

**SKRIPSI**

**2019**

**FAKTOR RESIKO TERJADINYA RESISTENSI OAT TERHADAP PASIEN  
MDR-TB DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR DAN  
BALAI BESAR KESEHATAN PARU MASYARAKAT MAKASSAR PERIODE  
JANUARI- JUNI 2019**



**OLEH:**

**Kurniawan Tri Jaya**

**C111 16 038**

**PEMBIMBING:**

**dr. Jason Sriwijaya, Sp.FK**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2019**



## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis masih dapat bernapas dan diberi kesempatan untuk menyelesaikan proposal penelitian yang berjudul “Studi Deskriptif Faktor Resiko Terjadinya Resistensi OAT Terhadap Pasien MDR-TB di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar Periode Januari- Juni 2019” ini.

Dalam penulisan proposal penelitian ini tentu terdapat banyak kesulitan, namun berkat bimbingan dan bantuan yang tiada henti-hentinya diberikan kepada penulis dari berbagai pihak, akhirnya proposal ini dapat terselesaikan. Oleh sebab itu, kiranya penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa yang memberikan kekuatan kepada penulis.
2. Bapak dan Ibu orang tua penulis, yang selalu memberikan do'anya.
3. dr. Jason Sriwijaya, Sp.FK, selaku pembimbing penulis yang senantiasa memberikan arahan, bimbingan, masukan, dan bantuan kepada penulis.
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta jajarannya.
5. Kepala Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Serta semua pihak yang telah membantu, baik secara langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Menyadari ketidaksempurnaan dan keterbatasan yang ada, penulis mengharapkan kritik dan saran guna perbaikan dan kesempurnaan kedepannya.

Makassar, 16 Januari 2020

Kurniawan Tri Jaya



Kurniawan Tri Jaya (C11116038)

Dr. Jason Sriwijaya, Sp. FK

## **FAKTOR RESIKO TERJADINYA RESISTENSI OAT TERHADAP PASIEN MDR-TB DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR DAN BALAI BESAR KESEHATAN PARU MASYARAKAT MAKASSAR PERIODE JANUARI- JUNI 2019**

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan global, WHO memperkirakan bahwa kejadian TB secara global pada tahun 2017 sebanyak 10,0 juta kasus TB (kisaran sekitar 9,0-11,1 juta kasus), hal ini setara dengan 133 kasus (kisaran, 120–148) per 100.000 penduduk (*World Heath Oganization*, 2018).

**Metode:** Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan kuantitatif. Desain studi yang digunakan pada penelitian ini adalah desain *case-control*. Data yang diambil merupakan data sekunder karna berasal dari rekam medis pasien. Kelompok kasus adalah pasien TB-MDR yang berobat pada periode Januari-Juni 2019, sedangkan kelompok kontrol adalah pasien TB non-MDR yang masih sensitif terhadap obat Rifampisin dan Isoniazid. Analisis yang digunakan dari penelitian ini adalah analisis bivariat dan analisis multivariat. Analisis bivariat bertujuan untuk melihat hubungan kemaknaan antara variabel dependen dan independen. Metode statistik yang digunakan untuk mengetahui makna antara variabel dependen dan independen adalah dengan metode *chi-square*. Uji statistik *chi-square* memiliki syarat nilai *expected* kurang dari 5, maksimal 20% dari jumlah sel. Apabila syarat tidak terpenuhi maka akan digunakan uji non-parametrik *Kolmogrov-Smirnov* (KS) Sementara analisis multivariat digunakan untuk melihat hubungan yang paling berpengaruh antara variabel dependen dan independen. Metode statistika yang digunakan adalah uji regresi logistik.

**Hasil:** Variabel yang bermakna berdasarkan uji multivarit adalah status DM ( $p=0.007$ ; OR 4.108; [95%CI 0.481-35.087]), riwayat pengobatan TB ( $<0.005$ ; 48.201; [3.292-705.754]), tidak patuh minum obat ( $<0.005$ ; 42,9; [0.049-3.776]), konsumsi alkohol (0.156; 5.971; [1.334-304.710]), status gizi kurang (0.014; 20.158; [1.334-304.710]), dan interpretasi radiografi toraks terdapat kavitas ( $<0.005$ ;  $>1000$ ; [ $<0.005$ - ]).



Faktor resiko yang mempengaruhi pasien MDR-TB adalah menderita diabetes mellitus, adanya riwayat pengobatan tb sebelumnya, tidak patuh dalam meminum obat, status gizi kurang, dan adanya kavitas pada hasil foto toraks. Tidak ada hubungan bermakna antara jenis kelamin, umur, konsumsi alkohol, status HIV,

merokok, tingkat pendidikan, dan kontak TB dengan terjadinya resistensi OAT pada pasien MDR-TB.

**Kata Kunci:** MDR-TB, Faktor Resiko.



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

Kurniawan Tri Jaya (C11116038)

Dr. Jason Sriwijaya, Sp. FK

**RISK FACTORS OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS FOR MDR-TB AT WAHIDIN SUDIROSUDO HOSPITAL MAKASSAR AND COMMUNITY CENTER FOR LUNG HEALTH MAKASSAR IN JANUARY - JUNE 2019**

**ABSTRACT**

**Latar Belakang :** Tuberculosis is still a global health problem, WHO estimates that the global TB incidence in 2017 will be 10.0 million TB cases (range of around 9.0-11.1 million cases), this is equivalent to 133 cases (range, 120–148 ) per 100,000 population (*World Health Organization*, 2018).

**Metode** This research was conducted with a quantitative approach. The study design used in this study is a case-control design. The data taken is secondary data because it comes from the patient's medical record. The case group is MDR-TB patients who seek treatment in the January-June 2019 period, while the control group is non-MDR TB patients who are still sensitive to Rifampicin and Isoniazid drugs. The analysis used from this research is bivariate analysis and multivariate analysis. Bivariate analysis aims to see the significance of the relationship between the dependent and independent variables. The statistical method used to find out the meaning between the dependent and independent variables is the chi-square method. Chi-square statistical test has an expected value of less than 5, a maximum of 20% of the cell count. If the requirements are not met then Kolmogrov-Smirnov (KS) non-parametric test will be used while multivariate analysis is used to see the most influential relationship between the dependent and independent variables. The statistical method used is a logistic regression test.

**Hasil:** Significant variables based on multivariate testing were DM status ( $p = 0.007$ ; OR 4.108; [95% CI 0.481-35.087]), history of TB treatment ( $<0.005$ ; 48.201; [3.292-705.754]), non-adherent to taking medication ( $<0.005$ ; 42,9; [0.049-3,776]), alcohol consumption ( $0.156$ ; 5,971; [1,334-304,710]), malnutrition status ( $0.014$ ; 20,158; [1,334-304,710]), and chest radiographic interpretation contained cavities ( $<0.005$ ;  $> 1000$ ;



Risk factors that influence MDR-TB patients are suffering from diabetes history of previous TB treatment, non-compliance with taking anti-

tuberculosis drugs, poor nutritional status, and the presence of cavities in the chest X-ray. There was no significant relationship between sex, age, alcohol consumption, HIV status, smoking, education level, and contact TB with the occurrence of OAT resistance in MDR-TB patients.

**Kata Kunci:** MDR-TB, Risk Factor.



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## DAFTAR ISI

|   |      |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL.....  | i    |
| HALAMAN PENGESAHAN.....   | ii   |
| KATA PENGANTAR.....   | v    |
| ABSTRAK.....  | vi   |
| ABSTRACT.....   | viii |
| DAFTAR ISI.....   | x    |
| DAFTAR GAMBAR.....  | xiv  |
| DAFTAR TABEL.....   | xv   |
| DAFTAR LAMPIRAN.....  | xvi  |
| BAB 1 PENDAHULUAN.....  | 1    |
| 1.1 LATAR BELAKANG.....   | 1    |
| 1.2 RUMUSAN MASALAH.....  | 2    |
| 1.3 TUJUAN PENELITIAN.....  | 2    |
| 1.4 MANFAAT PENELITIAN.....   | 3    |
| 1.4.1 Bagi Peneliti.....  | 3    |
| 1.4.2 Bagi Klinisi.....   | 3    |
| 1.4.3 Bagi Rumah Sakit.....   | 3    |
| 1.5 RUANG LINGKUP.....  | 3    |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....   | 4    |
| 2.1 <i>Multi Drug Resistant Tuberculosis</i> (MDR-TB).....            | 4    |
| 2.1.1 Definisi <i>Multi Drug Resistant Tuberculosis</i> (MDR-TB)..... | 4    |
| 2.1.2 Mekanisme Resistensi Terhadap Obat Anti TB (OAT).....           | 4    |
| Klasifikasi Resistensi Terhadap Obat Anti TB (OAT).....               | 5    |
| Suspek TB Resisten Obat.....  | 6    |
| Diagnosa MDR-TB.....  | 7    |



|  |           |
|--|-----------|
| 2.1.6 Penatalaksanaan Pasien MDR-TB.....                                 | 8         |
| 2.2 Faktor Resiko <i>Multi Drug Resistant Tuberculosis</i> (MDR-TB)..... | 9         |
| 2.2.1 Faktor Pelayanan kesehatan.....                                    | 9         |
| 2.2.2 Faktor Obat.....   | 10        |
| 2.2.3 Faktor Pasien .....  | 10        |
| <b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL.....</b>                                    | <b>13</b> |
| 3.1 KERANGKA TEORI.....  | 13        |
| 3.2 KERANGKA KONSEP.....   | 14        |
| <b>BAB 4 METODE PENELITIAN .....</b>                                     | <b>15</b> |
| 4.1 RUANG LINGKUP PENELITIAN.....  | 15        |
| 4.1.1 Lokasi .....   | 15        |
| 4.1.2 Waktu.....   | 15        |
| 4.2 DESAIN PENELITIAN.....   | 15        |
| 4.3 VARIABEL PENELITIAN .....  | 16        |
| 4.4 DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF.....                      | 16        |
| 4.4.1 Usia .....   | 16        |
| 4.4.2 Jenis Kelamin.....   | 17        |
| 4.4.3 Status HIV.....  | 17        |
| 4.4.4 Riwayat Pengobatan TB .....  | 17        |
| 4.4.5 Kepatuhan Minum Obat.....  | 17        |
| 4.4.6 Status DM .....  | 18        |
| 4.4.7 Konsumsi Rokok.....  | 18        |
| 4.4.8 Konsumsi Alkohol .....   | 18        |
| Status Gizi.....   | 18        |
| Tingkat Pendidikan .....   | 19        |
| Kontak TB.....   | 19        |



|       |                                       |    |
|-------|---------------------------------------|----|
| 4.5   | POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN .....  | 19 |
| 4.5.1 | Populasi .....                        | 19 |
| 4.5.2 | Sampel .....                          | 20 |
| 4.6   | KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI .....   | 20 |
| 4.7   | CARA PENGUMPULAN DATA .....           | 20 |
| 4.8   | ALUR PENELITIAN.....                  | 21 |
| 4.9   | TEKNIK ANALISIS DATA.....             | 22 |
| 4.10  | ETIKA PENELITIAN.....                 | 22 |
| BAB 5 | HASIL PENELITIAN .....                | 23 |
| 5.1   | Analisis Bivariat.....                | 26 |
| 5.2   | Analisis Multivariat .....            | 28 |
| BAB 6 | PEMBAHASAN .....                      | 31 |
| 6.1   | Jenis Kelamin.....                    | 31 |
| 6.2   | Umur .....                            | 33 |
| 6.3   | Status HIV .....                      | 34 |
| 6.4   | Status DM .....                       | 35 |
| 6.5   | Merokok.....                          | 35 |
| 6.6   | Riwayat Pengobatan TB Sebelumnya..... | 36 |
| 6.7   | Kepatuhan Minum Obat.....             | 37 |
| 6.8   | Konsumsi Alkohol .....                | 38 |
| 6.9   | Status Gizi.....                      | 39 |
| 6.10  | Tingkat Pendidikan .....              | 39 |
| 6.11  | Kontak TB.....                        | 40 |
|       | Interpretasi Radiografi .....         | 41 |
|       | SIMPULAN DAN SARAN .....              | 43 |
|       | SIMPULAN .....                        | 43 |



|                      |    |
|----------------------|----|
| 7.2 SARAN .....      | 43 |
| DAFTAR PUSTAKA ..... | 45 |



## DAFTAR GAMBAR

|            |                              |    |
|------------|------------------------------|----|
| Gambar 3.1 | Kerangka Teori .....         | 13 |
| Gambar 3.2 | Kerangka Konsep.....         | 14 |
| Gambar 4.8 | Alur Penelitian .....        | 21 |
| Gambar 5.1 | Alur Subjek Penelitian ..... | 24 |



## DAFTAR TABEL

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| Tabel 5.1 | Karakteristik faktor resiko terjadinya MDR-TB.....                                    | 25 |
| Tabel 5.2 | Faktor yang mempengaruhi terjadinya resistensi OAT pada MDR-TB (analisis bivariat)    | 27 |
| Tabel 5.3 | Faktor yang mempengaruhi terjadinya resistensi OAT pada MDR-TB (analisis multivariat) | 30 |



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Rekomendasi Persetujuan Etik

Lampiran 2 Biodata Penulis



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan global, WHO memperkirakan bahwa kejadian TB secara global pada tahun 2017 sebanyak 10,0 juta kasus TB (kisaran sekitar 9,0-11,1 juta kasus), hal ini setara dengan 133 kasus (kisaran, 120–148) per 100.000 penduduk (*World Health Organization*, 2018). Sekitar 1,3 juta kematian adalah dari orang yang HIV-negatif dan 300.000 kematian adalah orang yang HIV-positif, dengan total 1,6 juta. India, Cina, Indonesia, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh, dan Afrika Selatan bertanggung jawab atas dua pertiga dari mereka yang terserang penyakit ini. Penurunan tercepat dalam populasi pasien TB selama 5 tahun terakhir adalah di Eropa, yang melaporkan penurunan 5% pada pasien baru setiap tahun (Faridgohar, 2019). Setiap tahun sebanyak 1.8 juta terjadi kematian yang disebabkan oleh tuberkulosis, dan penularannya terus berkembang pada kawasan Asia sebagai penyebaran infeksi tertinggi di dunia. Kawasan Asia menyumbang sebanyak 20% kematian yang disebabkan oleh tuberkulosis terutama pada negara berkembang seperti India, Indonesia, dan Cina (*World Health Organization* dalam Putri Pamungkas dkk, 2016).

Diperkirakan 95-98% kematian akibat TB di dunia, terjadi pada negara-negara berkembang. Sekitar 75% pasien TB adalah kelompok usia yang paling produktif secara ekonomis (15-50 tahun). Diperkirakan seorang pasien TB dewasa, akan kehilangan rata-rata waktu kerjanya 3 sampai 4 bulan. Hal tersebut berakibat pada kehilangan pendapatan tahunan rumah tangganya sekitar 20-30% (Kemenkes, 2011). Angka kejadian TB terjadi penurunan yang lambat dari tahun 2000 sampai tahun 2015 dengan rata-rata sekitar 1,5% per tahun (MDG's report, 2018).

Di Indonesia pada tahun 2015 ditemukan jumlah kasus tuberkulosis sebanyak 330.910 kasus, meningkat bila dibandingkan semua kasus tuberkulosis yang ditemukan pada tahun sebesar 324.539 kasus. (Kemenkes RI, 2015).

Indonesia berada pada urutan 9 untuk angka kejadian TB-MDR di bawah India, Asia, Pakistan, Afrika Selatan, Philipina, Ukraina dan Kazakstan. Berdasarkan itu diketahui bahwa MDR di Indonesia cenderung meningkat dari tahun ke



tahun, pada tahun 2008 jumlahnya mencapai 6.427 kasus, dan tahun 2010 mencapai 8900 kasus. (Suryadi dkk, 2018)

Berdasarkan data yang diperoleh dari Bidang Bina P2PL Dinas Kesehatan Kota Makassar prevalensi (seluruh kasus) penyakit TB per 100.000 penduduk selama 3 tahun terakhir juga meningkat yaitu tahun 2015 diperoleh 249/100.000 penduduk meningkat dari tahun 2014 yaitu 247/100.000 penduduk dan tahun 2013 yaitu 243/100.000 penduduk (Dinas Kesehatan Kota Makassar, 2016)

Menurut *World Health Organization* (WHO), 17% dari bakteri sekarang resisten terhadap satu atau lebih obat lini pertama utama. 6% dari kasus TB baru dan 20% dari kasus perawatan ulang adalah *Multi-Drug Resistant TB* (MDR TB). *Multi-Drug Resistant TB* (MDR TB) didefinisikan sebagai resistansi terhadap setidaknya isoniazid dan rifampisin, yaitu dua obat yang paling efektif dalam regimen antituberkulosis. Apabila sudah terjadi TB MDR, maka harus diobati dengan obat lini kedua (*second-line*) yang durasinya lebih lama, lebih bersifat toksik, kurang efektif dan lebih mahal (Phan dkk, 2018). Keterlambatan dalam menegakkan diagnosis suatu kejadian TB-MDR adalah salah satu penyebabnya.

Berdasarkan pemaparan di atas, penulis tertarik untuk melakukan studi deskriptif pasien TB Paru dengan diagnosis MDR-TB (*Multi Drug Resistant Tuberculosis*) di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar Periode Januari- Juni 2019.

## 1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu “Bagaimanakah faktor resiko pasien TB Paru dengan diagnosis MDR-TB (*Multi Drug Resistant Tuberculosis*) di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar Periode Januari- Juni 2019?”

## 1.3. TUJUAN PENELITIAN

Mengetahui faktor resiko terjadinya resistensi OAT terhadap pasien MDR-TB di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar Periode Januari- Juni 2019.



AT PENELITIAN

#### 1.4.1. Bagi peneliti

Sebagai tambahan pengetahuan dan pengalaman bagi peneliti dalam melakukan penelitian kesehatan dan tambahan ilmu mengenai topik yang dibahas yaitu karakteristik pasien TB Paru dengan diagnosis MDR-TB (*Multi Drug Resistant Tuberculosis*) pada pasien di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar Periode Januari- Juni 2019.

#### 1.4.2. Bagi klinisi

Sebagai sumber informasi tentang faktor resiko pasien TB Paru dengan diagnosis MDR-TB (*Multi Drug Resistant Tuberculosis*) pada pasien di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar Periode Januari- Juni 2019.

#### 1.4.3. Bagi rumah sakit

Sebagai data ilmiah sebagai referensi bagi penentu kebijakan rumah sakit untuk meningkatkan kualitas pelayanan yang diberikan petugas kesehatan pada pasien di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar Periode Januari- Juni 2019.

### 1.5 RUANG LINGKUP

Penelitian ini hanya dibatasi pada pasien dengan diagnosis MDR-TB atau XDR-TB di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar Periode Januari- Juni 2019.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. *Multi Drug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

##### 2.1.1. Definisi *Multi Drug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

Resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT adalah keadaan di mana bakteri tersebut sudah tidak dapat lagi dimusnahkan dengan OAT. TB resistan OAT pada dasarnya adalah suatu fenomena buatan manusia, sebagai akibat dari pengobatan pasien TB yang tidak adekuat maupun penularan dari pasien TB resistan OAT. Penatalaksanaan TB resistan OAT lebih rumit dan memerlukan perhatian yang lebih banyak dari pada penatalaksanaan TB yang tidak resistan. Penerapan manajemen terpadu pengendalian TB Resistan Obat menggunakan kerangka kerja yang sama dengan strategi DOTS dengan beberapa penekanan pada setiap komponennya (Kemenkes RI, 2013).

##### 2.1.2. Mekanisme Resistensi Terhadap Obat Anti TB (OAT)

Resistensi terhadap obat anti-TB disebabkan oleh mutasi pada gen target obat, impermeabilitas dinding sel *M. tuberculosis*, dan aktivitas pompa efluks. Kehadiran mutasi dalam gen target antibiotik dianggap sebagai mekanisme resistensi yang paling penting dalam bakteri ini. Mekanisme resistensi lainnya, seperti pompa efluks, bertindak secara sinergis dengan penghalang permeabilitas untuk mengurangi lewatnya antimikroba di luar bakteri membran. Pompa eflux memanfaatkan gradien elektrokimia transmembran proton atau ion natrium untuk mengusir obat dari sel, sehingga menetralkan aktivitas obat. Pompa efluks diklasifikasikan ke dalam enam kategori, yaitu *major facilitator superfamily* (MFS), *ATP-binding cassette* (ABC), *small multidrug resistance* (SMR), *resistance nodulation–* (RND), *multidrug and toxic compound extrusion* (MATE), dan *proteobacterial* *robial compound efflux* (PACE). Pompa efluks MFS, ABC, RND, dan SMR yang ada pada *M. tuberculosis*. Pompa eflux biasanya memberikan tingkat resistensi obat



yang rendah tetapi memainkan peran penting dalam berkembang ke tingkat resistensi yang tinggi pada *M. tuberculosis* (Ghajavand dkk., 2019).

Secara umum, resistansi obat lini pertama dan kedua disumbangkan oleh mutasi pada gen target (KatG, InhA, ahpC, rpoB, embB, pncA, gyrA, gyrB, rrs, rpsL dan gidB) dari sekitar 36-95% isolat klinis *M. tuberculosis*. Namun, 5-64% sisanya dari isolat klinis *M. tuberculosis* tidak terjadi mutasi ini dengan demikian, menandakan kontribusi dari beberapa mekanisme resistensi lainnya. *M. tuberculosis* dapat melawan tindakan antibiotik dengan mekanisme berikut: mutasi pada gen target, modifikasi molekul antibiotik melalui enzim, lebih dari ekspresi pompa penghabisan novel dan perubahan porin di dinding sel, menjebak obat-obatan dan ekspresi berlebihan protein yang terlibat dalam menetralkan efek obat (Sharma, Bisht, & Khan, 2018).

### 2.1.3. Klasifikasi Resistansi Terhadap Obat Anti TB (OAT)

Resistansi kuman *M. tuberculosis* terhadap OAT adalah keadaan dimana bakteri sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan OAT.

Terdapat 5 kategori resistansi terhadap OAT yaitu:

- a. *Monoresistan*: resistan terhadap salah satu OAT, misalnya resistan isoniazid (H)
- b. *Poliresistan*: resistan terhadap lebih dari satu OAT, selain kombinasi isoniazid (H) dan rifampisin (R), misalnya resistan isoniazid dan ethambutol (HE), rifampicin ethambutol (RE), isoniazid ethambutol dan streptomisin (HES), rifampicin ethambutol dan streptomisin (RES)
- c. *Multi Drug Resistan (MDR)*: resistan terhadap isoniazid dan rifampisin, dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain, misalnya resistan HR, HRE, HRES
- d. *Ekstensif Drug Resistan (XDR)*: TB MDR disertai resistansi terhadap salah satu

golongan fluorokuinolon dan salah satu dari OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, amikasin, dan amikasin)



- e. *Pan Drug Resistan* (PDR-TB). Resistansi terhadap semua OAT (lini pertama dan lini kedua) yang sudah dipakai saat ini.

#### 2.1.4. Suspek TB Resistan Obat

Suspek TB Resistan Obat adalah semua orang yang mempunyai gejala TB yang memenuhi satu atau lebih kriteria suspek di bawah ini:

- a. Pasien TB kronik
- b. Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi
- c. Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB Non DOTS
- d. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang gagal
- e. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi setelah pemberian sisipan.
- f. Pasien TB kasus kambuh (relaps), kategori 1 dan kategori 2
- g. Pasien TB yang kembali setelah lalai berobat/default
- h. Suspek TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB MDR
- i. Pasien koinfeksi TB-HIV yang tidak respon terhadap pemberian OAT

Definisi kasus TB tersebut di atas mengacu kepada Buku Pedoman Nasional Pengendalian TB tahun 2011:

- 1) Kasus Kronik Yaitu pasien TB dengan hasil pemeriksaan masih BTA positif setelah selesai pengobatan ulang dengan paduan OAT kategori-2. Hal ini ditunjang dengan rekam medis dan atau riwayat pengobatan TB sebelumnya.
- 2) Kasus Gagal Pengobatan
  - Yaitu pasien baru TB BTA Positif dengan pengobatan kategori I yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan.

Pasien baru TB BTA Negatif, foto toraks mendukung proses spesifik TB dengan pengobatan kategori I, yang hasil pemeriksaan dahaknya menjadi positif pada akhir tahap awal.



- 3) Kasus Kambuh (relaps) Yaitu pasien TB yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, didiagnosis kembali dengan hasil pemeriksaan dahak mikroskopis dan biakan positif.
- 4) Pasien kembali setelah lalai berobat/*default*  
Pasien yang kembali berobat setelah lalai paling sedikit 2 bulan dengan pengobatan kategori-1 atau kategori-2 serta hasil pemeriksaan dahak menunjukkan BTA positif (Kemenkes RI, 2011).

### 2.1.5. Diagnosa MDR-TB

#### 1) Strategi Diagnosis TB MDR

Pemeriksaan laboratorium untuk uji kepekaan *M. tuberculosis* dilakukan dengan metode standar yang tersedia di Indonesia:

- a. Metode konvensional Menggunakan media padat (Lowenstein Jensen/ LJ) atau media cair (MGIT).
- b. Tes Cepat (*Rapid Test*). Menggunakan cara Hain atau Gene Xpert. Pemeriksaan uji kepekaan *M. tuberculosis* yang dilaksanakan adalah pemeriksaan untuk obat lini pertama dan lini kedua.

#### 2. Prosedur Dasar Diagnostik Untuk Suspek TB MDR

- a. Pemeriksaan biakan dan uji kepekaan *M. tuberculosis* untuk OAT lini kedua bersamaan dengan OAT lini pertama. Pemeriksaan ini dilakukan untuk kasus pasien TB kronis dan pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB Non DOTS Suspek TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan kasus TB-XDR konfirmasi.
- b. Pemeriksaan uji kepekaan *M. tuberculosis* untuk OAT lini kedua setelah terbukti menderita TB MDR. Pemeriksaan ini dilakukan untuk kasus pasien TB pengobatan

kategori 2 yang tidak konversi, pasien pengobatan kategori 1 yang gagal, pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi setelah pemberian sisipan, pasien kambuh kategori 1 dan kategori 2, pasien yang berobat kembali setelah lalai



berobat/default, kategori 1 dan kategori 2, suspek TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB MDR, pasien koinfeksi TB-HIV yang tidak respon terhadap pemberian OAT.

c. Pemeriksaan uji kepekaan *M.tuberculosis* untuk OAT lini kedua atas indikasi khusus.

Pemeriksaan ini dilakukan untuk kasus setiap pasien yang hasil biakan tetap positif pada atau setelah bulan ke empat pengobatan menggunakan paduan obat standar yang digunakan pada pengobatan TB MDR dan pasien yang mengalami rekonversi biakan menjadi positif kembali setelah pengobatan TB MDR bulan ke empat. Sambil menunggu hasil uji kepekaan *M.tuberculosis* di laboratorium rujukan TB MDR, maka suspek TB MDR akan tetap meneruskan pengobatan sesuai dengan pedoman penanggulangan TB Nasional di tempat asal rujukan, kecuali pada kasus kronik, pengobatan sementara tidak diberikan. Suspek TB MDR tersebut akan diberikan penyuluhan tentang pengendalian infeksi. Kesalahan laboratorium seperti kesalahan pemberian identifikasi (label) dan kontaminasi silang diantara spesimen dapat mengakibatkan hasil positif palsu atau negatif palsu. Mengacu kepada semua tersebut di atas, hasil pemeriksaan laboratorium harus selalu dikaitkan dengan kondisi klinis pasien; bilamana perlu pemeriksaan laboratorium dapat diulang (Kemenkes RI, 2013).

#### **2.1.6. Penatalaksanaan Pasien MDR-TB**

Penatalaksanaan klinis MDR TB lebih rumit bila dibandingkan dengan TB yang sensitif karena mempergunakan obat anti-TB (OAT) lini I dan lini II. Pada tatalaksana TB yang sensitif hanya menggunakan 4 obat dan membutuhkan waktu 6 bulan, sedangkan pada tatalaksana MDR TB mempergunakan minimal 5 obat dan berlangsung selama 18 sampai 24 bulan. Tatalaksana kasus MDR TB ini sering dihubungkan dengan kejadian

yang mulai dari yang ringan sampai yang berat (Bloss E., 2010).

Cara yang rasional untuk memilih obat anti-TB secara tepat adalah menggunakan obat yang paling kuat efek bakterisidnya dengan toksisitas paling rendah sampai yang



paling lemah dengan toksisitas paling tinggi. Pemilihan obat untuk kasus MDR TB antara lain menggunakan obat lini I jika masih efektif, satu obat injeksi, mempergunakan obat golongan fluoroquinolon, menggunakan obat untuk kelompok 4 (lini II oral) sampai diperoleh empat jenis obat yang efektif, dan obat kelompok 5 untuk memperkuat regimen atau saat sebelum diperoleh empat jenis obat yang efektif dari kelompok sebelumnya (Mondero I, 2010).

Terapi MDRTB menggunakan beberapa jenis obat sehingga menyebabkan beberapa permasalahan dalam hal toleransi terhadap obat-obatan tersebut. Respons masing-masing individu tidak dapat diprediksi, tetapi pengobatan tidak boleh dihentikan hanya karena ketakutan terhadap reaksi yang timbul (Fattiyah I dkk, 2011).

## **2.2.Faktor Resiko *Multi Drug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)**

### **2.2.1. Faktor Pelayanan Kesehatan**

Kurangnya dukungan pendanaan dan fasilitas seperti untuk kultur dan sensitivitas yang tidak tersedia sering menjadi penghambat utama dalam penanganan MDR-TB. Selain itu *guidline* yang telah dikeluarkan oleh WHO seringkali disortir kembali untuk memilih pengobatannya. Beberapa pendekatan program yang dipakai untuk manajemen kegagalan pengobatan pasien dapat gagal di beberapa sisi, hal tersebut dapat dilihat setelah mengikuti pencatatannya (Fauziah & Korib, 2013). Sejumlah ahli telah memaparkan kurangnya komitmen politik, sistem perawatan kesehatan yang tidak memadai, manajemen penyakit yang buruk, kebijakan narkoba yang tidak sehat, dan pengabaian penyakit yang telah dipantau lama telah memberikan kontribusi terhadap peningkatan global TB yang resistan (MDR-TB) (Glasauer et al., 2019).

Dukungan laboratorium yang memadai tidak dimiliki oleh semua fasilitas kesehatan, sehingga apabila dibutuhkan untuk melakukan kultur spesimen ataupun uji sensitivitas terhadap obat maka keputusan terapeutik paling sering dibuat oleh algoritma empiris berdasarkan kesimpulan dari pengobatan sebelumnya (Sharma & Alladi, 2006).



### 2.2.2. Faktor Obat

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan terhadap pasien MDR-TB, penyebab terjadinya pemberian obat yang tidak adekuat adalah tidak efektifnya guideline dengan kasus yang terjadi, kualitas obat yang tidak baik, jumlah ketersediaan obat yang tidak memadai, kondisi penyimpanan obat yang tidak baik, dan pemberian dosis atau kombinasi obat yang tidak tepat (Sharma & Alladi, 2006)

Dalam sebuah penelitian juga didapatkan, penyebab terjadinya hasil pengobatan yang buruk adalah bioavailabilitas dari obat rifampicin menurun pada FDC, sehingga dapat menyebabkan terjadinya MDR-TB, dan XDR-TB (P. Sadaphal dkk, 2019)

### 2.2.3. Faktor Pasien

#### 1. Usia

Dalam beberapa penelitian terdapat hubungan antara usia dengan kasus terjadinya resistensi obat dan secara signifikan ditemukan bahwa usia 40-59 memiliki kasus resistensi obat OAT yang lebih tinggi (Lin dkk., 2019). Dalam penelitian yang lain, didapatkan jumlah insiden MDR-TB yang lebih tinggi pada usia 36-50 tahun (Walker dkk., 2019).

#### 2. Jenis Kelamin

Pada penelitian yang dilakukan di Perancis menunjukkan bahwa laki-laki lebih berisiko 2,8 kali untuk TB-MDR dibandingkan dengan perempuan. Sebenarnya tidak ada hubungan yang jelas antara jenis kelamin dengan TB-MDR, namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa laki-laki secara signifikan lebih berisiko untuk MDR. Hal tersebut diduga karena perempuan dianggap lebih patuh terhadap pengobatan sehingga sedikit yang menerima pengobatan yang inadkuat (Fauziah & Korib, 2013).

#### 3. Status HIV

Pada penelitian yang dilakukan oleh Tembo dan Malangu ditemukan tingginya kasus TB-MDR pada pasien yang menderita HIV yaitu sebanyak 1426 dari 2568 (55.5%) (Tembo, 2019). HIV bukanlah faktor yang berdiri sendiri untuk perannya



terhadap perkembangan TB- MDR. Bagaimanapun juga HIV menunjukkan pengaruh dalam meningkatkan risiko penularan *strain multidrug-resistant* dari MTB (Salih & Merza, 2010).

#### 4. Faktor Lain

Menurut Sharma K dan Mohan penyebab yang paling kuat untuk terjadinya TB-MDR adalah riwayat pengobatan TB, meskipun beberapa penderita TB-MDR tidak memiliki riwayat pengobatan TB (Sharma K dan Mohan, 2006). Ketidapatuhan dalam pengobatan juga menjadi faktor penting dalam berkembangnya resistensi obat (Jain dan Dixit, 2008). Ketidapatuhan terhadap pengobatan yang diresepkan sering diremehkan oleh dokter dan sulit untuk diprediksi. Faktor-faktor tertentu seperti penyakit kejiwaan, alkoholisme, kecanduan narkoba dan tunawisma dapat mempengaruhi kepatuhan terhadap pengobatan (Rumende, 2018). Menurut penelitian case-control yang dilakukan di Madrid, Spanyol menghasilkan hasil yang signifikan pada faktor risiko usia dengan kelompok usia 45-65 tahun (OR 3,24), riwayat pengobatan TB sebelumnya (OR 3,44), infeksi HIV (OR 1,37), diabetes meiltus (OR 1,84) pasien dengan DM sering cenderung lebih mudah untuk terjadi resistensi OAT (Fauziah & Korib, 2013). Studi lainnya yang dilakukan di empat negara di Eropa menunjukkan bahwa beberapa faktor risiko yang berpengaruh yaitu gangguan ketergantungan obat (OR 4,86), faktor pendapatan (OR 2,55), kontak dengan penderita TB (OR 2,01) penderita dengan sputum (+) seringkali menginfeksi anggota keluarganya khususnya anak-anak. Hal tersebut dikarenakan keluarga hidup dalam kontak yang erat (Crofton dkk, 1998), dan faktor pekerjaan (OR 1,69).

Penelitian yang dilakukan di Thailand menunjukkan bahwa konsumsi rokok (OR 2,7) dan alkohol (OR 5,1) juga menjadi faktor risiko dalam perkembangan resistensi OAT. Riwayat konsumsi alkohol memang bukanlah faktor yang mencolok, penderita TB percaya bahwa konsumsi alkohol akan memperparah gejala dari TB (J dkk,2002). Penelitian yang dilakukan di Peru (2011) menunjukkan bahwa



orang yang belum menikah atau single memiliki risiko untuk TB-MDR 3,77 kali dibandingkan dengan yang sudah menikah. Selain itu penelitian yang dilakukan di Litvia menunjukkan bahwa penderita TB dengan  $IMT < 18,5$  memiliki risiko untuk menjadi TB-MDR 2 kali lebih besar dibandingkan dengan yang memiliki  $IMT \geq 18,5$ . Menurut WHO, ada faktor-faktor lainnya yang juga dapat berpengaruh terhadap kejadian TB-MDR yaitu kurangnya informasi, ketiadaan dana, sulitnya transportasi, adanya efek yang merugikan dari OAT, adanya masalah sosial, malabsorpsi, dan pendidikan yang rendah. (WHO, 2008).

