

**SKRIPSI**  
**DESEMBER 2022**

**FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN  
DENGAN KEJADIAN TUBERKULOSIS  
RESISTEN OBAT DI RUMAH SAKIT  
LABUANG BAJI MAKASSAR TAHUN 2021**



**Disusun oleh:**

**Izzah Fauziah Irfan**

**C011191208**

**Pembimbing:**

**Dr. dr. Irawaty Djaharuddin Sp.P(K), FISR**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**202**

**FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN  
TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT DI RUMAH SAKIT LABUANG BAJI**

**MAKASSAR TAHUN 2021**



Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin

Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat

Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

Izzah Fauziah Irfan

C011191208

Dosen Pembimbing:

Dr. dr. Irawaty Djaharuddin Sp.P(K), FISR

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2022

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil di Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN  
TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT DI RUMAH SAKIT LABUANG BAJI  
MAKASSAR TAHUN 2021”**

Hari/tanggal : Kamis, 22 Desember 2022

Waktu : 07.30 WITA

Tempat : Departemen Pulmonologi dan Ilmu  
Kedokteran Respirasi Rumah Sakit  
Pendidikan Universitas Hasanuddin

Makassar, 22 Desember 2022

Pembimbing



**Dr. dr. Irawaty Djaharuddin Sp.P(K), FISR**

**NIP. 197206 172018 6 001**



**DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR 2022**

**TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK**

**Judul Skripsi :**

**“FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN  
TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT DI RUMAH SAKIT LABUANG BAJI  
MAKASSAR TAHUN 2021”**

**Makassar, 22 Desember 2022**

**Pembimbing**



**Dr. dr. Irawaty Djaharuddin Sp.P(K), FISR**

**NIP. 197206 172018 6 001**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**SKRIPSI**

**“FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN  
TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT DI RUMAH SAKIT LABUANG BAJI  
MAKASSAR TAHUN 2021”**


Disusun dan Diajukan Oleh

Izzah Fauziah Irfan

C011191208

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	Dr. dr. Irawaty Djaharuddin Sp.P(K), FISR	Pembimbing	
2	Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K)	Penguji 1	
3	dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K)	Penguji 2	

Mengetahui

Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas  
Kedokteran Universitas Hasanuddin



dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK(K)

NIP. 196700821 199903 1 001



dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M

NIP. 19810118 200912 2 003




## HALAMAN PENGESAHAN


Skripsi ini diajukan oleh


Nama : Izzah Fauziah Irfan  
NIM : C011191208  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Dokter Umum  
Judul Skripsi : Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian  
Tuberkulosis Resisten Obat di Rumah Sakit Labuang Baji  
Makassar Tahun 2021

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

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. dr. Irawaty Djaharuddin Sp.P(K), FISR (  )

Penguji 1 : Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K) (  )

Penguji 2 : dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K) (  )

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 22 Desember 2022

## HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Izzah Fauziah Irfan  
NIM : C011191208  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar,

Yang menyatakan,



**Izzah Fauziah Irfan**

**NIM C011191208**

## **KATA PENGANTAR**

Syukur Alhamdulillah saya panjatkan kepada Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penelitian ini dapat saya selesaikan. Penelitian ini dibuat sebagai salah satu tugas akhir pada program S1 di Jurusan Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Angkatan 2019.

Penelitian ini dapat diselesaikan dengan adanya dukungan dan bantuan dari banyak pihak. Untuk itu, saya menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.GK, Sp.PD(K-GH) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian ini.

Saya juga mengucapkan terima kasih kepada Dr.dr. Irawaty Djaharuddin Sp.P(K), FISR selaku dosen pembimbing skripsi saya yang telah banyak memberikan banyak bimbingan dan masukan terkait penelitian ini, juga telah memberikan saran dan pendapat terkait perbaikan penelitian skripsi saya.

Tak lupa pula saya ucapkan terima kasih saya kepada kedua orang tua saya yang turut memberikan masukan, motivasi, semangat dan bantuan untuk saya dalam menyelesaikan penelitian ini. Dan juga kepada sahabat-sahabat saya yang senantiasa memberikan saya dorongan dan semangat untuk tugas ini, saya mengucapkan terima kasih banyak.

Penulis menyadari sebagai mahasiswa yang sedang dalam proses pembelajaran sehingga dalam penulisan tugas ini terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik agar saya dapat



memperbaiki penelitian skripsi ini sehingga dapat memberikan manfaat bagi pendidikan dan penerapan di lapangan serta bisa dikembangkan lagi lebih lanjut.

Makassar, 17 December 2022

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and curves, positioned above the name 'Peneliti'.

Peneliti

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK.....	v
HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
ABSTRAK .....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang Permasalahan .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
1.4.1 Bagi Masyarakat .....	5
1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan Kesehatan.....	5
1.4.3 Bagi Peneliti .....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1. Tuberkulosis .....	6

2.1.1. Definisi Tuberkulosis.....	6
2.1.2. Epidemiologi Tuberkulosis .....	6
2.1.3. Fakto Risiko Infeksi Tuberkulosis .....	6
2.1.3.1. Riwayat Kontak TB.....	7
2.1.3.2. Daerah Endemis.....	7
2.1.3.3. Kemiskinan.....	8
2.1.3.4. Daerah tempat penampungan .....	8
2.1.4. Faktor Risiko Sakit Tuberkulosis .....	8
2.1.4.1. Usia.....	9
2.1.4.2. Infeksi Baru .....	9
2.1.4.3. Malnutrisi dan Imunokompromais .....	9
2.1.5. Patogenesis Tuberkulosis .....	10
2.1.6. Diagnosis Tuberkulosis .....	11
2.1.7. Klasifikasi Tuberkulosis .....	13
2.1.8. Tatalaksana Tuberkulosis .....	16
2.2. Tuberkulosis Resisten Obat .....	17
2.2.1. Definisi Tuberkulosis Resisten Obat.....	17
2.2.2. Kategori Tuberkulosis Resisten Obat.....	18
2.2.3. Faktor Risiko Tuberkulosis Resisten Obat.....	18
2.2.3.1. Umur .....	18
2.2.3.2. Jenis Kelamin.....	19
2.2.3.3. Riwayat Pengobatan TB sebelumnya .....	19
2.2.3.4. Status Gizi .....	20
2.2.3.5. Penyakit Penyerta.....	20



2.2.3.6. Riwayat Merokok.....	21
2.2.4. Etiologi Tuberkulosis Resisten Obat.....	21
2.2.5. Diagnosis Tuberkulosis Resisten Obat.....	22
2.2.6. Tatalaksana Tuberkulosis Resisten Obat .....	26
2.3. Kerangka Teori .....	29
2.4. Kerangka Konsep.....	30
2.5. Hipotesis Penelitian .....	30
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>32</b>
3.1. Tipe dan Desain Penelitian .....	32
3.2. Waktu dan Lokasi Penelitian .....	32
3.3. Variabel Penelitian.....	32
3.4. Definisi Operasional .....	33
3.5. Populasi dan Sampel.....	37
3.6. Manajemen Data.....	38
3.7. Alur Penelitian .....	39
3.8. Etika Penelitian.....	40
<b>BAB 4. JADWAL DAN ANGGARAN PENELITIAN .....</b>	<b>41</b>
4.1. Jadwal Penelitian .....	41
4.2. Anggaran Penelitian.....	41
<b>BAB 5. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>42</b>
5.1 Deskripsi Umum.....	42
5.2 Hasil Analisis Univariat.....	42
5.3 Hasil Analisis Bivariat.....	45
5.3.1 Hubungan Jenis Kelamin dengan Klasifikasi TB-RO.....	45

5.3.2 Hubungan Usia dengan Klasifikasi TB-RO .....	46
5.3.3 Hubungan Riwayat Pengobatan dengan Klasifikasi TB-RO.	47
5.3.4 Hubungan Penyakit Penyerta dengan Klasifikasi TB-RO.....	49
5.3.5 Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Klasifikasi TB-RO	50
<b>BAB 6. PEMBAHASAN .....</b>	<b>52</b>
6.1 Analisis Univariat dan Bivariat .....	52
6.1.1 Jenis Kelamin.....	52
6.1.2 Usia.....	53
6.1.3 Riwayat Pengobatan .....	54
6.1.4 Penyakit Penyerta .....	56
6.1.5 Indeks Massa Tubuh.....	57
6.2 Keterbatasan Penelitian .....	58
<b>BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>59</b>
7.1 Kesimpulan.....	59
7.2 Saran .....	59
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>61</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>67</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.6 Alur Diagnosis Tuberkulosis.....	13
Gambar 2.2.5 Alur Diagnosis Tuberkulosis Resisten Obat .....	24
Gambar 2.2.6.1 Jenis Obat dan Durasi Pengobatan Jangka Pendek .....	26
Gambar 2.2.6.2 Pengelompokan obat untuk kasus TB-RR dan TB-MDR ....	27



## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Jadwal Penelitian.....	41
Tabel 4.2 Anggaran Penelitian.....	41
Tabel 5.2 Distribusi pasien TB-RO di Rumah Sakit Labuang Baji Makassar	43
Tabel 5.3.1 Hubungan Jenis Kelamin dengan Klasifikasi TB-RO .....	45
Tabel 5.3.2 Hubungan Usia dengan Klasifikasi TB-RO.....	46
Tabel 5.3.3 Hubungan Riwayat Pengobatan dengan Klasifikasi TB-RO .....	47
Tabel 5.3.4.1 Hubungan Penyakit Penyerta dengan Klasifikasi TB-RO .....	48
Tabel 5.3.4.2 Hubungan Rincian Penyakit Penyerta dengan TB-RO .....	49
Tabel 5.3.5 Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Klasifikasi TB-RO.....	50

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Permohonan Izin Penelitian .....	67
Lampiran 2 Surat Pengantar untuk Mendapatkan Rekomendasi Etik .....	68
Lampiran 3 Rekomendasi Persetujuan Etik .....	69
Lampiran 4 Surat Izin Penelitian Dinas Penanaman Modal .....	70
Lampiran 5 Data Penelitian.....	72
Lampiran 6 Hasil Analisis Data SPSS .....	74
Lampiran 7 Biodata Peneliti.....	79

**Izzah Fauziah Irfan**

**Dr. dr. Irawaty Djaharuddin Sp.P (K), FISIR**

**FAKTOR – FAKTOR YANG MEMENGARUHI KEJADIAN  
TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT DI RUMAH SAKIT LABUANG BAJI  
MAKASSAR TAHUN 2021**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Tuberkulosis Resisten Obat (TB-RO) adalah kasus TB yang resisten terhadap terapi obat anti tuberkulosis (OAT) lini pertama. TB-RO menjadi beban yang berat bagi sistem perawatan kesehatan karena dikaitkan dengan angka kegagalan terapi dan tingkat kematian kasus yang lebih tinggi. Mengidentifikasi faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan TB-RO memiliki manfaat penting untuk membantu memandu pengobatan, menyusun strategi *follow-up* pada populasi yang berisiko dan utamanya memodifikasi faktor-faktor risiko. Berdasarkan beberapa studi pada TB-RO, ditemukan inkonsistensi terkait faktor-faktor yang memengaruhi kejadian TB-RO di tiap regio berbeda, sehingga identifikasi faktor risiko harus dilakukan secara regional agar dapat mengembangkan strategi paling efektif dalam upaya mengontrol TB-RO

**Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian Tuberkulosis Resisten Obat di Rumah Sakit Labuang Baji Makassar Periode Januari 2021 - Desember 2021

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan pendekatan *cross-sectional*. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *total sampling* dengan data sampel penelitian berupa data sekunder yang diambil dari rekam medik pasien Tuberkulosis Resisten Obat di Rumah Sakit Labuang Baji Makassar tahun 2021 yang sesuai kriteria inklusi.

**Hasil :** Terdapat 77 sampel penelitian pasien TB-RO, diantaranya terdapat 46 pasien dengan *Rifampicin Resistant/RR* (59.7%), 20 pasien *Multi Drug Resistant/MDR* (26%) dan 11 pasien *pre-extensive drug resistant/pre-XDR* (14.3%). Pasien RR, MDR dan pre-XDR dengan jenis kelamin laki-laki berturut-turut sebanyak 65.2%, 80% dan 63.6%. Pasien RR, MDR dan pre-XDR dengan kategori usia  $\leq 45$  tahun berturut-turut sebanyak 65.2%, 65% dan 54.5%. Pasien RR, MDR dan pre-XDR dengan riwayat pengobatan TB sebelumnya berturut-turut sebanyak 43.5%, 90% dan 63.6%. Pasien RR, MDR dan pre-XDR yang memiliki penyakit penyerta berturut-turut sebanyak 15.2%, 45% dan 18.2%. Pasien RR, MDR dan pre-XDR yang memiliki indeks massa tubuh kategori gizi kurang berturut-turut sebanyak 64.1%, 68.4% dan 64.7%. Pada analisis uji *chi-square* didapatkan hubungan yang signifikan antara riwayat pengobatan TB sebelumnya dengan klasifikasi TB-RO dengan nilai ( $p = 0.002$ ) sedangkan untuk jenis kelamin, kategori usia, penyakit penyerta dan indeks massa tubuh tidak didapatkan hubungan yang bermakna

**Kesimpulan :** Terdapat hubungan yang signifikan antara riwayat pengobatan TB sebelumnya dengan klasifikasi TB-RO di RS Labuang Baji Makassar Tahun 2021

**Kata Kunci :** Tuberkulosis Resisten Obat, Jenis Kelamin, Usia, Riwayat Pengobatan TB Sebelumnya, Penyakit Penyerta, Indeks Massa Tubuh



**Izzah Fauziah Irfan**

**Dr. dr. Irawaty Djaharuddin Sp.P (K), FISR**

**FACTORS ASSOCIATED WITH THE INCIDENCE OF DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN LABUANG BAJI HOSPITAL, MAKASSAR, 2021**

### ABSTRACT

**Background:** Drug Resistant Tuberculosis (DR-TB) is a TB case that is resistant to first-line anti-tuberculosis drug therapy (OAT). DR-TB poses a heavy burden to the health care system because it is associated with higher rates of treatment failure and case fatality rates. Identifying risk factors associated with DR-TB has important benefits to help guide treatment, develop follow-up strategies in at-risk populations and especially modify risk factors. Based on several studies on DR-TB, inconsistencies were found regarding the factors that influence the incidence of TB-RO in different regions, so identification of risk factors must be carried out regionally in order to develop the most effective strategy in efforts to control DR-RO

**Purpose:** This study aims to determine the factors associated with the incidence of Drug Resistant Tuberculosis at Labuang Baji Hospital Makassar for the period January 2021 - December 2021

**Methods:** This research is an analytic observational study using a cross sectional approach. The sampling technique used the total sampling method with the research sample data in the form of secondary data taken from the medical records of Drug-Resistant Tuberculosis patients at Labuang Baji Hospital Makassar in 2021 which fit the inclusion criteria.

**Results:** There were 77 samples of DR-TB patients, 46 of them were Rifampicin Resistant/RR (59.7%), 20 were Multi Drug Resistant/MDR (26%) and 11 were pre-extensive drug resistant/pre-XDR (14.3). RR, MDR and pre-XDR patients with male sex were 65.2%, 80% and 63.6%, respectively. RR, MDR and pre-XDR patients with age category  $\leq 45$  years were 65.2%, 65% and 54.5%, respectively. RR, MDR and pre-XDR patients with a history of previous TB treatment were 43.5%, 90% and 63.6%, respectively. RR, MDR and pre-XDR patients who had comorbidities were 15.2%, 45% and 18.2%, respectively. RR, MDR and pre-XDR patients who had a body mass index in the undernourished category were 64.1%, 68.4% and 64.7%, respectively. In the analysis of the chi-square test, there was a significant relationship between history of previous TB treatment and DR-TB classification with a value ( $p = 0.002$ ), while for gender, age category, comorbidities and body mass index, there was no significant relationship.

**Conclusion:** There is a significant relationship between a history of previous TB treatment and the classification of drug-resistant tuberculosis at Labuang Baji Hospital Makassar in 2021

**Keywords:** Drug-resistant Tuberculosis, Gender, Age, History of Previous TB Treatment, Co-morbidities, Body Mass Index

## **BAB 1. PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang Permasalahan**

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh penyebaran basil *Mycobacterium tuberculosis* melalui udara yang keluar dari saluran pernafasan pasien penderita TB. Secara global, diperkirakan 10 juta orang menderita TB setiap tahunnya dengan jumlah kematian sebanyak 1.5 juta kasus. Asia Tenggara merupakan wilayah dengan prevalensi TB terbanyak di dunia, dengan persentase 44%. Indonesia sendiri berada pada urutan ke-2 sebagai negara dengan TB terbanyak di dunia dengan prevalensi 8%. (Birk et al., 2017; World Health Organization, 2020)

Pandemi Covid-19 yang menggemparkan dunia cukup banyak memengaruhi pelayanan TB di fasilitas kesehatan dan beban penyakit TB. Pengaruh utama yang sangat mencolok secara global adalah penurunan dalam jumlah besar kasus TB yang terdiagnosis dari berkisar 7.1 juta di tahun 2019 menjadi 5.8 juta pada tahun 2020. Pemberitahuan kasus TB secara relatif menurun sebesar 21% pada tahun 2020 dibandingkan pada tahun 2019, dan negara teratas dengan penurunan pemberitahuan kasus TB diduduki oleh Indonesia dengan penurunan sebesar 42% (WHO, 2021).

Covid-19 membuat program pengendalian TB yang dirancang oleh WHO berada di luar jalur, sehingga target yang disusun tidak dapat dicapai secara maksimal pada tahun 2020. Tingkat kejadian TB yang menurun dengan lambat, jumlah angka kematian kasus TB yang meningkat dan target cakupan pengobatan pasien TB yang jauh lebih sedikit dari tahun sebelumnya membuat harapan dan

cita-cita untuk mengakhiri TB di dunia pada tahun 2035 kembali terancam. (World Health Organization, 2021)

Permasalahan dalam pengendalian TB di dunia kesehatan juga diperberat dengan adanya pasien TB yang resisten terhadap terapi obat anti tuberkulosis (OAT) lini pertama yang diberikan atau yang disebut kasus Tuberkulosis Resistensi Obat (TB-RO). Di tahun 2020, didapatkan kasus TB-RO sebanyak 157.903 kasus, sedangkan pada tahun 2019 didapatkan 201.997 kasus. Penurunan jumlah kasus ini berbanding lurus dengan penurunan jumlah kasus TB yang terdiagnosis selama pandemi (World Health Organization, 2021).

Di Indonesia, estimasi jumlah insiden kasus TB-RO adalah sebesar 24.000, namun hanya 11.500 kasus yang dilaporkan, serta dari 11.500 pasien hanya 48% yang memulai pengobatan lini kedua. Cakupan pengobatan TB-RO secara global yang ditargetkan untuk 1.5 juta pasien pada tahun 2018-2022, hanya dapat tercapai 32% di 2020. Pasien TB-RO per tahunnya yang terdaftar untuk perawatan hanya berkisar 1/3 dari jumlah kasus yang berkembang. Hal ini menggambarkan bahwa kasus TB-RO di dunia maupun di Indonesia ini pun masih tidak terkendali (Anisah, Wulan, et al., 2021; World Health Organization, 2021).

TB-RO menjadi beban yang berat bagi sistem perawatan kesehatan karena merupakan penyulit dalam upaya penyembuhan sehingga menghambat program pengendalian TB serta membutuhkan biaya perawatan yang bernilai lebih besar daripada TB yang mempan terhadap pengobatan. TB-RO dikaitkan dengan angka kegagalan terapi dan tingkat kematian kasus yang lebih tinggi dibandingkan TB pada umumnya. (Harahap et al., 2020; Janan, 2019; Pradipta et al., 2018).

Sudah banyak penelitian yang membahas mengenai faktor risiko terjadinya TB-RO. Mengidentifikasi faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan TB-RO memiliki manfaat penting untuk membantu memandu pengobatan, menyusun strategi *follow-up* pada populasi yang berisiko dan utamanya memodifikasi faktor-faktor risiko tersebut untuk mencegah perkembangan TB-RO.

Sayangnya, berdasarkan beberapa studi pada TB-RO, ditemukan inkonsistensi terkait faktor-faktor yang memengaruhi kejadian TB-RO di tiap regio berbeda, hal ini dipengaruhi oleh letak geografis dari tiap lokasi penelitian yang membedakan latar tempat terjadinya penyakit sehingga riwayat alamiah penyakit dan faktor risiko pun bervariasi. Oleh karena itu, identifikasi faktor risiko harus dilakukan secara regional agar dapat mengembangkan strategi paling efektif dalam upaya mengontrol TB-RO. (Harahap et al., 2020)

Berdasarkan alasan-alasan diatas, peneliti ingin mengetahui faktor-faktor yang memengaruhi terjadinya Tuberkulosis Resisten Obat di Rumah Sakit Labuang Baji Makassar yang mana merupakan salah satu Rumah Sakit tempat peneliti bermukim dan merupakan Rumah Sakit Rujukan untuk pemeriksaan TB-RO khususnya TB-MDR di Sulawesi Selatan.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diungkapkan di atas, dapat dirumuskan suatu pertanyaan penelitian, yaitu :

Apa saja faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian Tuberkulosis Resisten Obat di Rumah Sakit Labuang Baji Makassar tahun 2021?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian Tuberkulosis Resisten Obat di Rumah Sakit Labuang Baji Makassar Periode Januari 2021 - Desember 2021

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

Berdasarkan uraian rumusan masalah, penelitian ini bertujuan :

1. Mengetahui proporsi pasien TB-RO di RS Labuang Baji Makassar Periode Januari 2021 – Desember 2021
2. Mengetahui hubungan umur dengan TB-RO di RS Labuang Baji Makassar Periode Januari 2021 – Desember 2021
3. Mengetahui hubungan jenis kelamin dengan TB-RO di RS Labuang Baji Makassar Periode Januari 2021 – Desember 2021
4. Mengetahui hubungan riwayat pengobatan TB sebelumnya dengan TB-RO di RS Labuang Baji Makassar Periode Januari 2021 – Desember 2021
5. Mengetahui hubungan status gizi dengan TB-RO di RS Labuang Baji Makassar Periode Januari 2021 – Desember 2021
6. Mengetahui hubungan penyakit penyerta dengan TB-RO di RS Labuang Baji Makassar Periode Januari 2021 – Desember 2021
7. Mengetahui hubungan riwayat merokok dengan TB-RO di RS Labuang Baji Makassar Periode Januari 2021 – Desember 2021

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Bagi Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian Tuberkulosis Resisten Obat.

### **1.4.2. Bagi Institusi Pendidikan Kesehatan**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi untuk mengembangkan penelitian kedokteran selanjutnya sehingga semakin banyak penelitian terkait Tuberkulosis Resisten Obat.

### **1.4.3. Bagi Peneliti**

Penelitian ini dapat menjadi penelitian awal untuk melakukan penelitian-penelitian yang lebih komprehensif kedepannya.



## **BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1. Tuberkulosis**

#### **2.1.1. Definisi Tuberkulosis**

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh penyebaran basil *Mycobacterium tuberculosis* melalui udara yang keluar dari saluran pernafasan pasien penderita TB. TB merupakan penyakit multi-sistemik atau penyakit dengan 1000 wajah, karena dapat berimbas pada banyak sistem dan sistem yang paling banyak berefek akibat kuman TB adalah sistem respirasi, sistem gastrointestinal, sistem saraf pusat, sistem musculoskeletal, sistem reproduksi, hati dan kulit. (Adigun & Singh, 2020; Birk et al., 2017).

#### **2.1.2. Epidemiologi Tuberkulosis**

Tuberkulosis (TB) masih menjadi ancaman besar bagi dunia kesehatan. Diperkirakan sekitar sepertiga dari populasi dunia saat ini terinfeksi TB laten dan 1.5 juta orang meninggal karena TB setiap tahun. Secara global, diperkirakan 10 juta orang menderita TB pada tahun 2019, angka tersebut menurun dengan sangat lambat dalam beberapa tahun terakhir. Asia Tenggara (44%) merupakan wilayah dengan prevalensi TB terbanyak di dunia. Dan ironisnya delapan negara yang menyumbang dua pertiga dari total penderita TB di dunia, salah satunya adalah Indonesia yang berada pada peringkat kedua dengan prevalensi 8%, peringkat pertama ada India dengan prevalensi 26% (World Health Organization, 2020).

#### **2.1.3. Faktor Risiko Infeksi Tuberkulosis**

Semua orang bisa terkena TB, namun beberapa orang memiliki faktor-faktor risiko yang menyebabkan mereka mempunyai kesempatan terkena TB lebih

besar dari orang lain. Berikut adalah faktor-faktor risiko infeksi tuberkulosis berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kartasasmita tahun 2016,

#### **2.1.3.1. Riwayat Kontak TB**

Didefinisikan sebagai adanya keluarga dalam satu hunian yang memiliki gejala TB dan telah diketahui secara mikrobiologis terinfeksi *M.tuberculosis* dan atau sedang menjalani terapi anti-TB. Kontak dengan pasien penderita TB merupakan salah satu risiko utama terkena TB, karena memudahkan terjadinya penularan kuman. Semakin erat kontak, maka semakin besar risiko turut terinfeksi TB (Sejati & Sofiana, 2015).

#### **2.1.3.2. Daerah Endemis**

Daerah endemis ditetapkan berdasarkan insiden tuberkulosis setiap tahunnya di negara tersebut. Riwayat bepergian ke daerah endemis TB, atau riwayat menetap di daerah endemis TB, merupakan salah satu faktor risiko terinfeksi TB, karena jumlah kuman yang lebih banyak di daerah endemis memudahkan dan meningkatkan terjadinya penularan kuman TB ke *host*. Termasuk wilayah endemis dengan insidennya sebanyak 40-100/100.000 kasus per tahun di wilayah Asia Tenggara adalah Sri Lanka dan Maldives. Insiden tahunan sebanyak >100/100.000 di wilayah Asia Tenggara termasuk diantaranya adalah Bangladesh, Bhutan, Korea, India, Indonesia, Indonesia, Myanmar, Nepal, Thailand dan Timor-Leste (Tb & Kardinal, 2012).

### **2.1.3.3. Kemiskinan**

TB merupakan salah satu penyakit yang paling banyak ditemukan pada kelompok sosial ekonomi menengah ke bawah. Kemiskinan berkaitan dengan tidak terjaminnya kebutuhan dasar manusia, yaitu papan, pangan dan sandang. Tidak terpenuhinya kebutuhan dasar ini menyebabkan terancamnya status gizi, ditambah lagi dengan lingkungan yang tidak bersih menjadi media bakteri dan virus untuk bersarang sehingga mudah menyerang sistem imunitas tubuh (Sejati & Sofiana, 2015; Sidhi, 2010).

### **2.1.3.4. Daerah tempat penampungan umum**

Tempat penampungan umum seperti panti asuhan, penjara, atau panti perawatan lain juga merupakan salah satu faktor risiko dari Tuberkulosis. Hal ini berkaitan dengan kontak erat banyak orang dengan latar belakang yang berbeda-beda dalam satu ruangan yang sama sehingga terjadi kontak antara semuanya sehingga apabila didalamnya ada satu yang terinfeksi TB maka akan mudah terjadi penularan melalui udara, alat makan, atau alat yang digunakan bersama lainnya (Kartasasmita, 2016).

### **2.1.4. Faktor Risiko Sakit Tuberkulosis**

Tidak semua orang yang terinfeksi TB akan berlanjut menjadi sakit TB. Dikatakan sakit TB apabila sudah ada gejala klinis yang muncul pada pasien tersebut. Beberapa orang yang terinfeksi TB, mempunyai imunitas yang kuat sehingga membuat kuman TB berada pada periode laten, beberapa yang lain dengan berbagai macam faktor akan berlanjut ke sakit TB (Kartasasmita, 2016).

#### **2.1.4.1. Usia**

Usia merupakan salah satu faktor yang memengaruhi maturitas imunitas seluler, anak usia <5 tahun yang terinfeksi TB akan lebih mudah untuk menjadi sakit TB karena imunitas selulernya belum matang. Oleh karena itu, semakin meningkat usia, semakin rendah juga kemungkinan infeksi TB nya berubah menjadi sakit TB, karena maturitas dari imunitas selulernya . Pada bayi yang terinfeksi TB, 43% diantaranya akan menjadi sakit TB, pada usia 1-5 tahun risiko menjadi sakit sebesar 24%, usia remaja 15% dan dewasa 5-10% (Kartasasmita, 2016).

#### **2.1.4.2. Infeksi Baru**

Sakit TB menjadi lebih meningkat probabilitasnya apabila terdapat infeksi baru dari TB, atau re-infeksi TB, yang mana pada awalnya hasil tuberkulin tes negatif, namun setelah ada reinfeksi terjadi konversi uji tuberkulin dari negatif menjadi positif dalam satu tahun terakhir (Kartasasmita, 2016).

#### **2.1.4.3. Malnutrisi dan Imunokompromais**

Malnutrisi dan imunokompromais merupakan faktor yang berkaitan dengan imunitas pasien. Malnutrisi dikaitkan dengan ketidakmampuan tubuh dalam membentuk sel imun yang berasal dari protein, kemudian imunokompromais seperti namanya yaitu kelemahan sistem imun, baik akibat penyakit seperti infeksi HIV, keganasan, trasnplantasi organ, diabetes melitus, gagal ginjal, atau konsumsi obat immunosupresan (penekan sistem imun) akan mengakibatkan tidak mempunya sistem imun melawan pathogen dari luar (Kartasasmita, 2016).

### 2.1.5. Patogenesis Tuberkulosis

Terdapat 5 macam jenis bakteri yang berkaitan erat dengan infeksi TB, yaitu : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* dan *Mycobacterium canettii*. Tuberkulosis menular dari manusia ke manusia lain melalui *droplet* yang keluar bersama batuk, bersin, bicara, atau prosedur pemeriksaan yang menghasilkan aerosol oleh pasien yang terinfeksi TB. *Droplet* nukleus yang terinhalasi akan masuk menuju area trakea-bronkial dan dideposit di dalam alveolus yang beberapa saat kemudian akan dicerna oleh makrofag sebagai sebuah respon imun nonspesifik. Apabila kemampuan bakterisidal makrofag alveolus tidak berhasil mencerna bakteri, maka bakteri akan bermultiplikasi dan tumbuh membelah setiap 23-32 jam sekali di dalam makrofag. Bakteri kemudian akan menghancurkan makrofag dan mengeluarkan tuberkel basili dan kemokin. Makrofag dan monosit lain disekitarnya akan bereaksi terhadap kemokin yang dihasilkan lalu bermigrasi menuju fokus infeksi dan memproduksi respon imun pada daerah tersebut sehingga terjadi inflamasi, area ini disebut sebagai *Ghon focus*. Dalam 2-12 minggu, jumlah bakteri mencapai  $10^3$ - $10^4$  dan cukup untuk memicu respon imun seluler yang dideteksi pada uji tuberkulin *skin test*. Sebelum imunitas seluler berkembang, tuberkel basili akan menyebar melalui sistem limfatik, menuju limfe nodus hilus dan membentuk kompleks Ghon primer, yang mana respon inflamasinya akan menghasilkan gambaran tipikal nekrosis kaseosa (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

### 2.1.6. Diagnosis Tuberkulosis

Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana Tuberkulosis yang disusun oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2020, disebut terduga (*presumptive*) pasien TB apabila seseorang mempunyai keluhan atau gejala klinis yang mendukung TB, antara lain :

- Batuk  $\geq$  2 minggu
- Batuk berdahak (dengan atau tanpa bercampur darah)
- Dapat disertai nyeri dada
- Sesak napas

Dengan gejala lain meliputi :

- Malaise
- Penurunan berat badan
- Menurunnya nafsu makan
- Menggigil
- Demam
- Berkeringat di malam hari

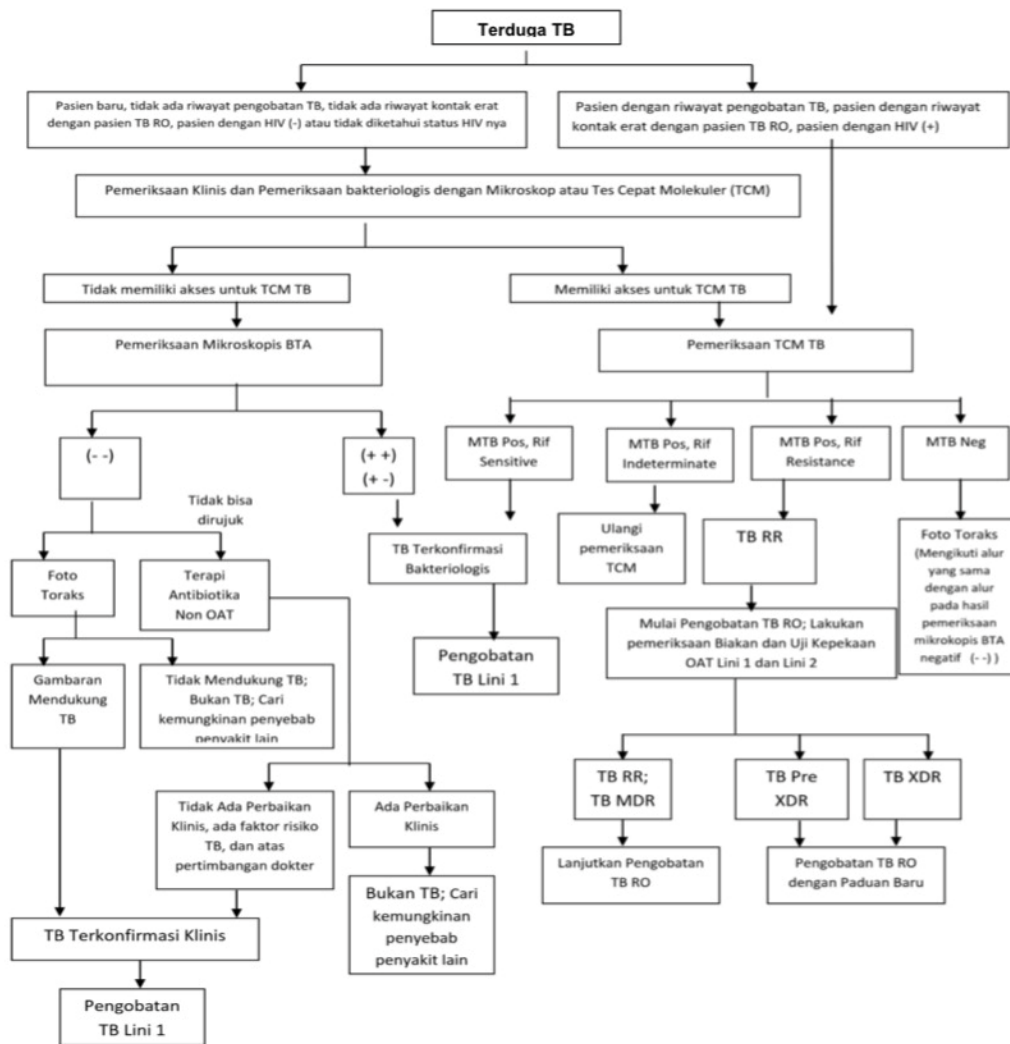
Pasien dengan gejala klinis diatas atau pasien terduga TB harus mengikuti pemeriksaan bakteriologis untuk mengonfirmasi penyakit TB. Pemeriksaan bakteriologis dalam hal ini adalah pemeriksaan apusan dari sediaan biologis (dahak atau spesimen lain), pemeriksaan biakan dan identifikasi *M.tuberculosis* atau metode diagnostik cepat yang telah direkomendasikan WHO.



Pasien TB yang terkonfirmasi secara bakteriologis adalah pasien TB yang terbukti positif saat uji bakteriologi terhadap sputum, cairan tubuh dan jaringan pasien melalui pemeriksaan mikroskopis langsung, Tes Cepat Molekuler TB (TCM TB) atau biakan. WHO merekomendasikan pemeriksaan biakan dan uji kepekaan minimal terhadap rifampicin dan isoniazid pada kelompok pasien dengan riwayat pengobatan TB sebelumnya, pasien HIV dengan diagnosis TB aktif, pasien TB aktif yang terpajan pasien TB-RO, pasien baru di daerah dengan kasus TB-RO primer >3% dan pasien baru dengan riwayat sputum BTA tetap positif pada akhir fase intensif.

Pasien TB terdiagnosis secara klinis adalah pasien TB yang tidak terkonfirmasi secara bakteriologis, tetapi didiagnosis sebagai pasien TB aktif oleh dokter dan diputuskan untuk diberikan pengobatan TB, baik karena hasil pemeriksaan foto toraks mendukung TB, pasien tidak ada perbaikan saat diberi antibiotika non-OAT dan mempunyai faktor risiko TB, hasil laboratorium dan histopatologi mendukung TB ekstraparu, atau memenuhi kriteria TB berdasarkan sistem skoring pada pasien anak.

Berikut adalah alur diagnosis TB berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis



**Gambar 2.1.6** Alur Diagnosis Tuberkulosis

### 2.1.7. Klasifikasi Tuberkulosis

Kasus Tuberkulosis yang telah didiagnosis baik secara bakteriologis maupun klinis, menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis dapat diklasifikasikan berdasarkan :

#### 1) Lokasi Anatomis

- a) TB Paru, kasus TB yang melibatkan parenkim paru atau daerah trakeobronkial. Termasuk didalamnya, TB milier karena terdapat lesi di

paru. Pasien TB dengan lesi di paru dan ekstra paru tetap diklasifikasikan sebagai kasus TB Paru.

- b) TB Ekstra Paru, kasus TB yang melibatkan organ di luar parenkim paru, seperti pleura, kelenjar getah bening, abdomen, saluran genitorurinaria, kulit, sendi dan tulang serta selaput otak.

## 2) Riwayat Pengobatan

- a) Kasus baru, pasien yang belum pernah mendapatkan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) sebelumnya atau pernah mendapatkan OAT dalam kurun waktu kurang dari 1 bulan ( $<28$  dosis bila memakai obat program)
- b) Kasus dengan riwayat pengobatan, pasien yang pernah mendapatkan terapi OAT dalam waktu 1 bulan atau lebih ( $\geq 28$  dosis bila memakai obat program) dengan klasifikasi lebih lanjut :
  - i) Kasus kambuh, pasien yang sebelumnya telah mendapatkan OAT dan dinyatakan sembuh atau telah mendapatkan OAT lengkap pada akhir pengobatan dan saat ini didiagnosis TB episode kembali karena reaktivasi atau episode baru karena reinfeksi
  - ii) Kasus pengobatan setelah gagal, pasien yang sebelumnya telah mendapatkan OAT namun dinyatakan gagal pada akhir pengobatan
  - iii) Kasus *loss to follow-up*, pasien yang sebelumnya telah mendapatkan OAT selama 1 bulan namun tidak meneruskannya selama lebih dari 2 bulan berturut-turut dan dinyatakan *loss to follow-up* pada akhir pengobatan

- iv) Kasus lain-lain, pasien yang sebelumnya telah mendapatkan OAT namun hasil akhir pengobatannya tidak diketahui atau tidak didokumentasikan
- v) Kasus dengan riwayat pengobatan tidak diketahui, pasien yang tidak diketahui riwayat pengobatan sebelumnya sehingga tidak dapat dimasukkan kedalam kategori diatas.

### 3) Hasil Uji Kepekaan

Berdasarkan hasil uji kepekaan, klasifikasi TB terdiri dari; monoresisten, poliresisten, *multidrug resistant*, *extensive drug resistant* dan rifampicin *resistant*. Lebih lanjut akan dibahas di sub-bab berikutnya.

### 4) Status HIV

- a) Kasus TB dengan HIV positif, kasus TB yang terkonfirmasi baik secara bakteriologis maupun klinis yang memiliki hasil tes HIV- positif, baik didapatkan pada saat melakukan penegakan diagnosis TB atau ada bukti bahwa pasien telah terdaftar di register HIV
- b) Kasus TB dengan HIV negatif, kasus TB yang terkonfirmasi baik secara bakteriologis maupun klinis yang memiliki hasil tes HIV- negatif untuk tes HIV yang dilakukan pada saat penegakan diagnosis TB. Bila di kemudian hari, pasien ditemukan positif maka kembali disesuaikan menurut klasifikasinya
- c) Kasus TB dengan status HIV tidak diketahui, kasus TB yang terkonfirmasi baik secara bakteriologis maupun klinis yang tidak memiliki hasil tes HIV dan tidak memiliki bukti dokumentasi yang terdaftar di register HIV. Bila

di kemudian hari, pasien ditemukan positif maka kembali disesuaikan menurut klasifikasinya

#### **2.1.8. Tatalaksana Tuberkulosis**

Pengobatan TB merupakan salah satu upaya paling penting dalam memutus rantai penyebaran TB, pengobatan TB yang adekuat harus memenuhi prinsip :

1. Pengobatan dilakukan mengikuti pedoman OAT yang tepat dan mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah resistensi
2. Diberikan dalam dosis yang tepat
3. Ditelan secara teratur dan diawasi secara langsung oleh pengawas menelan obat (PMO) sampai selesai masa pengobatan
4. Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang terbagi dalam tahap awal dan tahap lanjutan untuk mencegah kekambuhan

Tahap pengobatan TB terdiri dari 2 tahap, yaitu :

1. Tahap awal, pengobatan diberikan setiap hari dengan durasi 2 bulan yang dimaksudkan untuk menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh kuman yang mungkin sudah resisten dari awal sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Jika pasien minum dengan teratur dan tanpa ada penyulit, daya penularan sudah sangat menurun dalam 2 minggu pertama
2. Tahap lanjutan, pengobatan yang diberikan setiap hari selama 4 bulan dengan tujuan membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, khususnya kuman persisten dan mencegah kekambuhan

## **2.2. Tuberkulosis Resisten Obat (TB-RO)**

### **2.2.1 Definisi TB-RO**

Tuberkulosis resisten obat adalah resistensi *M.tuberculosis* terhadap minimal salah satu komponen OAT. Resistensi digambarkan sebagai kemampuan kuman TB untuk menentang agen sekitarnya yang dapat merusak sistem pertumbuhan dan perkembangannya. TB-RO ini dikatakan sebagai fenomena buatan manusia, akibat terapi TB yang diberikan tidak adekuat, sehingga kuman TB yang rentan akan mati namun yang tidak rentan akan tetap hidup dan membentuk populasi yang resisten terhadap OAT dan berlanjut menular dari manusia satu ke manusia yang lain (Lija Oktya Artanti, 2018).

### **2.2.2. Kategori TB-RO**

Terdapat 5 kategori resistansi kuman TB terhadap OAT yang juga merupakan salah satu teknik untuk mengklasifikasi TB berdasarkan hasil uji kepekaan, yaitu :

1. *Monoresistance*, resistan terhadap salah satu OAT, misalnya resisten isoniazid (H)
2. *Polyresistance*, resistan terhadap lebih dari satu OAT, selain kombinasi isoniazid (H) dan rifampicin (R), misalnya resisten isoniazid dan etambutol (HE), rifampicin dan etambutol (RE), isoniazid, etambutol dan streptomisin (HES), atau resisten terhadap rifampicin, etambutol dan streptomisin (RES)
3. *Multi-drug resistance* (MDR), resistan terhadap isoniazid dan rifampicin, dengan atau tanpa resisten terhadap OAT yang lain, seperti HR, HRE dan HRES



4. *Pre-extensive drug resistance* (pre-XDR), TB-MDR disertai resistensi terhadap salah satu obat golongan fluoroquinolon atau salah satu OAT injeksi lini kedua (kanamisin, kapreomisin dan amikasin)
5. *Extensive drug resistance* (XDR), TB-MDR disertai resistensi terhadap salah satu obat golongan fluoroquinolon dan salah satu OAT injeksi lini kedua (kanamisin, kapreomisin dan amikasin)
6. *Rifampicin resistance* (RR), kasus TB yang resisten terhadap rifampicin (monoresistance, polyresistance, TB-MDR, TB-XDR) yang terdeteksi menggunakan metode fenotip atau genotip dengan atau tanpa resisten OAT lainnya (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

### **2.2.3. Faktor risiko TB-RO**

#### **2.2.3.1. Umur**

Umur adalah satuan yang digunakan untuk mengukur lama waktu keberadaan suatu objek. Umur dapat memengaruhi paparan suatu penyakit. Semakin dewasa seseorang maka akan semakin matang dalam tindak pencegahan suatu penyakit. Namun semakin tua seseorang, maka daya tahan tubuh pun akan semakin menurun sehingga lebih rentan ketika terpapar suatu penyakit. Peningkatan umur juga dikaitkan dengan terjadinya penurunan fungsi fisik dan psikologis yang membatasi kemampuan pasien untuk mengakses fasilitas kesehatan dan membutuhkan dukungan sosial untuk datang berobat dan minum obat secara teratur. Penelitian oleh Anisah menemukan bahwa pasien usia > 40 tahun berisiko 1,28 kali lipat terkena TB-RO dibandingkan usia <40 tahun. (Anisah, Wulan, et al., 2021)

### **2.2.3.2. Jenis Kelamin**

Di Indonesia, angka kasus TB pada laki-laki 1,5 kali lipat lebih banyak dibandingkan perempuan dan pada penelitian oleh Anisah et al (2021) juga ditemukan kejadian TB-RO pada laki-laki 1,28 kali lipat lebih banyak dibandingkan perempuan. Hal ini dikaitkan dengan gaya hidup laki-laki pada usia produktif yang cenderung mempunyai beban kerja yang lebih tinggi dan kurang istirahat sehingga mudah luput untuk minum obat dengan teratur. Kemudian kebiasaan merokok dan minum alkohol yang lebih tinggi pada laki-laki serta perbedaan aktivitas keluar rumah dan paparan polusi udara yang memudahkan laki-laki lebih rentan terkena TB-RO (Anisah, Wulan, et al., 2021; Bawonte et al., 2021)

### **2.2.3.3. Riwayat Pengobatan TB**

Salah satu faktor yang paling kuat terhadap kejadian TB-RO adalah riwayat pengobatan menggunakan OAT sebelumnya, ditemukan bahwa responden dengan riwayat pengobatan TB sebelumnya mempunyai resiko 4,2 kali lipat terkena TB-RO dibandingkan pada pasien yang tidak mempunyai riwayat pengobatan sebelumnya. Baik hasil akhir riwayat pengobatan TB-nya selesai dengan baik, atau pengobatannya gagal akibat kesalahan pelayanan kesehatan yang memberikan dosis tidak sesuai atau gagal akibat perilaku pasien yang tidak patuh minum obat. Didapatkan bahwa responden dengan riwayat pengobatan OAT namun dengan dosis yang tidak sesuai mempunyai resiko 5,3 kali lipat terkena TB-RO. Dan responden dengan riwayat pengobatan OAT namun tidak patuh minum obat mempunyai resiko 6,7 kali lipat terkena TB-RO (Janan, 2019)

#### **2.2.3.4. Status Gizi**

Tuberkulosis dikaitkan dengan status gizi yang kurang. Status gizi yang kurang menyebabkan kekebalan tubuh akan menurun sehingga daya tahan tubuh dalam memerangi infeksi termasuk TB juga akan menurun. Selain itu, status gizi yang buruk menyebabkan kuman lebih mudah dan lebih cepat berkembang biak sehingga menghambat penyembuhan TB. Penelitian oleh Aristiana (2018) menunjukkan bahwa pasien TB dengan status gizi kurang atau *underweight* memiliki risiko 3,79 kali lipat lebih besar terkena TB-RO dibanding pasien dengan status gizi normal. (Aristiana & Wartono, 2018; Bawonte et al., 2021)

#### **2.2.3.5. Penyakit Penyerta**

Penelitian oleh Nurdin (2020) mengemukakan bahwa Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu faktor risiko terjadinya TB-RO, pasien TB dengan komorbid DM harus lebih banyak diberikan informasi terkait pentingnya minum OAT dan mengontrol gula darah dengan teratur. Karena kontrol gula darah yang buruk dapat menyebabkan gangguan fungsi fagositosis, kemotaksis, *reactive oxygen species* (ROS) dan sel T *helper*. Hal ini tentu dapat menurunkan fungsi imunitas tubuh sehingga menjadi lebih rentan terkena TB-RO. Sejalan dengan imunitas menurun, HIV-AIDS pun merupakan faktor risiko penting terjadinya TB-RO. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Stosic (2018) juga menemukan bahwa individu dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) memiliki risiko 2,79 sampai 4,51 kali lipat lebih besar untuk mengalami TB-RO (Nurdin, 2020; Stosic et al., 2018)

#### **2.2.3.6. Riwayat Merokok**

Perilaku merokok juga merupakan faktor yang sering diteliti oleh banyak penelitian, didapatkan oleh Maria (2015) bahwa merokok meningkatkan risiko terjadinya TB-RO sebesar 10 kali lipat. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Aristiana (2018) yang menyatakan bahwa merokok memiliki risiko 7,63 kali lipat terkena TB-RO. Merokok dikatakan dapat merusak paru-paru dan menurunkan imun adaptif tubuh terhadap pengobatan. Asap rokok dapat menyebabkan obstruksi saluran napas sehingga meningkatkan tahanan jalan napas dan menghambat kerja makrofag dan alveolus, serta merusak *muccociliary clearance* yang berfungsi sebagai mekanisme pertahanan paru (Aristiana & Wartono, 2018; Maria, 2016; Wahyuni, 2020).

#### **2.2.4. Etiologi TB-RO**

Faktor utama penyebab terjadinya TB-RO adalah ulah manusia baik dari pelayanan kesehatan maupun perilaku pasien itu sendiri yang menyebabkan tatalaksana TB tidak adekuat sehingga menyebabkan mutan resisten. pasien TB yang tidak menyelesaikan pengobatan lengkap, tidak patuh minum obat, rendahnya kualitas penyedia pelayanan kesehatan, pemberian dosis obat yang salah, lamanya waktu untuk mengambil obat, obat tidak selalu tersedia di pelayanan kesehatan dan kualitas obat yang buruk menyebabkan terjadinya resistensi obat yang kemudian ditularkan dari orang ke orang melalui keadaan padat hunian. Selain itu, belum meratanya fasilitas pelayanan kesehatan tuberkulosis di 34 provinsi, belum tersedianya Rumah Sakit rujukan TB-RO dan Rumah Sakit satelit yang melayani kasus TB-RO secara merata, serta belum berjalannya program *Directly Observed*

*Treatment Shortcourse* (DOTS) dengan baik di tiap Rumah Sakit juga menyebabkan kasus TB-MDR terus meningkat. (Wahyuni, 2020)

#### **2.2.5. Diagnosis TB-RO**

Diagnosis TB-RO dilakukan berdasarkan uji kepekaan obat yang bertujuan untuk menentukan ada tidaknya resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT. Uji kepekaan ini harus dilakukan di laboratorium yang telah tersertifikasi oleh laboratorium rujukan nasional TB. Sebelum itu, terdapat beberapa kriteria untuk pasien terduga TB-RO yang nantinya akan dilanjutkan dengan uji kepekaan, yaitu :

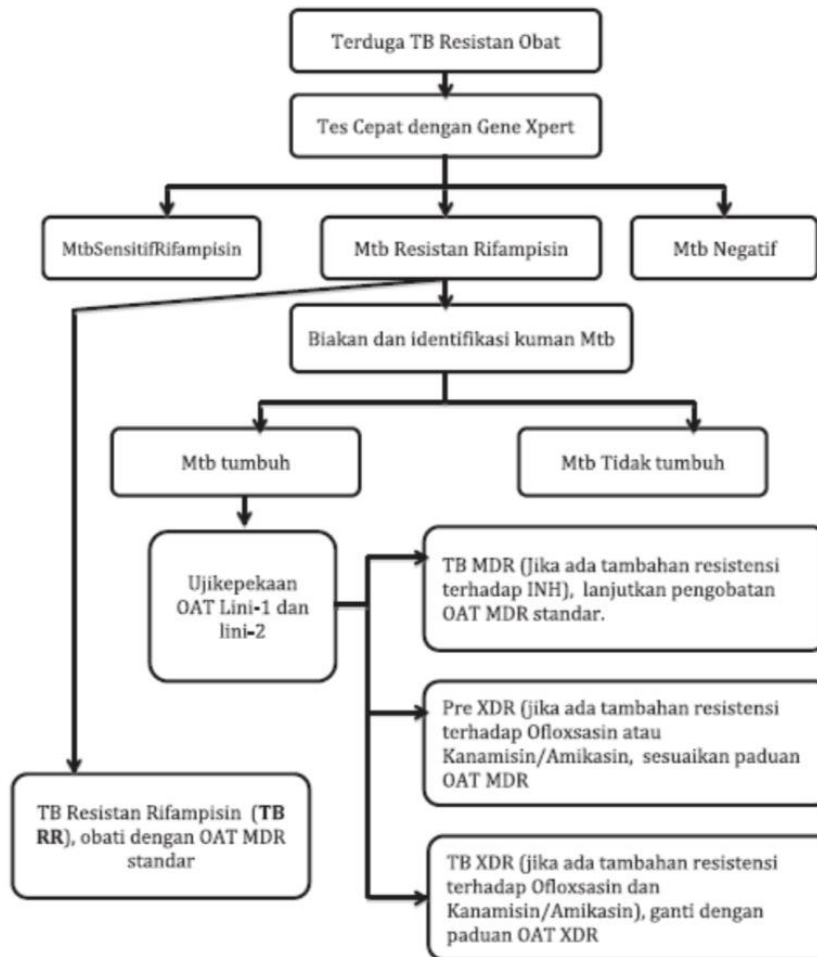
- Pasien TB gagal pengobatan kategori 2
- Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan
- Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua minimal selama 1 bulan
- Pasien TB pengobatan kategori 1 yang gagal
- Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi
- Pasien TB kasus kambuh (relaps), kategori 1 dan kategori 2
- Pasien TB yang kembali setelah loss to follow-up (lalai berobat/default)
- Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB-RO
- Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak respons secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT (bila penegakan diagnosis awal tidak menggunakan TCM).

Pasien yang mempunyai salah satu atau lebih dari kriteria diatas harus segera di rujuk secara sistematis ke fasilitas layanan kesehatan TCM untuk dilakukan

pemeriksaan resistan terhadap rifampicin, apabila ditemukan positif resistan, maka akan dilanjutkan dengan uji kepekaan *M. tuberculosis*. Pemeriksaan laboratorium untuk uji kepekaan *M. tuberculosis* dilakukan dengan metode standar yang tersedia di Indonesia yaitu metode fenotipik dan metode genotipik

1. Metode fenotipik atau yang biasa dikenal dengan metode konvensional adalah metode yang menggunakan media padat (Lowenstein Jensen/LJ) atau media cair (mycobacteria growth indicator tube/MGIT). Berdasarkan program standar TB saat ini, ada 5 jenis obat yang diuji menggunakan paket standar uji kepekaan, yaitu : INH (dosis rendah dan dosis tinggi), ofloksasin/levofloksasin, kanamisin, kapreomisin dan moksifloksasin (dosis rendah dan dosis tinggi).
2. Metode genotipik atau metode tes cepat (*rapid test*) yang saat ini sudah direkomendasikan oleh WHO untuk digunakan sebagai penapisan
  - a. Menggunakan Xpert MTB/RIF atau lebih dikenal dengan tes cepat molekuler (TCM), merupakan tes amplifikasi asam nukleat secara otomatis sebagai sarana deteksi TB dan uji kepekaan untuk rifampicin
  - b. Menggunakan Line Probe Assay (LPA), dikenal sebagai Hain test/Genotype MTBDR plus (LPA lini pertama) untuk mendeteksi resistensi terhadap obat rifampicin dan isoniazid dan MTBDRsl (LPA lini kedua) untuk mendeteksi resistensi terhadap obat golongan florokuinolon dan obat injeksi lini kedua. Saat ini program TB hanya menggunakan LPA lini kedua. Hasil pemeriksaan LPA lini kedua dapat menunjukkan mycobacterium tuberculosis atau

non-tuberculosis mycobacterium, sensitif atau resisten fluorokuinolon atau obat injeksi lini kedua



**Gambar 2.2.5** Alur Diagnosis Tuberkulosis Resistan Obat

Penjelasan Alur Diagnosis :

1. Pasien yang terduga TB-RO mengumpulkan 3 spesimen dahak, 1 spesimen untuk pemeriksaan Tes Cepat Molekuler dengan GeneXpert, 2 spesimen untuk pemeriksaan biakan dan uji kepekaan, serta untuk sediaan apus sputum BTA.
2. Pasien dengan hasil pemeriksaan GeneXpert Mtb negatif, dilakukan pengecekan terhadap kemungkinan lain. Apabila pasien sedang

megonsumsi OAT, maka tetap dilanjutkan sampai pengobatan selesai. Pasien dengan hasil Mtb negatif namun secara klinis terdapat kecurigaan kuat terhadap TB-RO maka dapat dilakukan pemeriksaan GeneXpert sekali lagi dan hasil pemeriksaan terakhir dijadikan sebagai patokan

3. Pasien dengan hasil GeneXpert Mtb sensitif rifampicin, mulai atau dilanjutkan tatalaksana pengobatan TB kategori 1 atau kategori 2 sesuai dengan riwayat pengobatan sebelumnya
4. Pasien dengan hasil GeneXpert Mtb resisten rifampicin, dimulai dengan pengobatan standar TB-MDR. Pasien akan dicatat sebagai kasus TB-RR dan dilanjutkan pemeriksaan biakan dan identifikasi kuman Mtb
5. Jika hasil pemeriksaan biakan teridentifikasi kuman positif Mtb (*M. tuberculosis* tumbuh), dilanjutkan dengan pemeriksaan uji kepekaan lini pertama dan lini kedua sekaligus (bersamaan) atau bertahap. Uji kepekaan tidak bertujuan untuk mengonfirmasi hasil pemeriksaan GeneXpert, tetapi untuk mengetahui pola resistensi TB
6. Pasien dengan hasil uji kepekaan menunjukkan adanya resistensi tambahan terhadap isoniazid (INH), maka dicatat sebagai pasien TB-MDR
7. Pasien dengan hasil uji kepekaan menunjukkan adanya resistensi tambahan terhadap ofloksasin dan kanamisin/amikasin, maka dicatat sebagai pasien TB-XDR dan diganti paduan pengobatannya menjadi paduan pengobatan TB-XDR (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020; Wahyuni, 2020)

#### **2.2.6. Tatalaksana TB-RO**

1. Pengobatan dengan paduan jangka pendek



Paduan pengobatan jangka pendek diberikan kepada pasien dengan diagnosis kasus TB-RR sesuai dengan alur diagnosis diatas, berikut adalah paduan pengobatan jangka pendek :

Nama Obat	Tahap Awal						Tahap Lanjutan				
	1	2	3	4	5	6	5	6	7	8	9
	1	2	3	4			7	8	9	10	11
1. Kanamisin (Km)	√	√	√	√	√*	√*	-	-	-	-	-
2. Etionamid (Eto) / Protionamid (Pto)	√	√	√	√	√*	√*	-	-	-	-	-
3. Isoniazid (H) dosis tinggi (DT)	√	√	√	√	√*	√*	-	-	-	-	-
4. Moxifloxacin (Mfx)	√	√	√	√	√*	√*	√	√	√	√	√
5. Clofazimin (Cfz)	√	√	√	√	√*	√*	√	√	√	√	√
6. Etambutol (E)	√	√	√	√	√*	√*	√	√	√	√	√
7. Pirazinamid (Z)	√	√	√	√	√*	√*	√	√	√	√	√

**Gambar 2.2.6.1** Jenis obat dan durasi pengobatan jangka pendek

\*Pengobatan tahap awal diperpanjang sampai bulan ke-6 apabila belum terjadi konversi BTA pada bulan ke-4

Catatan :

- a. Durasi tahap awal adalah 4-6 bulan, sedangkan durasi tahap lanjutan adalah 5 bulan. Sehingga durasi total adalah 11 bulan
- b. Intoleransi terhadap Pirazinamid (Z) tidak boleh menggunakan paduan pengobatan jangka pendek
- c. Intoleransi atau resistensi terhadap Etambutol (E) tetap diberikan sesuai paduan tanpa Etambutol
- d. Apabila ada efek samping terhadap kanamisin, bisa digantikan dengan kapreomisin, namun perlu berkoordinasi dengan tim logistic karena persediaannya yang terbatas

2. Pengobatan dengan paduan jangka panjang

Paduan pengobatan jangka panjang diberikan kepada pasien yang tidak memenuhi kriteria untuk pengobatan jangka pendek, yaitu :

- TB pre-XDR
- TB-XDR
- MDR dengan intoleransi terhadap salah satu atau lebih OAT lini kedua yang digunakan pada paduan jangka pendek
- Gagal pengobatan jangka pendek
- Kembali setelah putus berobat
- TB-MDR kambuh

KELOMPOK	JENIS OBAT	
A	Levofloxacin atau Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline	Bdq
	Linezolid	Lzd
B	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine atau Terizidone	Cs Trd
C	Ethambutol	E
	Delamanide	Dlm
	Pyrazinamide	Z
	Imipenem-cilastin atau Meropenem	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin atau Streptomycin	Am (S)
	Ethionamide atau Prothionamide	Eto Pto
	p-aminosalicylic acid	PAS

**Gambar 2.2.6.2** Pengelompokan obat untuk kasus TB-RR dan TB-MDR

Rekomendasi untuk paduan individual TB-MDR :

1. Pengobatan dimulai dengan setidaknya lima obat TB yang diperkirakan efektif dan setidaknya terdapat tiga obat untuk sisa perawatan setelah bedaquiline dihentikan

2. Paduan pengobatan terdiri dari tiga obat dalam kelompok A dan dua obat dari kelompok B

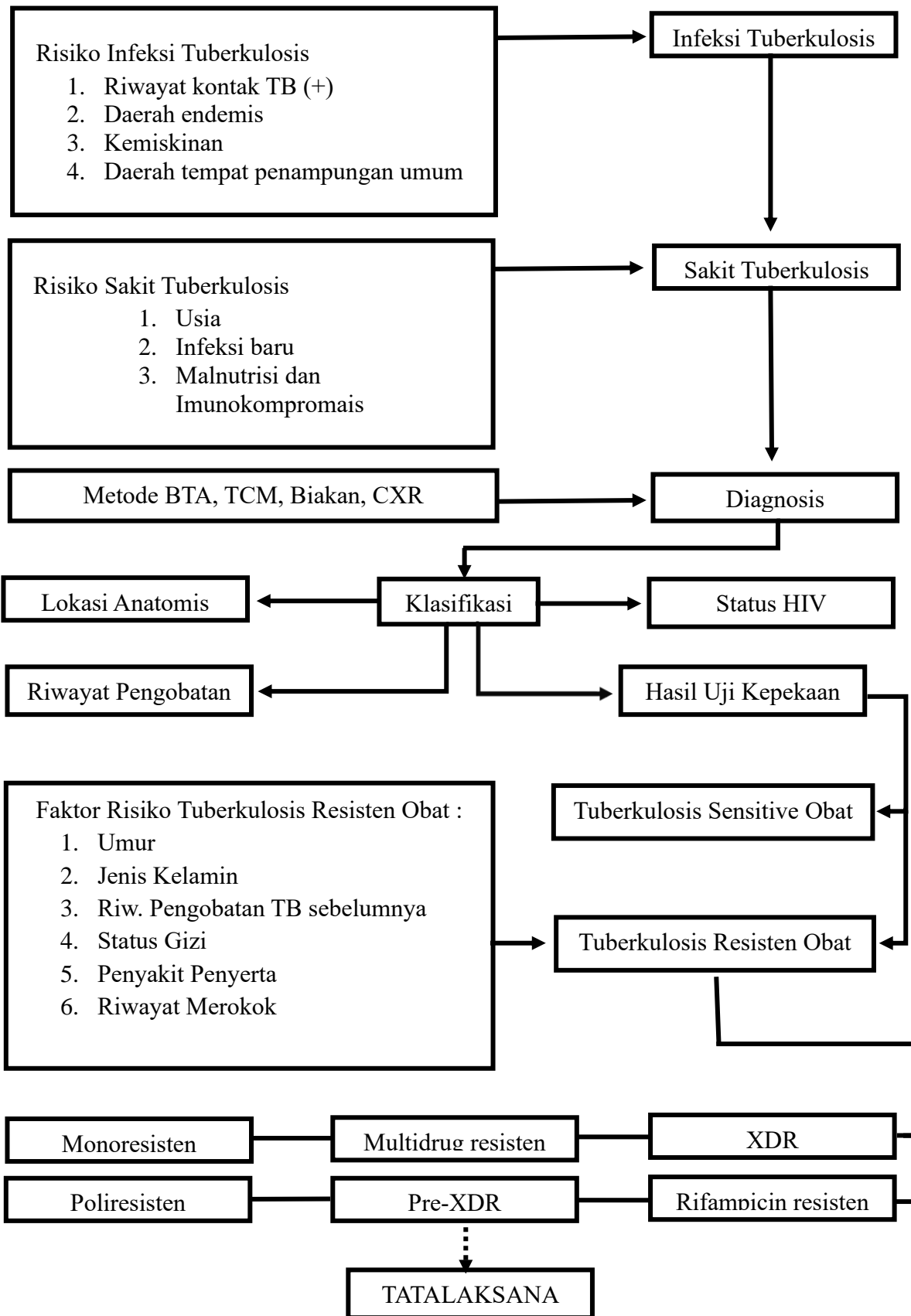
Contoh : 6 Bdq – Lfx – Lnz – Cfz-Cs // 14 Lfx – Lnz – Cfz-Cs

3. Apabila paduan tidak dapat dibentuk dengan obat dari kelompok A dan B saja, obat dari kelompok C dapat ditambahkan untuk melengkapi paduan pengobatan.

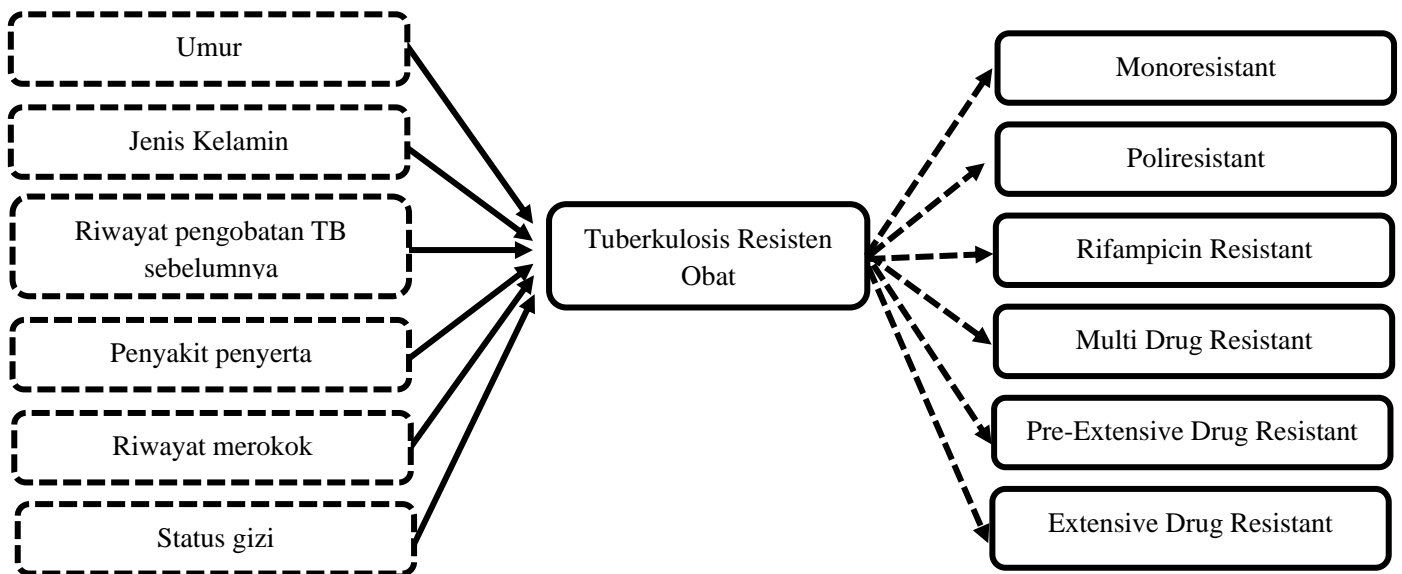
Contoh : 6 Bdq – Lfx – Cfz – Cs - E // 14 Lfx – Cfz – Cs – E

4. Dll.

### 2.3. Kerangka Teori



## 2.4. Kerangka Konsep



### Keterangan

- - - : Variabel Independent

———— : Variabel Dependent

————> : Memengaruhi

- - -> : Meliputi

## 2.5. Hipotesis

Penelitian ini ingin menguji hipotesis bahwa :

1. Terdapat hubungan umur dengan Tuberkulosis Resisten Obat
2. Terdapat hubungan jenis kelamin dengan Tuberkulosis Resisten Obat
3. Terdapat hubungan riwayat pengobatan TB sebelumnya dengan Tuberkulosis Resisten Obat
4. Terdapat hubungan status gizi dengan Tuberkulosis Resisten Obat
5. Terdapat hubungan penyakit penyerta dengan Tuberkulosis Resisten Obat

6. Terdapat hubungan riwayat merokok dengan Tuberkulosis Resisten Obat