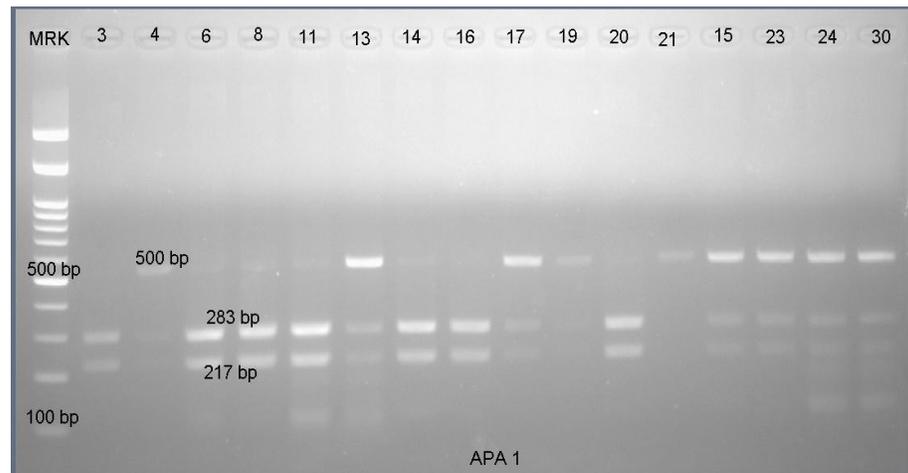
Polimorfisme APA1 aa dan Aa AA	30 11	73,2 26,8	30 52	36,6 63,4	0.000	4,727 (2,07-10,77)
Polimorfisme FOK-1 ff dan Ff FF	25 16	61,0 39,0	32 50	39,0 61,0	0,017	2,44 1,13-5,26
Polimorfisme BSM- bb dan Bb BB	41 0	100 0	79 3	96,5 3,7	0,295	0,65 0,57-0,75

Sumber : Data Primer

8. Gambaran Elektroforesis Hasil PCR-RFLP

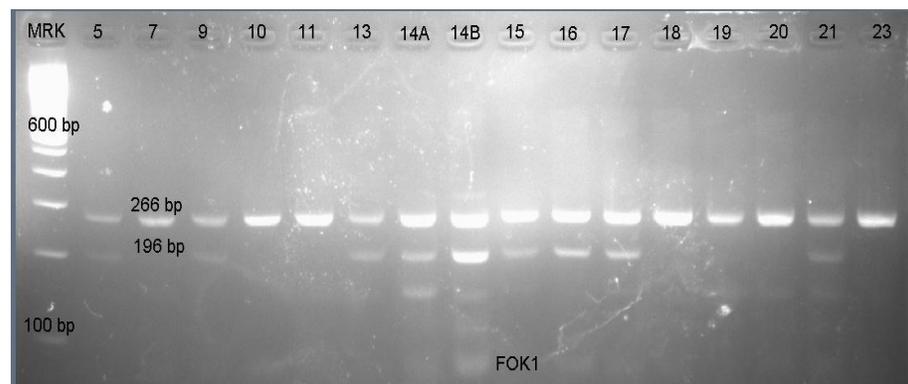
Pemeriksaan polimorfisme gen VDR pada penelitian ini melalui proses isolasi Deoxyribonucleic Acid (DNA), *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan dilanjutkan dengan digesti oleh enzim restriksi yaitu *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphisms* (PCR-RFLP). Gambaran elektroforesis polimorfisme APA1 dan Fok-1 gen VDR hasil PCR-RFLP dapat dilihat pada gambar 8, 9 dan 10.

Pada gambar 8 memperlihatkan gambaran elektroforesis hasil PCR-RFLP regio APA1. Pada gambar tersebut terlihat pada lajur 6,8,11 terpotong 2 dan pada lajur 13, 17 Terpotong 3.



Gambar 8. Gambar Elektroforesis Hasil PCR-RFLP regio APA1

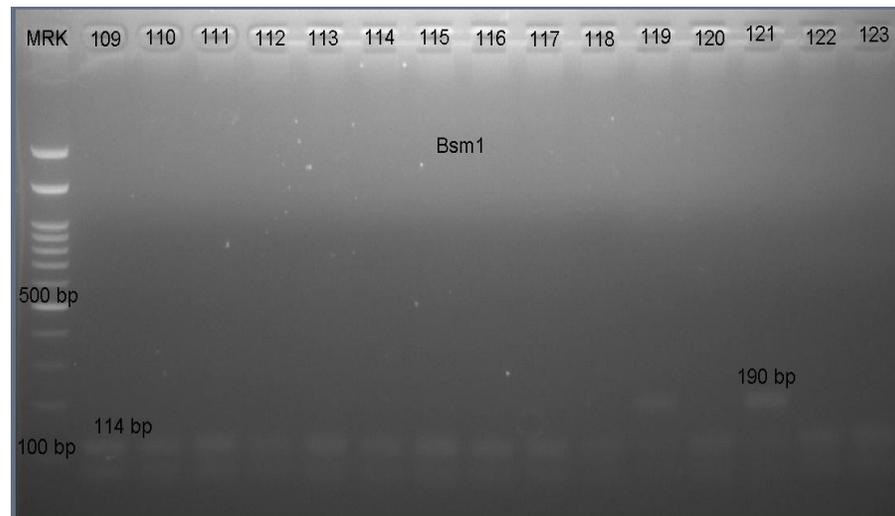
Pada gambar 9 memperlihatkan gambaran elektroforesis hasil PCR-RFLP regio FOK1, Pada gambar tersebut terlihat pada lajur 13,14,15, Terpotong 3 dan pada lajur 6,8 Terpotong 2.



Gambar 9. Gambar Elektroforesis Hasil PCR-RFLP regio FOK-1

Pada gambar 10 memperlihatkan gambaran elektroforesis hasil PCR-RFLP regio BSM1, Pada gambar tersebut terlihat pada lajur

109-118, 120, 122, 123 Terpotong 2 dan pada lajur 119,121 Terpotong 3.



Gambar 10. Gambar Elektroforesis Hasil PCR-RLP regio BSM-1

9. Analisis Stratifikasi /Analisis Layer

Analisis stratifikasi atau analisis layer dilakukan pada penelitian ini bertujuan untuk mengontrol beberapa variabel kovariat yang diduga sebagai faktor konfounding, selain itu untuk melihat adanya interaksi antar variabel.

Analisis stratifikasi pada penelitian ini akan dilihat hubungan antara variabel yang secara konsep saling mempengaruhi.

a. Analisis antar PMO dengan Riwayat Pengobatan & MDR-TB

Perilaku pengobatan pasien sangat dipengaruhi oleh adanya Pengawas Minum Obat (PMO) untuk itu dilakukan analisis layer untuk melihat apakah orang-orang yang tidak mempunyai PMO akan lebih berisiko terhadap kejadian

MDR-TB dibandingkan dengan yang mempunyai PMO. Pada tabel 16 memperlihatkan analisis risiko pada kelompok penderita yang tidak mempunyai PMO sebagai berikut :

Tabel 16
Analisis Risiko Kejadian MDR-TB yang Tidak Memiliki PMO pada Beberapa Variabel Host yang Berkaitan dengan Perilaku Berobat

VARIABEL HOST TIDAK ADA PMO	Kejadian TB Paru Resisten				OR 95% (LL-UL)
	Kasus		Kontrol		
	n	%	n	%	
Riwayat berobat					
Berisiko (berganti-ganti)	8	66,7	7	25,0	6,00 (1,37- 26.19)
Tidak Berisiko	4	33,3	21	57,1	
Keteraturan Berobat					
Tidak Teratur	8	66,7	16	65,9	1,5 (0,37-6,17)
Teratur	4	33,3	12	42,9	
Lupa Minum Obat					
Lupa	5	41,7	10	35,7	2,09 (0,97-4,49)
Tidak pernah Lupa	7	58,3	18	64,3	

h

Hasil analisis diatas memperlihatkan persentase riwayat pengobatan yang berpindah-pindah pada kelompok yang tidak memiliki PMO menunjukkan 66,7% menderita MDR-TB sedangkan yang tidak mengalami MDR-TB hanya 25%. Hasil uji ststistik OR = 6.00 95% CI (1,37-26,19) artinya pada kelompok orang yang tak mempunyai PMO dan berpindah-pindah berobat merupakan faktor risiko untuk terjadinya MDR-TB. sedangkan variabel ketidakteraturan mempunyai persentase yang tidak jauh berbeda antara kasus dengan kontrol yakni (66,7%) dan (65,9%) begitupula variabel lupa minum obat persentase kasus dan kontrol sebesar

(41,7%) dan (35,7%). hasil uji OR didapatkan risiko OR=1,5 dan OR=2,09 namun keduanya tidak signifikan.

b. Analisis antara intensitas Cahaya , Vitamin D dan MDR-TB

Faktor intensitas cahaya sangat membantu untuk pengaktifan hormon vitamin D, sehingga vitamin D dalam tubuh akan menjadi aktif dan membantu dalam imunitas tubuh untuk membantu makrofag memakan kuman TB . Pada tabel 17 terlihat dari hasil stratifikasi kelompok intensitas cahaya yang tidak memenuhi persyaratan sebagai berikut :

Tabel-17

Analisis Stratifikasi Kelompok intensitas Cahaya Yang Tak Memenuhi Syarat pada Vitamin D terhadap Kejadian MDR-TB

Variabel	Kejadian TB Resisten				OR 95% (LL-UL)
	Kasus		Kontrol		
	n	%	n	%	
Kandungan Vitamin D					
Tak normal (<30 or >74 g/mL)	34	89,5	37	61,7	4,00
Normal (30-74 ng/mL)	4	10,5	23	38,3	1,65-9,45

Sumber : Data Primer

Tabel 17 menunjukkan 89% kandungan vitamin D yang tak normal akan menyebabkan kejadian MDR-TB. Hasil uji odds ratio memperlihatkan pada kelompok responden dengan intensitas cahaya rumahnya buruk dan kandungan vitamin D rendah akan mempunyai resiko 4 kali lipat untuk terjadi MDR-TB dengan hubungan yang signifikan.

c. Analisis antara Vitamin D & Polimorfisme gen VDR, MDR-TB

Analisis kelompok kadar vitamin D yang rendah dengan polimorfisme gen VDR (FOK1, APA1 dan BSM1) terhadap kejadian MDR TB dapat dijelaskan pada tabel 18 .

Tabel-18
Analisis Stratifikasi Kadar vitamin D tak Normal dengan Polimorfisme Gen VDR (FOK1, APA1 dan BSM1) terhadap Kejadian MDR TB

Variabel	Kejadian TB Resisten				OR 95% (LL-UL) P value
	Kasus		Kontrol		
	n	%	n	%	
Polimorfisme APA1 aa dan Aa AA	29	78,4	16	29,1	8,83 (3,33-23,43)
	8	21,6	39	70,9	
Polimorfisme FOK-1 ff dan Ff FF	24	64,9	19	34,5	3,46 (1,45-8,36)
	13	35,1	36	65,5	
Polimorfisme BSM- bb dan Bb BB	37	100	53	96,4	0,58 (0,496-0,700)
	0	0	2	3,6	

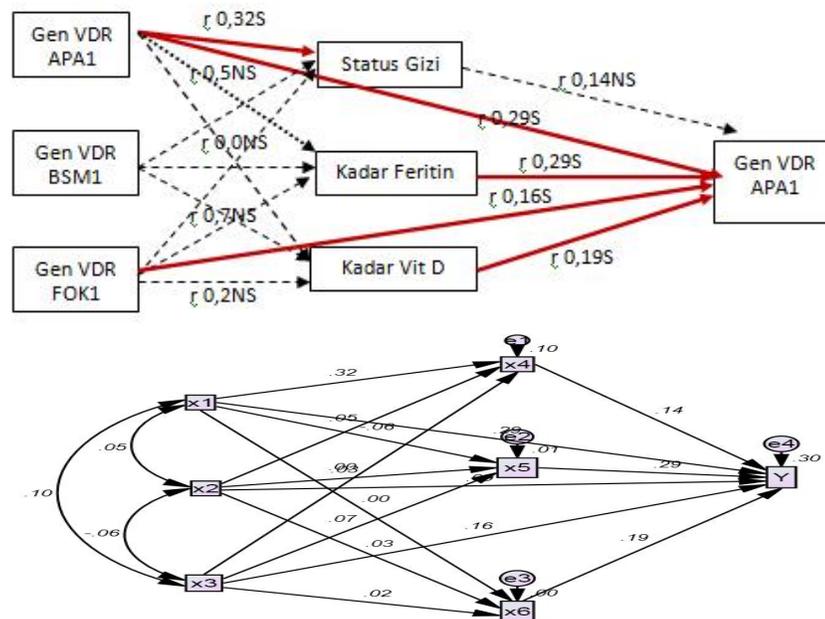
Sumber : Data Primer

Pada table 18 terlihat dari hasil stratifikasi pada responden dengan kategori kandungan vitamin D tidak normal terlihat polimorfisme APA1 dan Polomorfisme FOK1 merupakan faktor risiko untuk MDR-TB(OR=8,83 dan OR= 3,48). dari hasil persentase terlihat ada perbedaan dua kali lipat pada persentase kasus terhadap kontrol. baik pada polimorfisme APA1 maupun Polmorfisme FOK1.

10. Analisis Path

Analisis path merupakan metode untuk menghitung secara struktural (jalur) asosiasi. Path model disajikan dalam bentuk diagram antara variabel independen yang berasosiasi langsung dengan dependen ataupun secara tidak langsung. Path model disajikan dalam bentuk diagram yang dapat menjelaskan sesuai dengan kerangka konsep. dalam path diagram ini akan digambarkan asosiasi antara variabel Status Gizi, kadar feritin, kadar vitamin D dan polimorfisme gen VDR terhadap kejadian MDR-TB.

Analisis path model seperti di tunjukan path diagram model sebagai berikut.



Gambar 11. Path Model Asosiasi antara Variabel Status Gizi, Kadar Feritin, Kadar Vitamin D dan Polimorfisme Gen VDR terhadap MDR-TB

Berdasarkan Analisis jalur pada gambar 11 terlihat Polimorfisme gen VDR APA1 dan FOK1 lebih besar pengaruhnya secara langsung terhadap MDR-TB dibandingkan jika melalui variabel Vitamin D maupun status gizi.

11. Analisis Multivariat

Analisis Multivariat pada penelitian ini bertujuan untuk menganalisis variabel independen mana yang paling berpengaruh terhadap kejadian MDR – TB.

Analisis Multivariat dilakukan dengan metode enter, terhadap variabel yang telah terjaring pada pada analisis bivariat dengan batas $p < 0,25$, Variabel yang terjaring pada analisis multivariat ini ada tujuh variabel yakni; status gizi , kandungan Feritin, kandungan vitamin D, genotif APA-1, genotif FOK-1, riwayat pengobatan dan intensitas cahaya. Variable Lupa minum Obat tetap dimasukkan pada analisis Multivariat, walaupun pada analisis bivariat tidak signifikan, mengingat secara teori variable lupa minum obat penting pengaruhnya terhadap kejadian MDR-TB, sehingga variable yang dianalisis pada analisis Multivariat menjadi delapan variable. Hasil analisis multivariat dapat kita lihat sebagai berikut :

Tabel 19
Analisis Multivariat Kejadian MDR-TB di Kota Makassar

No,	Varabel Penelitian	Koefisien Beta	Sig,	OR
1	Riwayat pengobatan	1.885	.002	6.587
2	Lupa minum obat	.792	.139	2.207
3	Status Gizi	1.093	.125	2.984
4	Kadar Feritin	1.773	.003	5.886
5	Kadar Vitamin D	1.128	.002	3.091
6	Intensitas Cahaya	1.557	.005	4.745
7	Polimorfisme APA1	1.551	.008	4.718
8	Polimorfisme FOK1	1.303	.019	3.680
9	Constant	-37.047	.999	.000

Dari hasil analisis multivariat pada tabel 19 di atas terlihat bahwa dari delapan variabel yang terjaring untuk analisis multivariat, enam variabel signifikan merupakan faktor risiko terhadap kejadian MDR TB (p value $<0,05$), yakni Riwayat Pengobatan (OR=6,587), Kadar Feritin (OR=5,886), Kadar Vitamin D (OR=3,091), Intensitas cahaya (4,745), Polimorfisme APA1 (OR=4,718) dan Polimorfisme FOK1 (OR=3,680).

Jika dilihat besarnya risiko dari ke 6 variabel tersebut, Risiko tertinggi penyebab MDR-TB adalah variabel Riwayat Pengobatan dan selanjutnya variabel Kadar feritin, Intensitas cahaya dan Polimorfisme APA1 artinya ke empat variabel tersebut sangat kuat pengaruhnya terhadap kejadian Multidrug Resisten Tuberkulosis (MDR-TB).

B. Pembahasan

Penelitian ini bertujuan menganalisis secara epidemiologi genetik besar risiko dari Agent, host dan lingkungan serta variasi genetik *Vitamin D Receptor* (VDR) terhadap kejadian MDR-TB. Pembahasan ini akan berdasarkan hasil yang di dapat dari analisi univariat, bivariat dan multivariat.

1. Riwayat Pengobatan terhadap Kejadian MDR-TB

Riwayat pengobatan yang dimaksud dalam penelitian ini adalah informasi yang diberikan oleh responden serta pengecekan pada medical record mengenai pengobatan tuberkulosis yang pernah didapatkan sebelumnya, apakah penderita TB tersebut pernah dan sering berpindah-pindah tempat pengobatan dan mendapatkan paduan obat yang sama atau malah terdaftar menjadi penderita baru.

Hasil penelitian ini menunjukkan 51,2% penderita MDR-TB mempunyai riwayat berganti-ganti tempat pengobatan dan terbukti ada hubungan yang bermakna antara riwayat pengobatan dengan kejadian MDR-TB, Risiko kejadian MDR-TB dengan riwayat pengobatan yang buruk sebesar 4,33 kali lebih besar dibandingkan dengan penderita TB paru yang tidak memiliki riwayat pengobatan sebelumnya. Risiko tersebut diperkuat dengan hasil analisis multivariat yang menunjukkan peningkatan nilai OR menjadi sebesar 6,587 kali.

Jika dilihat analisis stratifikasi (table-8) antara riwayat pengobatan dengan tidak ada PMO maka terlihat ada hubungan yang signifikan jika penderita tidak memiliki PMO sebagai pengawas, maka penderita akan berganti tempat berobat dan akibatnya berpengaruh pada kejadian MDR TB. 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, karena penderita sudah mulai bosan berobat. (Kodim, 2000), hal seperti ini akan menyebabkan penderita berpindah tempat pengobatan sehingga akan menimbulkan terjadinya resistensi obat.

Hasil ini sejalan dengan penelitian Vashakidze, L, dkk (2009) di Georgia yang menyatakan bahwa penderita TB yang memiliki riwayat pengobatan sebelumnya akan mengalami kejadian resisten 4,07 kali (95%CI 2,76-6,01) lebih besar dibandingkan dengan penderita TB yang tidak memiliki riwayat pengobatan sebelumnya. Penelitian yang dilakukan oleh Sei Won Lee, dkk (2009) di Korea juga menunjukkan bahwa riwayat pengobatan merupakan faktor risiko terhadap kejadian MDR-TB dengan risiko 6,12 kali (95% CI 1,53-24,46).

Penelitian lain yang dilakukan Herryanto dkk (2004) di kota Bandung terhadap Penderita TB yang sudah meninggal, memperlihatkan 72,4% pasien pernah berpindah-pindah tempat

pengobatan dengan alasan tidak adanya perubahan sembuh sebesar 78,9% dan 13,2% dikarenakan alasan sakitnya bertambah parah.

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*). Karena masih 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, dan e. Faktor salah duga (*miss-conception*) adanya rumah sakit pendidikan seringkali menjadi momok bagi penderita tuberkulosis yang harus berobat dalam waktu yang lama karena mereka beranggapan bahwa mereka akan dipakai sebagai kelinci percobaan.

Pemberian pengobatan pada penderita yang belum pernah diobati berbeda dengan pengobatan pada penderita yang sudah

pernah diobati sebelumnya, Pemberian obat yang tidak sesuai aturan yang disebabkan oleh penderita sering berpindah-pindah selama pengobatan dan mendapatkan paduan obat yang sama menjadi salah satu faktor penyebab resistensi, Oleh karena itu sebaiknya penderita TB paru tidak berpindah-pindah tempat pengobatan selama menjalani pengobatan dan petugas TB sebaiknya memantau dengan ketat dan memodifikasi monitoring pasien diwilayah kerjanya.

2. Keteraturan Pengobatan terhadap Kejadian MDR-TB

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

Hasil distribusi frekuensi terdapat 73,2% penderita MDR-TB tidak teratur melakukan pengobatan dan secara statistik penderita MDR-TB yang tidak teratur berobat mempunyai risiko 1,41 kali (95%CI 0,618-3,23), dibandingkan dengan kontrol, pada hasil multivariat besar risiko keteraturan pengobatan menjadi 1,27.

Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh G, Sujayanto (2000) yang mengatakan bahwa pengobatan yang tidak teratur bukan hanya tidak menyembuhkan penderita tetapi juga menyebabkan kekebalan terhadap obat.

Menurut PDPI, (2002) pemeriksaan dahak pada bulan kedua atau ketiga serta pada akhir pengobatan sangat penting, yaitu untuk meminimalisir kesalahan pemberian kombinasi OAT, Karena pemberian kombinasi OAT yang salah merupakan salah satu penyebab terjadinya resistensi.

Resistensi juga dapat diakibatkan oleh pemberian obat yang tidak teratur, misalnya hanya dimakan dua atau tiga minggu lalu berhenti, setelah rentang waktu dua bulan berhenti kemudian berpindah dokter dan mendapat obat kembali selama dua atau tiga bulan lalu berhenti lagi, demikian seterusnya hal tersebut dikarenakan adanya 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 panjang daftar obat yang resisten oleh kuman tuberkulosis.

Selain itu ketidakteraturan pengobatan yang disebabkan oleh penggunaan obat kombinasi yang pencampurannya tidak dilakukan secara baik dapat mengganggu bioavailabiliti obat. Penyediaan obat yang tidak reguler oleh pelayanan kesehatan juga merupakan faktor terjadinya ketidakteraturan berobat dari penderita (PDPI, 2006).

Untuk hal tersebut sebaiknya penderita TB paru dapat teratur berobat sesuai dengan waktu yang ditentukan dan petugas atau

tempat pelayanan kesehatan yang bertugas menangani TB dapat selalu menyiapkan OAT sesuai dengan kondisi kebutuhan.

3. Lupa minum obat terhadap Kejadian MDR-TB

Lupa minum obat atau ketidakpatuhan pasien meminum obatnya adalah jika penderita TB lupa minum obat anti tuberkulosis sesuai dengan jumlah obat yang seharusnya diminum.

Keberhasilan pengobatan Tuberkulosis sangat ditentukan oleh kepatuhan penderita meminum OAT. Hal ini diperkuat dengan hasil penelitian Alamsyah yang menemukan bahwa ketidakpatuhan penderita menelan obat secara teratur menyebabkan kasus TB paru yang resisten terhadap INH sebesar 56,2% dan resisten terhadap Rifampisin sebesar 66,7% (Alamsjah, 2002).

Berdasarkan hasil penelitian di lapangan penderita TB paru yang mengalami kejadian resisten lebih banyak yang tidak patuh minum obat yaitu sebanyak 24 orang (58,5%) dibandingkan yang patuh berobat yaitu sebanyak 17 orang (41,5%), Risiko kejadian MDR-TB paru dengan ketidakpatuhan minum obat yaitu 2,09 kali lebih besar dibandingkan dengan penderita TB paru yang patuh minum obat (OR 2,09; 95% CI 0,97-4,49). Dengan demikian dapat dikatakan bahwa kepatuhan minum obat merupakan faktor risiko kejadian TB paru resisten.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Tahitu dan Amiruddin (2004), kepatuhan berobat merupakan faktor risiko kegagalan konversi BTA, dimana responden yang tidak patuh minum

obat mengalami kegagalan konversi sebesar 41,8 kali lebih besar dibanding responden yang patuh minum obat.

Penelitian ini menggambarkan bahwa jumlah kasus kejadian TB paru resisten banyak terdapat pada penderita TB paru yang tidak patuh dalam minum OAT yang telah diberikan. Namun, belum diketahui pasti frekuensi lupa minum obat yang dapat memicu timbulnya resistensi OAT pada penderita TB paru.

Pada kelompok kontrol terdapat sebanyak 33 orang (40,2%) yang tidak patuh minum obat namun tidak pula mengalami kejadian resistensi. Diduga hal ini terjadi karena penderita TB paru yang tidak patuh minum obat tersebut memiliki sistem imunitas yang baik serta tidak memiliki riwayat pengobatan sebelumnya.

Pengobatan TB Paru yang efektif membunuh semua kuman termasuk kuman persister yaitu pengobatan selama 6-8 bulan dalam bentuk kombinasi dari beberapa jenis, dalam jumlah cukup, dan dosis yang tepat (Depkes RI, 2002:38). Penderita TB Paru yang pernah lupa minum obat akan mempengaruhi fase pengobatan yang sedang dijalani. Sehingga obat yang seharusnya diminum selama 6-8 bulan akan mengalami perubahan kombinasi dan kuman *Mycobacterium tuberculosis* tidak dibunuh dengan sempurna. Hal ini memicu kuman *Mycobacterium tuberculosis* menjadi resisten terhadap OAT.

Oleh karena adanya risiko penderita TB paru yang mengalami kejadian resistensi disebabkan karena lupa minum obat maka

sebaiknya pada kemasan obat anti tuberkulosis terdapat waktu minum obat dalam siklus waktu yang telah ditentukan serta sebaiknya terdapat kartu *checklist* minum obat dimana penderita/PMO melakukan *checklist* jika obat anti tuberkulosis telah ditelan. Hal ini diharapkan dapat meminimalisir penderita TB paru untuk lupa minum obat, sehingga kejadian TB paru resisten tidak terjadi.

4. Perilaku Merokok terhadap Kejadian MDR-TB

Perilaku merokok yang dimaksud adalah penderita TB yang memiliki riwayat merokok dan masih merokok sejak pertama kali mengetahui dirinya menderita TB sampai saat penelitian.

Frekuensi kasus penderita MDR-TB 72% berperilaku merokok sedangkan pada kontrol hanya 63%. Hasil uji Odds Ratio didapatkan OR sebesar 1,49. artinya ada factor risiko rokok terhadap kejadian MDR-TB. walaupun pada penelitian ini tidak signifikan (CI 95% 0,53-4,26) hal ini di mungkinkan karena sampel yang kecil dan mencakup hanya yang merokok sampai saat penderita dinyatakan TB.

Adanya Faktor Risiko rokok terhadap kejadian MDR-TB karena dengan racun yang dibawanya, rokok merusak mekanisme pertahanan paru-paru, bulu getar dan alat lain dalam paru-paru yang berfungsi menahan infeksi rusak akibat asap rokok.

Asap rokok meningkatkan tahanan pelan napas (*airway resistance*) akibatnya, pembuluh darah di paru-paru mudah bocor, juga merusak sel pemakan bakteri pengganggu/makrofag dan

menurunkan respon terhadap antigen, sehingga bila benda asing masuk ke dalam paru-paru, sel tidak mampu memfagosit bakteri seperti *Mycobacterium tuberculosis* yang masuk ke dalam tubuh dan tidak ada pendeteksinya.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ruddy M, dkk di Russia, menemukan bahwa perilaku merokok merupakan faktor risiko kejadian resistensi Rifampisin yakni sebesar 3,3 kali (95% CI 1,2-9,2). Namun penelitian tersebut tak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sei Won Lee (2009) di Korea yang menunjukkan bahwa perilaku merokok bukan merupakan faktor risiko kejadian MDR-TB (OR 1,12; 95% CI 0,30-4,12).

Studi pada pekerja perkebunan di California, AS, menemukan hubungan bermakna antara prevalensi reaktivitas tes tuberkulin dan kebiasaan merokok. Pada bekas perokok, hubungan ini lebih kuat daripada mereka yang masih merokok. Data lain menunjukkan hubungan antara kebiasaan merokok dengan tuberkulosis aktif, hasilnya hanya bermakna pada mereka yang telah merokok lebih dari 20 tahun.

Di AS, para perokok yang telah merokok 20 tahun atau lebih ternyata 2,6 kali lebih sering menderita TBC daripada yang tidak merokok. Kebiasaan merokok meningkatkan mortalitas akibat TBC sebesar 2,8 kali.

Dari hasil penelitian disarankan sebaiknya diberikan arahan kepada penderita TB paru yang masih merokok sejak terdagnosis TB paru untuk menghilangkan kebiasaan merokok. Selain itu perlu dilembagakan klinik berhenti merokok di setiap pelayanan kesehatan mengingat besarnya bahaya yang ditimbulkan oleh asap rokok.

5. Status Gizi terhadap Kejadian MDR-TB

Status gizi merupakan suatu keadaan penampakan fisik yang terjadi karena ketidakseimbangan antara metabolisme zat gizi dari pengeluaran oleh individu. Dalam penelitian ini penentuan status gizi penderita MDR-TB menggunakan pengukuran antropometri yaitu IMT (BB/TB^2) yang tercatat dalam kartu riwayat pengobatan pasien yang sebelumnya mendapatkan pengobatan dimana pemberian dosis obat disesuaikan dengan BMI nya.

Frekuensi kasus MDR-TB yang mempunyai status gizi kurang sebanyak 29,3% sedangkan kontrol hanya 9,8% sehingga ada perbedaan yang bermakna antara status gizi pada kasus dan kontrol dengan hasil uji statistik bivariat memperlihatkan ada hubungan antara status gizi yang tak normal dengan kejadian MDR-TB (OR = 3,85 95%CI 1,42-10,33), namun pada uji multivariat status Gizi tidak berhubungan dengan kejadian MDR-TB hal tersebut dikarenakan ada variable lain yakni Kadar feritin dan kadar vitamin D yang merupakan bagian dari status gizi lebih kuat mempengaruhi MDR-TB.

Hasil analisis recall 24 jam menunjukkan tidak terpenuhinya konsumsi makanan dari segi kuantitas. Hasil ini menunjukkan konsumsi makanan penderita MDR-TB. tidak mencukupi kebutuhan yang seharusnya, dengan tak terpenuhinya kecukupan asupan makan yang terstandar maka akan mempengaruhi status gizi penderita MDR-TB..

Konsumsi makanan dari segi kualitas memungkinkan metabolisme makanan berjalan dengan baik dan jika ada gangguan pencernaan maka zat gizi dalam makanan tidak dapat diserap oleh tubuh. Oleh karena itu penderita MDR-TB. membutuhkan energi yang terdiri dari karbohidrat, protein dan lemak yang berasal dari makanan. Selain digunakan tubuh untuk beraktivitas juga untuk kebutuhan lain yang mengatur proses tubuh, pemeliharaan dan mengganti sel yang rusak. Sesuai yang dikemukakan Almatier (2003), bahwa zat gizi dalam tubuh digunakan untuk memberi energi, pertumbuhan, pemeliharaan jaringan dan membentuk proses tubuh.

Hubungan antara gizi dengan risiko kejadian TB Resisten telah dibuktikan dari beberapa penelitian yang telah dilakukan. Penderita TB Resisten sebagian besar mengalami malnutrisi hal ini disebabkan oleh reaktivasi laten atau infeksi TB subklinis sebelumnya yang telah diidentifikasi sebagai faktor risiko penting bagi predisposisi terhadap infeksi intraseluler yang mengarah kematian. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Norwegia oleh Tverdal A (1986) bahwa

dalam penelitian ini dari 1.717 penderita TB Resisten 655 responden dengan kelompok usia > 15-tahun yang diikuti selama 8-19 tahun setelah menjalani pengobatan dan terapi. Risiko relatif TB resisten antara responden dengan kategori IMT kurang lebih dari 5 kali lipat lebih tinggi dibanding kelompok IMT normal.

Hasil penelitian lain yang sejalan dengan penelitian ini didukung oleh penelitian Sibe, 2002. Dari 80 orang penderita TB dengan BTA positif terdapat 57,5% dengan kategori kurus, 17,5% dengan kategori agak kurus dan hanya 25,0% kategori normal. Karyadi, 2000, dalam penelitiannya menunjukkan bahwa penderita TB mengalami IMT dibawah normal ($18,5 \text{ kg/m}^2$) sebesar 66,0%.

Oleh karena itu, disarankan pada penderita TB agar mengatur pola makanannya dengan mengkonsumsi makanan sumber energi, protein, dan lemak sesuai dengan kebutuhannya agar tidak terjadi penurunan status gizi yang sekaligus diikuti dengan upaya-upaya *personal hygiene* untuk mencegah timbulnya penyebaran penyakit infeksi tersebut.

6. Kandungan Feritin terhadap Kejadian MDR-TB

Serum feritin merupakan petunjuk kadar cadangan besi dalam tubuh. Pemeriksaan kadar serum feritin sebagai indikator paling dini menurun pada keadaan bila cadangan besi menurun. Dalam keadaan infeksi kadarnya dipengaruhi, sehingga dapat mengganggu kondisi penderita.

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara kandungan feritin yang tak normal dengan kejadian MDR-TB, dengan besar OR = 4,01

Dengan uji bersama-sama ataupun uji stratifikasi serta uji multivariat variabel feritin menunjukkan hal yang signifikan untuk terjadinya MDR-TB.

Hasil ini sesuai dengan penelitian *Djoko Trihadidi*, Semarang tahun 2010 yang memperlihatkan suplemen besi pada penderita TB akan meningkatkan konversi BTA dahak pada kelompok eksperimen sebesar +100% ($p < 0,05$), terjadi peningkatan IFN- γ pada kelompok eksperimen sebesar +324,84% ($p < 0,05$), dan peningkatan IL-12 pada kelompok eksperimen sebesar +364,42% ($p < 0,05$), serta penurunan MDR-TB pada kelompok eksperimen sebesar -100% ($p < 0,05$).

Penelitian lain di Cina oleh *Kocfa Chung-Delgado* dkk (2011) pada 720 pasien (144 kasus dan 576 kontrol) memperlihatkan anemia berisiko untuk memperberat penderita TB anemia (OR = 2,10; 95%CI: 1,13–3,92).

Adanya signifikansi antara kandungan feritin yang tak normal dengan kejadian MDR TB dikarenakan, feritin merupakan cadangan besi. Apabila zat besi dalam tubuh berkurang maka cadangan akan digunakan. Indikator terjadinya kekurangan zat besi akan terlihat dari jumlah zat besi yang menurun dan kandungan feritin yang tak normal. Mekanismenya dikarenakan zat besi mempengaruhi

hematopoisis secara tidak langsung melalui aktivitas Progenitor Limfosit, IL-3, IL-6, dan IL-11, Efek IL-12 pada hematopoisis antara lain meningkatkan jumlah eritrosit dan fungsi imunitas sel NK, memacu pertumbuhan sel B, dan differensiasi eosinofil pada infeksi TB. Zat besi juga berperan pada fungsi fagosit melalui *Mannose Receptor*, *fragment crystalin factor* dan *Toll-like receptor* sehingga aktivitas membunuh kuman TB lebih tinggi.

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.

Proses terjadinya penurunan ferritin pada penderita penyakit infeksi seperti TB diawali dengan kuman TB melepaskan high iron binding CD4 akan meningkatkan protein dan akan menghasilkan exosilin, dimana exosilin tersebut dengan kuman TB pada dinding sel kuman akan menarik zat besi dari cadangan penyimpanan secara perlahan-lahan dan akan menarik zat besi human transferin dalam serum atau laktoferin, sehingga dengan demikian cadangan besi tersebut yakni ferritin lama kelamaan akan berkurang (AED, 2008)

Hasil penelitian feritin berisiko terhadap kejadian MDR-TB dan dengan uji bersama-sama ataupun uji stratifikasi serta uji multivariat variabel feritin menunjukkan hal yang signifikan untuk terjadinya MDR-TB. Jika dilihat dari cara pemeriksaan feritin lebih mudah dan

biayanya pun lebih murah serta tidak membutuhkan laboratorium yang ketat keamanannya, sehingga feritin mungkin dapat dijadikan indikator penanda awal adanya MDR-TB pada pasien-pasien yang riwayat pengobatannya buruk.

7. Kandungan Vitamin D terhadap kejadian MDR-TB

Vitamin D dikenal fungsinya sebagai *regulator homeostasis* kalsium, mempunyai efek yang kuat dalam meningkatkan absorpsi kalsium dari saluran pencernaan, juga mempunyai efek penting terhadap efek *imonomodulator*.

Vitamin D dalam tubuh melakukan fungsi yang sama dengan antibiotik, dengan Vitamin D, tubuh memiliki kesempatan yang lebih baik untuk memerangi infeksi bakteri tanpa bantuan antibiotik.

Pada penelitian ini frekuensi penderita MDR-TB dengan kandungan vitamin yang rendah sebanyak 90,2%. Hasil uji menunjukan bahwa kandungan vitamin D dalam darah yang rendah akan memberikan risiko 4,190 kali untuk terjadinya MDR-TB. Dengan uji bersama-sama ataupun uji stratifikasi serta uji multivariat variabel, vitamin D menunjukan hal yang signifikan untuk terjadinya MDR-TB, sehingga vitamin D dapat dijadikan indikator penanda adanya MDR-TB.

Hal tersebut sesuai dengan penelitian di Australia, pada imigran Afrika yang menjalani perawatan di rumah sakit Royal Melbourne Hospital sebanyak 78% pasien penderita tuberkulosis mempunyai

tingkat vitamin D yang sangat rendah dan tingkat rendah vitamin D memiliki hubungan dengan infeksi primer dengan *Mycobacterium* (Katherine Gibney, 2007) dari Royal Melbourne Hospital menyatakan bahwa tingkat rendah vitamin D tampaknya memiliki hubungan dengan infeksi primer dengan *Mycobacterium*.

Penelitian serupa yang dilakukan oleh Najeeha Talat, Sharon Perry (2010) di Pakistan dengan metode kohort memperlihatkan bahwa ada hubungan yang signifikan pada pasien dengan kadar vitamin D yang rendah menunjukkan progresivitas kejadian TB yang semakin memburuk.

Terdapat hubungan sebab akibat antara fungsi $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ -VDR dengan imunitas tubuh terhadap infeksi dimana pasien dengan defisiensi vitamin D sering mengalami infeksi berulang dan menjadi berat, contohnya pada pasien rickets dan kelemahan sistem imun pada pasien gagal ginjal kronik yang mengalami defisiensi vitamin D.

Perubahan pada fungsi VDR sebagai hasil dari ekspresi alel VDR tertentu, berefek pada diterima atau tidaknya mikobakteria atau infeksi virus, $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ juga berfungsi sebagai asupan bagi vaksin, mekanismenya adalah $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ menginduksi p21 dan C/EBP β yang dapat memediasi peningkatan fungsi imun makrofag-monosit. Seperti yang sudah disebutkan sebelumnya, $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ menginduksi p21 yang berperan secara langsung pada proses diferensiasi monosit menjadi makrofag matang, C/EBP β adalah faktor transkripsi yang penting bagi makrofag yang berfungsi sebagai

antibakteria, antivirus, dan antitumor, dan penting juga dalam sintesis IL-12, sebuah sitokin yang memediasi potensi fungsi Th1. Faktanya, kelemahan berat dari semua makrofag ini terjadi pada tikus yang tidak memiliki C/EBP β , 1,25(OH) $_2$ D menginduksi ekspresi C/EBP β di sel makrofag yang berkontribusi pada peningkatan diferensiasi monosit menjadi makrofag yang dimediasi oleh 1,25(OH) $_2$ D, fungsi imun, dan kemampuan tubuh melawan bakteri dan pertumbuhan sel tumor.

8. Suhu rumah terhadap kejadian MDR-TB

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 termasuk infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

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.

Berdasarkan hasil penderita TB paru yang mengalami kejadian MDR lebih banyak yang tinggal di rumah dengan suhu ruangan yang tidak memenuhi syarat yaitu sebanyak 25 orang (61,0%). Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara suhu rumah dengan kejadian TB paru resisten (OR 1,81; 95% CI 0,848-3,88). Dengan demikian dapat dikatakan bahwa suhu rumah bukan merupakan faktor risiko terhadap kejadian TB paru resisten. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Nurhidayah (2007) yang dilakukan pada penderita TB paru pada anak di Sumedang dimana hasilnya suhu rumah tidak berhubungan dengan kejadian TB paru. Penelitian lain yang dilakukan oleh Warno di Banjarnegara menunjukkan uji statistik pada suhu ruangan diperoleh nilai $\chi^2=0,823$ dan $p \text{ value}=0,364$ ($p>0,05$). Berarti tidak ada hubungan antara suhu ruangan dengan dengan kejadian tuberkulosis paru.

Walaupun pada hasil penelitian ini tidak ada hubungan yang bermakna antara suhu rumah dengan kejadian TB paru resisten tetapi suhu memiliki peran dalam perkembangan kuman TB terutama suhu 31-37°C. Oleh karena itu, penderita TB perlu memperhatikan suhu rumahnya dengan cara memperbaiki konstruksi rumah termasuk atap rumah dan sistem ventilasi udara agar mengurangi suhu yang tinggi karena jika terlalu panas akan

menyebabkan tubuh penderita mudah terinfeksi kembali oleh kuman. *Mycobacterium tuberculosis*.

9. Kelembaban Rumah terhadap Kejadian MDR-TB

Kuman tuberkulosis dapat hidup baik pada lingkungan yang lembab (Depkes RI, 2002). Selain itu karena air membentuk lebih dari 80% volume sel bakteri dan merupakan hal yang esensial untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel bakteri, maka kuman TB dapat bertahan hidup pada tempat sejuk, lembab dan gelap tanpa sinar matahari sampai bertahun-tahun lamanya Atmosukarto, (2000); Gould dan Brooker, (2003) dalam Nurhidayah, dkk, (2007). Semakin lembab suatu rumah maka media perkembangbiakan kuman TB semakin baik yang dapat menyebabkan semakin parahnya penyakit TB Paru yang diderita.

Berdasarkan hasil penelitian penderita TB paru yang mengalami kejadian resisten lebih banyak yang tinggal di rumah dengan kelembaban ruangan yang tidak memenuhi syarat yaitu sebanyak 33 orang (80,5%). Begitupun dengan kelompok kontrol kebanyakan penderita TB paru tinggal di rumah yang kelembaban udaranya tidak memenuhi syarat yaitu sebanyak 48 orang (58,5%). Hasil analisis dari penelitian ini menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara kelembaban rumah dengan kejadian TB Paru resisten (OR 2,993; 95% CI 1,202-7,105).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Mulyadi (2003) dalam Suarni (2009) di Kota Bogor yang 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. Namun penelitian ini tak sejalan dengan penelitian Warno (2004) yang menunjukkan tidak ada hubungan antara kelembaban dengan kejadian tuberkulosis paru p value = 0,208 ($p > 0,05$).

Kelembaban memiliki peran terhadap perkembangbiakan kuman TB. Oleh karena itu penderita TB dan keluarganya perlu mendapatkan penyuluhan tentang pentingnya memperhatikan kelembaban rumah dengan cara memanfaatkan sistem ventilasi udara dengan baik, mencegah lantai yang lembab melalui pemanfaatan tikar atau ambal, memperbaiki dinding tembok yang tak bersemen, dan mengganti dinding yang terbuat dari seng atau jerami agar dapat mengurangi tingkat kelembaban yang terdapat dalam rumah guna menekan perkembangan kuman TB. Selain itu, sebaiknya keluarga penderita TB pandai dalam menempatkan keluarganya yang menderita TB paru di ruangan rumah yang baik sistem ventilasi dan pencahayaannya.

10. Intensitas Cahaya terhadap Kejadian MDR-TB

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).

Pentingnya intensitas cahaya matahari di dalam rumah penderita TB dikarenakan akan membantu pengaktifan vitamin D karena vitamin D sendiri sebenarnya bukan merupakan bahan aktif yang dapat menimbulkan efek membunuh kuman. Vitamin D harus diubah melalui serangkaian reaksi didalam hati dan ginjal menjadi bahan akhir aktif, yakni *1,25-dihidroksikolekalsiferol*, yang juga disebut *1,25-(OH)₂-D₃*. Sehingga dengan bantuan pajanan sinar matahari ke kulit dengan panjang gelombang matahari sebesar 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. Jika vitamin D tersebut sudah aktif maka vitamin D Reseptor (VDR) akan berperan dalam tubuh sebagai efek imonomodulator. Selain yang akan mengaktifkan sel imun termasuk sel dendritik, monosit, sel T, makrofag dan sebagainya untuk membunuh bakteri tuberkulosis.

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.

Pada penelitian ini secara umum penderita MDR-TB paru memiliki intensitas pencahayaan rumah yang kurang. Terdapat sebanyak 38 orang (92,7%) responden MDR-TB yang pencahayaan rumahnya tidak memenuhi syarat, dan 73,2% pada kelompok kontrol. Hasil penelitian ini menunjukkan baik pada anaisi Bivariat maupun multivariate menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara pencahayaan rumah dengan kejadian TB paru resisten (OR 4,644 95% CI 1,30-16,58).. Hasil analisis stratifikasi juga memperlihatkan ada hubungan yang signifikan jika intensitas cahaya kurang untuk terjadinya vitamin D yang tidak normal. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pencahayaan rumah merupakan faktor risiko terhadap kejadian MDR-TB

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Atmosukarto dan Soeswati (2000) yang membuktikan bahwa rumah dengan pencahayaan yang kurang baik mempunyai resiko menderita tuberkulosis 3-7 kali dibandingkan dengan rumah yang pencahayaan baik. Begitupun dengan penelitian Pertiwi (2004) di Jakarta Timur dalam Adnani (2006) menunjukkan juga bahwa penghuni rumah yang pencahayaannya tidak memenuhi syarat akan 2,5 kali terkena

TB paru dibanding penghuni yang pencahayaan rumahnya memenuhi persyaratan.

Adapun kelemahan dalam penelitian ini adalah waktu pengukuran yang berbeda untuk setiap rumah mengakibatkan hasil yang berbeda-beda pula karena pengukuran di mulai pagi hingga sore hari dan frekuensi pengukurannya pun di kurangi dengan mengukur sebanyak 3 kali saja yaitu depan, tengah dan belakang rumah dimana seharusnya di ukur di setiap titik rumah setiap ukuran luas (90 x 90) cm². Hal ini bertujuan untuk menghilangkan rasa kejenuhan penderita TB. Begitupun kondisi cuaca dimana terjadi perbedaan yang besar antara pengukuran terik matahari dengan cuaca mendung.

Beberapa hasil penelitian membuktikan ada hubungan yang bermakna antara pencahayaan rumah dengan kejadian TB paru resisten. Oleh karena itu penderita TB paru dan keluarganya harus diberi penyuluhan tentang pentingnya memiliki ventilasi udara yang cukup, membuka jendela setiap harinya dan memanfaatkan cahaya matahari dengan baik karena kuman TB akan mati bila terkena cahaya matahari. Selain itu imun tubuhpun akan meningkatkan kembali pengaktifan vitamin D.

11. Polimorfisme Gen VDR Pada Kejadian MDR-TB

Polimorfisme merupakan variasi urutan DNA yang menimbulkan keragaman genetik dalam *gene pool* suatu populasi. Urutan asam

amino pada protein ditentukan oleh informasi yang terdapat dalam gen yang disusun oleh DNA. Gen yang memiliki urutan-urutan yang berbeda dianggap polimorfik. Bentuk gen yang berbeda ini disebut dengan istilah alel. Polimorfisme terbentuk melalui proses mutasi yang dapat terjadi karena adanya substitusi, delesi atau insersi pada urutan polinukleotida. Polimorfisme mempunyai pengaruh yang netral pada fungsi biologis. Namun dalam beberapa kondisi dapat saja menyebabkan suatu gangguan fungsi biologis. Hal ini terjadi karena terdapat perubahan susunan DNA yang mengkode protein. Polimorfisme dapat juga ditemukan pada area DNA yang tidak mengkode protein, (Hardy,2009).

Hasil penelitian memperlihatkan ada hubungan yang bermakna antara kejadian MDR-TB dengan frekuensi genotip APA-1 dan FOK-1 ($p=0,001$ dan $p=0,042$), Sedangkan pada frekuensi alel polimorfisme ada risiko 2,51 kali untuk terjadinya MDR-TB pada alel APA-1 dan risiko 1,662 kali jika mempunyai alel FOK-1.

Hasil analisis jalur memperlihatkan Polimorfisme gen VDR APA1 dan FOK1 lebih besar pengaruhnya secara langsung terhadap MDR-TB dibandingkan jika melalui variabel Vitamin D maupun status gizi. artinya polimorfisme gen VDR APA1 dan FOK1 dapat secara independen mempengaruhi terjadinya MDR-TB .

Semakin berkembangnya pengetahuan mengenai biologi molekular, peran polimorfisme bermanfaat dalam mendiagnosis dan terapi suatu penyakit. Dalam populasi manusia, dijumpai perbedaan

polimorfisme dalam urutan DNA yang diwariskan dalam jumlah yang besar dan hal ini berkaitan dengan suatu penyakit, Polimorfisme varian genotip dari receptor Vitamin D (RVD) telah dianggap penting hubungannya dengan kerentanan dan resistensi terhadap TB paru, Beberapa polimorfisme gen RVD telah diidentifikasi, yaitu FokI pada ekson II, TaqI pada ekson IX, BsmI dan ApaI terletak diintron antara exon VII dan IX (Selvaraj, P, 2004 dan Lewis SJ, 2005).

Penelitian pada orang dewasa yang dilakukan oleh Zmuda dkk, (2000) didapatkan bahwa frekuensi genotip ff adalah 4% pada orang Amerika Afrika serta 13–18% pada orang Asia dan Kaukasia. Genotip bb BsmI adalah 2% pada orang Asia, 5% pada orang Amerika Afrika, dan 17% pada orang Kaukasia. Frekuensi genotip AA ApaI adalah 9% pada orang Asia, 28% orang Kaukasia, dan 44% pada orang Amerika Afrika. Sedangkan frekuensi genotip TaqI pada populasi ini sama dengan frekuensi genotip BsmI. Hal ini menunjukkan bahwa varian genotip polimorfisme gen RVD dipengaruhi oleh suku bangsa dan geografi.

Polimorfisme FokI gen RVD terjadi pada ekson, area DNA yang mengkode protein, sehingga terjadi perubahan pada susunan DNA dan perubahan tersebut menghasilkan asam amino yang berbeda. Pada *synonymous polymorphism* tidak terjadi perubahan asam amino. Tipe polimorfisme ini disebut dengan istilah *silent mutation* (Pearson, 2006).

Polimorfisme BsmI dan ApaI gen RVD terletak di intron, area DNA yang tidak mengkode protein, polimorfisme ini dianggap netral karena tidak mempengaruhi suatu fungsi protein, akan tetapi mempengaruhi proses splicing atau kendali transkripsi, Polimorfisme TaqI gen RVD terjadi pada ekson akan tetapi tidak mengubah hasil akhir urutan asam amino (*silent mutation*).

C. Keterbatasan Penelitian

Hal-hal yang memungkinkan menjadi kelemahan dan keterbatasan pada penelitian ini dalam memperoleh hasil yang lebih tepat dan akurat, antara lain:

1. Pencatatan alamat pada kartu pengobatan yang tidak jelas dan tidak lengkap dan adapula yang tidak sesuai dengan alamat asli penderita TB paru di lapangan, sehingga menyulitkan dalam pencarian rumah penderita TB paru untuk pengambilan sampel darah dan pengukuran kondisi lingkungan rumah penderita.
2. Kemungkinan terjadi bias ingatan pada responden mengenai variabel lupa minum obat. Sulit untuk memvalidasi data karena responden tidak mempunyai bukti khusus menelan obat. Begitu pula dengan variabel asupan zat gizi dan frekuensi konsumsi jenis makanan.
3. Masalah alat ukur pencahayaan (Luxmeter) yang dikurangi frekuensi pengukurannya menjadi 3 kali saja karena berkaitan dengan etis di rumah penderita TB.

4. Faktor keadaan cuaca yang berpengaruh terhadap pengukuran suhu, pencahayaan dan kelembaban.
5. Tidak dilakukan matching antara kasus dan kontrol dikarenakan sulitnya mendapatkan kasus yang serupa dengan kontrol dilapangan.
6. Tidak dilakuan control pemeriksaan CPR dan AGP pada pengukuran kadar feritin.

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian beberapa faktor risiko kejadian TB paru resistensi di Kota Makassar, maka dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Kejadian MDR-TB terbanyak pada kelompok umur 25-44 tahun, jenis kelamin laki-laki 64,2%, suku Makasar (56,9%) dan pekerjaan buruh (22,0%).
2. Riwayat Pengobatan yang berpindah dan berganti obat merupakan faktor Risiko yang signifikan terhadap kejadian MDR-TB (OR=6,587)
3. Kadar feritin yang tidak normal merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian MDR-TB (OR= 5,886)
4. Kadar Vitamin D yang rendah merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian MDR-TB (OR= 3,091)
5. Intensitas cahaya yang masuk kedalam rumah penderita merupakan faktor Risiko yang signifikan terhadap kejadian MDR-TB (OR=4,745)
6. Polimorfisme gen VDR APA1 dan gen VDR FOK1 merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap kejadian MDR-TB (OR=4,718) dan (OR=3,680)
7. Variasi gen VDR APA1 terbanyak pada genotif **Aa** sebesar 63,4% sedangkan gen VDR FOK1 genotif terbanyak pada **Ff** sebesar 53,7%

B. Saran

1. Karena banyaknya penderita TB yang berpindah-pindah pengobatan dan sulitnya terlacak maka untuk institusi pelayanan kesehatan sebaiknya memperkuat data base pasien dengan mencatat alamat serta nomor telepon pasien dengan lengkap sesuai dengan kartu tanda penduduk dengan alamat penderita TB dan menggunakan catatan minum obat terdiri dari tanggal/hari dan jam minum obat pada pembungkus obat yg sekaligus dijadikan sebagai bahan konseling penyuluhan.
2. Deteksi adanya Polimorfisme gen reseptor vitamin D dapat digunakan dalam terapi preventif terhadap MDR-TB
3. Perlunya pertimbangan program dalam penurunan kasus MDR-TB dengan cara meningkatkan perilaku penderita untuk memanfaatkan sinar matahari dan perlunya suplemen Vitamin D karena dengan kadar vitamin D yang baik maka akan meningkatkan imununitas tubuh, sehingga daya kerja kuman untuk mereplikasi menjadi resisten akan berkurang.
4. Bagi Penelitian selanjutnya perlunya peningkatan jumlah kasus dan melakukan matching serta melakukan pengontrolan terhadap pemeriksaan CPR dan AGP dan meneliti variable sosial lain seperti kontak serumah.